

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«КАРДИОЛОГИЯ»**

УДК 616.12-008.331.1-021.3-039.36

**Павлова
Ольга Степановна**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ
И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.05 - кардиология

Минск 2021

Работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Научный консультант: **Мрочек Александр Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Беларуси

Официальные оппоненты: **Хапалюк Александр Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Губкин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

Рудой Андрей Семенович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научной группы научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «7» декабря 2021 года в 13 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 03.08.01 при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» по адресу: 220036, г. Минск, ул. Р. Люксембург, 110Б; тел. ученого секретаря: (017) 222-16-53; e-mail: info@cardio.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология».

Автореферат разослан «5» ноября 2021 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 03.08.01
кандидат медицинских наук



М.М. Ливенцева

ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным болезням системы кровообращения и является лидирующей причиной общей смертности и инвалидизации населения в глобальном масштабе [Lewington S. et al., 2002; Rapsomaniki E. et al., 2014; Murray C. J. L. et al., 2020]. С 1990 по 2019 гг. количество пациентов с АГ в мире возросло в два раза – от 648 до 1278 млн [Zhou B. et al., 2021]. В Республике Беларусь распространенность АГ составила 44,9 %, в возрасте от 30 до 59 лет – 29,7 %–63,9 % по результатам общенационального эпидемиологического исследования факторов риска неинфекционных заболеваний (STEPS, 2017). В 2020 г. в структуре впервые выявленных случаев осложненные формы АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярными болезнями (ЦВБ) занимали бóльшую часть (54,7 %).

В основе межиндивидуальных различий при развитии АГ лежит динамическое взаимодействие между генетическими и внешними факторами риска (ФР), однако нет единого мнения о соотношении вклада указанных факторов в формирование и прогрессирование АГ [Маркель А. Л. 2017; Carey R. M. et al., 2018]. Генетическая предрасположенность к эссенциальной АГ характеризуется значительной гетерогенностью, обусловленной расовыми, этническими и гендерными особенностями [Kolifarhood G. et al., 2019; Hoh B.-P. et al., 2019]. Вопросы реализации генетических рисков, особенности межгенных и генно-средовых взаимодействий остаются малоизученными [Padmanabhan S. et al., 2021]. Генетические различия могут придавать повышенную или ослабленную восприимчивость к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, включая образ жизни индивидуума [Savoia C. et al., 2021]. Внешние факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как биологические (этнос, пол, возраст, избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, гипергликемия), поведенческие (курение, избыточное потребление алкоголя, гиподинамия, несбалансированное питание), психологические (стресс, депрессия), могут модулировать фенотипическую экспрессию генов, участвующих в регуляции артериального давления (АД) [Boyce W. T. et al., 2020]. Профилактические вмешательства на индивидуальном уровне для целевой группы населения с нормальным или оптимальным уровнем АД требуют изучения роли взаимодействия внешних и генетических факторов риска.

Для оценки индивидуального прогноза пациента определение длины теломер в сочетании с концентрацией теломеразы может являться информативным маркером повышенного риска развития и прогрессирования АГ [Rehkopf D. H. et al. 2016; Xu C. et al., 2020]. Снижение репаративного потенциала

теломер может быть связано с процессами воспаления, оксидативного стресса и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [Nilsson P. M. et al., 2013; Yeh J. K. et al., 2016]. Влияние РААС на изменение длины теломер и теломеразной активности клеток остается малоизученным вопросом. Перспективным направлением является установление взаимосвязи длины теломер и концентрации теломеразы с модифицируемыми ФР и образом жизни индивидуума. Недостаточно изучена роль изменения длины теломер и теломеразной активности в поражении сердца и сосудов при АГ.

Одной из ключевых задач развития персонализированной медицины является фармакогенетика, поскольку внедрение индивидуального подхода к выбору лекарственного средства позволит повысить фармакологический ответ, уменьшив количество случаев прекращения лечения. Одной из главных мишеней для фармакологического воздействия у пациентов с повышенным АД является патологическая активация РААС. Оценка антигипертензивной эффективности широко назначаемых препаратов – блокаторов РААС в зависимости от полиморфизма ее генов, кодирующих известные белковые мишени, представляет потенциальную возможность для выбора индивидуального лечения АГ. Данные фармакогенетических исследований по изучению блокаторов рецепторов к ангиотензину II (АТ II) немногочисленны [Kurland L. et al., 2001; Sun Y. et al., 2014; Дубенко О. Е. и соавт., 2014], а научные работы по изучению сочетанного влияния полиморфизма генов РААС на антигипертензивную эффективность ее блокаторов практически отсутствуют.

Таким образом, существует необходимость в создании и разработке новых подходов к персонализированной профилактике АГ с ранним выявлением наиболее значимых индивидуальных ФР, а также к лечению пациентов с применением результатов фармакогенетических исследований.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований и научно-технической деятельности: п. 3 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006–2010 годы», п. 21 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011–2015 годы», п. 4 «О приоритетных направлениях научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 годы», утвержденных Указами Президента Республики Беларусь от 06.07.2005 № 315, от 22.07.2010 № 378, от 22.04.2015 № 166 соответственно.

Работа выполнена в рамках тем НИР и НИОК(Т)Р «Разработать и внедрить

систему оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением с сопутствующей депрессией» (2009–2010 гг., № ГР 20091425), «Разработать и внедрить технологию диагностики генетической предрасположенности к артериальной гипертензии у населения Республики Беларусь» (2011–2013 гг., № ГР 20112783), «Определение фармакогенетической эффективности блокаторов ангиотензиновых рецепторов 1 типа, основанной на изучении полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и средовых факторов сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии» (2014–2016 гг., № ГР 20142683), «Генетические детерминанты развития сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной артериальной гипертензии (по данным проспективного пятилетнего наблюдения)» (2017–2019 гг., № ГР 20171229), «Оценка функции теломер лейкоцитов при эссенциальной артериальной гипертензии и сердечно-сосудистом ремоделировании» (2019–2020 гг., № ГР 20190676), а также при поддержке гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения в 2018 г. (Распоряжение Президента Республики Беларусь от 19.01.2018 № 32рп).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать научную концепцию персонализированной оценки риска развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии, основанную на взаимодействии биологических, генетических, поведенческих и психологических факторов сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования:

1. Провести комплексную оценку влияния биологических, поведенческих и психологических факторов сердечно-сосудистого риска на развитие и прогрессирование эссенциальной артериальной гипертензии.

2. Установить особенности распределения и ассоциативную связь полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой и кинин-брадикининовой систем, синтеза оксида азота и обмена гомоцистеина, а также их сочетаний с эссенциальной артериальной гипертензией и сердечно-сосудистым ремоделированием у белорусских пациентов.

3. Оценить взаимосвязь относительной длины теломер и концентрации теломеразы лейкоцитов с биологическими, поведенческими и психологическими факторами сердечно-сосудистого риска, гормонами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной артериальной гипертензии.

4. Определить прогностические критерии риска развития эссенциальной артериальной гипертензии и сердечно-сосудистого ремоделирования на основании анализа взаимодействия биологических, генетических,

поведенческих и психологических факторов риска.

5. Проанализировать антигипертензивный эффект блокатора рецепторов к ангиотензину II в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

6. Разработать систему первичной профилактики артериальной гипертензии для амбулаторно-поликлинических учреждений, реализующую концепцию персонализированной оценки риска развития и прогрессирования заболевания.

Научная новизна

Разработана система комплексной оценки влияния биологических, генетических, поведенческих и психологических факторов риска на развитие эссенциальной артериальной гипертензии и сердечно-сосудистого ремоделирования.

Определены гендерные различия влияния модифицируемых факторов риска и их вклад в развитие и прогрессирование заболевания у белорусских пациентов с артериальной гипертензией.

Впервые установлены особенности распределения и ассоциативная связь полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой и кинин-брадикининовой систем, генов регуляции функции эндотелия и обмена гомоцистеина, а также их сочетаний с артериальной гипертензией у белорусских пациентов. Доказана независимая роль полиморфизма генов ангиотензиногена *AGT* (M235T), рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) и 2 типа *AGTR2* (C3123A), альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344T)) в наследственной предрасположенности к эссенциальной артериальной гипертензии (патенты № 21058, 22590).

Доказана независимая взаимосвязь укорочения относительной длины теломер лейкоцитов с повышением уровня ангиотензина II в крови, снижения концентрации теломеразы лейкоцитов с биологическими, поведенческими и психологическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение концентрации теломеразы лейкоцитов при семейном анамнезе артериальной гипертензии, увеличение степени заболевания в сочетании с повышением порога вкусовой солевой чувствительности и возраст являлись независимыми факторами увеличения индекса аугментации у пациентов с артериальной гипертензией.

Впервые установлен кумулятивный вклад полиморфизма генов рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C), альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344)T), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T), ангиотензиногена *AGT* (M235T) и эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (E298D), ассоциированный с гипертрофией левого желудочка у пациентов с

артериальной гипертензией (патент № 22591). Получена независимая связь концентрической гипертрофии левого желудочка и увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии с носительством генов рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) и ренина *REN* (G83A).

Впервые установлено, что в комплексной модели, учитывающей высокий порог вкусовой солевой чувствительности у курящих лиц, носительство С-аллеля гена рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C), возраст и повышение уровня систолического артериального давления позволяют прогнозировать риск увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в течение 5 лет с чувствительностью 87 % и специфичностью 83 %.

Определена фармакогенетическая эффективность блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией. Впервые установлено моделирующее влияние полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (I/D), ренина *REN* (G83A) и рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) и их сочетанного эффекта на динамику суточного профиля артериального давления на фоне лечения валсартаном у пациентов с артериальной гипертензией.

Разработаны оригинальные математические модели риска развития эссенциальной артериальной гипертензии и прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования с включением индивидуальных внешних и генетических факторов. Создано программное обеспечение с автоматическим комплексным анализом индивидуальных данных и возможностью выявления пациентов с высоким риском развития заболевания и прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования для работы кабинета профилактики артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинических условиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогностическими факторами развития эссенциальной артериальной гипертензии в течение 5 лет являются семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний у родственников женского пола, носительство Т-аллельсодержащих генотипов гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (С(-344)Т) в сочетании с семейным анамнезом ранних сердечно-сосудистых заболеваний у родственников мужского пола, межгенные комбинации МТ-/ТТ-генотипов гена ангиотензиногена *AGT* (M235T) с АС-/СС-генотипами гена рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C), увеличение окружности талии и возраст. Разработанная модель развития артериальной гипертензии с применением комплекса независимых факторов риска обладает прогностической точностью – 83 %.

Увеличение степени артериальной гипертензии ассоциировано с наличием семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний и курения у

мужчин; депрессивными симптомами в сочетании с низкой физической активностью у женщин наряду с возрастом, повышением индекса массы тела и порога вкусовой солевой чувствительности у обоих полов.

2. Полиморфизмы генов ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (I/D), ангиотензиногена *AGT* (M235T), рецепторов к ангиотензину II 2 типа *AGTR2* (C3123A), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T), а также межгенные сочетания аллельных вариантов ангиотензиногена *AGT* (M235T) с геном рецепторов к ангиотензину II 2 типа *AGTR2* (C3123A) или с геном альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344)T), гена эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (E298D) с геном рецепторов к брадикинину 2 типа *BDKRB2* (T58C) ассоциированы с наличием эссенциальной артериальной гипертензии.

3. Независимыми факторами укорочения относительной длины теломер лейкоцитов являются возраст и повышение уровня ангиотензина II крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и нормотензивных лиц. Снижение концентрации теломеразы лейкоцитов менее 5 нг/мл ассоциировано с висцеральным ожирением и признаками депрессии у нормотензивных лиц, с женским полом, снижением вкусовой солевой чувствительности и частым потреблением мясных продуктов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Повышение индекса аугментации связано со снижением концентрации теломеразы лейкоцитов менее 5 нг/мл при семейном анамнезе артериальной гипертензии, с более высокой степенью заболевания в сочетании с увеличением порога вкусовой солевой чувствительности и с возрастом у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

4. В развитии гипертрофии левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией играет роль кумулятивный эффект би- и триаллельного полиморфизма генов рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C), ангиотензиногена *AGT* (M235T) альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344)T), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (C677T) и эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* (E298D). Висцеральное ожирение и возраст являются факторами, усиливающими реализацию генетической предрасположенности к развитию гипертрофии левого желудочка.

Прогрессирование гипертрофии левого желудочка в течение 5 лет связано с носительством ТТ-генотипа гена ангиотензиногена *AGT* (M235T), С-аллеля гена рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) в сочетании с Т-аллелем гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344T)), АА-генотипа гена рецепторов к ангиотензину II 2 типа *AGTR2* (C3123A) с более высокой степенью артериальной гипертензии на фоне отсутствия регулярного антигипертензивного лечения.

В развитии сосудистого ремоделирования сонных артерий в течение 5 лет

высокую прогностическую значимость имеет полиморфизм гена рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) в сочетании с низкой солевой чувствительностью и курением, возрастом и уровнем систолического артериального давления.

5. Наличие D-аллеля гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (I/D), A-аллеля гена ренина *REN* (G83A) и C-аллеля гена рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) связано со снижением антигипертензивной эффективности блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана через 1 год лечения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, заключающейся в отсутствии положительной динамики суточного профиля артериального давления в ночное время.

6. Персонализированная концепция оценки риска развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии, реализуемая через разработанную систему профилактики для амбулаторно-поликлинических учреждений, позволяет повысить раннюю выявляемость и снизить количество осложненных форм заболевания.

Личный вклад соискателя

Соискателем выдвинута научная гипотеза, совместно с научным консультантом сформулированы цель, задачи и основные этапы работы. Диссертантом разработан дизайн исследования, проведен анализ литературы и информационно-патентный поиск. Автором организованы отбор пациентов и координация действий других специалистов. Соискатель проводил набор пациентов, консультировал участников исследования как врач-кардиолог, выполнял инструментальное обследование, осуществлял динамический контроль пациентов, проводил статистический анализ полученных данных. Диссертантом самостоятельно систематизированы полученные данные, написаны все разделы диссертационного исследования и подготовлены публикации. Диссертант докладывал результаты работы на международных и отечественных научных конференциях.

