

Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории

Татьяна Александровна Мулерова^{1,2*}, Сергей Алексеевич Максимов¹,
Михаил Юрьевич Огарков^{1,2}, Ольга Викторовна Груздева¹,
Анастасия Валериевна Понасенко¹, Владимир Николаевич Максимов³,
Михаил Иванович Воевода³, Егор Сергеевич Филимонов²,
Галина Владимировна Артамонова¹

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
Россия, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

² Новокузнецкий институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии
непрерывного профессионального образования. Россия, 654006, Новокузнецк, пр. Строителей, 5

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального
исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской
академии наук. Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. Изучить сочетанное влияние факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров, кодирующих белки основных компонентов нейрофизиологических систем (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, эндотелиальной дисфункции) на развитие артериальной гипертензии (АГ) у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории. Данный регион среднегорья расположен на юге Западной Сибири. Обследовано 1409 человек (901 человека – представители коренной национальности [шорцы], 508 человек – представители некоренной национальности [90% из них – европеоиды]). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010). Всем респондентам проводилось общеклиническое лабораторно-инструментальное обследование. Полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. В когорте шорцев с АГ ассоциировались факторы сердечно-сосудистого риска: гиперхолестеринемия (отношение шансов [ОШ 1,54], гипербетахолестеринемия [ОШ 1,48], нарушения углеводного обмена [ОШ 1,53], ожирение [ОШ 2,25], включая абдоминальный тип [ОШ 1,53], семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний [ОШ 1,88]) и полиморфизмы rs4340 гена *ACE* (ОШ 4,39), rs5186 гена *AGTR1* (ОШ 10,02); в когорте некоренного этноса – гиперхолестеринемия (ОШ 1,87), гипертриглицеридемия (ОШ 1,87), ожирение (ОШ 2,75), абдоминальное ожирение (ОШ 2,73), семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 2,48), полиморфизм rs5186 гена *AGTR1* (ОШ 26,77). Генотип G/G гена *ADRB1* характеризовался протективным эффектом в отношении АГ у шорцев.

Заключение. Оценка комплексного влияния клинических и генетических факторов на развитие АГ у населения Горной Шории продемонстрировала их сопоставимую значимость среди коренного населения и преимущественную значимость негенетических факторов среди некоренного населения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, этнические когорты, факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов-кандидатов.

Для цитирования: Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Груздева О.В., Понасенко А.В., Максимов В.Н., Воевода М.И., Филимонов Е.С., Артамонова Г.В. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(5):678-686. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686

Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya

Tatyana A. Mulerova^{1,2*}, Sergey A. Maksimov¹, Mikhail Yu. Ogarkov^{1,2}, Olga V. Gruzdeva¹, Anastasia V. Ponasenko¹, Vladimir N. Maksimov³, Mikhail I. Voyevoda³, Egor S. Filimonov², Galina V. Artamonova¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Sosnoviy bulv. 6, Kemerovo, 650002 Russia

² Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education) Stroiteley pr. 5, Novokuznetsk, 654006 Russia

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences). Borisa Bogatkova ul. 175/1, Novosibirsk, 630089 Russia

Aim. To study the combined effect of cardiovascular risk factors and genetic markers that encode the proteins of the main components of neurophysiological systems (renin-angiotensin-aldosterone, sympathetic-adrenal systems, endothelial dysfunction) on the development of arterial hypertension among the indigenous and non-indigenous population of Mountain Shoriya.

Material and methods. We performed a clinical and epidemiological study of the compactly settled population in the remote areas of Mountain Shoriya. This region of middle mountains is situated in the south of Western Siberia. We examined 1409 subjects (901 subjects – the representatives of indigenous nationality [the Shors], 508 subjects – representatives of non-indigenous nationality [90% among them were the representatives of

the European ethnicity]). Hypertension was diagnosed according to the National Guidelines of the Russian Society of Cardiology/the Russian Medical Society on Arterial Hypertension (2010). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental investigation. Polymorphisms of genes *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and *NOS3* (VNTR, 4b/4a) were tested using polymerase chain reaction.

Results. Cardiovascular risk factors associated with hypertension in cohort of Shorians: hypercholesterolemia [Odds Ratio (OR) 1.54, low density lipoproteinemia (OR 1.48), violation of carbohydrate metabolism (OR 1.53), obesity (OR 2.25), including its abdominal type (OR 1.53), the family anamnesis of early cardiovascular diseases (OR 1.88)] and rs4340 polymorphisms of the *ACE* gene (OR 4.39), rs5186 of the *AGTR1* gene (OR 10.02); in the cohort of the non-indigenous ethnos – hypercholesterolemia (OR 1.87), hypertriglyceridemia (OR 1.87), obesity (OR 2.75), abdominal obesity (OR 2.73), family anamnesis of early cardiovascular diseases (OR 2.48), the polymorphism rs5186 of the *AGTR1* gene (OR 26.77). Genotype G/G *ADRB1* gene was characterized by protective effect against hypertension in the Shorians.

