

Ассоциация гена *CYP11B2* с риском развития гипертонической болезни и атеротромботических осложнений

Зеленская Е. М.¹, Кох Н. В.^{1,3}, Киреева В. В.², Апарцин К. А.², Лифшиц Г. И.^{1,3}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Новосибирск; ²Иркутский научный центр СО РАН. Иркутск; ³Новосибирский государственный исследовательский университет. Новосибирск, Россия

Генетические аспекты риска артериальной гипертонии широко обсуждаются в генетике многофакторных заболеваний. Создание алгоритма стратификации риска на основе генетических маркеров дает возможность выделить группы высокого риска гипертонической болезни (ГБ) с целью проведения первичной профилактики. Был опробован один из прототипов таких алгоритмов, включающих 11 генетических маркеров у 30 пациентов с известными клиническими параметрами; 19 из них имели ГБ и 11 были нормотониками. Оценен индивидуальный вклад генотипов по каждому из маркеров и проведено сравнение суммарного риска у пациентов с наличием и отсутствием ГБ. В результате не было выявлено различий индиви-

дуального суммарного риска по 11 маркерам между подгруппами. Был выявлен протективный эффект аллельного варианта C rs1799998 гена *CYP11B2* (OR 0,247; CI=[0,081-0,754], p=0,01).

Ключевые слова: генетический полиморфизм, *CYP11B2*, гипертоническая болезнь, предрасположенность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(3): 63–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>

Поступила 25/05-2016

Принята к публикации 31/05-2016

Association of the gene *CYP11B2* with the risk of essential hypertension and atherothrombotic complications

Zelenskaya E. M.¹, Koch N. V.^{1,3}, Kireeva V. V.², Apartsin K. A.², Lifshitz G. I.^{1,3}

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAS. Novosibirsk; ²Irkutsk City Scientific Center of SD RAS. Irkutsk; ³Novosibirsk State Research University. Novosibirsk, Russia

Genetics of arterial hypertension is broadly discussed as of one of multifactorial diseases. Invention of an algorithm for risk stratification based upon genetic parameters, gives chance to select groups of higher essential hypertension (EH) risk with the aim of primary prevention. One of such prototypes was assessed, that includes 11 genetic markers, in 30 patients with known clinical parameters; 19 of those were with EH and 11 normotonics. Individual impact is assessed of each marker and comparison done for total risk in patients. As a result, there were no differences found in

individual risk for patients with and without EH by 11 markers, between subgroups. There was protective effect found for the allele C rs1799998 of gene *CYP11B2* (OR 0,247; CI=[0,081-0,754], p=0,01).

Key words: genetic polymorphism, *CYP11B2*, essential hypertension, predisposition.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(3): 63–68
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-3-63-68>

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИНЦ СО РАН — Иркутский научный центр Сибирского отделения РАН, ПДФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, СД — сахарный диабет, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, RR — относительный риск, OR — отношение шансов.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всех странах мира, в т.ч. в России. Основными исходами этого заболевания является атеротромбоз — мозговые инсульты, ишемическая болезнь сердца, инфаркты и тромбоэмболии легочной артерии. При АГ особенно возрастает риск атеротромботических осложнений, которые являются основной причиной смертности и инвалидизации населения во всем

мире [1]. АГ в общей популяции составляет ~20%, а среди людей в возрасте >65 лет ≥50% [2].

В настоящее время общепризнано, что АГ является мультифакторным заболеванием. В эпидемиологических исследованиях показаны известные факторы риска (ФР) гипертонической болезни (ГБ): избыточный вес и ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, высокий уровень потребления соли, стресс [3]. Наличие родственников пер-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (923) 256-510-29-03

e-mail: natalikokh@gmail.com

[Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, Кох Н. В.* — н.с., врач генетик, ассистент кафедры клинической биохимии медицинского факультета, Киреева В. В. — к.м.н., с.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий, Апарцин К. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом медико-биологических исследований и технологий, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор медицинского факультета].

вой линии с ГБ также является ФР [4]. Возрастает роль изучения факторов дисфункции эндотелия в механизмах нарушения регуляции артериального давления (АД) [5, 6].