Генетические исследования выполнены заведующим лабораторией фармакологических исследований Института биоорганической химии НАН Беларуси, к.б.н. С. Э. Огурцовой. Математические модели построены доцентом кафедры математического моделирования и анализа данных факультета прикладной математики и информатики БГУ, к.ф.-м.н. В. И. Малюгиным. Ультразвуковое исследование сердца и сонных артерий выполнены врачом отделения ультразвуковой диагностики, к.м.н. Н. В. Затолока. Лабораторное обследование осуществлялось сотрудниками клинико-диагностической лаборатории РНПЦ «Кардиология» (заведующий отделением, к.м.н. М. Г. Колядко, И. И. Русских). Интерпретация и анализ полученных данных, формулировка положений, выносимых на защиту, и заключение

выполнены соискателем самостоятельно. Личный вклад соискателя в диссертационной работе оценивается в 80 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты диссертационного исследования доложены соискателем и обсуждены на Европейских конгрессах по артериальной гипертензии (Лондон, 2012; Милан, 2013; Афины, 2014; 2021); Белорусско-Российском Саммите по комбинированной терапии артериальной гипертензии (Минск, 2014); 7, 8 и 10-й международных конференциях «Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Витебск, 2013; 2015; 2019); Пленуме Белорусского научного общества кардиологов, кардио- и рентгенэндоваскулярных хирургов (Гомель, 2014); республиканской научно-практической конференции «Рефрактерная артериальная гипертензия» (Минск, 2015); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2015); 12-м международном симпозиуме по биоинформационным исследованиям и приложениям (Минск, 2016); 11-й международной конференции «Компьютерный анализ и моделирование» (Минск, 2016); VII съезде кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов Республики Беларусь (Минск, 2016); 10-й юбилейной международной конференции «Профилактическая кардиология 2017» (Москва, 2017); республиканской научно-практической конференции «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» (Минск, 2018); республиканской научно-практической конференции «Белорусский эндокринологический форум: современные лечебно-диагностические технологии в клинической практике» (Минск, 2019); VIII Евразийском конгрессе кардиологов (Москва, 2020); Европейских кардиологических конгрессах (2020; 2021); Всероссийских конференциях «Кардиология на марше» (Москва, 2020; 2021); VIII съезде кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь (Минск, 2021).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 58 печатных работ, из которых 25 статей в рецензируемых журналах, соответствующих п. 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь», объемом 18,41 а. л.; 27 работ опубликовано в сборниках научных трудов, материалов конференций и тезисов докладов (20 из них – за рубежом) общим объемом 3,04 а. л. Издано 3 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Получено 3 патента на изобретения в Национальном центре интеллектуальной собственности Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 232 страницах (без списка литературы и приложений), содержит 33 рисунка, 93 таблицы. Включает перечень сокращений и условных обозначений, введение, общую характеристику работы, аналитический обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, шесть глав с результатами собственных исследований, заключение, рекомендации по практическому использованию полученных результатов, библиографический список (506 источников, из них 51 русскоязычный, 455 – на иностранных языках; и 58 собственных публикаций соискателя), 6 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования

Проведено открытое проспективное когортное исследование для разработки персонализированной оценки риска развития и прогрессирования эссенциальной АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования на основе взаимодействия генетических, биологических, поведенческих и психологических факторов риска. В исследование был включен 601 человек, из них 400 пациентов с АГ и 201 нормотензивный индивидуум, обратившихся за консультативной медицинской помощью в лабораторию артериальной гипертонии Республиканского научно-практического центра «Кардиология» в г. Минске с 2011 по 2016 гг. Дизайн и этапы клинического исследования были одобрены Комитетом по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология». Все участники исследования заполнили информированное добровольное письменное согласие.

Этапы исследования

I этап – сравнительный анализ генетических, биологических, поведенческих и психологических факторов ССР, ассоциированных с АГ. На основании критериев включения и исключения в исследование включен 601 человек белорусской этнической принадлежности, из них 400 пациентов с эссенциальной АГ и 201 человек с нормальным или оптимальным уровнем АД (< 129/84 мм рт. ст.). Критериями включения в основную группу (ОГ) пациентов с АГ являлись возраст от 18 до 70 лет, эссенциальная АГ I-III степени, добровольное согласие пациента. Критериями исключения из исследования были симптоматическая АГ, перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение III степени, хроническая ревматическая болезнь сердца, диффузные болезни соединительной ткани, сахарный диабет, острые воспалительные и онкологические заболевания.

По результатам клинического осмотра, данным медицинских карт

амбулаторного пациента и анкетирования анализировались анамнез, наличие ФР, результаты антропометрического обследования с определением индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса тела (кг) / рост², (м)) и окружности талии (ОТ), данные электрокардиографии. Измерение офисного АД проводилось в положении сидя трехкратно с помощью автоматического сфигмоманометра «WatchBP Office» (Швейцария). Анкетирование по ФР проводилось по специально разработанному опроснику с оценкой уровня физической активности пациентов, наличия курения (длительность, курение в прошлом) и злоупотребления алкоголем, рациона (потребление овощей, фруктов, мясных продуктов, рыбы – по количеству дней в неделю), характера трудовой деятельности с ранжированием предполагаемых ответов. Для косвенной оценки количества потребляемой соли проводился тест по определению порога вкусовой солевой чувствительности (ПВСЧ) по методике R. Henkin путем нанесения раствора NaCl с увеличением концентрации на переднебоковую поверхность языка. Для тестирования использовали набор из 7 разведений NaCl от 0,03125 до 2,0 % с двукратным увеличением концентрации в каждой последующей пробе. За порог вкусовой чувствительности к соли принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал ее вкус. Высокому ПВСЧ соответствовали значения $\geq 0,25$ %. Признаки депрессии анализировались по международной шкале Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), оценка уровня хронического психоэмоционального стресса – по международной шкале PSM-25 (Psychological Stress Measure). Биохимический анализ показателей крови – глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицеридов – проводился на автоматическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США).

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (I/D), ангиотензиногена (M235T), рецепторов к ангиотензину II 1 типа (A1166C) и 2 типа (C3123A), альдостеронсинтазы (C(-344)T), ренина *REN* (G83A), эндотелиальной синтазы оксида азота (E298D), рецепторов к брадикинину 2 типа *BDKRB2* (T58C), метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T) выполнялся с применением метода ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов аллель-специфичными праймерами, синтезированными «Праймтех» (Республика Беларусь). Материалом для генетического исследования являлась цельная венозная кровь в объеме 8-9 мл, забор которой производили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (pH = 8,0). ДНК выделяли методом экстракции с помощью набора NucleoSpin®Blood (Macherey-Nagel, Германия) согласно прилагаемому протоколу. Определение концентрации ДНК и чистоты препаратов ДНК устанавливали с использованием спектрофотометра Agilent

8453 (США) и оценивали из соотношения поглощения 260/280 нм.

II этап – углубленное исследование для оценки связи факторов сердечно-сосудистого риска и генетического полиморфизма с признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у 237 пациентов с АГ, с ремоделированием сонных артерий – у 201 пациента с АГ. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на аппарате VIVID-7 (General Electric) с использованием датчика с частотой сканирования 2,5 МГц в М-, В-модальном и доплеровском режимах в стандартных эхокардиографических позициях по общепринятым методикам. Признаки ГЛЖ в М-режиме оценивались по увеличению индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин в М-режиме по формуле, рекомендуемой Европейским обществом по АГ (2018), Европейской ассоциацией по визуализации сердечно-сосудистой системы (2017). За увеличение относительной толщины стенок ЛЖ принимались значения $\geq 0,43$. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий проводилось в режиме дуплексного сканирования на аппарате VIVID-7 (General Electric) с помощью линейного датчика 10 мГц. Стандартизованное измерение толщины комплекса интима-медиа (КИМ) выполнялось в области дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) на 1-1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке (по отношению к датчику) артерии. За утолщение КИМ принимались значения более 0,9 мм. С учетом клинического диагноза и сопутствующих факторов ССР пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни и лечению заболевания. В течение последующих 5 лет пациентам оказывалась медицинская помощь по месту жительства.

III этап – выявление клинико-генетических предикторов формирования АГ и прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования с оценкой кумулятивного эффекта ген-генных и генно-средовых взаимодействий в течение 5 лет (проспективное исследование) у 128 первоначально нормотензивных лиц и 155 пациентов с АГ. Повторно выполнялось обследование, проведенное на I и II (углубленное исследование) этапах. ЭхоКГ и УЗИ сонных артерий на всех этапах исследования проводились одним оператором – врачом ультразвуковой диагностики.

Выполнялось дополнительное обследование для определения ассоциации длины теломер и концентрации теломеразы лейкоцитов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), уровнем гормонов РААС (ренина, АТ II, альдостерона) и полиморфизмом генов РААС, сердечно-сосудистым ремоделированием у 120 человек, из них 70 пациентов с АГ и 50 нормотензивных лиц. Относительная длина теломер (ОДТ) ДНК лимфоцитов из образца периферической крови обследуемых участников определялась с помощью метода монохромной мультиплексной ПЦР. Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE (Telomerase) ELISA Kit,

Elabscience (США) иммуноферментным методом. Определение содержания альдостерона, ренина и АТ II в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью наборов Demeditec Diagnostics GmbH (Германия), Biorbyt (США), измерение проводилось на микропланшетном ридере Sunrise (Tecan, Швейцария). Взаимосвязь ОДТ и концентрации теломеразы лейкоцитов с сердечно-сосудистым ремоделированием оценивалась на основании показателей ЭхоКГ, УЗИ сонных артерий и жесткости артерий у пациентов с АГ. Анализ параметров артериальной жесткости выполнялся методом аппланационной тонометрии с оценкой центральной гемодинамики, индекса аугментации (ИА), скорости распространения пульсовой волны «Sphygmocor» (AtcorMedical, Inc., Австралия) и методом объемной сфигмографии с расчетом сердечно-лодыжечного сосудистого и лодыжечно-плечевого индексов «VaSera» (VS-1500) (Fucuda Denshi, Япония).

В рамках III этапа было проведено фармакогенетическое исследование антигипертензивной и антиремоделирующей эффективности блокатора к ангиотензину II валсартана в зависимости от полиморфизма генов РААС у 66 пациентов с АГ в течение 1 года. Выполнялось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) исходно и через 1 год после назначенного лечения у пациентов с АГ с использованием портативного регистратора «Watch BP03» (Швейцария). Методика и анализ данных СМАД проводились согласно рекомендациям Европейского общества АГ по амбулаторному мониторингованию АД (2014). Рассчитывались в автоматическом режиме параметры СМАД: средние значения и индекс времени (ИВ) гипертензии систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь; вариабельность САД и ДАД за день и ночь; суточный индекс и скорость утреннего подъема САД и ДАД.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ IBM SPSS 25.0, «STATISTICA 10.0». При условии нормального распределения количественные величины представлены как среднее значение X и среднее квадратичное (стандартное) отклонение SD ($X \pm SD$), в остальных случаях в виде медианы (МЕ) и межквартильного интервала (25 %-75 %). Для сравнения независимых выборок применялись хи-квадрат (χ^2), критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для нескольких групп, критерий Манна – Уитни, ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису, для зависимых выборок использовался парный критерий Стьюдента и критерий Уилкоксона. Взаимосвязь количественных переменных определялась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена, множественного линейного регрессионного анализа.

Поиск полигенных ассоциаций для определения сочетаний аллелей или генотипов проводился с использованием программного обеспечения «APSampler» (Favorov A.V. et al., 2005). Статистический анализ кумулятивного эффекта ген-генных взаимодействий проводился с созданием логистической регрессионной модели бинарного выбора с тестированием в ППП EViews 8.0. Применялись дискриминантный анализ по методу Вилкса (Wilks), одно- и многофакторные модели бинарной логистической регрессии с оценкой отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительных интервалов (ДИ). Статистическую значимость уравнений регрессии оценивали с помощью Омнибус-теста (Omnibus Test). Эффективность моделей проверяли по тесту Хосмера – Лемешоу, сравнивающему эмпирические и теоретические частоты (предсказанные по модели). Оценку качества разработанных логистических моделей и определение порогового значения вероятности классификации или прогнозирования проводили с помощью ROC-анализа с построением ROC-кривых. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Оценка влияния биологических, поведенческих и психологических факторов сердечно-сосудистого риска на развитие и прогрессирование эссенциальной артериальной гипертензии

Выполнен сравнительный анализ частоты встречаемости факторов ССР у 400 пациентов ОГ (214 мужчин, 186 женщин с АГ) и 201 человека группы контроля (ГК) (98 мужчин, 103 женщины без АГ). Получены межгрупповые различия по показателям возраста ($49,1 \pm 11,3$ и $44,5 \pm 11,2$ года в ОГ и ГК; $p < 0,001$), ИМТ ($29,9 \pm 4,6$ и $25,6 \pm 4,1$ кг/м² в ОГ и ГК; $p < 0,001$), ОТ ($98,5 \pm 12,6$ и $87,3 \pm 12,3$ см в ОГ и ГК; $p < 0,001$), уровня САД ($140,4 \pm 18,4$ и $120,0 \pm 9,3$ мм рт. ст. в ОГ и ГК; $p < 0,001$) и ДАД ($90,5 \pm 11,6$ и $77,5 \pm 6,8$ мм рт. ст. в ОГ и ГК; $p < 0,001$), частоте случаев ожирения (183 (45,7 %) и 24 (11,9 %) в ОГ и ГК; $p < 0,001$), семейного анамнеза ранних ССЗ у родственников мужского пола (64 (16,0 %) и 10 (5,0 %) в ОГ и ГК; $p < 0,001$), АГ у обоих родителей (83 (20,7 %) и 25 (12,4 %) в ОГ и ГК; $p = 0,013$), низкой физической активности (210 (52,5 %) и 73 (36,3 %) в ОГ и ГК; $p < 0,001$), количеству баллов по шкале CES-D ($16,2 \pm 6,7$ и $14,5 \pm 5,9$ в ОГ и ГК; $p < 0,001$). При сравнении частоты встречаемости биологических факторов ССР в зависимости от пола были получены различия ОГ и ГК по ИМТ (у мужчин $p < 0,001$ и у женщин $p < 0,001$), ОТ (у мужчин $p < 0,001$ и у женщин $p < 0,001$), наличию ожирения (у мужчин $p < 0,001$ и у женщин $p < 0,001$), в том числе висцерального (у мужчин $p < 0,001$ и у женщин $p < 0,001$), уровню САД (у мужчин $p < 0,001$ и у женщин $p < 0,001$) и ДАД (у мужчин $p < 0,001$ и у женщин $p < 0,001$). У женщин наблюдались также различия

по возрасту ($p < 0,001$) и доле пациентов с гипергликемией – нормотензивные женщины были младше, у них реже отмечалась гипергликемия (7,8 против 19,9 %; $\chi^2 = 6,52$; $p = 0,011$). Анализ частоты встречаемости поведенческих факторов ССР в зависимости от пола показал, что среди мужчин с АГ курение в анамнезе встречалось в 1,9 раза чаще в сравнении с нормотензивными мужчинами (43,5 % против 22,4 %; $\chi^2 = 12,75$; $p < 0,001$). С низкой физической активностью количество мужчин с АГ превышало число нормотензивных лиц в 1,7 раза (54,7 % против 31,6 %, $\chi^2 = 14,31$; $p < 0,001$). У женщин с АГ чаще отмечались депрессивные симптомы в отличие от ГК (по шкале CES-D среднее количество баллов $17,9 \pm 6,7$ против $15,3 \pm 5,9$; $p = 0,003$). Женщин с признаками депрессии было в 1,5 раза больше, чем мужчин в ГК (51,7 % против 33,7 %; $\chi^2 = 5,64$; $p = 0,018$) и в группе пациентов с АГ (60,3 % против 39,0 %; $\chi^2 = 12,32$; $p < 0,001$). Также у женщин получено большее количество баллов по шкале PSM-25, отражающей наличие признаков психоэмоционального стресса, в сравнении с мужчинами как в ГК ($90,2 \pm 26,6$ против $77,7 \pm 22,5$; $p = 0,014$), так и среди пациентов с АГ ($93,0 \pm 25,7$ против $80,6 \pm 24,7$; $p = 0,024$).