Conclusion. Evaluation of the complex influence of clinical and genetic factors on the development of hypertension in the population of Mountain Shoriya showed their comparable importance among the indigenous population and the predominance of non-genetic factors among the non-indigenous population.

Keywords: arterial hypertension, ethnic cohorts, factors of cardiovascular risk, polymorphism of candidate genes.

For citation: Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Y., Gruzdeva O.V., Ponasenko A.V., Maksimov V.N., Voyevoda M.I., Filimonov E.S., Artamonova G.V. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(5):678-686. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mulerova-77@mail.ru

Received / Поступила: 07.03.2018

Accepted / Принята в печать: 09.10.2018

Артериальная гипертензия (АГ) вносит основной вклад в структуру сердечно-сосудистой заболеваемости [1]. На территории России повышенное артериальное давление (АД) наблюдается у 45,4% мужчин и 41,6% женщин [2]. На прогноз пациентов с АГ влияют такие сопутствующие состояния, как нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, включая абдоминальный тип. Синергизм АГ и факторов сердечно-сосудистого риска вследствие взаимного потенцирующего негативного влияния приводит к возрастанию суммарного сердечно-сосудистого риска [1, 2].

Многие ученые признают ведущую роль наследственности, генетической составляющей при развитии АГ [3, 4]. Функциональные регуляторные системы АД, такие как ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатико-адреналовая система (САС), дисфункция эндотелия также генетически детерминированы. В современной медицине проводятся генетические эпидемиологические исследования, которые изучают возможность передачи из поколения в поколение геномных маркеров, а также анализируют различные полиморфизмы и уровень экспрессии генов, ответственных за развитие АГ [4]. Однако результаты многочисленных исследований неоднозначны, а зачастую и противоречивы. Необходимо отметить, что наряду с оценкой патогенетической значимости экспрессии полиморфизмов популяционно-генетические исследования подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности, а также географического района проживания исследуемых пациентов.

Поэтому для оценки прогностической значимости факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров в развитии АГ, а также их совместном воз-

действии наиболее целесообразными представляются исследования по изучению вопросов причинно-следственной связи между ними среди лиц различной этнической принадлежности.

Цель исследования: изучить сочетанное влияние факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров, кодирующих белки основных компонентов нейрофизиологических систем (РААС, САС, эндотелиальной дисфункции) на развитие АГ у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

В период с 2013 по 2017 гг. группой специалистов НИИ КПССЗ (г. Кемерово) и НГИУВ – филиал РМАНПО (г. Новокузнецк) проведено одномоментное обследование компактно проживающего коренного и некоренного населения в районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза, п. Шерегеш). В труднодоступных районах осмотр населения в возрасте от 18 лет и старше проводился методом сплошного обследования на основании поименных списков: в пос. Ортон в исследование включено 210 человек; в пос. Усть-Кабырза – 202 человека. В пос. городского типа Шерегеш включение в исследование проводилось механическим (систематическим) отбором каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности – 489 человек. В качестве группы сравнения обследовано некоренное (пришрое) население в указанных ранее поселках в количестве 508 человек. Исследование было одобрено комитетом по этике НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (г. Кемерово). Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, оценку жалоб, осмотр кардиолога.

Каждая этническая когорта была разделена по полу и по возрасту (18-64 года, 65 лет и старше).

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2010 г. проводили измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) по стандартной методике. Уровни САД ≥ 140 мм рт.ст., и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., либо меньшие уровни на фоне лечения антигипертензивными препаратами принимали за критерии АГ.

В анализ были включены следующие факторы сердечно-сосудистого риска: общий холестерин (ОХС) $> 4,9$ ммоль/л, триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $1,2$ ммоль/л у женщин, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л, нарушенная гликемия натощак – глюкоза плазмы натощак $5,6-6,9$ ммоль/л, нарушения толерантности к глюкозе – глюкоза плазмы натощак $< 7,0$ ммоль/л и через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста – $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,0$ ммоль/л, ожирение при индексе массы тела (индекс Кетле [ИК]) $\geq 30,0$ кг/м², абдоминальное ожирение при окружности талии (ОТ) ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин [5].

Статистическая обработка данных проведена с применением прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) и SNPStats. С помощью критерия Колмогорова-Смирнова осуществлялась проверка нормальности распределения выборки. Анализ связи факторов сердечно-сосудистого риска и количественных показателей АГ (САД, ДАД) осуществлялся с помощью линейного регрессионного анализа, ассоциации с АГ – с помощью логистического регрессионного анализа. В первом случае оценивались В-коэффициенты, во втором – отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Линейный регрессионный анализ отражал изменения САД и ДАД (в мм рт.ст.) при увеличении факторов сердечно-сосудистого риска на 1 ед. (возраст – на 1 год, липидный спектр и глюкоза – на 1 ммоль/л, ИК – на 1 кг/м², ОТ – на 1 см).

