

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ACE, AGT, AGTR1, MTHFR И NOS3 С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В КОРЕННОЙ МАЛОЧИСЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ШОРЦЕВ



© Т.А. Мулерова*, Д.П. Цыганкова, М.Ю. Огарков

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Обоснование. Проблема повышенного артериального давления в рамках метаболического синдрома (МС) является одной из значимых для современной медицины в связи с прогнозируемым ростом встречаемости в будущем и возрастанием доли смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Цель. Изучить частоту артериальной гипертензии (АГ) в рамках МС в коренной малочисленной популяции Горной Шории и оценить связь уровня экспрессии генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с данной патологией.

Материалы и методы. В выборку вошли 901 человек коренной национальности, проживающие в поселках Горной Шории. Всем участникам измерено артериальное давление, выполнена антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии) согласно стандартным процедурам, произведен забор крови натощак с определением липидного спектра и глюкозы, утренней порции мочи с определением альбумина. Оценка структурно-функционального состояния миокарда и дуплексное сканирование брахицефальных артерий пациентам с АГ проведены методом эхокардиографии. Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. У коренного населения Горной Шории частота АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и любым другим дополнительным компонентом МС оказалась равной 28,2%. В данной группе пациентов органические изменения в виде гипертрофии миокарда левого желудочка и увеличения толщины комплекса интима-медиа встречались чаще, чем в группе больных только с АГ: 58,0% против 45,1% ($p=0,029$) и 81,9% против 67,0% ($p=0,007$) соответственно. Высокий риск развития АГ в рамках МС определялся носительством аллеля D гена ACE [ОШ=2,45; 95% ДИ 1,05–5,72].

Заключение. Высокая частота распространения повышенного артериального давления в рамках МС подтверждает, что АГ реже проявляется изолированным заболеванием, чаще сочетается с другими компонентами МС — абдоминальным ожирением или нарушениями углеводного и липидного обменов. Установленная генетическая предрасположенность к развитию АГ в рамках МС в конкретной малочисленной когорте шорцев, несомненно, поможет при разработке и реализации популяционных программ профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: этнос; артериальная гипертензия; метаболический синдром; ассоциативные связи; полиморфизм генов-кандидатов.

POLYMORPHIC VARIANTS OF ACE, AGT, AGTR1, MTHFR AND NOS3 CANDIDATE GENES CONNECTED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AS PART OF THE METABOLIC SYNDROME AMONG THE SHOR PEOPLE

© Tatiana A. Mulerova*, Darya P. Tsygankova, Mikhail Yu. Ogarkov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

BACKGROUND: The problem of high blood pressure in the framework of metabolic syndrome (MS) is one of the most important for modern medicine in connection with the predicted increase in the incidence in the future and an increase in the mortality rate from cardiovascular disease.

AIMS: the aim of the study is to examine the frequency of arterial hypertension (AH) as part of the MS among the members of the indigenous population of the Mountain Shoria and to state the degree of the interconnection between the expression level of the candidate genes ACE, AGT, AGTR1, MTHFR and NOS3 and certain health problem.

MATERIALS AND METHODS: The sample included 901 members of the indigenous population living in the settlements of the Mountain Shoria region. All experimental subjects had their blood pressure measured, anthropometry (measurements of height, body weight, waist circumference) taken according to standard procedures, fasting blood taken to determine the lipid spectrum and glucose level, morning urine dose taken and albumin level detected. All the patients with hypertension underwent duplex scanning of the brachycephalic arteries and examination of the structural and functional state of the myocardium was performed using echocardiography. Gene polymorphisms ACE (I/D, rs4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and NOS3 (VNTR, 4b/4a) were tested using polymerase chain reaction.

RESULTS: Among the indigenous population of the Mountain Shoria, the frequency of hypertension combined with abdominal obesity and any other additional component of MS was 28.2%. In the group of the patients with, organ changes in

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



the form of left ventricular myocardial hypertrophy and an increase in the thickness of the intima-media complex were more common than in the group of patients with AH alone: 58.0% versus 45.1%, $p = 0.029$ and 81.9% versus 67, 0%, $p = 0.007$, respectively. The high risk of hypertension within the framework of MS was determined by the D allele of the ACE gene [OR = 2.45; 95% CI (1.05-5.72)].