В ходе логистического регрессионного анализа с пошаговым включением изученных переменных были определены независимые биологические и поведенческие ФР, ассоциированные с АГ – семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужского пола ($W = 8,51$; ОШ = 3,09 (95 % ДИ = 1,45-6,60); $p = 0,004$), возраст старше 45 лет ($W = 12,53$; ОШ = 2,09 (95 % ДИ = 1,39-3,13); $p < 0,001$), недостаточная физическая активность ($W = 10,38$; ОШ = 1,96 (95 % ДИ = 1,30-2,94); $p = 0,001$), наличие АГ у родителей ($W = 6,22$; ОШ = 1,29 (95 % ДИ = 1,06-1,57); $p = 0,013$), и увеличение ИМТ ($W = 65,88$; ОШ = 1,24 (95 % ДИ = 1,18-1,31); $p < 0,001$). Для выявления гендерных различий с учетом изучаемых ФР, ассоциированных с АГ, проведен пошаговый регрессионный анализ в подгруппах мужчин и женщин, не различавшихся по частоте случаев заболевания ($\chi^2 = 1,03$; $p = 0,311$). Общими факторами, ассоциированными с АГ, для лиц мужского и женского пола являлись наследственность по АГ у обоих родителей ($W = 5,60$; ОШ = 1,42 (95 % ДИ = 1,06-1,90); $p = 0,018$ у мужчин и $W = 4,11$; ОШ = 1,32 (95 % ДИ = 1,09-1,73); $p = 0,043$ у женщин), отягощенный семейный анамнез по ранним ССЗ у родственников мужского пола ($W = 5,29$; ОШ = 4,72 (95 % ДИ = 1,26-17,71); $p = 0,021$ у мужчин и $W = 5,50$; ОШ = 3,49 (95 % ДИ = 1,23-9,93); $p = 0,019$ у женщин), в группе мужчин – отягощенный семейный анамнез по ранним ССЗ у родственников женского пола ($W = 4,41$; ОШ = 3,78; (95 % ДИ = 1,09-13,09); $p = 0,036$), низкая физическая активность ($W = 8,87$; ОШ = 2,44; (95 % ДИ = 1,35-4,35); $p = 0,003$), курение ($W = 5,21$; ОШ = 1,96; (95 % ДИ = 1,10-3,50); $p = 0,022$), увеличение ИМТ ($W = 29,76$; ОШ = 1,26 (95 % ДИ = 1,16-1,37); $p < 0,001$) и у женщин – ожирение ($W = 15,61$; ОШ = 4,81 (95 % ДИ = 2,21-10,48); $p < 0,001$), возраст старше 45 лет ($W = 19,28$; ОШ = 1,15; (95 %

ДИ = 1,05-1,26); $p < 0,001$).

Сравнительный анализ факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от степени артериальной гипертензии

Из 400 пациентов с АГ у 122 человек (30,5 %) была диагностирована АГ I степени, у 220 (55,0 %) – АГ II степени и у 58 (14,5%) – АГ III степени. Дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) был низким, средним, высоким и очень высоким у 4 (1,0 %), 107 (26,75 %), 166 (41,5 %) и 123 пациентов (30,75 %) соответственно. Длительность заболевания у пациентов с АГ I, II и III степенью составила 3,0 (1,0-6,0), 8,0 (4,0-15,0) и 15,0 (6,0-25,0) лет соответственно. Увеличение степени заболевания ассоциировалось с возрастом, повышением ИМТ и ОТ, уменьшением доли курильщиков на момент исследования при отсутствии отличий по длительности стажа курения в анамнезе, увеличением количества баллов по шкале наличия депрессивных симптомов CES-D и повышением доли пациентов, регулярно принимающих антигипертензивное лечение (таблица 1).

Таблица 1. – Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от степени артериальной гипертензии

Фактор риска	Степень АГ			P
	I	II	III	
Возраст, годы	43,3 ± 11,4	51,2 ± 10,3	53,1 ± 9,8	< 0,001
Пол, м/ж (n)	71/51	118/102	25/33	0,166
ИМТ, кг/м ²	28,0 ± 3,8	30,4 ± 4,4	32,4 ± 5,4	< 0,001
ОТ, см	94,8 ± 11,6	99,6 ± 11,6	102,3 ± 16,1	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,91 ± 1,28	5,63 ± 1,12	5,75 ± 0,98	0,491
Глюкоза венозной крови, ммоль/л	5,43 ± 0,88	5,47 ± 0,86	5,56 ± 0,94	0,495
Курение, n (%)	23 (18,9)	33 (15,0)	1 (1,7)	0,008
Курение в прошлом, n (%)	35 (28,7)	55 (25,0)	15 (25,9)	0,757
Низкая физическая активность, n (%)	62 (50,8)	112 (50,9)	36 (62,1)	0,288
ПВСЧ, %	0,25 (0,25-0,50)	0,25 (0,125-0,50)	0,50 (0,25-0,50)	0,153
Количество баллов по шкале PSM-25	89,9 ± 26,6	81,6 ± 24,9	93,9 ± 28,6	0,217
Количество баллов по шкале CES-D	14,97 ± 6,05	16,28 ± 6,76	19,14 ± 6,86	0,006
Регулярное антигипертензивное лечение, n (%)	28 (23,0)	105 (47,7)	37 (63,8)	< 0,001

Получены независимые ФР, характеризующие межгрупповые отличия по степени АГ, в зависимости от пола по результатам дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных: у мужчин степень заболевания была ассоциирована с ИМТ ($p = 0,001$), ПВСЧ $\geq 0,25\%$ ($p = 0,016$), семейным анамнезом ранних ССЗ у родственников мужского ($p = 0,018$) и женского пола ($p = 0,049$), возрастом ($p = 0,038$) и курением ($p = 0,047$). Наибольший вклад в межгрупповые различия по степени АГ у мужчин оказывали такие факторы, как ИМТ ($\beta = 0,99$) и семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужского пола ($\beta = 0,74$), в меньшей степени – возраст ($\beta = 0,42$), курение ($\beta = 0,33$), отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ у родственников женского пола ($\beta = 0,30$) и повышение ПВСЧ ($\beta = 0,25$). Классифицирующая точность полученной дискриминантной модели межгрупповых отличий по степени АГ у мужчин составила 80 %. Дискриминантный анализ, выполненный у женщин с АГ, показал, что, как и у мужчин, степень заболевания зависела от возраста ($p = 0,013$), ИМТ ($p = 0,019$) и повышения ПВСЧ $\geq 0,25\%$ ($p = 0,039$); в то же время характерными факторами в данной подгруппе являлись депрессивные признаки согласно шкале CES-D ≥ 16 баллов ($p = 0,003$) и низкая физическая активность ($p = 0,048$). Наиболее значимое влияние на межгрупповые отличия по степени АГ у женщин оказывали наличие признаков депрессии ($\beta = 0,92$), возраст ($\beta = 0,79$) и ИМТ ($\beta = 0,77$), в меньшей степени – повышение ПВСЧ ($\beta = 0,55$) и низкая физическая активность ($\beta = 0,52$). В полученной дискриминантной модели точность классификации по степени АГ у женщин составила 73 %.

Результаты анализа ассоциаций полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *REN* (G83A), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (C3123A), *CYP11B2* (C(-344)T), *BDKRB2* (T58C), *NOS3* (E298D), *MTHFR* (C677T) и их сочетаний с эссенциальной артериальной гипертензией

Проведен молекулярно-генетический анализ распределения полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *CYP11B2* (C(-344)T), *REN* (G83A) у 601 пациента с АГ и нормотензивных лиц группы контроля (312 мужчин, 289 женщин), *AGTR2* (C3123A) – у 578 человек (289 мужчин, 289 женщин), *MTHFR* (C677T) и *NOS3* (E298D) – у 423 человек (206 мужчин, 217 женщин), *BDKRB2* (T58C) – у 401 человека (194 мужчин, 207 женщин).

У белорусских пациентов с АГ определялось равновесное распределение аллелей полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C(-344)T), *AGTR2* (C3123A), *NOS3* (E298D), *BDKRB2* (T58C) и преобладание мажорных аллелей *REN* (G83A), *AGTR1* (A1166C), *MTHFR* (C677T) (таблица 2).

Таблица 2. – Распределение аллелей изучаемого полиморфизма генов у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и в группе контроля

Полиморфизм генов	Аллели	Группа контроля	Пациенты с АГ	p
		п, частота (%)	п, частота (%)	
<i>ACE</i> (I/D)	I	212 (52,7)	390 (48,7)	0,193
	D	190 (47,3)	410 (51,3)	
<i>AGT</i> (M235T)	M	224 (55,7)	416 (52,0)	0,223
	T	178 (44,3)	384 (48,0)	
<i>REN</i> (G83A)	G	282 (70,1)	585 (73,1)	0,278
	A	120 (29,9)	215 (26,9)	
<i>AGTR1</i> (A1166C)	A	279 (69,4)	549 (68,6)	0,784
	C	123 (30,6)	251 (31,4)	
<i>AGTR2</i> (C3123A)	C	221 (56,7)	411 (53,7)	0,331
	A	169 (43,3)	355 (46,3)	
<i>CYP11B2</i> (C(-344)T)	C	205 (51,0)	401 (50,1)	0,776
	T	197 (49,0)	399 (49,9)	
<i>BDKRB2</i> (T58C)	T	95 (47,5)	317 (52,7)	0,207
	C	105 (52,5)	285 (47,3)	
<i>NOS3</i> (E298D)	E	118 (54,6)	340 (54,0)	0,867
	D	98 (45,4)	290 (46,0)	
<i>MTHFR</i> (C677T)	C	155 (71,8)	427 (67,8)	0,276
	T	61 (28,2)	203 (32,2)	

При анализе полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR2* (C3123A), *MTHFR* (C677T) получены гендерные различия по частоте встречаемости генотипов и аллелей в изучаемых группах. Частота встречаемости DD-генотипа *ACE* (I/D) составила 28,5 % у мужчин с АГ в отличие от ГК – 17,3 % ($\chi^2 = 4,46$; $p = 0,035$). В рецессивной модели наследования носительство DD-генотипа в сравнении с ID-/DD-генотипами полиморфизма I/D гена *ACE* повышало вероятность развития АГ у мужчин в 1,9 раза (ОШ = 1,90; 95 % ДИ = 1,04-3,47; $p = 0,035$). У женщин ГК до 45 лет MM-генотип *AGT* (M235T) встречался в 5,4 раза чаще в отличие от женщин с АГ (32,1 против 5,9 %, ($\chi^2 = 6,99$; $p = 0,009$) и при наличии MT- или TT-генотипов *AGT* (M235T) в сравнении с MM-генотипом относительный шанс развития АГ увеличивался в 7,6 раза (ОШ = 7,58; 95 % ДИ = 1,63-35,17; $p = 0,009$). У мужчин с АГ старше 45 лет выявлено преобладание А-аллеля C3123A гена *AGTR2* (46,2 %) в отличие от нормотензивных мужчин (30,0 %) (ОШ = 2,0; 95 % ДИ = 1,15-3,47; $p = 0,013$). У мужчин с развитием АГ до 45 лет генотип TT полиморфизма *MTHFR* (C677T) встречался чаще (18,9 %) по сравнению с ГК (2,4 %) ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,033$).

Носительство ТТ-генотипа полиморфизма *MTHFR* (С677Т) у мужчин ассоциировано с повышением вероятности раннего развития АГ в 9,3 раза (ОШ = 9,30; 95 % ДИ = 1,14-75,98; $p = 0,033$).

Получены межгенные сочетания полиморфных локусов, повышающие вероятность развития АГ – Т-аллеля *AGT* (M235Т) и АА-генотипа *AGTR2* (С3123А) (ОШ = 1,60; 95 % ДИ = 1,03-2,49; $p = 0,021$), особенно в возрасте старше 35 лет (ОШ = 1,79; 95 % ДИ = 1,06-3,03; $p = 0,019$) и у мужчин (ОШ = 1,84; 95 % ДИ = 1,04-3,24; $p = 0,022$); Т-аллеля *AGT* (M235Т) и Т-аллеля *CYP11B2* (С(-344)Т) у женщин в возрасте до 45 лет (ОШ = 4,15; 95 % ДИ = 1,47-11,72; $p = 0,005$); D-аллеля *NOS3* (E298D) и С-аллеля *BDKRB2* (Т58С) (ОШ = 1,74; 95 % ДИ = 1,04-2,93; $p = 0,023$).

Ассоциативная связь полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235Т), *AGTR1* (A1166С), *AGTR2* (С3123А), *CYP11B2* (С(-344)Т), *REN* (G83А), *MTHFR* (С677Т), *NOS3* (E298D), гена *BDKRB2* (Т58С) и их сочетаний с признаками гипертрофии и ремоделирования левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией

Обследовано 237 пациентов с АГ (130 мужчин, 107 женщин), средний возраст которых составил $48,1 \pm 11,3$ года с длительностью заболевания 5 (3-13,6) лет. В изучаемой группе у 83 пациентов диагностировалась АГ I степени, у 119 пациентов – II степени, у 35 пациентов – III степени. Дополнительный сопутствующий риск развития ССО был низким, средним, высоким и очень высоким у 2 (0,8 %), 67 (28,3 %), 104 (43,9 %) и 64 (27,0 %) человек соответственно. Антигипертензивные препараты регулярно принимали 125 пациентов (52,7 %). По результатам ЭхоКГ сформировано две группы пациентов в зависимости от ИММЛЖ: в 1 группу вошли пациенты без ГЛЖ – 145 человек, во 2 группу с ГЛЖ – 92 человека. Пациенты с признаками ГЛЖ были старше ($52,10 \pm 9,83$ против $45,54 \pm 11,49$ лет; $p < 0,001$), чаще женского пола (55,4 % против 38,6 %; $p = 0,012$), с большей длительностью заболевания (6,0 (3,0-15,0) против 5,0 (2,0-10,0) лет; $p = 0,007$) и частым висцеральным ожирением (65,2 % против 43,5 %; $p = 0,002$) в сравнении с пациентами с нормальным ИММЛЖ.

Получены отличия по полиморфизму A1166C гена *AGTR1* между изучаемыми группами: у пациентов с ГЛЖ чаще отмечалось носительство С-аллеля в отличие от пациентов без ГЛЖ (37,5 % против 28,6 %; $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,044$), что повышало ОШ развития ГЛЖ в 1,5 раза (ОШ = 1,50; 95 % ДИ = 1,01-2,21). Анализ полигенных взаимодействий выявил различия по биаллельным сочетаниям С-аллеля (A1166C) гена *AGTR1* и Т-аллеля (С(-344)Т) гена *CYP11B2*, С-аллеля (A1166C) *AGTR1* и Т-аллеля (С677Т) гена *MTHFR*, Т-аллеля (M235Т) гена *AGT* и D-аллеля (E298D) гена *NOS3*, а также по

триаллельному носительству мутантных аллелей полиморфных локусов *AGT* (M235T), *NOS3* (E298D) и *CYP11B2* (C(-344)T), что было ассоциировано с увеличением ОШ развития ГЛЖ в 1,95-3,56 раза у пациентов с АГ и может свидетельствовать о кумулятивном эффекте взаимодействия указанных полиморфных локусов (рисунок 1).

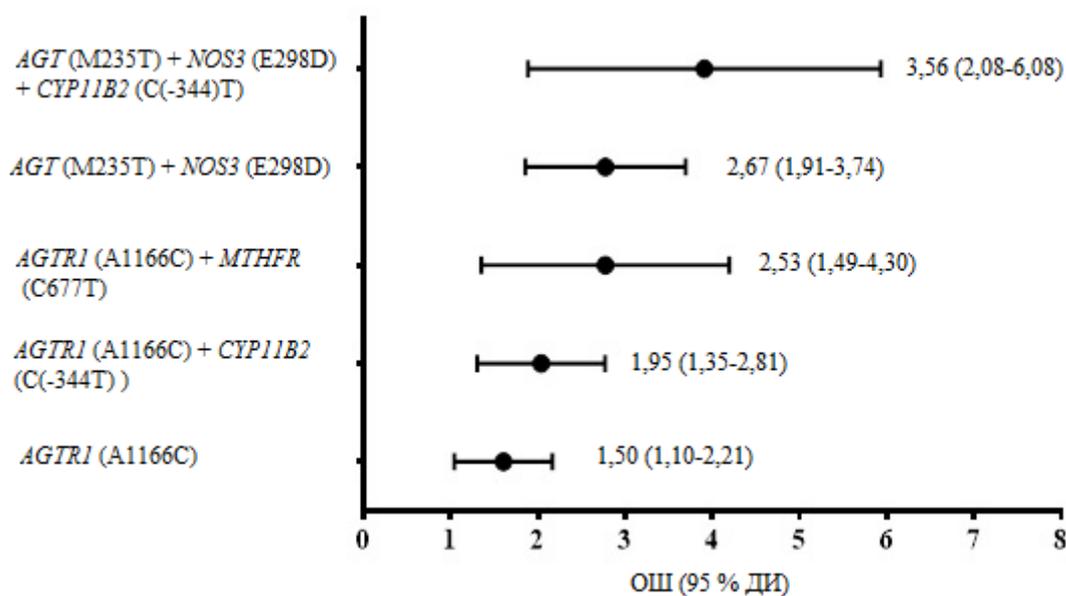


Рисунок 1. – Отношение шансов развития гипертрофии левого желудочка в зависимости от носительства мутантных аллелей полиморфизма генов *AGTR1* (A1166C), *CYP11B2* (C(-344)T), *MTHFR* (C677T), *AGT* (M235T) и *NOS3* (E298D) у пациентов с артериальной гипертензией

В зависимости от ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ пациентов с АГ были разделены на 4 группы согласно типам ремоделирования ЛЖ: I группа – с нормальной геометрией ЛЖ ($n = 63$); II группа – с концентрическим ремоделированием ЛЖ ($n = 82$); III группа – с эксцентрической ГЛЖ ($n = 23$) и IV группа – с концентрической ГЛЖ (КГЛЖ) ($n = 69$). Таким образом, частота встречаемости ГЛЖ составила 39 %, а изменения геометрии ЛЖ наблюдались в 73 % случаев, что свидетельствует о высокой частоте поражения сердца как органа-мишени у пациентов с неосложненной АГ. При этом наиболее распространенными типами патологического ремоделирования сердца являлись концентрическое ремоделирование ЛЖ (34,6 %) и КГЛЖ (29,1 %), у мужчин превалировало концентрическое ремоделирование (41,5 %), у женщин – КГЛЖ (36,4 %). Для группы с КГЛЖ в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ были характерны старший возраст ($53,2 \pm 8,8$ против $43,9 \pm 11,8$ лет; $p < 0,001$), бóльшая длительность заболевания ($10,0$ ($3,6-17,1$) против $5,5$ лет ($2,0-10,25$); $p = 0,001$), увеличение доли пациентов с ожирением (43,5 % против 27,0 %; $p = 0,049$) и с отсутствием достижения

целевого уровня САД (65,2 % против 39,7 %; $p = 0,004$). Пациенты с концентрическим ремоделированием ЛЖ в отличие от пациентов с нормальной геометрией ЛЖ также реже достигали целевого уровня САД (58,5 % против 39,7 %; $p = 0,025$) при сопоставимости возраста ($46,9 \pm 11,0$ и $43,9 \pm 11,8$ лет; $p = 0,723$) и длительности заболевания 5,0 (2,0-10,0) и 5,5 (2,0-10,25) лет; $p = 0,921$) соответственно.

В группе пациентов с КГЛЖ частота С-аллеля *AGTR1* (A1166C) составила 41,3 % в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ – 28,6 % и концентрическим ремоделированием ЛЖ – 28,7 % ($\chi^2 = 4,68$; $p = 0,031$ и $\chi^2 = 5,31$; $p = 0,022$ соответственно), а в подгруппе мужчин – 50 % в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ – 28,6 % и концентрическим ремоделированием ЛЖ – 24,1 % ($\chi^2 = 6,3$; $p = 0,013$ и $\chi^2 = 11,7$; $p = 0,001$ соответственно). При носительстве С-аллеля *AGTR1* (A1166C) вероятность развития КГЛЖ у пациентов с АГ увеличивалась в 1,8 раза (ОШ = 1,76; 95 % ДИ = 1,05-2,94) и у мужчин – в 2,5 раза (ОШ = 2,50; 95 % ДИ = 1,21-5,16). В группе женщин с концентрическим ремоделированием ЛЖ чаще отмечалось носительство А-аллеля *AGTR2* (C3123A) в отличие от женщин с нормальной геометрией ЛЖ (57,1 % против 37,5 %; $\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$), что повышало вероятность формирования концентрического ремоделирования ЛЖ в 2,2 раза (ОШ = 2,22; 95 % ДИ = 1,04-4,74; $p = 0,038$).

Ассоциативная связь полиморфизма генов *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (C3123A), *CYP11B2* (C(-344)T), *REN* (G83A), *MTHFR* (C677T), *NOS3* (E298D), гена *BDKRB2* (T58C) с признаками ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией

Ассоциативный анализ генетического полиморфизма с поражением сонных артерий был проведен у 201 пациента с АГ (111 мужчин, 90 женщин), средний возраст составил $48,4 \pm 10,9$ года. В изучаемой группе у 71 пациента диагностировалась АГ I степени, у 101 – II степени и у 29 – III степени, низкий дополнительный сопутствующий риск развития ССО – у 2 пациентов, средний – у 55 пациентов, высокий и очень высокий у 93 и 51 пациента соответственно. Длительность заболевания у пациентов составила в среднем 5,0 (3,0-12,0) лет. Антигипертензивные препараты регулярно принимал 81 пациент (40,3 %). При ультразвуковом обследовании утолщение КИМ ОСА $> 0,9$ мм было отмечено у 28 пациентов (13,9 %), наличие АСБ в сонных артериях – у 55 пациентов (27,4 %). В отличие от пациентов с нормальной толщиной КИМ ОСА пациенты с ее увеличением были старше ($57,71 \pm 8,0$ против $46,95 \pm 10,61$ лет; $p < 0,001$), с более высокими значениями ИМТ ($31,42 \pm 4,02$ против $29,44 \pm 4,58$ кг/м²; $p = 0,025$), ПВСЧ (0,5 (0,25-0,5) % против 0,25 (0,25-0,25) %; $p = 0,005$), САД ($149,82 \pm 16,95$ против $142,32 \pm 18,22$ мм рт. ст.; $p = 0,041$), степени АГ

($2,07 \pm 0,65$ против $1,75 \pm 0,67$; $p = 0,021$), креатинина крови ($97,67 \pm 18,18$ против $86,21 \pm 15,13$ мкмоль/л; $p = 0,010$) и с более редким потреблением свежих фруктов (50,0 % против 69,4 %; $p = 0,044$).

При ассоциативном анализе изучаемого генетического полиморфизма отличия были получены только при носительстве С-аллеля *AGTR1* (A1166C) у пациентов с АГ, при котором наблюдалась бóльшая величина КИМ ОСА в сравнении с носителями А-аллеля правой ОСА ($0,72 \pm 0,14$ и $0,67 \pm 0,15$ мм; $p = 0,006$) и тенденция к увеличению КИМ левой ОСА ($0,72 \pm 0,14$ и $0,69 \pm 0,14$ мм; $p = 0,056$).

Результаты комплексной оценки факторов сердечно-сосудистого риска и генетического полиморфизма, ассоциированных с эссенциальной артериальной гипертензией и сердечно-сосудистым ремоделированием

На основе исследования 400 пациентов с АГ и 201 человека группы контроля проведен многофакторный анализ с объединением изученных факторов сердечно-сосудистого риска и выявленных сочетаний аллелей и генотипов полиморфных локусов, ассоциированных с АГ. Независимыми факторами, влияющими на повышение вероятности наличия АГ, являлись увеличение ИМТ более $29,9 \text{ кг/м}^2$ (ОШ = 4,18; 95 % ДИ = 2,20-7,93; $p < 0,001$), семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужчин (ОШ = 3,06; 95 % ДИ = 1,39-6,73; $p = 0,005$), возраст старше 45 лет (ОШ = 2,98; ДИ = 1,94-4,57; $p < 0,001$), мужской пол (ОШ = 2,02; 95 % ДИ = 1,32-3,10; $p = 0,001$), висцеральное ожирение (ОШ = 2,00; 95 % ДИ = 1,19-3,38; $p = 0,009$), низкая физическая активность (ОШ = 1,40; 95 % ДИ = 1,16-1,70; $p < 0,001$) и сочетанное носительство Т-аллеля гена *AGT* (M235T) с генотипом АА гена *AGTR2* (C3123A) (ОШ = 1,60; 95 % ДИ = 1,10-2,63; $p = 0,049$).

Для определения кумулятивного влияния независимых факторов на развитие ГЛЖ у пациентов с АГ в качестве зависимых переменных были включены комбинации аллелей исследуемых полиморфных локусов, возраст, пол, ИМТ, ОТ, уровень офисного АД, наличие ожирения, в том числе висцерального, курение, употребление алкоголя, низкий уровень физической активности, наследственная отягощенность по развитию ранних ССЗ в анамнезе, высокий уровень потребления натрия, нерегулярное антигипертензивное лечение, гиперхолестеринемия, гипергликемия. Сочетанное носительство аллелей Т (M235T) *AGT*, D (E298D) *NOS3* и Т (C-344T) *CYP11B2* (ОШ = 3,14; 95 % ДИ = 1,42-6,96; $p = 0,005$), а также аллелей С (A1166C) *AGTR1* и Т (C677T) *MTHFR* (ОШ = 2,23; 95 % ДИ = 1,05-4,98; $p = 0,040$), висцеральное ожирение (ОШ = 2,68; 95 % ДИ = 1,25-5,77; $p = 0,012$) и возраст (ОШ = 1,04; 95 % ДИ = 1,02-1,07; $p = 0,036$) повышали вероятность развития ГЛЖ при АГ. Клинико-генетическими факторами, ассоциированными с концентрической

ГЛЖ у пациентов с АГ, являлись степень АГ (ОШ = 5,60; 95 % ДИ = 2,52-9,86; $p < 0,001$), полиморфизм генов *REN* (G83A) – GA-/AA-генотипы (ОШ = 3,56; 95 % ДИ = 1,28-9,91; $p = 0,015$) и *AGTR1* (A1166C) – AC-/CC-генотипы (ОШ = 2,34; 95 % ДИ = 1,20-5,63; $p = 0,049$) и возраст (ОШ = 1,30; 95 % ДИ = 1,05-1,35; $p < 0,001$).

По результатам множественной линейной регрессии с пошаговым включением переменных определен комплекс независимых показателей, ассоциированных с увеличением толщины КИМ ОСА у пациентов с АГ: возраст ($\beta = 0,62 \pm 0,06$, $p < 0,001$), мужской пол ($\beta = 0,29 \pm 0,06$, $p < 0,001$), степень АГ ($\beta = 0,17 \pm 0,06$, $p = 0,003$), ПВСЧ ($\beta = 0,19 \pm 0,05$, $p < 0,001$), полиморфизм генов *REN* (G83A) – AA-генотип ($\beta = 0,08 \pm 0,01$, $p = 0,048$) и *AGTR1* (A1166C) – AC- или CC-генотипы ($\beta = 0,06 \pm 0,01$, $p = 0,049$). Для построенной модели скорректированный коэффициент детерминации $R^2 = 0,59$, величина F-критерия равна 28,51, что соответствовало уровню значимости $p < 0,001$.

Взаимосвязь относительной длины теломер и концентрации теломеразы лейкоцитов с факторами сердечно-сосудистого риска, гормонами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной артериальной гипертензии

Проведено исследование у 120 человек, из них 70 – пациенты с АГ (средний возраст $54,79 \pm 9,31$ года) и 50 – нормотензивные лица (средний возраст $50,18 \pm 9,73$ года). Из числа пациентов с АГ у 31 (44,3 %) была диагностирована АГ I степени, у 36 (51,4 %) – АГ II степени и у 3 (4,3 %) – АГ III степени. Средняя длительность заболевания составила 9 лет (5,4-15,0). Большинство пациентов ответили, что регулярно принимают антигипертензивное лечение – 49 человек (70 %). У пациентов с АГ наблюдалась корреляционная взаимосвязь ОДТ лейкоцитов с ОТ ($\rho = -0,324$; $p = 0,007$), концентрации теломеразы лейкоцитов – с возрастом ($\rho = -0,242$; $p = 0,043$), уровнем ДАД ($\rho = 0,263$; $p = 0,029$), ПВСЧ ($\rho = -0,344$; $p = 0,005$), признаками дезадаптации к стрессу по шкале PSM-25 ($\rho = -0,238$; $p = 0,047$) и частым потреблением мясных продуктов ($\rho = -0,309$; $p = 0,010$). В группе нормотензивных лиц отмечалась взаимосвязь концентрации теломеразы лейкоцитов с ОТ ($\rho = -0,394$; $p = 0,006$), признаками депрессии по шкале CES-D ($\rho = -0,286$; $p = 0,046$) и частым потреблением мясных продуктов ($\rho = -0,335$; $p = 0,023$).

В сравнении с пациентами с АГ в группе нормотензивных лиц получена отрицательная корреляционная зависимость ОДТ с содержанием в крови ангиотензина II ($\rho = -0,461$; $p = 0,005$). При анализе аллельного полиморфизма генов РААС в данной группе было получено, что при носительстве Т-аллеля *AGT* (M235T) и А-аллеля *REN* (G83A) увеличивалась взаимосвязь ОДТ лейкоцитов с содержанием ангиотензина II в сыворотке крови ($\rho = -0,652$; $p = 0,001$ и

$\rho = -0,591$; $p = 0,025$ соответственно).

В результате многофакторного регрессионного анализа с пошаговым включением переменных – изучаемых ФР, биохимических показателей и гормонов РААС в крови – независимыми факторами укорочения ОДТ лейкоцитов являлись возраст (ОШ = 1,12; 95 % ДИ = 1,06-1,18; $p = 0,020$) и повышение уровня ангиотензина II крови (ОШ = 1,14; 95 % ДИ = 1,10-1,23; $p = 0,011$) у пациентов с АГ и нормотензивных лиц. Снижение концентрации теломеразы менее 5 нг/мл было ассоциировано с висцеральным ожирением (ОШ = 6,46; 95 % ДИ = 1,53-27,7; $p = 0,005$) и признаками депрессии по шкале CES-D (ОШ = 1,15; 95 % ДИ = 1,06-1,29; $p = 0,029$) у нормотензивных лиц, у пациентов с АГ – с женским полом (ОШ = 4,47; 95 % ДИ = 1,08-18,53; $p = 0,039$), снижением вкусовой солевой чувствительности (ОШ = 4,44; 95 % ДИ = 1,22-16,16; $p = 0,024$) и частым потреблением мясных продуктов (ОШ = 3,37; 95 % ДИ = 1,39-8,15; $p = 0,007$).

Увеличение толщины задней стенки (ЗС) ЛЖ и ИММЛЖ было ассоциировано с увеличением ОДТ лейкоцитов ($\rho = 0,285$; $p = 0,017$ и $\rho = 0,359$; $p = 0,002$ соответственно), а увеличение времени замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ – со снижением концентрации теломеразы лейкоцитов ($\rho = -0,562$; $p = 0,027$). При укорочении средней ОДТ лейкоцитов $< 94,3$ у пациентов с АГ толщина ЗСЛЖ и ИММЛЖ составили $10,29 \pm 0,79$ мм и $95,44 \pm 17,05$ г/м² в отличие от пациентов с ОДТ $> 94,3$ – $11,03 \pm 1,48$ мм и $106,68 \pm 20,99$ кг/м² ($p = 0,011$ и $p = 0,016$ соответственно). У пациентов с АГ в зависимости от концентрации теломеразы лейкоцитов выявлены различия по показателю артериальной жесткости – ИА. При нормальной величине ИА (< 27 %) концентрация теломеразы лейкоцитов была выше в отличие от группы пациентов с увеличением ИА (7,97 (4,6-10,0) против 4,45 (3,9-7,8) нг/мл; $p = 0,043$). Получены независимые факторы, влияющие на повышение ИА (< 27 %) у пациентов с АГ – концентрация теломеразы лейкоцитов < 5 нг/мл при семейном анамнезе АГ (ОШ = 1,89, 95 % ДИ = 1,05-3,42; $p = 0,036$), степень АГ в сочетании с повышением ПВСЧ (ОШ = 3,13; 95 % ДИ = 1,31-7,47; $p = 0,010$) и возраст (ОШ = 1,15; 95 % ДИ = 1,06-1,19; $p = 0,001$).

Прогнозирование риска развития артериальной гипертензии с учетом кумулятивного вклада факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

По результатам проспективного наблюдения нормотензивных лиц оценивались биологические, поведенческие и психологические факторы ССР, а также полиморфизм генов РААС – *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (C3123A), *CYP11B2* (C(-344)T), *REN* (G83A). В повторном исследовании участвовало 128 человек с первоначальным уровнем АД $< 140/90$ мм рт. ст., из

них у 26 человек (20,3 %) развилось заболевание. Средний период наблюдения составил $5,13 \pm 0,06$ года. Группа пациентов с развившейся АГ отличалась от нормотензивных лиц по исходным показателям: возрасту ($50,8 \pm 8,9$ против $43,2 \pm 10,4$ лет; $p = 0,001$), семейному анамнезу ранних ССЗ у родственников женского пола (26,9 % против 7,8 %; $p = 0,019$), средним величинам САД ($126,5 \pm 6,9$ против $116,8 \pm 13,9$ мм рт. ст.; $p < 0,001$) и ДАД ($82,7 \pm 4,4$ против $75,9 \pm 6,8$ мм рт. ст.; $p < 0,001$), ИМТ ($28,4 \pm 4,2$ против $25,4 \pm 3,9$ кг/м²; $p = 0,003$), ОТ ($97,5 \pm 12,1$ против $85,5 \pm 12,2$ см; $p < 0,001$), наличию ожирения (34,6 % против 8,8 %; $p = 0,003$), в том числе висцерального (61,5 % против 20,6 %; $p < 0,001$), а также по доле пациентов с гиперхолестеринемией (88,5 % против 64,7 %; $p = 0,019$), признаками дезадаптации к стрессу по шкале PSM-25 (38,5 % против 14,7 %; $p = 0,007$) и повышением ПВСЧ (92,3 % против 73,5 %; $p = 0,042$). В зависимости от развития АГ анализ распределения генотипов и аллелей изучаемых генетических локусов РААС выявил различия по носительству С-аллеля *AGTR1* (A1166C), который у заболевших АГ встречался в 1,5 раза чаще в отличие от нормотензивных лиц (44,2 % против 28,9 %; $p = 0,035$), что ассоциировалось с увеличением относительного шанса развития заболевания в течение 5 лет на 95 % (ОШ = 1,95; 95 % ДИ = 1,04-3,64).

Для определения кумулятивного влияния изучаемых клинико-генетических факторов на риск развития АГ проведен множественный логистический регрессионный анализ, в т. ч. с учетом совместного эффекта влияния независимых переменных (таблица 3).

Таблица 3. – Многофакторная модель прогнозирования развития эссенциальной артериальной гипертензии в течение 5 лет

Независимая переменная	Коэффициент регрессии	Критерий Вальда, W	ОШ (95 % ДИ)	p
Семейный анамнез ранних ССЗ у родственников женского пола	$2,81 \pm 0,85$	11,0	6,63 (3,15-18,70)	0,001
Полиморфизм С(-344)Т гена <i>CYP11B2</i> (СТ-/ТТ-генотипы) и семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужского пола	$1,69 \pm 0,75$	5,05	5,40 (1,24-23,49)	0,025
Полиморфизмы (М235Т) генов <i>AGT</i> (МТ-/ТТ-генотипы) и (А1166С) <i>AGTR1</i> (АС-/СС-генотипы)	$0,47 \pm 0,18$	6,92	1,61 (1,13-2,28)	0,005
Окружность талии, см	$0,096 \pm 0,026$	13,82	1,20 (1,05-1,16)	< 0,001
Возраст, годы	$0,066 \pm 0,028$	5,50	1,07 (1,05-1,17)	0,019
Константа	$-15,57 \pm 3,17$	-	-	< 0,001

Общая прогностическая точность полученной модели при пороговом значении вероятности (P), равном 0,20, составила 83 % при чувствительности 88 % и специфичности 82 % (AUC = 0,89 ± 0,04; 95 % ДИ = 0,82-0,96).

Прогнозирование риска прогрессирования гипертрофии левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией с учетом кумулятивного вклада факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

В проспективный анализ были включены результаты повторного исследования 155 пациентов с АГ. Средний период после первичного обследования составил $5,12 \pm 0,03$ года. На момент повторного обследования средний возраст пациентов был $54,5 \pm 9,4$ года со средней длительностью заболевания 11,0 (7,0-19,0) лет, из них 82 мужчины и 73 женщины. У 38 пациентов диагностировалась АГ I степени, у 91 пациента – АГ II степени и у 26 пациентов – АГ III степени, высокий и очень высокий дополнительный сопутствующий риск развития ССО (риск 3 и 4) – у большинства пациентов (129 человек). По результатам повторного ЭхоКГ-исследования прогрессирование ГЛЖ в зависимости от увеличения ИММЛЖ в течение 5 лет наблюдалось у 46 человек (29,7 %), у остальных лиц ИММЛЖ оставался в пределах нормативных значений (67 человек) или отмечалось его снижение до нормативных величин (42 человека). В зависимости от динамики признаков ГЛЖ через 5 лет были сформированы 2 группы пациентов с АГ: 1 группа – без прогрессирования ГЛЖ с ИММЛЖ $98,38 \pm 21,80$ г/м² (n = 109) и 2 группа – с прогрессированием ГЛЖ с ИММЛЖ $122,42 \pm 24,40$ г/м² (n = 46); p < 0,001. Сравнительная оценка исходных клинических, лабораторных и инструментальных данных не показала различий между изучаемыми группами пациентов, за исключением более высокого содержания в крови ЛПНП во 2 группе в сравнении с 1 группой ($4,25 \pm 1,03$ против $3,87 \pm 1,04$ ммоль/л; p = 0,045).

Анализ распределения генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма генов РААС ACE (I/D), AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (C3123A), CYP11B2 (C(-344)T), REN (G83A) в обследуемых группах показал отличия по частоте встречаемости генотипа ТТ гена AGT (M235T) – 37,0 % во 2 группе и 13,8 % в 1 группе ($\chi^2 = 10,62$; p = 0,002), аллеля Т гена AGT (M235T) – 64,1 % во 2 группе и 45,9 % в 1 группе ($\chi^2 = 8,63$; p = 0,004), а также А-аллеля гена AGTR2 (C3123A) – 54,3 % во 2 группе и 40,8 % в 1 группе ($\chi^2 = 4,78$; p = 0,029). При повторном клиническом осмотре и результатах сбора анамнеза 84 пациента (77,1 %) 1 группы и 26 пациентов (56,5 %) 2 группы ответили, что принимают ежедневно антигипертензивное лечение в течение как минимум последнего года ($\chi^2 = 6,625$; p = 0,011). При этом во 2 группе с прогрессированием ГЛЖ более чем

в 2 раза в течение 5 лет снизилась доля пациентов, достигших целевого уровня САД (с 54,35 % до 19,56 %; $p = 0,002$) и ДАД (с 56,52 % до 23,91 %; $p = 0,002$) в сравнении с 1 группой, где подобная динамика САД (с 51,37 % до 44,04 %; $p = 0,279$) и ДАД (с 44,95 % до 50,45 %; $p = 0,416$) не наблюдалась. Для определения прогностических факторов прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ в течение 5 лет разработана многофакторная регрессионная модель (таблица 4).

Таблица 4. – Многофакторная модель прогнозирования прогрессирования гипертрофии левого желудочка в течение 5 лет у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией

Независимая переменная	Коэффициент регрессии	Критерий Вальда, W	ОШ (95 % ДИ)	p
Полиморфизм M235T гена <i>AGT</i> (ТТ-генотип)	1,33 ± 0,51	6,79	3,79 (1,39-10,33)	0,009
Нерегулярное антигипертензивное лечение	1,23 ± 0,45	7,44	3,45 (1,41-8,33)	0,006
Полиморфизм С3123А гена <i>AGTR2</i> (АА-генотип) в сочетании со степенью АГ	0,46 ± 0,20	5,24	1,58 (1,07-2,33)	0,022
Полиморфизм (А1166С) гена <i>AGTR1</i> (С-аллель) и (С(-344)Т) гена <i>CYP11B2</i> (СТ-/ТТ-генотипы)	0,43 ± 0,19	4,84	1,53 (1,05-2,23)	0,028
Константа	-0,95 ± 0,45	4,41	-	0,036

При оптимальном пороге отсечения 0,30 чувствительность составила 73 % и специфичность 70 % при общей безошибочности 71 % ($AUC = 0,75 \pm 0,05$; 95 % ДИ = 0,66-0,84).

Прогнозирование риска развития сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией с учетом кумулятивного вклада факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Проанализированы данные повторного обследования 127 пациентов с АГ. Средний период после первичного клинико-генетического исследования составил $5,12 \pm 0,03$ года. При стартовом обследовании у всех пациентов толщина КИМ ОСА составила $\leq 0,9$ мм. Увеличение средней толщины КИМ ОСА $> 0,9$ мм по результатам повторного УЗИ через 5 лет наблюдалось у 23 пациентов (18,1 %), у 21 пациента с АГ (16,5 %) появились АСБ в сонных артериях. Пациенты с АГ были разделены на 2 группы в зависимости от средней толщины КИМ ОСА при повторном исследовании: 1 группа – КИМ ОСА $\leq 0,9$ мм ($0,73 \pm 0,08$ мм), $n = 104$; 2 группа – КИМ ОСА $> 0,9$ мм ($0,97 \pm 0,08$ мм),

$n = 23$ ($p < 0,001$). Пациенты 2 группы отличались от 1 группы по ряду исходных показателей: возрасту ($58,09 \pm 6,22$ против $48,05 \pm 8,64$ лет; $p < 0,001$), уровню офисного САД ($150,09 \pm 20,73$ против $139,36 \pm 15,33$ мм рт. ст.; $p = 0,027$) и степени АГ ($1,96 \pm 0,82$ против $1,48 \pm 0,78$; $p = 0,017$). При оценке повторных данных изучаемые группы также отличались по меньшей доле пациентов, достигших целевого уровня САД, во 2 группе в сравнении с 1 группой ($17,4$ % против $42,3$ %; $p = 0,047$), при первичном визите подобные различия отсутствовали. Наблюдались также различия между 2 группой и 1 группами по частоте встречаемости С-аллеля А1166С гена *AGTR1* ($50,0$ против $26,9$ %; $p = 0,003$), АА- и АС-генотипам ($21,7$ % против $57,7$ %; $p = 0,015$) и ($56,5$ % против $30,8$ %; $p = 0,020$) соответственно при анализе результатов генотипирования *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (C3123A), *CYP11B2* (C(-344)T), *REN* (G83A). Получена прогностическая модель увеличения толщины КИМ ОСА у пациентов с АГ в результате многофакторного регрессионного анализа (таблица 5).

Таблица 5. – Многофакторная модель прогнозирования увеличения комплекса интима-медиа общей сонной артерии в течение 5 лет у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией

Независимая переменная	Коэффициент регрессии	Критерий Вальда, W	ОШ (95 % ДИ)	p
ПВСЧ $\geq 0,25$ % у курящих пациентов	$2,75 \pm 0,93$	8,70	15,69 (2,52-27,69)	0,003
Полиморфизм (A1166C) гена <i>AGTR1</i> (С-аллель)	$2,44 \pm 0,78$	9,86	11,52 (2,51-22,94)	0,002
Возраст, годы	$0,27 \pm 0,07$	14,66	1,31 (1,14-1,50)	$< 0,001$
САД, мм рт. ст.	$0,06 \pm 0,02$	9,68	1,11 (1,05-1,21)	0,002
Константа	$-27,10 \pm 6,13$	19,57	-	$< 0,001$

Общая прогностическая точность полученной многофакторной модели составила 84 % с чувствительностью 87 % и специфичностью 83 % при оптимальном пороге отсечения 0,20 ($AUC = 0,92 \pm 0,025$; 95 % ДИ = 0,87-0,97).

Оценка антигипертензивной и антиремоделирующей эффективности блокатора к ангиотензину II валсартана в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией

В фармакогенетическое исследование было включено 84 пациента с эссенциальной АГ I степени и отсутствием регулярной антигипертензивной терапии с последующим назначением монотерапии валсартаном в дозе 80-160 мг/сут. Пациентам проводилось генотипирование для определения

полиморфизма генов РААС: *ACE* (I/D), *AGT* (M235T), *AGTR1* (A1166C), *REN* (G83A), *CYP11B2* (C(-344)T), *AGTR2* (C3123A). Из общего числа участников закончили исследование 66 пациентов (78,6 %), которые принимали назначенную терапию ежедневно в течение 1 года. При этом среднесуточная доза валсартана была $139,3 \pm 35,2$ мг. Средний возраст пациентов составил $50,2 \pm 9,2$ года (37 мужчин, 29 женщин). Антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана через 1 год лечения по результатам СМАД была ниже при носительстве D-аллеля *ACE* (I/D), C-аллеля *AGTR1* (A1166C) и A-аллеля *REN* (G83A) у пациентов с АГ при сопоставимой среднесуточной дозе валсартана между группами. При наличии D-аллеля снижение в ночное время ИВ нагрузки САД составило от 42,9 (18,3; 61,1) % до 26,4 (5,6; 44,4) % ($p = 0,061$) и ДАД – от 52,0 (30,4; 66,3) % до 38,5 (7,7; 57,1) % ($p = 0,088$) в отличие от I-аллеля: САД – от 43,7 (11,0; 81,0) % до 15,4 (5,0; 55,2) % ($p = 0,004$); ДАД – от 57,1 (28,6; 82,0) % до 23,1 (6,2; 65,5) % ($p = 0,001$) у пациентов с АГ. При генотипе DD *ACE* (I/D) у пациентов отмечалось также менее значимое снижение среднего уровня САД и ДАД в течение дневного и ночного времени в сравнении с пациентами с I-аллель-содержащими генотипами. Уровень САД днем у пациентов с DD-генотипом уменьшился только на -4,0 (0; -8,0) мм рт. ст. в сравнении с пациентами с II-генотипом, у которых указанный показатель снизился на -12,0 (-9,0; -16,0) мм рт. ст. ($p = 0,004$), и с ID-генотипом – на -10,0 (-4,5; -16,5) мм рт. ст. ($p = 0,028$). При носительстве генотипа DD среднее снижение САД ночью составило -2 (-0,5; -8,0) мм рт. ст. в сравнении с пациентами с ID-генотипом -14,5 (-7,0; -20,5) мм рт. ст. ($p = 0,006$), ДАД днем уменьшилось на -0,5 (-2; 2) мм рт. ст. в отличие от II- и ID-генотипов -9,0 (-6; -12) и -8,5 (-3; -13,5) мм рт. ст. ($p = 0,003$ и $p = 0,001$) соответственно, ДАД ночью – на -1,5 (0; -6,5) мм рт. ст. в сравнении с пациентами с II- и ID-генотипами – на -8,0 (-4,0; -11,0) и -11,5 (-2,5; -13,0) мм рт. ст. ($p = 0,037$ и $p = 0,014$) соответственно. При носительстве C-аллеля *AGTR1* (A1166C) ИВ нагрузки ДАД ночью снизился с 47,7 (20,0; 68,8) % до 33,3 (6,3; 47,0) % ($p = 0,066$) в сравнении с группой пациентов с наличием A-аллеля – с 57,1 (30,4; 72,1) % до 33,3 (8,4; 66,7) % ($p = 0,004$). Через год снижение средненочного САД у пациентов с наличием A-аллеля *REN* (G83A) составило от $122,0 \pm 11,7$ до $117,0 \pm 15,9$ мм рт. ст. ($p = 0,138$) и ДАД – от $73,0 \pm 8,6$ до $68,9 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p = 0,068$) в отличие от пациентов с наличием G-аллеля – от $121,9 \pm 13,7$ до $112,1 \pm 12,7$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) и от $73,7 \pm 9,7$ до $67,3 \pm 8,9$ мм рт. ст. ($p = 0,001$) соответственно. На фоне лечения валсартаном при носительстве A-аллеля *REN* (G83A) у пациентов также отсутствовала динамика ИВ нагрузки САД и ДАД в ночное время – от 48,5 (18,0; 66,7) % до 25,0 (10,0; 68,4) % ($p = 0,168$) и от 43,1 (28,6; 68,8) % до 38,5 (6,7; 80,0) % ($p = 0,693$) в сравнении с G-аллелем – от 42,9

(10,5; 75,5) % до 16,7 (4,6; 44,4) % ($p = 0,001$) и от 57,1 (30,0; 72,1) % до 31,3 (7,7; 57,1) % ($p = 0,001$) соответственно.