Для проведения генетического тестирования утром натощак кровь из кубитальной вены обследуемых собирали в вакуумные пробирки с стандартизованным содержанием антикоагулянта К3ЕDТА (1,2-2,0 мг на 1 мл крови). Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с рестрикционным анализом по описанным методикам [6-8] тестировали полиморфизмы генов *ACE* (I/D, rs 4340), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs 28365031), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a). С помощью ПЦР

в режиме реального времени (РТ-ПЦР) тестировали полиморфизмы генов *AGT* (c.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186). Генотипирование осуществляли с зондами в 96-луночном формате TaqMan по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Для оценки влияния генетического фактора на АГ вычислялись ОШ и 95%ДИ в 5 моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Каждая из этих моделей отражает различные варианты сравнения генотипов: отдельные сравнения гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (кодминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и вариантного гомозиготного с референтным гомозиготным (доминантная), объединенное сравнение гетерозиготного и референтного гомозиготного с вариантным гомозиготным (рецессивная), объединенное сравнение двух гомозиготных генотипов с гетерозиготным (сверхдоминантная) и отдельные сравнения одного и двух вариантных аллелей с референтным (лог-аддитивная).

С помощью статистического метода «деревья классификации» проводилась комплексная оценка факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизмов генов-кандидатов, метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. По правилу отсечения по ошибке классификации производилась остановка ветвления, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 12, величина стандартной ошибки – 1,0. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$. Условную оценку качества построенных моделей проводили по доле правильно предсказанных объектов: 50-60% – неудовлетворительное, 61-70% – среднее, 71-80% – хорошее, 81-90% – очень хорошее, 91-100% – отличное качество.

С помощью метода «деревья классификации» также рассчитаны ранги значимости связи негенетических и генетических маркеров с АГ. Изначально весомость факторов рассчитывалась как величина объясняемой ими дисперсии АГ. С целью относительного сравнения важности маркеров абсолютные показатели, имеющие первостепенную роль, переводились в относительные ранги значимости в условных баллах. То есть, важность по объясняемой дисперсии наиболее весомого маркера принимается за 100 условных баллов (у.б.), значимость остальных маркеров рассчитывается от данного маркера.

Table 1. Characteristics of patients with hypertension among the population of Mountain Shoria by ethnic characteristics
Таблица 1. Характеристика пациентов с АГ среди населения Горной Шории с учетом этнических особенностей

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

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды

Результаты

Доля респондентов с АГ статистически значимо не различалась в обеих этнических когортах, и составила 40,7% у шорцев и 45,3% – у некоренных представителей (p=0,098). Основные показатели, характеризующие когорты пациентов с АГ в обеих этнических группах, представлены в табл. 1. Частоты генотипов изучаемых генов-кандидатов АГ среди коренного и некоренного населения Горной Шории нами были опубликованы ранее [9].

При проведении линейного регрессионного анализа выявлены те факторы сердечно-сосудистого риска, которые оказались связаны с изменениями величин САД и ДАД в зависимости от этнической принадлежности. У шорцев увеличение возраста было ассоциировано с повышениями САД и ДАД на 0,939 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,352 мм рт.ст. (p<0,0001); увеличение ОХС – на 1,305 мм рт.ст. (p=0,039) и 1,425 мм рт.ст. (p=0,0001); ТГ – на 2,403 мм рт.ст. (p=0,0002) и 1,286 мм рт.ст. (p=0,0002), соответственно. Повышение уровня ХС ЛПНП связано с ростом только ДАД на 1,228 мм рт.ст. (p=0,006), а ХС ЛПВП – со снижением САД на 3,293 мм рт.ст. (p=0,040). Кроме этого, увеличение концентрации глюкозы, ИК и ОТ было ассоциировано с повышениями САД и ДАД на 2,217 мм рт.ст. (p=0,0001) и 0,963 мм рт.ст. (p=0,002); на

0,827 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,603 мм рт.ст. (p<0,0001); на 0,369 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,260 мм рт.ст. (p<0,0001), соответственно. В когорте некоренного этноса принадлежность к мужскому полу была связана с повышениями САД на 5,179 мм рт.ст. (p=0,005) и ДАД на 3,559 мм рт.ст. (p=0,002). Увеличение возраста было ассоциировано с ростом соответствующих показателей на 0,633 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,253 мм рт.ст. (p<0,0001); ТГ – на 1,716 мм рт.ст. (p=0,010) и 0,974 мм рт.ст. (p=0,018), соответственно. Повышение величины ОХС связано с ростом только ДАД на 1,197 мм рт.ст. (p=0,006), а глюкозы – только САД на 1,896 мм рт.ст. (p=0,004). Кроме этого, увеличение ИК и ОТ было ассоциировано с повышениями САД и ДАД на 0,820 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,531 мм рт.ст. (p<0,0001); на 0,368 мм рт.ст. (p<0,0001) и 0,236 мм рт.ст. (p<0,0001), соответственно. Связи факторов сердечно-сосудистого риска с АГ в обеих этнических группах представлены на рис. 1.

Для установления ассоциаций генов-кандидатов, кодирующих компоненты РААС, САС и эндотелиальной дисфункции с АГ, проведен многофакторный анализ с введением поправок на пол, возраст и негенетические факторы сердечно-сосудистого риска (курение, нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение, включая абдоминальное).

Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers in Hypertension
Факторы сердечно-сосудистого риска и генетические маркеры при АГ

Parameter / Параметр	The indigenous population Коренное население		The non-indigenous population Некоренное население	
	1,0	HR (95% CI) ОШ (95% ДИ)	1,0	HR (95% CI) ОШ (95% ДИ)
Smoking / Курение		0.96 (0.67-1.38)		0.46 (0.26-1.04)
Hypercholesterolemia / Гиперхолестеринемия		1.54 (1.05-2.26)		1.87 (1.07-3.27)
↓ HDL cholesterol / ХС ЛПВП		1.39 (0.89-2.18)		1.42 (0.83-2.42)
↑ LDL cholesterol / ХС ЛПНП		1.48 (1.48-2.19)		1.13 (0.64-2.00)
↑ Triglycerides / Триглицериды		1.37 (0.93-2.01)		1.87 (1.17-3.00)
Dyslipidemia / Дислипидемия		1.62 (1.05-2.48)		3.87 (1.67-8.96)
Fasting glycemia / Гликемия натощак		0.67 (0.39-1.14)		0.73 (0.39-1.39)
Glucose intolerance / Нарушение толерантности к глюкозе		2.60 (0.98-6.88)		1.51 (0.50-4.54)
Glucose metabolism disorder / Нарушение углеводного обмена		1.53 (1.01-2.30)		1.45 (0.85-2.48)
Obesity / Ожирение		2.25 (1.49-3.39)		2.75 (1.75-4.33)
Abdominal obesity / Абдоминальное ожирение		1.53 (1.06-2.22)		2.73 (1.71-4.36)
Family history / Отягощенная наследственность		1.88 (1.34-2.65)		2.48 (1.58-3.90)

Figure 1. Associations of cardiovascular risk factors with hypertension in both ethnic cohorts (logistic regression analysis, adjusted for gender and age)

LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol, HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol

Рисунок 1. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с АГ в обеих этнических когортах (логистический регрессионный анализ, поправка на пол и возраст)

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

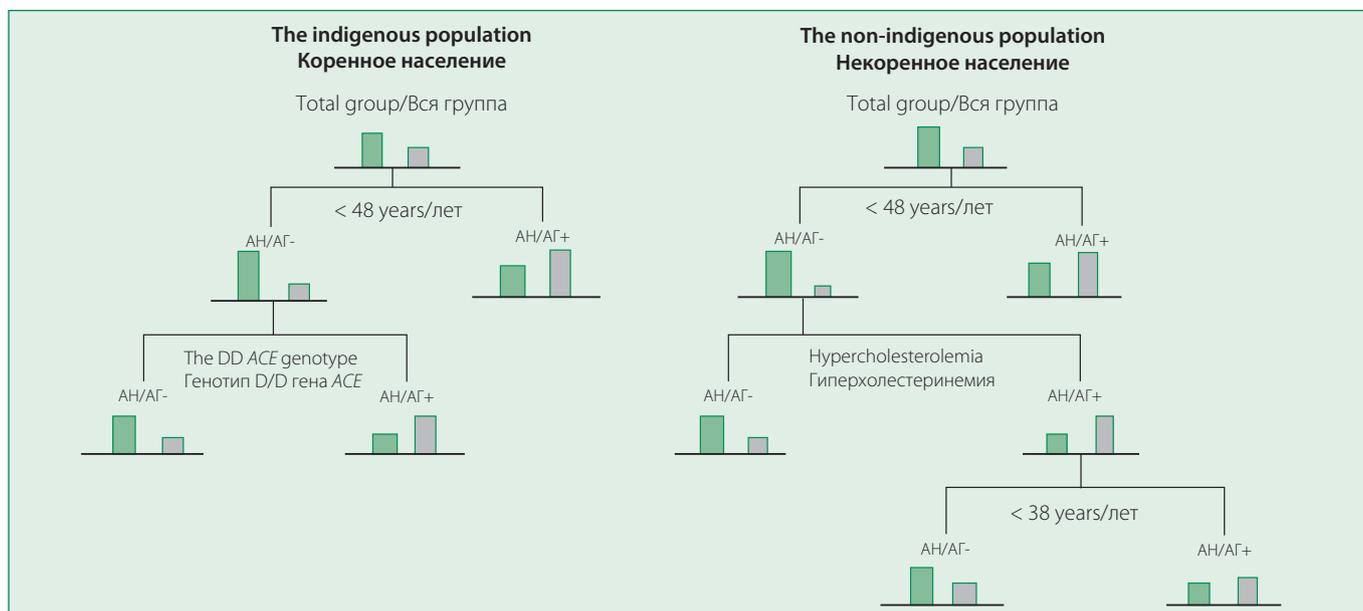


Figure 2. A model of hypertension relations with non-genetic risk factors and genetic markers in Shor cohorts and non-indigenous ethnic groups (classification trees)

АН – arterial hypertension

Рисунок 2. Модель связей АГ с негенетическими факторами риска и генетическими маркерами в когортах шорцев и представителей некоренного этноса (деревья классификации)

АГ – артериальная гипертензия

Независимо от перечисленных факторов риска минорный генотип D/D гена ACE ассоциировался с высоким риском развития АГ (ОШ 4,39; 95%ДИ 1,78-10,83; p=0,003) по рецессивному типу наследования. При этом риск, связанный с носительством гомозигот-