До настоящего времени эссенциальная АГ считается заболеванием с до конца неустановленной этиологией, несмотря на то, что механизмы ее развития активно изучаются на протяжении длительного времени.

Последние десятилетия стали временем бурного внедрения молекулярно-генетических методов исследования в кардиологию. Интенсивно изучаются генетические ФР предрасположенности к многофакторным заболеваниям, в т.ч. к ГБ. Такими ФР являются генетические полиморфизмы — существование нескольких широко распространенных (>1%) вариантов (аллелей) одного и того же гена. Один из вариантов такого генетического полиморфизма может оказывать влияние как на количество экспрессируемого геном белка, если находится в регуляторной части гена, так и на структуру белка и, соответственно, на его функцию, если затрагивает кодирующую последовательность гена. Исходя из патогенеза, можно выделить гены-кандидаты, которые кодируют белки — ферменты, гормоны, рецепторы и др., предположительно влияющие на риск конкретного заболевания [7].

В настоящее время идентифицировано >1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем артериального давления (АД), которые так или иначе, воздействуют через различные патогенетические механизмы [8]. Однако степень и достоверность ассоциаций варьирует; для некоторых локусов данные противоречивы. Перспективным направлением становится применение генетического тестирования для индивидуального подбора антигипертензивной терапии, т.к. существуют генетические маркеры, ассоциированные с эффективностью и безопасностью лечения АГ. Применение генетических тестов целесообразно при нестандартном течении болезни и подозрении на моногенные формы АГ, которые встречаются довольно редко. Полигенный характер наследования ГБ предполагает, что уровень риска заболевания у конкретного пациента определяет суммарный вклад неблагоприятных генетических вариантов. При этом обнаружение какого-либо одного “неблагоприятного” полиморфного варианта, в большинстве случаев не имеет клинического значения, наличие же нескольких таких вариантов, особенно определяющих единое звено метаболизма, могут повышать риск болезни [9].

Регуляция АД происходит с помощью координированной работы нескольких гормонально-ферментативных систем — катехоламиновой, ренин-ангиотензиновой и др. Присутствие патологических аллелей генов, кодирующих ключевые белки этих систем, повышает вероятность декомпенсации

регуляции уровня АД при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды, и увеличивают вероятность возникновения ГБ [10]. Кроме того, определенный генотип может влиять на прогноз реакции на терапию конкретными препаратами.

Ниже представлены основные наиболее изученные генетические варианты, ассоциированные с уровнем АД.

Ген *CYP11B2* кодирует 11/18-β-гидроксилазу — фермент, который участвует в синтезе альдостерона в клетках клубочковой зоны коры надпочечника.

Альдостерон увеличивает число Na^+ -каналов на клеточных мембранах, что ведет к повышению уровня внутриклеточного натрия. Под действием альдостерона увеличивается канальцевая реабсорбция ионов натрия, воды и секреции почками ионов калия, водорода. Таким образом, альдостерон способствует повышению содержания в организме натрия и внеклеточной жидкости. В то же время альдостерон повышает чувствительность гладких мышц сосудов к сосудосуживающим веществам, усиливая тем самым действие ангиотензина-II.

Полиморфная замена в регуляторной зоне -344C>T приводит к увеличению уровня альдостерона за счет повышения экспрессии гена [11]. По литературным данным наличие варианта T несет в себе риск развития АГ. У людей с генотипом -344TT может иметь место высокий уровень альдостерона и более высокое АД при повышенном уровне потребления поваренной соли [12]. Соответственно, лицам, имеющим генотип TT, можно рекомендовать ограничение потребления поваренной соли.

Ген *GNB3* кодирует многофункциональный белок G. Этот белок локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах и вовлечен в процессы передачи сигнала с поверхности клеток, участвует во многих физиологических процессах, восстановления сердечной мышцы и сосудистой стенки. С825T полиморфизм расположен в экзоне 10 гена *GNB3* был описан в 1998г, аллель T был связан с альтернативным сплайсингом и повышением активности G-белка. В нескольких ассоциативных исследованиях, аллель 825T был связан с АГ, ожирением и депрессией. Такую полиморфную замену связывают с развитием АГ в раннем возрасте. Обнаружена ассоциация генотипа TT с более высоким индексом массы тела (ИМТ) у женщин [8].