У пациентов с одновременным отсутствием трех генотипов DD – ACE (I/D), AA – REN (G83A) и CC – AGTR1 (A1166C) в сравнении с остальными получена бóльшая величина снижения САД и ДАД в течение суток, дня и ночи, скорости утреннего подъема САД при терапии валсартаном: САД в течение суток (-12 (-19; -8) против -5 (-10; 0) мм рт. ст.; $p = 0,003$), днем (-12 (-17; -4) против -7 (-11; -3) мм рт. ст.; $p = 0,038$) и ночью (-15 (-19; -7) против -6 (-12; 1) мм рт. ст.; $p = 0,004$); ДАД в течение суток (-10 (-13; -6) против -3 (-7; 1) мм рт. ст.; $p < 0,001$), днем (-10 (-15; -5) против -2 (-8; 1) мм рт. ст.; $p = 0,001$) и ночью (-9 (-13; -4) против -6 (-8; 0), $p = 0,020$); скорости утреннего подъема САД (-3,1 (-22,7; 11,2) против 9,8 (0,6; 10,6) мм рт. ст./ч; $p = 0,012$). Через год у пациентов с генотипами DD ACE (I/D), AA REN (G83A) и CC AGTR1 (A1166C) отсутствовала значимая динамика средних величин ДАД за сутки, день и ночь; ИВ нагрузки САД ночью, ДАД в течение дня и ночи; скорости утреннего подъема САД в сравнении с остальными пациентами.

Разработка системы персонализированной оценки риска развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии

Комплексное исследование с анализом кумулятивного эффекта генно-средовых взаимодействий генетических, биологических, поведенческих и психологических факторов сердечно-сосудистого риска позволило создать прогностические модели риска развития и прогрессирования эссенциальной АГ. На основе построенных моделей разработано программное обеспечение «Hypertension control» для пользователей амбулаторно-поликлинических учреждений (зарегистрировано в «РНПЦ медицинских технологий медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» отраслевого фонда алгоритмов регистрации и программ 18.12.2018, № 000298). После комплексного анализа ФР развития АГ в автоматическом режиме предлагается индивидуальная карта пациента с заключением, отражающим выявленные ФР, персонализированную оценку риска развития АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования. Программа «Hypertension control» позволяет в диалоговом режиме моделировать возможности коррекции факторов сердечно-сосудистого риска для снижения вероятности развития заболевания, которые медицинский работник может рекомендовать пациенту за предложенный период времени. С целью практического применения разработанной концепции персонализированной оценки риска развития АГ для мониторинга здоровья населения, раннего выявления факторов риска и первичной профилактики ССЗ в 2017 г. создан кабинет профилактики АГ на базе УЗ «30-я городская клиническая поликлиника» г. Минска. Определены направления работы

кабинета, которым являются раннее выявление индивидуальных ФР АГ, профилактические вмешательства и динамический контроль распространенности ФР с целью усовершенствования первичной профилактики заболевания среди населения. Разработаны основные задачи, порядок направления пациентов и алгоритм работы кабинета профилактики АГ. Для обеспечения эффективной работы кабинета профилактики АГ внедрена оригинальная компьютерная программа «Hypertension control» для раннего выявления приоритетных групп населения по развитию АГ и проведения последовательной системы профилактических мероприятий. По данным пятилетнего анализа получена положительная динамика снижения в 1,5 раза доли пациентов с АГ, осложненной ИБС или ЦВБ, в структуре впервые выявленных случаев с 71,8 % в 2016 г. до 48,8 % в 2020 г. ($p < 0,001$), увеличения количества взятых под диспансерное наблюдение пациентов с АГ трудоспособного возраста на 34,1 %, доля которых из числа всех зарегистрированных пациентов трудоспособного возраста возросла от 47,5 % до 63,7 % с 2016 по 2020 гг. ($p < 0,001$) в УЗ «30-я городская клиническая поликлиника» г. Минска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. Выявлены гендерные различия совокупности факторов риска, ассоциированные с наличием эссенциальной АГ. У мужчин комплекс независимых факторов АГ включал: отягощенный семейный анамнез по ранним ССЗ у родственников мужского (ОШ = 4,72; 95 % ДИ = 1,26-17,71; $p = 0,021$) и женского пола (ОШ = 3,78; 95 % ДИ = 1,09-13,09; $p = 0,036$), низкая физическая активность (ОШ = 2,44; 95 % ДИ = 1,35-4,35; $p = 0,003$), курение (ОШ = 1,96; 95 % ДИ = 1,10-3,50; $p = 0,022$), наличие АГ у родителей (ОШ = 1,42; 95 % ДИ = 1,06-1,90; $p = 0,018$) и увеличение ИМТ (ОШ = 1,26; 95 % ДИ = 1,16-1,37; $p < 0,001$). Факторами риска, ассоциированными с наличием АГ у женщин, являлись ожирение (ОШ = 4,81; 95 % ДИ = 2,21-10,48; $p < 0,001$), отягощенный семейный анамнез по ранним ССЗ у родственников мужского пола (ОШ = 3,49; 95 % ДИ = 1,23-9,93; $p = 0,019$) и наличию АГ у родителей (ОШ = 1,32; 95 % ДИ = 1,09-1,73; $p = 0,043$), а также возраст старше 45 лет (ОШ = 1,15; 95 % ДИ = 1,05-1,26; $p < 0,001$).

Увеличение степени АГ связано с возрастом, ИМТ и повышением ПВСЧ. Независимыми факторами, также влияющими на степень заболевания, у мужчин являлись курение, семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужского и женского пола, у женщин – депрессивные симптомы по шкале CES-D и низкая физическая активность. Наибольший вклад в различия по степени АГ у мужчин вносили такие факторы, как ИМТ ($\beta = 0,99$) и отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ у родственников-мужчин ($\beta = 0,74$), у женщин – депрессивные симптомы по шкале CES-D ($\beta = 0,92$), возраст ($\beta = 0,79$) и ИМТ ($\beta = 0,77$) [6, 16, 17, 31, 53].

2. У белорусских пациентов с эссенциальной АГ определялось равновесное распределение аллелей полиморфизма генов *ACE* (I/D) – 48,7 % (I) и 51,3 % (D), *AGT* (M235T) – 52,0 % (M) и 48,0 % (T), *CYP11B2* (C(-344)T) – 50,1 % (C) и 49,9 % (T), *AGTR2* (C3123A) – 53,7 % (C) и 46,3 % (A), *NOS3* (E298D) – 54,0 % (E) и 46,0 % (D), *BDKRB2* (T58C) – 52,7 % (T) и 47,3 % (C). Для полиморфных локусов генов *REN* (G83A), *AGTR1* (A1166C), *MTHFR* (C677T) характерным являлось преобладание мажорных аллелей – 73,1 % (G), 68,6 % (A) и 67,8 % (C) соответственно.

Полиморфизмы генов РААС ассоциированы с наличием эссенциальной АГ – DD-генотип *ACE* (I/D) у мужчин (ОШ = 1,90; 95 % ДИ = 1,04-3,47; $p = 0,035$), МТ- и ТТ-генотипы *AGT* (M235T) у женщин в возрасте до 45 лет (ОШ = 7,58; 95 % ДИ = 1,63-35,17; $p = 0,009$), А-аллель *AGTR2* (C3123A) у мужчин старше 45 лет (ОШ = 2,0; 95 % ДИ = 1,15-3,47; $p = 0,013$). Носительство

генотипа ТТ *MTHFR* (С677Т) ассоциировано с наличием эссенциальной АГ у мужчин в возрасте до 45 лет (ОШ = 9,30; 95 % ДИ = 1,14-75,98; $p = 0,033$).

Получены межгенные сочетания полиморфных локусов, повышающие вероятность развития АГ – Т-аллеля *AGT* (M235T) и АА-генотипа *AGTR2* (С3123А) (ОШ = 1,60; 95 % ДИ = 1,03-2,49; $p = 0,021$), особенно в возрасте старше 35 лет (ОШ = 1,79; 95 % ДИ = 1,06-3,03; $p = 0,019$) и у мужчин (ОШ = 1,84; 95 % ДИ = 1,04-3,24; $p = 0,022$); Т-аллеля *AGT* (M235T) и Т-аллеля *CYP11B2* (С(-344)Т) у женщин в возрасте до 45 лет (ОШ = 4,15; 95 % ДИ = 1,47-11,72; $p = 0,005$); D-аллеля *NOS3* (E298D) и С-аллеля *BDKRB2* (T58C) (ОШ = 1,74; 95 % ДИ = 1,04-2,93; $p = 0,023$) [1, 2, 3, 8, 13, 20, 26, 27, 30, 32, 33].

3. Установлен комплекс независимых биологических, генетических и поведенческих факторов риска, характерный для пациентов с эссенциальной АГ: увеличение ИМТ более 29,9 кг/м² (ОШ = 4,18; 95 % ДИ = 2,20-7,93; $p < 0,001$), семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужчин (ОШ = 3,06; 95 % ДИ = 1,39-6,73; $p = 0,005$), возраст старше 45 лет (ОШ = 2,98; ДИ = 1,94-4,57; $p < 0,001$), мужской пол (ОШ = 2,02; 95 % ДИ = 1,32-3,10; $p = 0,001$), висцеральное ожирение (ОШ = 2,00; 95 % ДИ = 1,19-3,38; $p = 0,009$), низкая физическая активность (ОШ = 1,40; 95 % ДИ = 1,16-1,70; $p < 0,001$) и сочетанное носительство Т-аллеля гена *AGT* (M235T) с генотипом АА гена *AGTR2* (С3123А) (ОШ = 1,60; 95 % ДИ = 1,10-2,63; $p = 0,049$).

Предикторами 5-летнего риска развития эссенциальной АГ являются: семейный анамнез ранних ССЗ у родственников женского пола (ОШ = 6,63; 95 % ДИ = 3,15-18,70), носительство Т-аллель-содержащих генотипов гена *CYP11B2* (С(-344)Т) в сочетании с семейным анамнезом ранних ССЗ у родственников мужского пола (ОШ = 5,40; 95 % ДИ = 1,24-23,49), комбинации МТ-/ТТ-генотипов *AGT* (M235T) с АС/СС генотипами *AGTR1* (A1166C) (ОШ = 1,61; 95 % ДИ = 1,13-2,28), увеличение ОТ (ОШ = 1,20; 95 % ДИ = 1,05-1,16) и возраст (ОШ = 1,07; 95% ДИ = 1,05-1,17) с общей прогностической точностью 83 % [14, 35, 37, 38, 41, 42, 44, 54, 55, 56, 58].

4. Независимыми факторами укорочения ОДТ лейкоцитов являлись возраст (ОШ = 1,12; 95 % ДИ = 1,06-1,18; $p = 0,020$) и повышение уровня ангиотензина II крови (ОШ = 1,14; 95 % ДИ = 1,10-1,23; $p = 0,011$) у пациентов с эссенциальной АГ и нормотензивных лиц. Полиморфизм генов *AGT* (M235T) и *REN* (G83A) может оказывать моделирующее влияние на ОДТ лейкоцитов посредством повышения уровня ангиотензина II.

Снижение концентрации теломеразы лейкоцитов менее 5 нг/мл ассоциировано с висцеральным ожирением (ОШ = 6,46; 95 % ДИ = 1,53-27,7; $p = 0,005$) и признаками депрессии по шкале CES-D (ОШ = 1,15; 95 % ДИ = 1,06-1,29; $p = 0,029$) у лиц с нормальным и оптимальным уровнем АД, у пациентов с АГ – с женским полом (ОШ = 4,47; 95 % ДИ = 1,08-18,53; $p = 0,039$), снижением

вкусовой солевой чувствительности (ОШ = 4,44; 95 % ДИ = 1,22-16,16; $p = 0,024$) и частым потреблением мясных продуктов (ОШ = 3,37; 95 % ДИ = 1,39-8,15; $p = 0,007$).

Концентрация теломеразы лейкоцитов < 5 нг/мл при семейном анамнезе АГ (ОШ = 1,89, 95 % ДИ = 1,05-3,42; $p = 0,036$), увеличение степени АГ в сочетании с повышением ПВСЧ (ОШ = 3,13; 95 % ДИ = 1,31-7,47; $p = 0,010$) и возраст (ОШ = 1,15; 95 % ДИ = 1,06-1,19; $p = 0,001$) являлись независимыми факторами увеличения ИА [18, 23, 43, 45, 46, 52].

5. Установлен кумулятивный эффект полиморфизма генов *AGTR1* (A1166C), *CYP11B2* (C(-344)T), *MTHFR* (C677T), *AGT* (M235T) и *NOS3* (E298D), ассоциированный с увеличением вероятности развития ГЛЖ у пациентов с эссенциальной АГ. Наличие С аллеля *AGTR1* (A1166C) повышало ОШ развития ГЛЖ в 1,5 раза (95 % ДИ = 1,01-2,21; $p = 0,044$); биаллельных сочетаний мутантных аллелей *AGTR1* (A1166C) и *CYP11B2* (C(-344)T) – до 1,95 (95 % ДИ = 1,35-2,81; $p = 0,001$), *AGTR1* (A1166C) с *MTHFR* (C677T) – до 2,53 (95 % ДИ = 1,49-4,30; $p = 0,013$), *AGT* (M235T) и *NOS3* (E298D) – до 2,67 (95 % ДИ = 1,91-3,74; $p = 0,004$); триаллельных сочетаний мутантных аллелей *AGT* (M235T), *NOS3* (E298D) и *CYP11B2* (C(-344)T) – до 3,56 (95 % ДИ = 2,08-6,08; $p = 0,001$).