CONCLUSIONS: The high frequency of the spread of high blood pressure within MS confirms that hypertension is less frequently manifested as an isolated disease, more often combined with other components of MS — abdominal obesity or disorders of carbohydrate and lipid metabolism. Stated genetic predisposition to hypertension within the MS in a specific small cohort of the Shors will undoubtedly help in the development and implementation of the health programs.

KEYWORDS: ethnic group; arterial hypertension; metabolic syndrome; associative connections; polymorphism of candidate genes.

ОБОСНОВАНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой кардиологии, занимая лидирующие позиции среди заболеваний сердечно-сосудистой системы из-за высокой распространенности [1]. В настоящее время значительный интерес представляет взаимосвязь данного заболевания с метаболическими нарушениями. Частое сочетание АГ с абдоминальным ожирением, нарушением углеводного и липидного обменов, наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения понятия «метаболический синдром» (МС) [2]. Распространенность указанной патологии у европейцев составляет 20–30% с примерно равным распределением по полу [3]. В общей популяции она колеблется от 14 до 40%. В России МС встречается среди лиц до 40 лет у 18,6% мужчин и 7,3% женщин, в возрасте от 40 до 55 лет — у 44,4% и 20,8% соответственно [4]. Одним из наиболее часто встречающихся компонентов данного синдрома, по результатам многочисленных эпидемиологических исследований, является АГ. Распространенность АГ у больных с МС составляет 30,5% [5].

Проблема повышенного артериального давления (АД) как компонента МС является одной из значимых для современной медицины в связи с прогнозируемым ростом встречаемости данной патологии в будущем и возрастанием доли смертности от сердечно-сосудистой патологии. Патогенетические звенья АГ при МС определяются развитием гиперинсулинемии. Она, в свою очередь, активирует симпатикоадреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы (РААС), пролиферативные процессы в гладкомышечных клетках сосудов, увеличивает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефронов. Все это в конечном итоге приводит к спазму сосудов, повышению общего периферического сосудистого сопротивления и росту АД [2]. В свою очередь, метаболические нарушения усугубляют течение АГ. У пациентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением регистрируются более высокие цифры как систолического, так и диастолического АД, выше риск кардиальной и васкулярной патологии. Сочетание повышенного АД с нарушениями углеводного и липидного обменов у женщин ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний в 5,9 раза, а у мужчин — в 2,3 раза [5].

Пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов МС, поиску генов и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию МС, что подтверждает роль генетических факторов. Значимыми

изменениями при АГ в рамках МС являются мутации генов, ответственных за баланс прессорных и депрессорных патогенетических звеньев. Наиболее актуальными считаются полиморфизмы генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ангиотензиногена (AGT), рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II (AGTR1), 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), эндотелиальной NO-синтетазы 3 типа (NOS3). Различные полиморфные состояния указанных генов в определенной степени связаны с АГ, и эти ассоциации носят во многом автономный характер. Однако результаты многочисленных исследований указанных полиморфизмов при АГ неоднозначны, а зачастую и противоречивы. Поэтому популяционно-генетические исследования подчеркивают необходимость учета этнической принадлежности, а также географического района проживания исследуемых пациентов [6].

ЦЕЛЬ

Изучить частоту АГ в рамках МС в коренной малочисленной популяции Горной Шории и оценить связь уровня экспрессии генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, MTHFR и NOS3 с данной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проведено на базе фельдшерско-акушерских пунктов поселков Ортон, Усть-Кабырза, Шерегеш Горной Шории.

Лабораторное тестирование выполняли на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово. Генотипирование выполняли на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

Время исследования. Период 06.2013 г. — 08.2017 г.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

Изучалась одна популяция шорцев, относящаяся к малочисленной коренной популяции юга Западной Сибири.

Критерии включения: возраст от 18 лет, принадлежность к когорте коренной малочисленной популяции — шорцам (к данной этнической группе относятся лица,

у которых не менее двух поколений предков проживают на территории Горной Шории).

Другие критерии включения/исключения не применялись.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

В поселках Ортон и Усть-Кабырза набор респондентов проводился сплошным методом на основании поименных списков, в поселке городского типа Шерегеш — механическим (систематическим) отбором каждого второго (четного) элемента генеральной совокупности.