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) регулирует АД и уровень ангиотензина II в плазме крови, а также баланс электролитов. Показано, что межиндивидуальные различия уровня АПФ зависят от наличия полиморфизма инсерция (I)/делеция (D) Alu повтора длиной 287 bp в 16 интроне гена АПФ (ACE), называемого ACE/ID полиморфизм.

Распространенность варианта DD в европейских популяциях 25-30%. Среднее значение уровня АПФ в плазме у носителей DD в ~2 раза выше, чем у носителей II [13, 14]. Мета-анализ 145 независимых исследований (общий размер выборки составил ~50 тыс человек) показал, что присутствие варианта D ассоциируется с повышением риска развития не только АГ, но и ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Наличие генотипа D/D соответствует повышению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 1,3 раза (в среднем по 30 исследованиям), инфаркта миокарда в 1,5 раза (в среднем по 20 исследованиям), инсульта в 2 раза (5 исследований) и диабетической нефропатии в 1,6 раза (11 исследований). Для гетерозигот (I/D) также был характерен повышенный риск развития этих патологий, но меньший на 50% по сравнению с гомозиготами [14].

Ангиотензин II взаимодействует с двумя различными субтипами клеточных рецепторов. Рецептор первого типа — ATGR1, обуславливает основные негативные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II — вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секрецию альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Описан полиморфный локус rs5186 A>C в некодирующей области гена. Носительство аллеля C — ФР АГ и другой сердечно-сосудистой патологии за счет усиления активности рецептора [15].

Воздействие ангиотензина II на рецептор второго типа — ATGR2, приводит к расширению коронарных микрососудов, а значит к улучшению кровоснабжения миокарда, ингибированию пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможению гипертрофии кардиомиоцитов и вазодилатации. Известен полиморфизм гена рецептора 2 типа rs1403543 A>G. Выявлено, что аллель А ассоциирован с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ у молодых мужчин, а аллель G связан с протективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой патологии [15].

Провели собственное исследование по проверке ассоциаций функциональных полиморфных вариантов генов, продукты которых участвуют в регуляции АД, у сотрудников Иркутского научного центра СО РАН (ИНЦ СО РАН).

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов, находящиеся на медицинском обслуживании в поликлинике Больницы ИНЦ СО РАН и являющиеся сотрудниками Иркутского научного центра. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие при включении в исследование. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ИНЦ СО РАН.

Из амбулаторной карты взята информация о состоянии здоровья пациентов: использованы результаты диспансерных наблюдений и выписки стационарных обследований за последние 5 лет.

Для этого проекта была специально разработана первичная медицинская документация. Анкета пациента включала: паспортную часть, параметрические данные, статус курения, информацию об имеющихся заболеваниях, в т.ч. о наличии АГ. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ (таблица 1).

У всех пациентов дополнительно к стандартным методам обследования, осуществлялся забор 2 мл крови для генетического анализа и в дальнейшем выполнено молекулярно-генетическое исследование по программе “Арте-

Таблица 1

Клинические характеристики групп

	Пациенты, страдающие АГ (АГ+)	Пациенты, не страдающие АГ (АГ-)
Количество пациентов	19	11
Средний возраст, лет	70±4,6	57±12,5
Пол: мужчины, n (%)	16 (84,2%)	7 (63,6%)
женщины, n (%)	3 (15,8%)	4 (36,4%)
ИМТ >25 кг/м ²	17 (89,5%)	8 (72,7%)
Курение, n (%)	3 (15,7%)	1 (9%)
СД 2 типа, n (%)	6 (31,6%)	0 (0%)
ИБС, n (%)	10 (52,6%)	3 (27,3%)
ХБП, n (%)	9 (47,4%)	0 (0%)