ного генотипа D/D, был определен половой принадлежностью, и почти в 10 раз выше у лиц женского пола (ОШ 9,90; 95%ДИ 2,00-48,92; p=0,003); возрастной принадлежностью, и в 4 раза выше у лиц возрастной группы 18-64 лет (ОШ 4,06; 95%ДИ 1,56-10,59;

$p=0,002$). С данным заболеванием оказался связан и гомозиготный генотип С/С гена *AGTR1* по рецессивному типу наследования (ОШ 10,02; 95%ДИ 1,08-93,36; $p=0,017$). Однако максимума указанная ассоциация достигала в возрастной группе 18-64 лет (ОШ 12,45; 95%ДИ 1,02-91,17; $p=0,035$). Независимо от факторов сердечно-сосудистого риска благоприятный генотип G/G гена *ADRB1* был определен как протективный в отношении развития повышенного уровня АД (ОШ 0,45; 95%ДИ 0,26-0,77; $p=0,003$) по доминантному типу наследования. При этом защитный эффект увеличивался у лиц женского пола (ОШ 0,45; 95%ДИ 0,22-0,89; $p=0,030$), у некурящих (ОШ 0,31; 95%ДИ 0,15-0,64; $p=0,045$), у обследованных без нарушений углеводного обмена (ОШ 0,23; 95%ДИ 0,08-0,63; $p=0,042$), у лиц, не имеющих ожирения

(ОШ 0,40; 95%ДИ 0,21-0,76; $p=0,050$), включая абдоминальное (ОШ 0,37; 95%ДИ 0,18-0,74; $p=0,040$). В когорте некоренного населения при проведении многофакторного анализа установлена ассоциация только минорного генотипа С/С гена *AGTR1* с АГ. Данный генотип был взаимосвязан с повышенным уровнем АД по рецессивному типу наследования (ОШ 26,77; 95%ДИ 2,14-334,52; $p=0,001$). При этом рискованный эффект гомозиготного носительства был связан с возрастной принадлежностью и оказался в 25 раз выше у лиц возрастной группы 18-64 лет (ОШ 25,35; 95%ДИ 1,93-333,01; $p=0,011$).

С помощью статистического метода «деревьев классификации» построены несколько моделей зависимости АГ от исследуемых негенетических факторов риска и генетических маркеров. В когорте шорцев наиболее оптимальная модель по соотношению чувствительности и специфичности включала в себя факторы «возраст» и «генотип D/D гена *ACE*» (рис. 2). На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на больных и здоровых на основании возраста (48 лет), на втором – лица младше 48 лет (условно здоровые) по наличию генотипа D/D гена *ACE*. В целом данная модель свидетельствовала о том, что у коренного населения АГ прогнозировалась стандартно по возрасту (после 48 лет), однако, у шорцев молодой возрастной группы генотип D/D гена *ACE* определял высокую вероятность развития данного заболевания. Диагностическая чувствительность построенной модели (доля правильно предсказанных больных АГ от всех истинно больных АГ) – 87,8%. Диагностическая специфичность модели (доля правильно предсказанных здоровых от всех здоровых) – 71,7%. Общая диагностическая эффективность модели (доля правильно предсказанных больных и здоровых от общего числа группы) – 79,3%. Качество построенной модели по шкале AUC (Area Under Curve) расценивалось как хорошее (интервал 70-80%).

У обследованных некоренного этноса наиболее оптимальная модель по соотношению чувствительности и специфичности включала в себя факторы «возраст» и «повышенный уровень ОХС» (рис. 2). На первом ветвлении вся группа дифференцировалась на больных и здоровых на основании возраста (48 лет), на втором – лица младше 48 лет (условно здоровые) по наличию ГХС, на третьем – лица с ГХС (условно больные) по возрасту (38 лет). Данная модель свидетельствовала о том, что представители некоренной национальности без ГХС прогнозировались как больные (есть АГ) в возрасте 48 лет и старше, с ГХС – в возрасте 38 лет и старше. Теоретически можно сделать вывод о том, что сочетание повышенных уровней АД и ОХС встречалось в более молодом возрасте (на 10 лет раньше). Диагностическая чувствительность построен-

Table 2. Rank significance of risk factors in the Shorians cohort

Таблица 2. Ранговая значимость факторов риска в когорте шорцев

Факторы	Ранг значимости, в у.б.
Пол	11
Возраст	100
Семейный анамнез ранних ССЗ	2
Гиперхолестеринемия	25
↑ХС ЛПНП	23
Дислипидемия в целом	15
Нарушенный углеводный обмен	28
Ожирение	20
Абдоминальное ожирение	39
Генотип D/D гена <i>ACE</i> , rs4340	61
Генотип С/С гена <i>AGTR1</i> , rs	25
Генотип С/Т гена <i>MTHFR</i> , rs	40
Генотип G/G гена <i>ADRB1</i> , rs	10
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, у.б. – условные баллы	

Table 3. Rank significance in the non-indigenous cohort

Таблица 3. Ранговая значимость в когорте некоренной национальности

Факторы	Ранг значимости, в у.б.
Пол	9
Возраст	100
Семейный анамнез ранних ССЗ	13
Гиперхолестеринемия	51
Гипертриглицеридемия	22
Ожирение	40
Абдоминальное ожирение	31
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, у.б. – условные баллы	

ной модели – 94,9%. Диагностическая специфичность модели – 64,7%. Общая диагностическая эффективность модели – 77,8%. Качество построенной модели по шкале AUC (Area Under Curve) расценивалось как хорошее (интервал 70-80%).