Независимыми факторами повышенной вероятности развития ГЛЖ являлись: сочетанное носительство аллелей Т (M235T) *AGT*, D (E298D) *NOS3* и Т (C(-344)T) *CYP11B2* (ОШ = 3,14; 95 % ДИ = 1,42-6,96; $p = 0,005$), а также аллелей С (A1166C) *AGTR1* и Т (C677T) *MTHFR* (ОШ = 2,23; 95 % ДИ = 1,05-4,98; $p = 0,040$), висцеральное ожирение (ОШ = 2,68; 95 % ДИ = 1,25-5,77; $p = 0,012$) и возраст (ОШ = 1,04; 95 % ДИ = 1,02-1,07; $p = 0,036$) [10, 19, 28, 34, 39, 40, 57].

6. У пациентов с эссенциальной АГ носительство С-аллеля *AGTR1* (A1166C) ассоциировано с увеличением вероятности развития концентрической ГЛЖ в 1,8 раза (ОШ = 1,76; 95 % ДИ = 1,05-2,94; $p = 0,031$) и у мужчин – в 2,5 раза (ОШ = 2,50; 95 % ДИ = 1,21-5,16; $p = 0,013$). У женщин с эссенциальной АГ наличие А-аллеля полиморфизма С3123А гена *AGTR2* повышало вероятность формирования концентрического ремоделирования ЛЖ в 2,2 раза (ОШ = 2,22; 95 % ДИ = 1,04-4,74; $p = 0,038$).

Клинико-генетическими факторами, ассоциированными с концентрической ГЛЖ у пациентов с эссенциальной АГ, являлись степень АГ (ОШ = 5,60; 95 % ДИ = 2,52-9,86; $p < 0,001$), полиморфизм генов *REN* (G83A) – GA-/AA-генотипы (ОШ = 3,56; 95 % ДИ = 1,28-9,91; $p = 0,015$) и *AGTR1* (A1166C) – AC-/CC-генотипы (ОШ = 2,34; 95 % ДИ = 1,20-5,63; $p = 0,049$) и возраст (ОШ = 1,30; 95 % ДИ = 1,05- 1,35; $p < 0,001$) [22, 47].

7. У пациентов с эссенциальной АГ предикторами прогрессирования ГЛЖ

в течение 5 лет являлись: носительство ТТ-генотипа гена *AGT* (M235T) (ОШ = 3,79; 95 % ДИ = 1,39-10,33; $p = 0,009$), нерегулярное антигипертензивное лечение (ОШ = 3,45; 95 % ДИ = 1,41-8,33; $p = 0,006$), сочетанное носительство С-аллеля гена *AGTR1* (A1166C) и СТ-/ТТ-генотипов гена *CYP11B2* (C(-344)T) (ОШ = 1,53; 95 % ДИ = 1,05-2,23; $p = 0,028$), более высокая степень АГ у носителей АА-генотипа гена *AGTR2* (C3123A) (ОШ = 1,58; 95 % ДИ = 1,07-2,33; $p = 0,022$). Точность прогноза прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ в многофакторной модели составила 73 % при общей безошибочности 71 % [9, 25].

8. Определены клинико-генетические факторы, ассоциированные с увеличением толщины КИМ сонных артерий у пациентов с эссенциальной АГ: возраст ($\beta = 0,62 \pm 0,06$, $p < 0,001$), мужской пол ($\beta = 0,29 \pm 0,06$, $p < 0,001$), степень АГ ($\beta = 0,17 \pm 0,06$, $p = 0,003$), ПВЧС ($\beta = 0,19 \pm 0,05$, $p < 0,001$), полиморфизм генов *REN* (G83A) – АА-генотип ($\beta = 0,08 \pm 0,01$, $p = 0,048$) и *AGTR1* (A1166C) – АС- или СС-генотипы ($\beta = 0,06 \pm 0,01$, $p = 0,049$).

Установлены прогностические критерии увеличения толщины КИМ в течение 5 лет у пациентов с эссенциальной АГ – высокий ПВЧС у курящих лиц (ОШ = 15,69; 95 % ДИ = 2,52-27,69; $p = 0,003$), носительство С аллеля полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (ОШ = 11,52; 95 % ДИ = 2,51-22,94; $p = 0,002$), увеличение возраста (ОШ = 1,31; 95 % ДИ = 1,14-1,50; $p < 0,001$) и уровень САД (ОШ = 1,11; 95 % ДИ = 1,05-1,21; $p = 0,002$) с АUC $0,92 \pm 0,02$ (95 % ДИ = 0,87-0,97; $p < 0,001$), чувствительностью 87 % и специфичностью 83 % [7, 11, 21, 29, 49, 50].

9. Антигипертензивная эффективность блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана через 1 год лечения была ниже при носительстве D-, A- и C-аллелей полиморфизма генов *ACE* (I/D), *REN* (G83A) и *AGTR1* (A1166C) соответственно по результатам СМАД у пациентов с АГ. На фоне лечения валсартаном у пациентов с АГ не отмечалось положительной динамики показателей СМАД в ночное время: ИВ нагрузки САД и ДАД при наличии D-аллеля *ACE* (I/D), средних величин и ИВ нагрузки САД и ДАД при наличии A-аллеля *REN* (G83A), ИВ нагрузки ДАД при наличии C-аллеля *AGTR1* (A1166C). При генотипе DD *ACE* (I/D) отмечалась меньшая величина снижения среднего уровня САД и ДАД в течение дневного и ночного времени в сравнении с I-аллель-содержащими генотипами у пациентов с АГ.

У пациентов с АГ при сочетанном носительстве генотипов DD – *ACE* (I/D), AA – *REN* (G83A) и СС – *AGTR1* (A1166C) на фоне лечения валсартаном не наблюдалось положительной динамики снижения средних величин ДАД за сутки, день и ночь; индекса времени САД ночью, ДАД в течение дня и ночи; скорости утреннего подъема САД, а также величина снижения САД и ДАД в течение суток, дня и ночи, скорости утреннего подъема САД была значимо меньшей в сравнении с остальными пациентами при суточном мониторинговании

АД [4, 5, 12, 36, 51].

10. Разработана система первичной профилактики АГ для амбулаторно-поликлинических учреждений, реализующей концепцию персонализированной оценки риска развития и прогрессирования АГ. Создан кабинет профилактики АГ на базе городской поликлиники: определены основные задачи, порядок направления пациентов и алгоритм его работы с внедрением оригинальной компьютерной программы. По данным пятилетнего анализа работы кабинета профилактики АГ получена положительная динамика снижения в 1,5 раза доли пациентов с АГ, осложненной ИБС или ЦВБ, в структуре впервые выявленных случаев с 71,8 % в 2016 г. до 48,8 % в 2020 г. ($p < 0,001$), увеличения количества взятых под диспансерное наблюдение пациентов с АГ трудоспособного возраста на 34,1 %, доля которых из числа всех зарегистрированных пациентов возросла от 47,5 % до 63,7 % с 2016 по 2020 гг. ($p < 0,001$) [15, 24, 48].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Комплексная оценка факторов риска развития АГ должна включать опросники по питанию и физической активности, наличию депрессивных признаков по шкале CES-D и тест на определение порога вкусовой солевой чувствительности.

2. Для формирования группы высокого риска развития АГ у индивидуумов при семейном анамнезе ранних ССЗ по обеим линиям родства в сочетании с висцеральным ожирением следует проводить исследование полиморфизма гена альдостеронсинтазы *CYP11B2* (C(-344)T), ангиотензиногена *AGT* (M235T), рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C).

3. У пациентов с АГ при носительстве С-аллельсодержащих генотипов полиморфизма гена рецепторов к ангиотензину II 1 типа *AGTR1* (A1166C) в сочетании с курением необходимо проводить лечение табачной зависимости, контролировать потребление соли и уровень САД для предотвращения поражения сонных артерий.

4. Разработанная система первичной профилактики АГ с созданием кабинетов профилактики АГ и внедрением оригинального программного обеспечения может быть использована в амбулаторных учреждениях организаций здравоохранения для борьбы с факторами риска и проведения индивидуализированных профилактических вмешательств среди населения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. Полиморфизм A1166C гена рецепторов 1 типа ангиотензина II у белорусских пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, С. В. Черняк, Е. В. Ковш, С. Э. Огурцова, В. Ю. Афонин, Т. А. Нечесова, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 1. – С. 4–12.
2. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. В. Горбат, М. М. Ливенцева, В. Ю. Афонин, В. И. Малюгин, А. Г. Мрочек // Артер. гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 253–262.
3. Полиморфизм C(-344)T гена альдостеронсинтазы и эссенциальная артериальная гипертензия / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, Е. В. Ковш, В. Ю. Афонин, А. Г. Мрочек // Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 4. – С. 42–47.
4. Преимущества использования и клинический опыт применения валсартана (Валз) у пациентов с артериальной гипертензией / М. М. Ливенцева, О. С. Павлова, С. В. Черняк, О. А. Барбук, Н. А. Якуш // Мед. новости. – 2016. – № 4. – С. 43–46.
5. Фармакогенетическая эффективность применения валсартана с учетом полиморфизма (G83A) гена ренина при артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Н. В. Затолока, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 593–602.
6. Коробко, И. Ю. Питание как важный фактор профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова, О. С. Павлова // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 5. – С. 972–979.
7. Повышение артериальной жесткости при артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваниях как показатель ремоделирования сосудистой стенки / И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова, С. В. Черняк, О. С. Павлова // Кардиология в Беларуси. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 670–678.
8. Артериальная гипертензия и полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, А. Г. Мрочек // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 10. – С. 5–11.
9. Павлова, О. С. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и прогрессирование гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова // Вестн. Фонда фундам.

исслед. – 2018. – № 4. – С. 82–91.

10. Павлова, О. С. Роль поведенческих факторов сердечно-сосудистого риска в развитии и прогрессировании гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии / О. С. Павлова // Кардиология в Беларуси. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 789–798.

11. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова, М. М. Ливенцева, Н. В. Затолока, Е. В. Ковш, С. Э. Огурцова, А. Г. Мрочек // Систем. гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 32–38.

12. Ассоциация полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с антигипертензивной эффективностью валсартана / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, А. Г. Мрочек // Мед. новости. – 2019. – № 12. – С. 48–52.

13. Взаимосвязь полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с формированием эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, Т. Г. Лакотко, И. Ю. Коробко, В. И. Шишко, А. Г. Мрочек // Сиб. мед. журн. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 87–96.

14. Клинико-генетическая оценка риска развития артериальной гипертензии по данным проспективного пятилетнего наблюдения / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 331–340.

15. Новые стратегии первичной профилактики артериальной гипертензии в амбулаторно-поликлинических условиях / О. С. Павлова, В. И. Малыгин, И. С. Бык, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, И. В. Кисель, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 6. – С. 819–826.

16. Депрессия как фактор риска развития и прогрессирования артериальной гипертензии / М. М. Ливенцева, О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, Т. В. Горбат, С. В. Черняк, Т. А. Нечесова, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 629–638.

17. Павлова, О. С. Персонализированная оценка риска – новый подход к профилактике артериальной гипертензии / О. С. Павлова, М. М. Ливенцева // Вестн. Фонда фундам. исслед. – 2020. – № 3. – С. 115–121.

18. Патогенез клеточного старения: полиморфизм генов и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, О. А. Барбук, И. И. Русских, М. Г. Колядко, А. М. Гарькавая, С. Э. Огурцова // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 898–903.

19. Полигенные взаимодействия, ассоциированные с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, Н. В. Затолока, С. Э. Огурцова, Ю. В. Шруб, В. И. Малюгин, А. Г. Мрочек //

Здравоохранение. – 2020. – № 10. – С. 5–12.

20. Полиморфизм M235T гена ангиотензиногена у белорусских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 156–168.

21. Роль генетических факторов в увеличении комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, Н. В. Затолока, Е. В. Ковш, М. И. Бельская, С. Э. Огурцова // Лечеб. дело. – 2020. – № 4. – С. 5–12.

22. Типы ремоделирования левого желудочка и полиморфизм генов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, Н. В. Затолока, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, С. Э. Огурцова // Воен. медицина. – 2020. – № 3. – С. 89–97.

23. Артериальная жесткость как биологический маркер поражения сосудов и терапевтическая мишень у пациентов с артериальной гипертензией / М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова, С. В. Черняк, О. С. Павлова // Мед. новости. – 2021. – № 4. – С. 34–39.

24. Борьба с артериальной гипертензией – важный этап профилактического континуума в первичном звене здравоохранения / О. С. Павлова, А. В. Пацеев, И. В. Кисель, М. М. Ливенцева, Т. А. Нечесова // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 596–607.

25. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. Л. Денисевич, Н. В. Затолока, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, Л. Ю. Ушакова, А. Г. Мрочек // Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 354–368.

Статьи в сборниках научных трудов, материалов съездов, конференций, конгрессов

26. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у белорусских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / О. С. Павлова, С. В. Черняк, Н. А. Якуш, С. Э. Огурцова, Я. В. Малашевич, Ю. С. Теплоухова, В. Ю. Афонин, Т. А. Нечесова, А. Г. Мрочек // Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней : тез. VIII Всерос. конгр., Москва, 5–7 марта 2012 г. / М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Рос. кардиол. науч.-произв. комплекс. – М., 2012. – С. 89–90.

27. The polymorphisms insertion-deletion angiotensin-converting enzyme and C677T methylenetetrahydrofolate reductase in belarussian patients with essential hypertension / V. Paulava, S. Ogurtsova, I. Korobko, M. Liventseva, S. Chernak, N. Yakush, J. Malashevich, T. Afonin, T. Nechesova, A. Mrochek // 22nd

European meeting on hypertension and cardiovascular protection, London, United Kingdom, 26–29 April 2012. – [Publ.] *J. of Hypertens.* – 2012. – Vol. 30, e-suppl. A. – P. 532.

28. Полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина II 1 типа и сердечно-сосудистое ремоделирование у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Е. В. Ковш, С. В. Черняк, В. Ю. Афонин, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, Т. А. Нечесова, А. Г. Мрочек // Кардиология: от науки к практике : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов, Санкт-Петербург, 25–27 сент. 2013 г. / Рос. кардиол. о-во. – СПб., 2013. – С. 419.

29 Angiotensin II type I receptor gene A1166C polymorphism and association with intima-media thickness of carotid arteries in hypertensive patients / V. Paulava, S. Ogurtsova, I. Korobko, M. Liventseva, S. Chernak, F. Kovsh, T. Afonin, T. Nechesova, A. Mrochek // 23rd European meeting on hypertension and cardiovascular protection, Milan, Italy, 13–17 June 2013. – [Publ.] *J. of Hypertens.* – 2013. – Vol. 31, e-suppl. A. – P. 412.

30. Эссенциальная артериальная гипертензия и полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы / О. С. Павлова, С. В. Черняк, С. Э. Огурцова, Ю. С. Теплоухова, В. Ю. Афонин, А. Г. Мрочек // III Евразийский конгресс кардиологов : программа-тезисы, Москва, 20–21 февр. 2014 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – М., 2014. – С. 20.

31. Depression and lifestyle risk factors in non diabetic hypertensive patients / V. Paulava, O. Melnikova, M. Liventseva, I. Korobko, T. Netchesova, A. Mrochek // Joint Meeting of the European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH): Hypertension 2014, Athens, Greece, 13–16 June 2014. – [Publ.] *J. of Hypertens.* – 2014. – Vol. 32, e-suppl. 1. – P. e655.

32. Полиморфизм C(-344)T гена альдостерон-синтазы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Ю. С. Теплоухова, Т. В. Горбат, Е. В. Ковш, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VIII Междунар. конф., Витебск, 21–22 мая 2015 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Витеб. гос. мед. ун-т, Белорус. обществ. об-ние по артер. гипертензии. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2015. – Прил. – С. 164–165.

33. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Ю. С. Теплоухова, Т. В. Горбат, Е. В. Ковш, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // Неинфекционные заболевания и здоровье населения России : материалы Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 28–29 мая 2015 г. – [Опубл. в журн.] Профилактика. медицина. – 2015. – Т. 18, № 2, вып. 2. – С. 85.

34. Association of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms

with left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / O. Pavlova, S. Ogurtsova, M. Liventseva, S. Cherniak, V. Afonin, A. Mrochek // European Society of Hypertension (ESH) 2015 Annual Meeting, Milan, Italy, 12–15 June 2015. – [Publ.] J. of Hypertens. – 2015. – Vol. 33, e-suppl. 1. – P. e515–e516.

35. Ассоциации генетических полиморфизмов со средовыми факторами сердечно-сосудистого риска при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Е. В. Ковш, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // Тезисы VII Съезда кардиологов, кардиохирургов, рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, Минск, 15–16 дек. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2016. – Т. 8, № 6. – С. 895–896.

36. Ассоциация полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с антигипертензивной эффективностью применения валсартана при артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов, Ереван, Армения, 10–11 окт. 2016 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2016. – № 3. – С. 54–55.

37. Computer analysis of essential hypertension risk on the base of genetic and environmental factors / O. S. Pavlova, V. I. Malugin, S. E. Ogurtsova, A. Y. Novopoltsev, I. S. Byk, T. V. Gorbat, M. M. Liventseva, A. G. Mrochek // Computer data analysis and modeling: heoretical and applied stochastics : proc. of the XI Int. Conf., Minsk, 6–10 Sept. 2016 / Belarusian State Univ. [et al.] ; ed.: S. Aivazian, P. Filzmoser, Y. Kharin. – Minsk, 2016. – P. 296–299.

38. Computer modeling of gene-gene and gene-environment interaction in essential hypertension [Electronic resource] / O. Pavlova, V. Malugin, S. Ogurtsova, A. Novopoltsev, T. Gorbat, M. Liventseva, A. Mrochek // ISBRA 2016. 12th International Symposium on Bioinformatics Research and Applications, Minsk, Belarus, 5–8 June 2016 / Belarusian State Univ. – Mode of access: http://alan.cs.gsu.edu/isbra16/sites/default/files/short/ISBRA_2016_paper_108.pdf. – Date of access: 20.11.2016.

39. Генетические ассоциации полиморфных маркеров при гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, Н. В. Затолока, Ю. В. Шруб, В. И. Малюгин, А. Г. Мрочек // Профилактическая кардиология 2017 : материалы X Юбил. междунар. конф., Москва, 15–16 июня 2017 г. – [Опубл. в журн.] Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, спецвып. – С. 45–46.

40. Влияние генетического полиморфизма и факторов сердечно-сосудистого риска на развитие гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии / Н. В. Затолока, Е. В. Ковш, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, В. И. Малюгина, А. Г. Мрочек, С. Э. Огурцова, О. С. Павлова, Ю. В. Шруб // Новые технологии – в практику здравоохранения : материалы Рос. нац. конгр. кардиологов

2018 (с междунар. участием), Москва, 25–28 сент. 2018 г. / Рос. кардиол. о-во ; отв. ред. Е. В. Шляхто. – М., 2018. – С. 360.

41. Влияние генетических факторов на развитие артериальной гипертензии по результатам проспективного наблюдения / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // VII Евразийский конгресс кардиологов : сб. тез., Ташкент, 17–18 мая 2019 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. кардиол. журн. – 2019. – № 1, прил. – С. 127.

42. Роль клиничко-генетических факторов в развитии артериальной гипертензии / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, А. Г. Мрочек // Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы X Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 30–31 мая 2019 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2019. – Прил. – С. 57.

43. Ассоциация сердечно-сосудистого ремоделирования и длины теломер, активности теломеразы лейкоцитов у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, Н. В. Затолока, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, А. М. Гарькавая, С. Э. Огурцова, А. Г. Мрочек // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 60-я сессия, посвященные 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России : тез. конф., Москва, 9–11 сент. 2020 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – [Опубл. в журн.] Кардиол. вестн. – 2020. – Т. 15, спецвып. – С. 26.

44. Возможности персонализированной оценки риска развития артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / О. С. Павлова, Т. Л. Денисевич, Е. В. Ковш, Н. А. Клышевич, М. И. Бельская, С. Э. Огурцова, А. Г. Мрочек // Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2020 : тез. междунар. конф., онлайн-трансляция, Москва, 14–15 окт. 2020 г. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2020. – С. 28–29. – Режим доступа: http://cardio-eur.asia/media/files/conferences/14_15_oct_2020/thesis.pdf. – Дата доступа: 08.09.2020.

45. Относительная длина теломер лейкоцитов и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у лиц с нормальным и оптимальным артериальным давлением / О. С. Павлова, И. Ю. Коробко М. М. Ливенцева, И. И. Русских, М. Г. Колядко, А. М. Гарькавая, С. Э. Огурцова, А. Г. Мрочек // VIII Евразийский конгресс кардиологов, Москва, 27–28 мая 2020 г. : тез. / Евраз. ассоц. кардиологов [и др.]. – М., 2020. – С. 100.

46. Healthy diet and telomerase activity in patients with uncomplicated arterial hypertension / O. Pavlova, I. Karabko, M. Liventseva, O. Barbuk, E. Shafranovskaya, S. Ogurtsova, A. Mrochek // The European Society of Cardiology Congress 2020 (ESC Congress 2020) – The Digital Experience, Amsterdam, The Netherlands, 29 Aug. – 2 Sept. 2020. – [Publ.] Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41, suppl. 2. – P. 2865.

47. Клинические и генетические факторы, ассоциированные с развитием

концентрической гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Н. В. Затолока, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, А. Г. Мрочек // Тезисы докладов II Съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII Съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Минск, 16–17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. – С. 149–150.

48. Персонализированная оценка риска развития артериальной гипертензии в системе первичной профилактики заболевания / О. С. Павлова, И. С. Бык, В. И. Малюгин, М. М. Ливенцева, И. В. Кисель, А. Г. Мрочек // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России : тез. конф., Москва, 7–9 сент. 2021 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – [Опубл. в журн.] Кардиол. вестн. – 2021. – Т. 16, спецвып. – С. 165–166.

49. Прогнозирование поражения сонных артерий у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией / О. С. Павлова, Т. Л. Денисевич, Н. В. Затолока, С. Э. Огурцова, А. Г. Мрочек // Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше!» и 61-я сессия ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России : тез. конф., Москва, 7–9 сент. 2021 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – [Опубл. в журн.] Кардиол. вестн. – 2021. – Т. 16, спецвып. – С. 55.

50. Прогностические критерии поражения сонных артерий у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией / О. С. Павлова, Т. Л. Денисевич, Н. В. Затолока, Е. В. Ковш, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, С. Э. Огурцова, А. Г. Мрочек // Тезисы докладов II Съезда Евразийской аритмологической ассоциации и VIII Съезда кардиологов, кардиохирургов и рентгенэндоваскулярных хирургов Республики Беларусь, Минск, 16–17 сент. 2021 г. – [Опубл. в журн.] Кардиология в Беларуси. – 2021. – Т. 13, № 4, прил. – С. 147–148.

51. Роль полигенных взаимодействий ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в антигипертензивной эффективности валсартана у пациентов с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, Л. Ю. Ушакова, А. Г. Мрочек // Артериальная гипертензия 2021: новое в диагностике и лечении : тез. XVII Всерос. конгр., онлайн-трансляция, 17–18 марта 2021 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.]. – С. 43–44. – Режим доступа: <http://www.gipertonik.ru/files/conference/kongress-17-mart-18-mart-2021/tesis.pdf>. – Дата доступа: 14.06.2021.

52. Pavlova, O. Leukocyte telomerase concentration is inversely associated with central wave reflection in patients with hypertension [Electronic resource] / O. Pavlova // The European Society of Cardiology Congress 2021 (ESC Congress

2021) – The Digital Experience, 27–30 Aug. 2021. – Mode of access: <https://esc365.escardio.org/presentation/236906?query=pavlova>. – Date of access: 22.09.2021.

Инструкции по применению

53. Оценка риска прогрессирования артериальной гипертензии и развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с высоким нормальным артериальным давлением : инструкция по применению № 201-1210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.04.2011 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» ; Т. А. Нечесова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, О. С. Павлова, Т. В. Горбат, Т. В. Калинина, М. Г. Колядко, И. И. Русских, С. В. Черняк. – Минск, 2011. – 7 с.

54. Метод профилактики эссенциальной артериальной гипертензии : инструкция по применению № 146-1113 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.12.2013 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» ; В. Ю. Афонин, С. Э. Огурцова, О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, Ю. С. Теплоухова, Я. В. Малашевич, Т. А. Нечесова, А. Г. Мрочек. – Минск, 2013. – 13 с.

55. Метод оценки риска развития эссенциальной артериальной гипертензии у лиц трудоспособного возраста : инструкция по применению № 063-1016 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 28.10.2016 / ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», ГНУ «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» ; О. С. Павлова, А. Г. Мрочек, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, Я. В. Павлюковская, В. Ю. Афонин. – Минск, 2016. – 4 с.

Патенты

56. Способ определения предрасположенности к развитию артериальной гипертензии у лиц трудоспособного возраста : пат. ВУ 21058 / А. Г. Мрочек, О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, С. В. Черняк, О. П. Мельникова. – Оpubл. 30.06.2017.

57. Способ определения предрасположенности к развитию гипертрофии левого желудочка у пациента с эссенциальной артериальной гипертензией : пат. ВУ 22591 / А. Г. Мрочек, О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, В. И. Малюгин, Ю. В. Шруб. – Оpubл. 30.06.2019.

58. Способ определения предрасположенности к эссенциальной артериальной гипертензии : пат. ВУ 22590 / А. Г. Мрочек, О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, В. И. Малюгин, И. С. Бык. – Оpubл. 30.06.2019.

РЭЗІЮМЭ

Паўлава Вольга Сцяпанаўна

Персаналізаваная ацэнка рызыкі развіцця і прагрэсавання эсэнцыяльнай артэрыяльнай гіпертэнзіі

Ключавыя словы: артэрыяльная гіпертэнзія (АГ), персаналізаваная канцэпцыя, прафілактыка, фактары рызыкі, генетычны палімарфізм, фармакагенетыка.

Мэта даследавання: распрацаваць навуковую канцэпцыю персаналізаванай ацэнка рызыкі развіцця і прагрэсавання эсэнцыяльнай АГ на аснове ўзаемадзеяння біялагічных, генетычных, паводніцкіх і псіхалагічных фактараў сардэчна-сасудзістай рызыкі.

Метады даследавання: клінічныя, малекулярна-генетычныя, інструментальныя, статыстычныя.

Вынікі і іх навізна: распрацавана сістэма першаснай прафілактыкі АГ для амбулаторна-паліклінічных устаноў, якая рэалізуе канцэпцыю персаналізаванай ацэнка рызыкі развіцця і прагрэсавання АГ. Створана праграмае забеспячэнне з аўтаматычным комплексным аналізам індывідуальных дадзеных і магчымасцю выяўлення пацыентаў высокай рызыкі фарміравання захворвання. Атрымана асацыятыўная сувязь палімарфізму генаў рэнін-ангіятэнзін-альдастэронавай і кінін-брадзікінінавай сістэм, генаў рэгуляцыі функцыі эндатэлія і абмену гомацыстэіна, а таксама іх спалучэнняў з АГ у беларускіх пацыентаў. Устаноўлены прагнастычныя крытэрыі развіцця АГ і прагрэсавання сардэчна-сасудзістага рэмадэліравання. Вызначана фармакагенетычная эфектыўнасць блакатара рэцэптараў да ангіятэнзіну II валсартана ў залежнасці ад палімарфізму генаў рэнін-ангіятэнзін-альдастэронавай сістэмы ў пацыентаў з АГ.

Рекамендацыі па выкарыстанні: новая стратэгія прафілактыкі АГ рэкамендавана да выкарыстання ў амбулаторна-паліклінічных установах для ранняга выяўлення асоб з высокай рызыкай развіцця захворвання і прадухілення паражэння органаў-мішэняў у пацыентаў з ужо сфарміраванай АГ.

Вобласць прымянення: кардыялогія, прафілактыка, тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Павлова Ольга Степановна

Персонализированная оценка риска развития и прогрессирования эссенциальной артериальной гипертензии

Ключевые слова: артериальная гипертензия (АГ), персонализированная концепция, профилактика, факторы риска, генетический полиморфизм, фармакогенетика.

Цель исследования: разработать научную концепцию персонализированной оценки риска развития и прогрессирования эссенциальной АГ на основе взаимодействия биологических, генетических, поведенческих и психологических факторов сердечно-сосудистого риска.

Методы исследования: клинические, молекулярно-генетические, инструментальные, статистические.

Результаты и их новизна: разработана система первичной профилактики АГ для амбулаторно-поликлинических учреждений, реализующая концепцию персонализированной оценки риска развития и прогрессирования АГ. Создано программное обеспечение с автоматическим комплексным анализом индивидуальных данных и возможностью выявления пациентов высокого риска формирования заболевания. Получена ассоциативная связь полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой и кинин-брадикининовой систем, генов регуляции функции эндотелия и обмена гомоцистеина, а также их сочетаний с АГ у белорусских пациентов. Установлены прогностические критерии развития АГ и прогрессирования сердечно-сосудистого ремоделирования. Определена фармакогенетическая эффективность блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с АГ.

Рекомендации по использованию: новая стратегия профилактики АГ рекомендована к использованию в амбулаторно-поликлинических учреждениях для раннего выявления лиц с высоким риском развития заболевания и предотвращения поражения органов-мишеней у пациентов с уже сформированной артериальной гипертензией.

Область применения: кардиология, профилактика, терапия.

SUMMARY

Pavlova Olga Stepanovna

Personalized assessment of the risk of development and progression of essential arterial hypertension

Key words: arterial hypertension (AH), personalized concept, prevention, risk factors, genetic polymorphism, pharmacogenetics.

Objective: to develop a scientific concept of personalized assessment of the risk of development and progression of essential hypertension based on the interaction of biological, genetic, behavioral and psychological factors of cardiovascular risk.

Research methods: clinical, molecular- genetic, instrumental, statistical.

Results and their novelty: the system of primary prevention of hypertension for outpatient clinics has been developed, which implements the concept of personalized assessment of the risk of development and progression of AH. Special software has been created for automatic comprehensive analysis of individual data which helps to identify patients at high risk of developing AH. An associative relationship was obtained for polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-bradykinin systems genes, genes for regulating endothelial function and homocysteine metabolism, as well as their combinations with hypertension in Belarusian patients. The prognostic criteria for the development of AH and the progression of cardiovascular remodeling were established. The pharmacogenetic efficacy of the angiotensin II receptor blocker valsartan was determined depending on the polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system genes in patients with AH.

Recommendations for use: a new strategy for the prevention of AH is recommended for use in outpatient clinics for early detection of persons at high risk of developing AH and prevention of target organ damage in patients with already formed AH.

Field of implementation: cardiology, prevention, internal medicine.