Таблица 2

Структуры праймеров и зондов, используемых для генотипирования в режиме реального времени методом конкурирующих TaqMan-зондов

Локус	Праймеры	Зонды
ACE Rs4341 (LD=1 c I/D)	5'-CCCTTACAAGCAGAGGTGA-3'	5'-FAM-AGCTCAAGGCATTCAAACC-BHQ-3'
	5'-ATGCCATAACAGGTCTTCA-3'	5'-R6G-AGCTCAAGCCATTCAAACC-BHQ-3'
ADRB1	5'-GCCTTCAACCCCATCATCTACTG-3'	5'-FAM-AGAGCAGTCCCTGGAAGGC-BHQ-3'
	5'-ACATCGTTCGTCGTCGTCGTC-3'	5'-R6G-AGAGCAGTTCGCTGGAAGGC-BHQ-3'
ADRB2 (Arg16Gly)	5'-AACGACAGCGCCTTCTTG-3'	5'-FAM-TCACGCAGCAAAGGGACG BHQ-3'
	5'-AGGCCAGTGAAGTGATGAAGTAG-3'	5'-R6G-TCACGCAGAAAGGGACG BHQ-3'
ADD1	5'-GTTTCGTCACACCTTAGTCTTCG-3'	5'-FAM-CATTCTGCCATTCTCTCGGA-BHQ-3'
	5'-CTTGCTCCCCACTCAGACAC-3'	5'-R6G-CATTCTGCCCTTCTCTCGGA-BHQ-3'

Таблица 3

Структуры праймеров и температура их отжига, длины амплификационных фрагментов, эндонуклеазы рестрикции и длины получаемых фрагментов, используемые для типирования полиморфных локусов методом ПДРФ-анализа

Локус	Праймеры	Длина амплификационного фрагмента	Т отжига праймеров, °С	Эндонуклеаза рестрикции	Аллели	Длины рестрикционных фрагментов
GNB3	5'-GAGCATCATCTTCGGCATCAGGT-3'	213	64	Bme18I	C	108+80bp
	5'-AGTTCGAAATGGGAGCTGATGG-3'				T	130+80bp
AGT	5'-CTATACCCCTGTGGTCTCCCGC-3'	136	68	BstFNI	T	114+17
	5'-GCTGTCCACACTGGCTCGC-3'				C	96+17+18
ATGR1	5'-CAGCACTTCACTACCAAATGGGC-3'	152	64	HaeIII	A	134+18
	5'-GTCTAATGCAAAATGTGGCCTTG-3'				C	112+22+18
ATGR2	5'-AGCATTCTGCAGCCTGAATTCTG-3'	179	60	EcoRI	A	161+18
	5'-CCTGTAAGAGAAACAGCAGCTAAAGAATT-3'				G	134+27+18
CYP11B2	5'-GTATCGAGATTCCTCACATGG-3'	219	64	HaeIII	T	229+62
	5'-GCTGAGAAAAGGCGTGG-3'				C	158+71+62
NOS3 (e)	5'-GGTTATCAGGCCCTATGGTAGTG-3'	180	64	Kzo91I	4R	255
VNTR	5'-GGAGAAGCCTTCTCTTGGG-3'				5R	282
NOS3 (e) rs1799983	5'-CCTGAGGAGGGCATGAGGCT-3'	180	64	Kzo91I	G	162+18
	5'-GGCACCTCAAGACCAGATC-3'				T	132+30+18

риальная гипертония". Выделяли геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) из венозной крови с помощью фенол-хлороформной экстракции, согласно стандартному протоколу. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в Лаборатории фармакогенетики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск).

Генотипирование методом Real-time PCR с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. Определяли полиморфные варианты генов *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADD1* проводилось методом Real-time полимеразная цепная реакция с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК. Праймеры и зонды представлены в таблице 2.

Генотипирование однонуклеотидных замен методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ)-анализа. Генотипирование однонуклеотидных замен *GNB3*, *AGT*, *ATGR1*, *ATGR2*, *CYP11B2*, *NOS3(e)*, *VNTR*, *NOS3(e)*, *rs1799983*. Данные полиморфные варианты представляют собой нуклеотидные замены, которые могут быть зарегистрированы по появлению или потере сайтов узнавания для ферментов эндонуклеазной рестрикции, что проявляется на электрофореграмме полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (таблица 3).