Ранги значимости в развитии АГ всех статистически значимых факторов риска по двум построенным моделям представлены в табл. 2 и 3. В группе шорцев максимальный ранг значимости отмечался для фактора «возраст» – 100 у.б. Высокий ранг (60-100 у.б.) характерен для фактора «генотип D/D гена ACE» – 61 у.б., средний ранг (от 30 до 60 у.б.), по снижению значимости – для факторов «генотип C/T гена MTHFR» – 40 у.б. и «абдоминальное ожирение» – 39 у.б. В группе некоренных представителей максимальный ранг значимости также отмечался для «возраста» – 100 у.б., средний ранг (от 30 до 60 у.б.), по снижению значимости – факторы «гиперхолестеринемия» – 51 у.б., «ожирение» – 40 у.б. и «абдоминальное ожирение» – 31 у.б.

Обсуждение

В литературе активно обсуждается роль факторов сердечно-сосудистого риска в развитии АГ. В разных странах в последние годы проведено огромное количество исследований по изучению эпидемиологии АГ и влиянию на ее формирование традиционных факторов риска и генетических маркеров. В нашем исследовании на примере коренного и некоренного населения Горной Шории, помимо оценки ассоциативной связи негенетических и генетических предикторов с АГ, мы изучили их комплексное влияние в зависимости от этнической принадлежности.

При обследовании населения Горной Шории возраст оказался главным фактором, оказывающим влияние на развитие АГ в обеих этнических группах (100 у.б.). С возрастом для всей человеческой популяции характерен рост цифр АД, в мире отмечается резкое возрастание частоты АГ по мере старения населения. Данное заболевание диагностируется в среднем у 40% лиц старше 25 лет, а при достижении возраста 80 лет число лиц с гипертензией может достигать 90% [10]. В российской популяции распространенность АГ увеличивается от 22,6% у мужчин и 10,8% у женщин 25-34 лет до 72,3% и 74,7%, соответственно, в возрасте 55-64 лет [2]. В исследовании PolSenior (Польша), где в выборку вошли пожилые люди от 65 до 104 лет, пик частоты АГ (80%) приходился на семидесятилетний возраст, однако этот показатель снижался до 60% у мужчин и 67% у женщин с возраста 90 лет и старше [11]. На примере популяции Казахстана показано, что частота АГ в группе лиц от 50 до 75 лет составила 70% [12].

Средний ранг по значимости в развитии АГ при об-

следовании населения Горной Шории занимали такие факторы сердечно-сосудистого риска, как гиперхолестеринемия, ожирение, включая абдоминальный тип. Нарушения липидного обмена значительно ухудшают прогноз у больных АГ. Высокая распространенность гиперхолестеринемии у лиц с повышенным уровнем АД была выявлена Framingham Heart Study. Ожирение не только предшествует развитию остальных симптомов метаболического синдрома, но и увеличивает риск развития АГ в 3 раза. Висцеральная жировая ткань определяет повышенный уровень АД в первую очередь [13].

Генетическая предрасположенность к развитию АГ в зависимости от полиморфизмов генов РААС (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) демонстрируется многочисленными исследователями на различных популяциях. Данные литературы описывают, что прогностически неблагоприятные аллели трех основных генов-кандидатов указанной системы ассоциируются с повышенным АД [14, 15]. Так, при обследовании большой когорты (n=2040) в северной провинции Китая с риском развития АГ оказался связан аллель D гена *ACE* (ОШ 1,443; 95%ДИ 1,273-1,636) [16]. Аналогичная закономерность установлена в популяции индейцев (ОШ 2,225; 95%ДИ 1,130-4,370) [17]. Для населения Пакистана выявлена ассоциация мутантного генотипа D/D с повышенным уровнем САД [18]. Минорный генотип повышал восприимчивость к АГ у поселенцев западной Африки [19]. В популяции Саудовской Аравии установлена клинически значимая ассоциация с АГ генотипа C/C гена *AGT* [20]. Связь полиморфизма гена *AGTR1* и данного заболевания была получена у населения Китая [21]. В когорте северной Индии прогностически неблагоприятный генотип C/C данного гена в 2,4 раза повышал риск АГ по сравнению с носителями генотипов A/A и A/C [22], однако некоторые исследования показывают, что в «эпоху генов-кандидатов» можно переоценить роль полиморфизмов генов РААС [23].