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое одномоментное интервенционное выборочное сравнительное исследование.

Описание медицинского вмешательства

Всем участникам проводилось измерение АД, выполнена антропометрия (измерение роста, массы тела, окружности талии), произведен забор крови из кубитальной вены натощак с оценкой липидного спектра и глюкозы, утренней порции мочи с оценкой альбумина. Определены полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a). У респондентов, включенных в исследование, изучены органы поражения: гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) методом эхокардиографии, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) методом доплерэхокардиографии, альбуминурия (АУ).

Методы

После обследования все пациенты с АГ были разделены на две группы: 1-я группа — респонденты только с АГ; 2-я группа — респонденты с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и любым другим дополнительным компонентом МС.

МС диагностировали по основным критериям Международной Федерации по сахарному диабету (IDF — International Diabetes Federation, 2005 г.) при сочетании основного компонента — абдоминального ожирения (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и дополнительных критериев — АГ (уровень систолического АД (САД) >130 мм рт. ст. и/или уровень диастолического АД (ДАД) >85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия), повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л или гиполипидемическая терапия, снижение уровня липопротеинов высокой плотности <1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин, повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак >5,6 ммоль/л.

Измерение АД проводилось по методике ВНОК/РМОАГ (2010 г.) автоматическим прибором Omron. С интервалом не менее 1 мин выполнялось два измерения на каждой руке, производилось одно дополнительное измерение при разнице АД ≥ 5 мм рт. ст. Минимальное из трех измерений значение принималось за конечное. АГ характеризовалась наличием САД, равного 140 мм рт. ст. и выше, или ДАД, равного 90 мм рт. ст. и выше, или приемом антигипертензивных препаратов.

Исследование структурно-функционального состо-

яния миокарда проводилось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплерэхокардиографии на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах. Согласно рекомендациям РМОАГ (2019 г.), критериями ГЛЖ считали индекс массы миокарда левого желудочка >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин. Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахицефальных артерий проводили на аппарате Medison Sonoace PICO в положении лежа на спине, с головой, запрокинутой назад и повернутой на 45° в сторону, противоположную обследуемой артерии. Согласно рекомендациям РМОАГ (2019 г.), утолщением интимо-медиальной стенки каротидных артерий считали толщину КИМ $\geq 0,9$ и/или наличие бляшки. Анализ показателей биологического материала (мочи) производился селективным биохимическим анализатором «КонеЛаб 60I». Фотометрическим методом исследовали уровень альбумина мочи. Показатель альбуминурии более 30 мг/сут принимали за повышенный.

Геномная ДНК выделена из замороженной цельной крови (хранившейся в вакутейнерах с 3-замещенной калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты при температуре -20°C) методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real time PCR) (использовали зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе Applied Biosystems 7900HT (ABI 7900HT), проведение процедуры строго соответствовало протоколу фирмы-производителя (табл. 1). Характеристика генетического тестирования описана авторами в публикации [7].

Этическая экспертиза

Проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово (протокол №10 от 10.06.2015). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки был рассчитан по формуле, представленной Д. Сепетлиевым [8]:

$$n = t^2 \times M \times (100 - M) / \Delta^2,$$

где n — значение выборки; t — доверительный коэффициент, приблизительно равный 2 (1,96); M — полученный процент от общего объема обследованных; Δ — размер неточности (5%). Результатом расчета формулы установлен нижний порог численности осматриваемого коренного населения — 393 человека.

Методы статистического анализа данных. Анализ данных реализовывался с использованием программы Statistica 6.0. Проверка нормальности распределения выборки осуществлялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Применялись следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее и стандартное отклонение). Сравнение 2 групп проводилось t-критерием Стьюдента. Для сравнения частот определенных признаков использовался критерий χ^2 . Для оценки отношения шансов (ОШ) применялась многофакторная модель бинарной логистической