Статистическая обработка данных. Расчет отношения шансов (OR) проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Для данных, распределенных по нормальному закону, вычисляли средневыворочные характеристики: среднее арифметическое, δ — среднее квадратичное отклонение, m — ошибка среднего. Для данных, распределенных непараметрически, вычисляли M — медиану и 25-й и 75-й квартили [Q25:Q75]. Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера. Для всех статистических расчетов при

p -value $< 0,05$ результат считали статистически значимым. Для каждого полиморфного локуса было исследовано распределение генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга, при оценке использовался критерий Фишера.

Результаты

При анализе 12 генов, кодирующих ключевые белки гормонально-ферментативных систем регуляции АД, были получены следующие результаты. Распределение генотипов соответствовало распределению Харди-Вайнберга для всех полиморфных вариантов, кроме гена *ATGR2*, что, скорее всего, связано с небольшим объемом выборки.

Статистически значимую взаимосвязь с наличием заболевания показал полиморфизм *CYP11B2* (таблица 4), что делает его дальнейшее изучение перспективным. Наличие аллеля С показало протективный эффект в отношении развития АГ с OR 0,247. Однако требуется дальнейшее исследование на большем объеме клинического материала. Исследование других полиморфизмов не обнаружило статистически значимой взаимосвязи с наличием заболевания.

При анализе клинических результатов обнаружены достоверные различия между группами по наличию хронической болезни почек (ХБП) ($\chi^2=7,44$; $p<0,01$), и наличию сахарного диабета (СД) 2 типа ($\chi^2=4,3$; $p<0,05$).

Анализ данных о курении, повышенной массе тела, наличии ИБС не показал значимых различий (таблица 5).

Для оценки суммарного риска развития ГБ на основе результатов генотипирования по перечис-

Таблица 4

Частота генотипов и аллелей исследуемых генов

Ген, локус	АГ+ (n=19)	АГ- (n=11)	OR	χ^2	p
AGT rs699	CC-4(21,05%) CT-11(57,9%) TT-4(21,05%)	CC-3(27,25%) CT-5(45,5%) TT-3(27,25%)	1,000 CI=[0,350-2,858]	0,00	1,00
ACE Alu	DD-1(5,3%) II-7(36,8%) ID-11(57,9%)	DD-2(18,2%) II-4(36,3%) ID-5(45,5%)	0,751 CI=[0,254-2,217]	0,27	0,60
GNB3 rs5443	TT-2(12,5%) CC-4(25%) CT-13(62,5%)	TT-0 CC-3(27,3%) CT-8(72,7%)	1,361 CI=[0,446-4,149]	0,29	0,58
ATGR1 rs5186	AA-12(63,2%) CC-0 AC-7(36,8%)	AA-6(54,5%) CC-0 AC-5(45,5%)	0,768 CI=[0,211-2,792]	0,16	0,74
ADRB1 rs1801253	CC-0 CG-9(47,5) GG-10(62,5)	CC-2(18,2) CG-3(27,3) GG-6(54,5)	1,504 CI=[0,468-4,835]	0,47	0,49
ADRB2 rs1042714	CC-5(29,4) CG-11(64,7) GG-3(5,9)	CC-5(45,4) CG-4(36,4) GG-2(18,2)	1,083 CI=[0,357-3,289]	0,02	0,89
ATGR2 rs1403543	AA-7(36,8) AG-4(21,1) GG-8(42,1)	AA-4(36,4) AG-2(18,2) GG-5(45,4)	1,080 CI=[0,377-3,097]	0,02	0,89
ADD1 rs4961	GG-13(68,4) GT-6(31,6) TT-0	GG-7(63,6) GT-4(36,4) TT-0	0,844 CI=[0,210-3,390]	0,06	1,00
CYP11B2 rs1799998	CC-2 (9,1) CT-12(63,6) TT-5(27,3)	CC-3 (31,6) CT-6(57,9) TT-2(10,5)	0,247 CI=[0,081-0,754]	6,33	0,01
hANP rs5065	TT-12(63,2) TC-7(36,8) CC-0	TT-9(81,8) TC-2(18,2) CC-0	2,258 CI=[0,426-11,983]	0,95	0,46
NOS3 (e) VNTR	5R5R-12(61,1) 5R4R-7(38,9) 4R4R-0	5R5R-10(90,9) 5R4R-1(9,1) 4R4R-0	5,069 CI=[0,579-44,362]	2,55	0,13
NOS3 (e) rs1799983	GG-8(44,45) GT-8(44,45) TT-3(11,1)	GG-7(63,6) GT-4(36,4) TT-0	2,250 CI=[0,622-8,142]	1,57	0,21

Примечание: CI — доверительный интервал, OR — отношение шансов.

сленным выше маркерам был разработан рискометр. В его основе лежит произведение относительных рисков (RR) по генотипам каждого генетического маркера. RR были взяты из мета-анализов или крупных ассоциативных исследованиях, выполненных на европеоидах, с учетом распространенности генотипа. RR в промежутке $0 < RR < 1$ соответствовал протективному эффекту, $RR > 1$ — рисковому. Максимальное значение суммарного риска было 16,4, минимальное — 0,5, при этом значения < 1 считались риском ниже среднепопуляционного, от 1 до 1,4 — среднепопуляционным, $> 1,41$ — выше среднепопуляционного.

По результатам молекулярно-генетического исследования при использовании специально разработанного генетического рискометра, у 10% (n=3) пациентов обнаружили высокий риск возникновения ГБ по исследованным генам, при этом 2 из них не имели клинически выраженную АГ, 90% пациен-

Таблица 5

Оценка клинических параметров

	OR	χ^2	p
ИМТ > 25 кг/м ²	3,188 CI=[0,442-23,011]	1,41	$> 0,05$
Курение	1,875 CI=[0,171 — 20,610]	0,27	$> 0,05$
ИБС	2,963 CI=[0,596 -14,730]	1,82	$> 0,05$
ХБП	2,258 CI=[1,426-3,983]	7,44	$< 0,01$
СД 2 типа	1,504 CI=[1,468-1,835]	4,3	$< 0,05$

Примечание: CI — доверительный интервал.

тов (n=27) имели среднепопуляционный риск (таблица 6).

Полиморфизмы, оказывающие протективное влияние на развитие заболевания, встречались

Таблица 6

Стратификация пациентов по генетическому риску АГ

Риск	АГ+ (n=19)	АГ- (n=11)
Низкий	0	0
Среднепопуляционный	18	9
Высокий	1	2

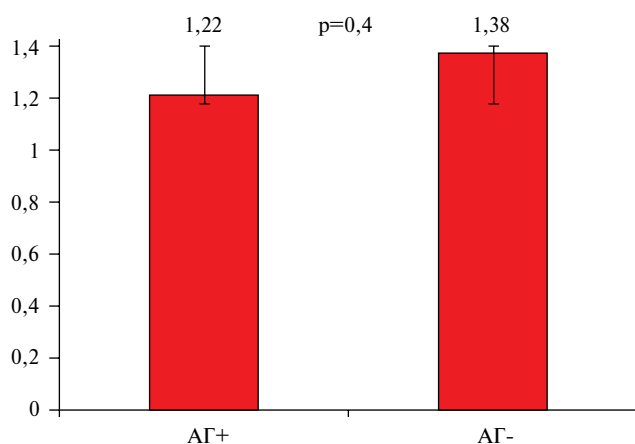


Рис. 1. Сравнение суммарного уровня риска ГБ по исследованным генам между группами пациентов с АГ (АГ+) и без АГ (АГ-).

редко, что соответствует литературным данным [9], поэтому в представленной небольшой выборке ни один из пациентов не имел риска ниже, чем среднепопуляционный.

При анализе риска возникновения АГ, рассчитанного по генетическому профилю пациентов для групп с АГ+ и АГ-, не было обнаружено достоверных различий между ними (рисунок 1). Это может быть

Литература

- Lifshits GI, Daniel ST, Guskova EV, et al. The association of genes encoding proteins of hemostasis, with the parameters of peripheral hemostasis and susceptibility to atherothrombotic events in patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 4:90-6. Russian (Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В. и др. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 4: 90-6).
- Recommendations for the treatment of hypertension. ESH/ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94. Russian (Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 1 (105): 7-94).
- Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens* 2010; 23: 1170-8.
- Nikolaeva AA, Otieva EA, Egorova NA, et al. Cabinet of family counseling in the clinic of the city as a major primary care primary prevention of cardiovascular diseases. *Pediatrics. Journal of Speransky G. N.* 2001; 80(2): 102-4. Russian (Николаева А.А., Отиева Э.А., Егорова Н.А. и др. Кабинет семейного консультирования в крупной поликлинике города как первичное звено первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2001; 80(2): 102-4).
- Kireeva VV, Koh NV, Lifshits GI, et al. Endothelial dysfunction as the cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmacogenetic aspects (review). *Russ J Cardiol* 2014; 10: 64-8. Russian (Киреева В.В., Кох Н.В., Лифшиц Г.И. и др. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал* 2014; 10: 64-8).
- Nikolaev KY, Kurdoedov AY, Lifshits GI, et al. Option of essential hypertension with severe symptoms of autonomic dysfunction. *Hypertension* 2000; 6(1):55-7. Russian (Николаев К.Ю., Курдоедов А.Ю., Лифшиц Г.И., и др. Вариант эссенциальной гипертонии с выраженной симптоматикой вегетативных дисфункций. *Артериальная гипертония* 2000; 6(1): 55-7).
- Innocenti F. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*. Humana Press. 2005: 224.
- International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.
- Koch NV, Lifshits GI. Genetic aspects in the etiology and pharmacotherapy of hypertension. *CDL Manual head* 2015; 5: 13-21. Russian (Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Генетические аспекты в этиологии и фармакотерапии артериальной гипертонии. *Справочник заведующего КДЛ* 2015; 5: 13-21).
- Ji L, Cai X, Zhang L, et al. Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population. *PLoS ONE* 2013; 8(8): e72701.19.
- Jia M, Zhang H, Song X, et al. Association of CYP11B2 polymorphisms with susceptibility to primary aldosteronism: a meta-analysis. *Endocrine J* 2013; 60(7): 861-70.
- Andersen K. Aldosterone synthase inhibition in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(5): 484-8.
- Ma F, Yang Y, Li X, et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013; 8(1): e54685.
- Ned RM, Yesupriya A, Imperatore G, et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens* 2012; 25(2): 209-15.
- Carstens N, van der Merwe L, Revera M, et al. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011; 12(3): 274-80.

связано как с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование, так и с более выраженным влиянием на развитие АГ средовых факторов. Возможна реализация генетической предрасположенности к АГ у пациентов с нормотонией на момент включения в исследование при достижении старшей возрастной группы. В связи с этим дальнейшая проспекция по отношению к нормотензивным пациентам с риском АГ “выше среднепопуляционного” представляется важным моментом.

В продолжение собственных исследований на следующем этапе работы будет проводиться дополнительное кардиологическое дообследование пациентов с выявленными полиморфизмами в генах предрасположенности к патологии сосудистой стенки. Далее будут созданы рекомендации по персонализированной профилактике и лечению заболеваний с учетом особенностей генотипа. Представляется важным в современных условиях комплексное изучение патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ, т.к. использование новых знаний позволит снизить количество сердечно-сосудистых осложнений АГ, таких как острый инфаркт миокарда и мозговой инсульт, нарушения ритма сердца, в частности, фибрилляцию предсердий, сохраняя высокое качество жизни пациентов [4].

Благодарности. Работа выполнена в рамках Госконтракта “Разработка портативного устройства для мультипараметрического контроля функциональных свойств систем свертывания крови человека”, соглашение № 14.607.21.0066, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60714X0025.