В нашем исследовании генотипы D/D гена *ACE* и C/C гена *AGTR1* ассоциировались с АГ, причем, при оценке совместного влияния факторов риска и генетических маркеров минорный генотип гена *ACE* в когорте шорцев занял высокий ранг значимости развития АГ. Кроме этого, несколько меньше условных баллов пришлось на полиморфизм гена *MTHFR*. Эпидемиологические исследования, демонстрирующие связь данного гена с АД, показывают, что риск выявить АГ на 24-87% выше у носителей мутантного генотипа T/T [24]. Более того, полиморфизм указанного гена располагает пациентов с АГ к более высокому сердечно-сосудистому риску [25]. У коренного населения Камеруна аллель T является маркером развития повышенного АД [26]. Работа Z. Tang и соавт. доказала,

что минорный генотип может быть важным генетическим предиктором данного заболевания [27]. Противоречивость результатов ассоциации полиморфизма гена *MTHFR* с АГ в популяциях Азии и Европы, в первую очередь, определяется этнической принадлежностью. Так, на популяциях китайцев и алжирцев связи между указанным геном и АД не установлено [28, 29].

Заключение

На сегодняшний день накопилось достаточное количество данных, подтверждающих причастность клинических факторов и генов-кандидатов, кодирующих белки РААС, САС и дисфункцию эндотелия, к развитию АГ. В настоящей работе установлены факторы, связанные с распространенностью данного заболевания у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности. В когорте шорцев с наличием АГ ассоциировались факторы сердечно-сосудистого риска (гиперхолестеринемия, повышенный уровень ХС ЛПНП, нарушения углеводного обмена, ожирение, включая абдоминальный тип, семейный анамнез ранних ССЗ) и полиморфизмы rs4340 гена *ACE*, rs5186

гена *AGTR1*, rs1801133 гена *MTHFR*; в когорте некоренного этноса – гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, ожирение, абдоминальное ожирение, семейный анамнез ранних ССЗ, полиморфизм rs5186 гена *AGTR1*. Генотип G/G гена *ADRB1* характеризовался протективным эффектом в отношении АГ у шорцев. У населения Горной Шории оценка комплексных связей клинических и генетических факторов с АГ продемонстрировала их сопоставимую значимость среди коренного населения и преимущественную значимость негенетических факторов среди некоренного населения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Работа частично поддержана бюджетными проектами №0324-2018-0002 и №0324-2017-0048.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper. This work was partially supported by budget projects No.0324-2018-0002 and No.0324-2017-0048.