Таблица 1. Полиморфные генетические варианты

Ген-кандидат (название, локализация на хромосоме)	Полиморфный маркер	Номер в международной классификации	Генотип	Кол-во генотипированных
ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента, в длинном плече хромосомы 17 в локусе 17q23)	I/D	rs4340	I/I	309
			I/D	
AGT (ген ангиотензиногена, в 1-й хромосоме, локусе q42-43)	c.803T>C	rs699	T/T	216
			T/C	
AGTR1 (ген рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II, на длинном плече 3-й хромосомы 3g21-25)	A1166C	rs5186	A/A	216
			A/C	
MTHFR (ген фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, на хромосоме 1p36.22)	c.677C>T Ala222Val	rs1801133	C/C	309
			C/T	
NOS3 (ген эндотелиальной синтазы 3-го типа, на хромосоме 7q36.1)	4b/4a	VNTR, 4b/4a	4b/4b	308
			4b/4a	
			4a/4a	

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов обеих групп

Признак	Группа пациентов с АГ (n=264)	Группа пациентов с АГ в рамках МС (n=103)	P
Возраст, лет, M±SD	59,0±12,9	59,5±10,9	0,762
Пол (ж/м), %	62,1/97,0*	37,9/3,0	0,0001
Длительность АГ до 5 лет, %	30,0	19,4	0,089
Длительность АГ 5–10 лет, %	29,1	26,1	0,564
Длительность АГ более 10 лет, %	23,7	32,4	0,068
САД, мм рт. ст., M±SD	157,3±20,4	159,8±20,9	0,302
ДАД, мм рт. ст., M±SD	92,1±11,3	93,3±10,0	0,538

Примечания. ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление.

* — статистически значимые отличия ($p < 0,05$) показателей в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов с АГ и МС.

регрессии. Производился расчет 95-процентных доверительных интервалов (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В эпидемиологическое исследование включен 901 человек (31,5% мужчин и 68,5% женщин). Средний возраст мужчин-шорцев оказался равным $48,2 \pm 16,0$ года, женщин-шорок — $49,5 \pm 15,1$ года. Выделена когорта пациентов с АГ — 367 человек (40,7%), которая в последующем разделена на две группы: 1-я группа — респонденты только с АГ ($n=264$); 2-я группа — респонденты с АГ и метаболическими нарушениями ($n=103$).

Основные результаты исследования

Ранее в опубликованных работах была представлена распространенность АГ у коренного населения Горной Шории — 40,7% (34,9% среди мужчин и 43,4% среди

женщин) [7, 9]. Доля пациентов с повышенным АД в сочетании с абдоминальным ожирением и любым другим дополнительным критерием МС составила 28,2%.

Клиническая характеристика исследуемых респондентов только с АГ и АГ в рамках МС представлена в таблице 2. По возрасту, длительности течения заболевания, показателям САД и ДАД сравниваемые группы не различались. Следует отметить статистически значимые различия по полу: во 2-й группе преобладали женщины (37,9%) в сравнении с мужчинами — 3,0% ($p=0,0001$). Анализ метаболических нарушений продемонстрировал выраженные изменения в группе пациентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением. Показатели индекса массы тела и окружности талии, уровни глюкозы и липидного спектра, за исключением холестерина липопротеинов высокой плотности, оказались выше во 2-й группе (табл. 3).

Функциональные регуляторные системы АД и МС генетически детерминированы. В связи с этим в настоящем исследовании в когорте шорцев определены генетические маркеры АГ в рамках МС (табл. 4). Часть

результатов данного исследования была опубликована в виде тезисов на XVI Всероссийском конгрессе по АГ [10]. Из генов-кандидатов РААС (*ACE*, *AGT* и *AGTR1*) с данной патологией ассоциировался полиморфизм только гена *ACE*. Среди носителей генотипа D/D указанного гена АГ в рамках МС встречалась чаще по сравнению с изолированной АГ: 25,5% против 12,3% случаев ($p=0,035$). Таким образом, высокий риск развития АГ в сочетании с абдоминальным ожирением определялся

носителем аллеля D [ОШ=2,45; 95% ДИ 1,05–5,72]. Аллель I рассматривался в качестве протективного в отношении появления АГ в сочетании с компонентами МС [ОШ=0,36; 95% ДИ 0,12–0,98]. Среди носителей генотипа I/I чаще встречались лица только с АГ (48,4%), чем пациенты с АГ в рамках МС — 23,4% ($p=0,003$). Полиморфизм генов *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* не ассоциировался с АГ в рамках МС.

Таблица 3. Метаболические показатели в исследуемых группах

Признак	Группа пациентов с АГ (n=264)	Группа пациентов с АГ в рамках МС (n=103)	P
ИМТ, кг/м ² , M±SD	24,7±4,3*	32,0±4,5	0,0001
ОТ, см, M±SD	82,8±9,9*	99,3±7,5	0,0001
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,6±1,1*	6,2±1,4	0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,3±1,0*	3,9±1,2	0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,5±0,5	1,3±0,5	0,056
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,5±1,3*	2,1±1,7	0,0003
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,6±1,2*	6,6±2,5	0,0001

Примечания. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

* — статистически значимые отличия ($p<0,05$) показателей в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов с АГ и МС.

Таблица 4. Ассоциации полиморфизма генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома

Генотип	Пациенты с АГ, % (n=264)	Пациенты с АГ в рамках МС, % (n=103)	p	ОШ	95% ДИ
Ген <i>ACE</i> , rs4340					
I/I	48,4*	23,4	0,003	0,36	0,12–0,98
I/D	39,3	51,1	0,167	2,30	0,81–6,53
D/D	12,3*	25,5	0,035	2,45	1,05–5,72
Ген <i>AGT</i> , rs699					
T/T	20,0	31,3	0,190	0,73	0,58–12,75
T/C	49,5	37,5	0,240	1,63	0,16–2,42
C/C	30,5	31,3	0,939	0,70	0,15–3,22
Ген <i>AGTR1</i> , rs5186					
A/A	60,8	62,2	0,887	1,90	0,49–7,44
A/C	29,9	27,0	0,744	0,68	0,17–2,78
C/C	9,3	10,8	0,507	0,48	0,32–5,64
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133					
C/C	71,3	70,2	0,888	2,50	0,90–6,97
C/T	27,1	25,5	0,842	3,45	0,17–11,16
T/T	1,6	4,3	0,316	1,10	0,15–25,94
Ген <i>NOS3</i> , VNTR, 4b/4a					
4b/4b	75,0	76,6	0,829	0,64	0,18–2,30
4b/4a	23,3	21,3	0,776	1,53	0,42–5,63
4a/4a	1,7	2,1	0,632	2,31	0,52–87,50

Примечания. ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

* — статистически значимые отличия ($p<0,05$) частот генотипов в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов с АГ и МС.

Дополнительные результаты исследования

Далее в коренной этнической группе оценили частоту поражения органов-мишеней у респондентов с АГ в сочетании с абдоминальным ожирением и обследованных с АГ. В когорте шорцев с АГ в рамках МС ассоциировались более частые органические поражения в виде ГЛЖ [ОШ=1,69; 95% ДИ 1,05–2,68] и утолщения КИМ [ОШ=2,71; 95% ДИ 1,43–5,12] [10]. Так, частота ГЛЖ у пациентов с АГ составила 45,1%, у больных с АГ и абдоминальным ожирением — 58,0% ($p=0,029$); увеличенной КИМ соответственно — 67,0% и 81,9% ($p=0,007$). Средние значения индекса массы миокарда левого желудочка и КИМ также оказались в 1-й группе ниже по сравнению со 2-й: $102,4 \pm 33,8$ г/м² против $111,8 \pm 34,8$ г/м² ($p=0,048$) и $1,02 \pm 0,26$ см против $1,08 \pm 0,22$ см ($p=0,043$) соответственно. Распространенность АУ, как и средние значения альбумина, в обеих группах не различались: 19,5% против 21,6% ($p=0,553$), $26,8 \pm 48,7$ мг/л против $29,9 \pm 54,4$ мг/л ($p=0,437$).

Нежелательные явления

Отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У коренного населения Горной Шории отмечалось более тяжелое течение АГ при сочетании с компонентами МС. У данной категории пациентов чаще встречались органические поражения сердца и сосудов. Установлены ассоциативные связи полиморфизма гена-кандидата ACE, кодирующего компоненты РААС, с АГ в рамках МС в когорте шорцев.

Обсуждение основного результата исследования

Медико-социальная значимость АГ в рамках МС заключается в том, что комбинация факторов приводит к более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Сочетание АГ с метаболическими нарушениями у женщин ассоциируется с увеличением риска болезней системы кровообращения в 5,9 раза, у мужчин — в 2,3 раза [5]. С другой стороны, МС является обратимым состоянием, и при соответствующем лечении и усилении профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности его проявлений [11]. В Российской Федерации одним из доминирующих компонентов МС является АГ [12].

В зависимости от возраста, пола и этнического фактора в различных популяциях существенно варьирует распространенность МС при АГ. У коренных жителей Горной Шории МС у пациентов с АГ встречался в 28,2% случаев. Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Италии, — 34% [13]. При обследовании населения Греции распространенность метаболических нарушений среди больных с повышенным АД оказалась равной 23,6% [14]. Близкие к приведенным результаты получены и в популяционных исследованиях Испании, Турции, США, где частота МС колебалась в пределах 20–40% [5].

Субклинические поражения органов-мишеней в виде ГЛЖ, утолщения КИМ, АУ являются важными

маркерами, определяющими прогноз у пациентов с АГ. Одни авторы утверждают, что наличие самого МС является менее значимым предиктором органических изменений, чем специфические индивидуальные компоненты, в частности АГ и ожирение; другие, напротив, свидетельствуют, что МС усиливает воздействие каждого компонента на состояние сердца, сосудов и почек [15]. При обследовании шорцев в настоящем исследовании установлен рост доли респондентов с ГЛЖ и увеличенной толщиной КИМ в группе пациентов с АГ в рамках МС по сравнению с группой с изолированной АГ. Сходные результаты получены на американской выборке ($n=356$): с увеличением числа компонентов МС возрастала частота выявления ГЛЖ и атеросклеротических бляшек [15, 16]. В итальянском исследовании ($n=354$) у пациентов с АГ и МС оказались выше АУ (измеренная как отношение альбумина к креатинину) и индекс массы миокарда левого желудочка [15, 17]. При обследовании работников офисов Санкт-Петербурга в возрасте от 20 до 65 лет установлен рост процента выявления атеросклеротических бляшек при увеличении метаболических нарушений среди больных с АГ [15].

Так как формирование АГ в рамках МС может зависеть от генетических факторов, вовлеченных в процессы регуляции АД, в исследовании Горной Шории изучен вклад генов-кандидатов системы РААС и функции эндотелия в развитие указанной патологии. В когорте шорцев определялся высокий риск метаболических нарушений у пациентов с АГ — генотип D/D гена ACE. В работе Proscorcius L.M. и соавт. (2010) из генов РААС с повышенным АД в фокусе на МС оказался связан только полиморфизм гена ACE [18]. Аналогичные данные по увеличению риска развития МС у носителей аллеля D получены Xi B. и соавт. (2012) в Китае [19], Mittal G. и соавт. (2011) в Индии [20], Fialal S. и соавт. (2011) в Венгрии [21], Herrera C.L. и соавт. (2016) в Чили [22]. При обследовании 417 человек из Колумбии выявлены ассоциации полиморфизма гена ACE с инсулинорезистентностью (ОШ=2,79; 95% ДИ 1,58–4,91) [23]. У корейских детей с генотипом D/D гена ACE отмечались высокое САД и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, что может определять склонность к развитию МС [24]. Однако не все исследования подтверждают высокую предрасположенность к развитию АГ с метаболическими нарушениями среди носителей аллеля D в гомозиготном состоянии. На примере турецкой популяции данная связь не выявлена [25]. В работе Zotova T.Y. и соавт. (2016) ни один из генов РААС (ACE, AGTR1 и AGT) не ассоциировался с изучаемой патологией [26].

Ограничения исследования

Настоящее исследование имело ряд ограничений. Так, в работе оценивалась распространенность АГ в рамках МС только у представителей коренного этноса, в то время как в когорте некоренной национальности не изучалась. Из генов-кандидатов системы РААС рассматривались только три полиморфизма, не анализировались ген-генные взаимодействия. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований по оценке роли метаболических нарушений в реализации генетической предрасположенности к АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота распространения повышенного АД в рамках МС подтверждает то, что АГ реже проявляется изолированно, чаще сочетается с другими компонентами МС — абдоминальным ожирением или нарушениями углеводного и липидного обмена. У коренного населения Горной Шории частота АГ в рамках МС составила 28,2%. Высокий риск развития данного патологического состояния определялся носительством аллеля D гена ACE. Установленная генетическая предрасположенность к развитию АГ в рамках МС в конкретной малочисленной когорте шорцев, несомненно, поможет при разработке и реализации популяционных программ профилактики. С одной стороны, оценка частоты МС способствует оказанию своевременных профилактических мероприятий в группе респондентов с высоким риском развития ССЗ, с другой стороны, МС возможно привлечь в качестве контроля коррекции отдельных его компонентов при лечении пациентов с АГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при поддержке Государственного задания на базе ФГБНУ НИИ КПССЗ (регистрационный номер 0546-2019-001).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мулерова Т.А. — проведение обследования пациентов, разработка концепции и дизайна исследования, анализ результатов, написание статьи; Цыганкова Д.П. — проведение обследования пациентов, составление базы данных пациентов, анализ литературы; Огарков М.Ю. — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Преимущества и актуальность клинического применения тройной комбинации ингибитора АПФ периндоприла с розувастатином и индапамидом у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — №7. — С. 139-150. [Maksimov ML, Ermolaeva AS, Dralova OV. Advantages and novelty of clinical application of the triple combination for arterial hypertension with dyslipidemia: ACE inhibitor perindopril with rosuvastatin and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;7:139-150. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-139-150>
- Бычина Е.С., Панченкова Л.А., Шелковникова М.Ю., и др. Особенности микроциркуляторных показателей у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом и субклиническим гипотиреозом // *Эндокринология (Спецвыпуск)*. — 2017. — С. 53-57. [Bychina ES, Panchenkova LA, Shelkovnikova MO, et al. Data on microcirculatory changes in arterial hypertension is adequately represented in modern publications, but the issue of disorders of microcirculation in comorbid pathology, including the combination of AH within the metabolic syndrome and subclinical hypothyroidism remains poorly understood. *Endocrinology (Special Issue)*. 2017:53-57. (In Russ.)].
- Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — Т. 94. — №2. — С. 55-62. [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;94(2):55-62. (In Russ.)].
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — Т. 107. — № 3. — С. 63-71. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Ott AV. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;107(3):63-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-63-71>
- Чазова И.Е., Мычка В.Б., Эриванцева Т.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2005. — Т. 4. — №6. — С. 51-61. [Chazova IE, Mychka VB, Erivantseva TN, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with arterial hypertension and obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(6):51-61. (In Russ.)].
- Саидов М.З., Маммаев С.Н., Абдуллаев А.А., и др. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии в дагестанской популяции // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т. 144. — №4. — С. 61-69. [Saidov MZ, Mammaev SN, Abdullaev AA, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphism and relation with vasopressors in essential hypertension among Dagestan inhabitants. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;144(4):61-69. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-61-69>
- Мулерова Т.А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории // *Системные гипертензии*. — 2017. — Т. 14. — №3. — С. 42-50. [Mulerova TA. Clinical and genetic factors determining lesions of target organs in patients with arterial hypertension among the population of Mountain Shoria. *Systemic hypertension*. 2017;14(3):42-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/SG29584>
- Сепетлиев Д. *Статистические методы в научных медицинских исследованиях*. — М.: Изд-во Медицина; 1968. 419 с. [Sepetliev D. *Statistical methods in scientific medical research*. Moscow: Medicine Publishing House; 1968. 419 p. (In Russ.)].
- Мулерова Т.А., Максимов М.Ю., и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2018. — Т. 14. — №5. — С. 678-686. [Mulerova TA, Maksimov SA, Ogarkov MYu, et al. 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: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>
- Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. Особенности артериальной гипертензии в фокусе метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев / Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: наука на службе практического здравоохранения». Сб. тез. XVI; Март 11-12, 2020; Ярославль. [Mulerova TA, Ogarkov MYu. Osobennosti arterial'noi gipertenzii v fokuse metabolicheskogo sindroma v korennoi malochislennoi populyatsii shortsev (Conference proceedigs). Vserossiiskii kongress «Arterial'naya gipertoniya: nauka na sluzhbe prakticheskogo zdравоохранения». Sb. tez. XVI; 2020 mar 11-12; Yaroslavl' (In Russ.)].
- Мычка В.Б., Толстов С.Н., Салов И.А., и др. Современные возможности лечения больных с метаболическим синдромом — фокус на эндотелий // *Российский кардиологический журнал*. — 2014. — №3. — С. 107-113. [Mychka VB, Tolstov SN, Salov IA, et al. Modern potential in the treatment of metabolic syndrome patients — focus on endothelium. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;3:107-113. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-3-107-113>

12. Сергеева В.В., Родионова А.Ю. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: клинико-экспертные параметры, категории ограничения жизнедеятельности и аспекты реабилитации // *Артериальная гипертензия*. — 2018. — Т.24. — №3. — С. 321-330. [Sergeeva VV, Rodionova AU. Hypertension associated with metabolic syndrome: clinical expert parameters, disability and aspects of rehabilitation. *Arterial Hypertension*. 2018;24(3):321-330. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2018-24-3-321-330>
13. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1817-1822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.049>
14. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: The METS-GREECE multicentre study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(11):1691-1701. doi: <https://doi.org/10.1185/030079904X5599>
15. Ротарь О.П., Бояринова М.А., Могучая Е.В., и др. Субклиническое поражение органов-мишеней у работников умственного труда: что важнее — метаболический синдром как кластер или его отдельные компоненты? // *Артериальная гипертензия*. — 2015. — Т. 21. — №3. — С. 231-240. [Rotar OP, Boyarinova MA, Moguchaya EV, et al. Subclinical target organ damage in mentally working employees: what is the key factor — metabolic syndrome as a cluster or its components? *Arterial Hypertension*. 2015;21(3):231-240. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-3-231-240>
16. Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ, et al. Metabolic Syndrome Less Strongly Associated With Target Organ Damage Than Syndrome Components in a Healthy, Working Population. *J Clin Hypertens*. 2007;9(5):337-344. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.06474.x>
17. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med*. 2005;257(5):454-460. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01468.x>
18. Procopciuc LM, Sitar-Tăut A, Pop D, et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):414-418. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iejim.2010.06.001>
19. Xi B, Ruitter R, Chen J, et al. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2012;61(6):891-897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.022>
20. Mittal G, Gupta V, Haque SF, Khan AS. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(1):45-48. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2011.01.009>
21. Fiatal S, Zsigethy E, Széles G, et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin-1 converting enzyme is associated with metabolic syndrome in Hungarian adults. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011;12(4):531-538. doi: <https://doi.org/10.1177/1470320310394231>
22. Herrera CL, Castillo W, Estrada P, et al. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;23(60(3)):190-198. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000134>
23. Caro-Gomez MA, Naranjo-González CA, Gallego-Lopera N, et al. Association of Native American ancestry and common variants in ACE, ADIPOR2, MTNR1B, GCK, TCF7L2 and FTO genes with glycemic traits in Colombian population. *Gene*. 2018;677:198-210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.07.066>
24. Kim K, Ahn N, Park J, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D and α -actinin-3 R577X genotypes with metabolic syndrome risk factors in Korean children. *Obes Res Clin Pract*. 2016;10(1):125-132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2015.09.008>
25. Simsek S, Tekes S, Turkyilmaz A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with metabolic syndrome in Turkish patients. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(10):860-863. doi: <https://doi.org/10.3275/8967>
26. Zotova TY, Kubanova AP, Azova MM. 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):334-338. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3408-0>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Мулерова Татьяна Александровна**, д.м.н. [Tatyana A. Mulerova, MD, PhD]; адрес: Россия, 654006, Новокузнецк, пр-т Строителей, д. 5 [address: 5 Stroiteley avenue, 654006, Novokuznetsk, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0657-4668>; eLibrary SPIN: 1497-5896; e-mail: mulerova-77@mail.ru

Цыганкова Дарья Павловна, к.м.н. [Darya P. Tsygankova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6136-0518>;
eLibrary SPIN: 8064-3000; e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор [Mikhail Yu. Ogarkov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>; eLibrary SPIN: 7355-8334; e-mail: ogarmu@kemcardio.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мулерова Т.А., Цыганкова Д.П., Огарков М.Ю. Связь полиморфных вариантов генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* и *NOS3* с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома в коренной малочисленной популяции шорцев // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 190-197. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mulerova TA, Tsygankova DP, Ogarkov MYu. Polymorphic variants of *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR* and *NOS3* candidate genes connected with arterial hypertension as part of the metabolic syndrome among the shor people. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):190-197. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12295>