References / Литература

- Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. Epidemiology of hypertension in Russia. The results of the Federal monitoring 2003-2010. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(1):8-12. (In Russ.). [Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(1):8-12].
- Chazova I.E., Zhermakova Yu.V., Oschepkova E.V. The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. Kardiologija. 2014;54(10):4-12 (In Russ.). [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014;54(10):4-12].
- Singh M., Singh A.K., Pandey P. et al. Molecular genetics of essential hypertension. Clin Exp Hypertens. 2016;38(3):268-77. doi:10.3109/10641963.2015.1116543.
- Markel A. L. Hypertensive disease: genetics, clinic, experiment. Russian Journal of Cardiology. 2017;150(10):133-39. (in Russ.). [Маркель А.Л. Гипертензивная болезнь: генетика, клиника, эксперимент. Российский Кардиологический Журнал. 2017;150(10):133-39].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. 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). J Hypertens. 2013;31:1281-357. doi:10.1097/HJH.0b013e328328364ca4c.
- Snapi A., Scheinin M., Groop L.C. et al. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2003;24(2):15. doi:10.1016/S0735-1097(02)02702-X.
- Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism. 2007;6:757-65. doi:10.1016/j.metabol.2007.01.007
- Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. Indian J Med Res. 2006;124(6):683-688.
- Barbarash O.L., Voevoda M.I., Artamonova G.V. Genetic determinants of arterial hypertension in two national cohorts of Mountain Shoria. Ter Arkhiv. 2017;89(9):68-77. (In Russ.). [Барбараш О. Л., Воевода М. И., Артамонова Г. В. Генетические детерминанты артериальной гипертензии в двух национальных когортах Горной Шории. Терапевтический Архив. 2017;89(9):68-77]. doi:10.17116/terarkh.201789968-77.
- Campbell N.R., Lackland D.T., Niebylski M.L. et al. World hypertension league committee; international society of hypertension executive committee. High blood pressure: why prevention and control are urgent and important: a 2014 fact sheet from the world hypertension league and the international society of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014;16(8):551-53. doi:10.1111/jch.12372.
- Zdrojewski T., Wizner B., Więcek A. et al. Prevalence, awareness, and control of hypertension in elderly and very elderly in Poland: results of a cross-sectional representative survey. J Hypertens. 2016;34(3):532-8. doi:10.1097/HJH.0000000000000823.
- SUPIYEV A., KOSUMOV A., UTEPOVA L. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of arterial hypertension in Astana, Kazakhstan. A cross-sectional study. Public Health. 2015;129(7):948-53. doi:10.1016/j.puhe.2015.02.020.
- Kannel W. B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens. 2000;13(1 Pt 2):3-10.
- Mehri S., Mahjoub S., Hammami S., et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. Mol Biol Rep. 2012;39(4):4059-65. doi:10.1007/s11033-011-1187-2.
- Zotova T.Y., Kubanova A.P., Azova M.M. Analysis of polymorphism of angiotensin system genes (*ACE*, *AGTR1*, and *AGT*) and gene *ITGB3* in patients with arterial hypertension in combination with metabolic syndrome. Bull Exp Biol Med. 2016;161(3):334-8. doi:10.1007/s10517-016-3408-0.
- Sun F., He N., Zhang K. et al. Association of *ACE* gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. Clin Exp Hypertens. 2018;40(1):32-8. doi:10.1080/10641963.2017.1291659.
- Rana G., Yadav S., Joshi S., Saraswathy K.N. Association of DD genotype of angiotensin-converting enzyme gene (I/D) polymorphism with hypertension among a North Indian population. J Community Genet. 2018;9(1):51-5. doi:10.1007/s12687-017-0321-9.
- Hussain M., Awan F.R., Gujjar A. et al. A case control association study of *ACE* gene polymorphism (I/D) with hypertension in Punjabi population from Faisalabad, Pakistan. Clin Exp Hypertens. 2018;40(2):186-91. doi:10.1080/10641963.2017.1356842.
- Tchelougou D., Kologo J.K., Karou S.D., et al. Renin-angiotensin system genes polymorphisms and essential hypertension in Burkina Faso, West Africa. Int J Hypertens. 2015;2015:979631. doi:10.1155/2015/979631.
- Al-Najai M., Muiya P., Tahir A.I. et al. Association of the angiotensinogen gene polymorphism with atherosclerosis and its risk traits in the Saudi population. BMC Cardiovasc Disord. 2013;13:17. doi:10.1186/1471-2261-13-17.
- Qian X., Guo D., Zhou H., et al. Interactions between *PPARG* and *AGTR1* gene polymorphisms on the risk of hypertension in Chinese Han population. Genet Test Mol Biomarkers. 2018;22(2):90-7. doi:10.1089/gtmb.2017.0141.
- Sudhir C., Rajiv N., Vishnubhatla S., et al. Association of Angiotensin II Type 1 Receptor (*AT166C*) Gene Polymorphism and Its Increased Expression in Essential Hypertension: A Case-Control Study. PLoS ONE. 2014; 9(7):e101502. doi:10.1371/journal.pone.0101502.
- Ji L.D., Li J.Y., Yao B.B. et al. 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):695-8. doi:10.1038/jhh.2017.29.
- McNulty H., Strain J.J., Hughes C.F., Ward M. Riboflavin, *MTHFR* genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. Mol Aspects Med. 2017;53:2-9. doi:10.1016/j.mam.2016.10.002.
- Rashed L., Abdel Hay R., AlKaffas M. et al. Studying the association between methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677 gene polymorphism, cardiovascular risk and lichen planus. J Oral Pathol Med. 2017;46(10):1023-9. doi:10.1111/jop.12588.

26. Ghogomu S.M., Ngolle N.E., Mouliom R.N., Asa B.F. Association between the *MTHFR* C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. *Genet Mol Res.* 2016;15(1). doi:10.4238/gmr.15017462.
27. Tang Z., Xiao L., Wang J.Q., Zhang T. Analysis of metabolism-related indicators and *MTHFR* gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med.* 2017;108(2):103-107. doi:10.23736/S0026-4806.16.04951-X.
28. Li W.X., Liao P., Hu C.Y. et al. Interactions of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms, Folate, and Homocysteine on Blood Pressure in a Chinese Hypertensive Population. *Clin Lab.* 2017;63(4):817-25. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160918.
29. Amrani-Midoun A., Kiando S.R., Treard C. et al. The relationship between *MTHFR* C677T gene polymorphism and essential hypertension in a sample of an Algerian population of Oran city. *Int J Cardiol.* 2016;225:408-11. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.027.

About the Authors:

Tatyana A. Mulerova – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Chair of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education)

Sergey A. Maksimov – MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Mikhail Yu. Ogarkov – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Head of Chair of Cardiology, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education)

Olga V. Gruzdeva – MD, PhD, Head of Research Laboratory of Homeostasis, Department of Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Anastasia V. Ponasenko – MD, PhD, Head of Laboratory of Genomic Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Vladimir N. Maksimov – MD, PhD, Head of Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences)

Mikhail I. Voyevoda – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences)

Egor S. Filimonov – MD, Post-Graduate Student, Chair of Therapy, Novokuznetsk Institute for the Advancement of Doctors (branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education)

Galina V. Artamonova – MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Сведения об авторах:

Мулерова Татьяна Александровна – к.м.н., с.н.с., лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; доцент, кафедра кардиологии, НГИУВ-филиал РМАНПО

Максимов Сергей Алексеевич – к.м.н., в.н.с., лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Огарков Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; зав. кафедрой кардиологии, НГИУВ-филиал РМАНПО

Груздева Ольга Викторовна – д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза, отдел диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Понасенко Анастасия Валериевна – к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук

Воевода Михаил Иванович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИ терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук

Филимонов Егор Сергеевич – аспирант, кафедра терапии, НГИУВ-филиал РМАНПО

Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний