



Закирова Д.В.¹ ✉, Абдуллаева Г.Ж.², Абдуллаев А.А.¹, Хамидуллаева Г.А.²,
Машкурова З.Т.², Машарипов Ш.М.², Атоева М.И.²

¹ Центр передовых технологий, Ташкент, Узбекистан

² Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Взаимосвязь G1675A-полиморфизма гена AGTR2 с артериальной жесткостью у пациентов с эссенциальной гипертензией в узбекской популяции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Закирова Д.В. – обзор литературы, проведение генотипирования, статистическая обработка данных; Абдуллаева Г.Ж. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ результатов исследования; Абдуллаев А.А. – редактирование, анализ результатов исследования; Хамидуллаева Г.А. – скрининг пациентов; Машкурова З.Т. – работа с пациентами, проведение апplanationной тонометрии; Машарипов Ш.М. – работа с пациентами, проведение апplanationной тонометрии; Атоева М.И. – работа с пациентами, проведение апplanationной тонометрии.

Подана: 08.08.2022

Принята: 10.04.2023

Контакты: catdasha@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить ассоциацию G1675A-полиморфизма гена AGTR2 (rs1403543) с жесткостью артериальной стенки у пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ) в узбекской популяции.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 109 пациентов с I–III степенью артериальной гипертензии (АГ) по классификации ESH/ESC, 2018. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 11,4$ года, средняя длительность ЭГ составила $9,18 \pm 6,0$ года. Из них женщин – 59,7%, мужчин – 40,3%. Толщину комплекса интима/медиа (КИМ) общей сонной артерии оценивали методом дуплексного сканирования. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) оценивали методом апplanationной тонометрии. На основании этого показателя пациенты были разделены на две группы: 1-я группа с повышенной жесткостью артерий – пациенты с СРПВ ≥ 10 м/с (случаи, $n=62$), 2-я группа – пациенты со СРПВ < 10 м/с (контроли, $n=47$). Анализ G1675A-полиморфизма гена AGTR2 осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием ген-специфичных праймеров и флуоресцентно меченных аллель-специфичных зондов.

Результаты. На основе модели мультипликативного наследования выявлена ассоциация G-аллеля с развитием артериальной жесткости у пациентов с ЭГ: среди 62 пациентов с ЭГ 1-й группы аллель G встречался достоверно чаще, чем у пациентов с ЭГ 2-й группы (61,3%; $\chi^2=6,72$; $P=0,01$; ОШ=2,05, 95% ДИ 1,19–3,53). Общая модель наследования показала достоверное накопление генотипа GG среди пациентов 1-й группы (54,8%; $\chi^2=9,66$; $P=0,008$; ОШ=3,18, 95% ДИ 1,41–7,15), среди пациентов с повышенной скоростью распространения пульсовой волны было значительно больше пациентов с показателем толщины КИМ $\geq 0,9$ мм и с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м², что, вероятно,



связано с влиянием носительства G-аллеля и GG-генотипа G1675A-полиморфизма гена AGTR2 на развитие структурных сосудистых нарушений и нарушений функций почек у пациентов с ЭГ узбекской популяции.

Заключение. Повышенная артериальная жесткость ассоциируется со структурными сосудистыми нарушениями и снижением фильтрационной способности почек. Аллель G и генотип GG полиморфизма G1675A гена AGTR2 ассоциированы с развитием жесткости артериальной стенки у пациентов с ЭГ узбекской популяции.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, G1675A-полиморфизм гена AGTR2

Zakirova D.¹ ✉, Abdullaeva G.², Abdullaev A.¹, Khamidullaeva G.², Mashkurova Z.², Mashsripov Sh.², Atoeva M.²

¹ Center for Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan

² Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Association of the AGTR2 G1675A Gene Polymorphism with Arterial Stiffness in Patients with Essential Hypertension in the Uzbek Population

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Zakirova D. – literature review, genotyping, statistical data analysis; Abdullaeva G. – research concept and design, literature review, analysis of research results; Abdullaev A. – editing, analysis of research results; Khamidullaeva G. – screening of patients; Mashkurova Z. – work with patients, performance of applanation tonometry; Mashsripov Sh. – work with patients, performance of applanation tonometry; Atoeva M. – work with patients, performance of applanation tonometry.

Submitted: 08.08.2022

Accepted: 10.04.2023

Contacts: catdasha@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the effect of G1675A polymorphism of the AGTR2 gene (rs1403543) on arterial wall stiffness in patients with essential hypertension (EH) in the Uzbek population.

Materials and methods. The study included 109 patients with arterial hypertension (AH) grade I–III according to the classification (ESH/ESC, 2018). The average age of the patients was 54.2 ± 11.4 years, the average duration of the EG was 9.18 ± 6.0 years. Of these, women – 59.7%, men – 40.3%. The carotid artery intima/media thickness complex (IMC) was assessed by duplex scanning. Analysis of the AGTR2 G1675A gene polymorphism was carried out by qPCR using gene-specific primers and fluorescently labeled allele-specific probes. Statistical processing of the data was carried out by Pearson's χ^2 method. The association of polymorphism with clinical parameters was determined using logistic regression. Statistical significance was assigned at $p < 0.05$.

Results. Based on the allelic inheritance model, an association of the G allele with the development of arterial stiffness in EH patients was revealed: among 62 patients of EH group 1, allele G was significantly more common than in patients of group 2 EG (61.3%; $\chi^2 = 6.72$; $P = 0.01$; OR = 2.05, 95% CI 1.19–3.53) The general inheritance model showed a

significant accumulation of the GG genotype among patients of group 1 (54.8%; $\chi^2=9.66$; $P=0.008$; OR=3.18, 95% CI 1.41–7.15). Among patients with increased pulse wave velocity, there were significantly more patients with IMT thickness ≥ 0.9 mm and with GFR ≤ 60 ml/min/1.73 m², which indirectly indicates the influence of carriage of the G allele and GG genotype of the AGTR2 G1675A gene on the development of structural vascular disorders and impaired renal function in EH patients of the Uzbek population.

Conclusion. The development of arterial stiffness in EH patients is an age-dependent. Increased arterial stiffness is associated with structural vascular disorders and decreased kidneys filtration capacity. The G allele and the GG genotype of the AGTR2 G1675A gene are associated with the development of arterial wall stiffness in EH patients of the Uzbek population.

Keywords: essential hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, AGTR2 G1675A gene polymorphism

■ ВВЕДЕНИЕ

Раннее развитие сосудистого ремоделирования в резистентных артериях при длительно высоком АД приводит к снижению эластичности крупных артерий, развитию атеросклероза. Атеросклероз – один из компонентов, составляющий синдром преждевременного старения артерий, характеризующийся снижением эластичности, растяжимости и податливости крупных артерий, повышением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса усиления (аугментации).

В XIX веке атеросклероз (сужение артерий) был признан клиницистами показателем старения сосудов и сердечно-сосудистого риска даже у бессимптомных пациентов [1]. Прогрессивное нарастание жесткости центральных артерий является основным маркером сосудистого старения [2]. Раннее старение сосудов характеризуется качественными изменениями артериальной стенки (ремоделированием) и проявляется увеличением жесткости сосудов [3]. Одним из ранних признаков развития атеросклероза является повышение пульсового АД. Механические свойства крупных артерий являются одной из основных детерминант пульсового АД и важным фактором, обеспечивающим оптимальное соотношение между работой сердца и величиной сердечного выброса в норме. Снижение податливости стенки артерии при атеросклерозе можно оценить по повышению СРВ или индексу аугментации, а также по показателям центрального аортального давления, которое служит фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Таким образом, степень развития атеросклероза прямо пропорциональна развитию ССО – мозговой инсульт, инфаркт миокарда, нефросклероз, стеноз периферических артерий, в связи с чем атеросклероз является суррогатной конечной точкой ССП.

С возрастом происходит изменение эластических свойств крупных артериальных стволов. СРВ рассматривают в качестве одного из критериев биологического возраста, поскольку, демонстрируя тесную зависимость с хронологическим возрастом в совокупности с другими критериями, описывают замедленный либо ускоренный тип старения человека [4]. О значении именно этого феномена в качестве индикатора сосудистого старения свидетельствуют многочисленные исследования, посвященные проблеме биологического возраста [5].



Натриевая нагрузка влияет на значения артериального давления и способствует повреждению органов-мишеней [6]. На этот механизм помимо влияния факторов окружающей среды, таких как потребление натрия, влияет и изменение переноса натрия почками, вызванное, помимо повреждений почек, мутациями ряда генов, кодирующих белки цитоскелета, ионные каналы или гормоны и в совокупности все механизмы, принимающие участие в метаболизме натрия [7]. Ангиотензин II (АТ II) – эффекторный гормон системы ренин-ангиотензин-альдостерона, которая является основной гормональной регуляторной системой в водно-натриевом гомеостазе и оказывает свое действие через специфические рецепторы АТ1 и АТ2. Накопленные данные установили роль рецептора АТ1 в классических действиях АТ II, включая вазоконстрикцию и гипертрофию сердечно-сосудистой системы, тогда как предполагается, что рецептор АТ2 выполняет прямые функции в вазодилатации [8].

Вышеуказанное повышает вероятность того, что генетическая изменчивость генов рецепторов АТ1 и АТ2 (AGTR1 и AGTR2) оказывает влияние на артериальное давление, гипертрофию левого желудочка и жесткость артерий [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния G1675A-полиморфизма гена AGTR2 (rs1403543) на жесткость артериальной стенки у пациентов с эссенциальной гипертензией (ЭГ) в узбекской популяции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовало 109 пациентов с I–III степенью артериальной гипертензии (АГ) по классификации ЕОК (рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов) и ЕОАГ (Европейского общества по артериальной гипертензии) [10], находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (РСНПМЦК) при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Сбор материала (венозная кровь) и клинические исследования пациентов проводились в лаборатории артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований РСНПМЦК. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов составил $54,2 \pm 11,4$ года, средняя длительность ЭГ – $9,18 \pm 6,0$ года. Из них женщин – 59,7%, мужчин – 40,3%. Диагноз «эссенциальная гипертензия» верифицировался в соответствии с рекомендациями ЕОК/ЕОАГ [10]. Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа с повышенной жесткостью артерий – пациенты со скоростью пульсовой волны (СПВ) ≥ 10 м/с (случаи, $n=62$), 2-я группа – пациенты с СПВ < 10 м/с (контроли, $n=47$) (табл. 1). Представленное исследование проводилось в рамках проектов ПЗ 202007075 и ФЗ-201811215 при поддержке Министерства инновационного развития Узбекистана и было утверждено этическим комитетом при РСНПМЦК, все участники исследования подписали информированное согласие.

Критериями исключения из исследования явились: симптоматическая АГ, стенокардия напряжения ФК III–IV, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II–III стадии, нарушения ритма сердца, все формы нестабильной стенокардии, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, постинфарктного кардиосклероза, сахарного диабета, тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, тяжелых сопутствующих заболеваний.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ЭГ с учетом скорости пульсовой волны

Table 1

Clinical characteristics of patients with EH in account with the pulse wave velocity

Показатели	Всего, n=109	1-я группа (СРПВ >10 м/с), n=62	2-я группа (СРПВ ≤10 м/с), n=47	t-value	p-value
Ср. возраст (лет)	54,2±11,4	56,57±11,27	51,09±11,02	2,45	0,008
Длительность АГ (годы)	9,175±6,0	9,614±6,03	8,59±6,0	0,93	0,8
САД (мм рт. ст.)	163,0±16,0	163,98±16,0	161,7±15,4	0,72	0,24
ДАД (мм рт. ст.)	98,54±13,0	99,05±9,0	97,86±17,0	0,456	0,32
АД ср (мм рт. ст.)	118,86±17,2	118,65±18,9	119,14±14,9	-1,19	0,12
ИМТ (кг/м ²)	32,06±6,0	32,1±5,0	32,02±6,0	0,11	0,45
ИМТ ≥30 (кг/м ²), %	61 (61,165%)	37 (62,71%)	24 (54,55%)	-0,55	0,29
ИМТ >25<30 (кг/м ²), %	37 (35,9%)	22 (37,288%)	17 (28,81%)	0,59	0,28
ГЛЖ, %	85 (87,6%)	53 (91,38%)	32 (82%)	1,37	0,87
РЕ/РА <1,0%	79 (76,7%)	45 (76,3%)	34 (77,3%)	-1,57	0,06
КИМ ≥0,9 мм, %	69 (89,6%)	46 (95,8%)	23 (79,3%)	2,35	0,01
Дислипидемия, %	94 (92%)	53 (91,3%)	41 (93,2%)	-0,33	0,37
СКФ мл/мин/1,73 м ²	51,28±8,03	50,58±8,36	53,37±7,0	-1,39	0,08
СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м ² , %	101 (27,7%)	57 (36,8%)	43 (16,3%)	-1,96	0,03

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате ультразвуковой системы En VisorC (PHILIPS, Голландия) датчиком 3,5 МГц по стандартным методикам. Толщину комплекса интима/медиа (КИМ) общей сонной артерии оценивали методом дуплексного сканирования.

Аппланационная тонометрия проводилась пациентам на аппарате SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия). По стандартной методике аппланационным датчиком регистрируется пульсовая волна (ПВ) с лучевой артерии, которая затем обрабатывается методом инверсионной трансферной функции с преобразованием ее в кривую пульсовой волны в восходящем отделе аорты. С помощью программного обеспечения проводился контурный анализ как периферической, так и центральной ПВ с расчетом периферического и центрального АД с учетом АД, определенного на плечевой артерии (САД, ДАД, ПД), а также других параметров, характеризующих сосудистую эластичность и сосудистый тонус.

Для оценки скорости распространения ПВ (СПВ) указывалось расстояние (в мм) от места пульсации бедренной артерии под пауперной связкой до ключицы (дистальное расстояние) и расстояние (в мм) от места пульсации сонной артерии в одноименном треугольнике до ключицы (проксимальное расстояние). Далее накладывались три электрода на верхние конечности и левую ногу и последовательно регистрировалась ПВ на сонной и бедренной артериях с синхронной ЭКГ-записью. После производились автоматические расчеты СПВ.

Измерение уровня липидов и креатинина в сыворотке крови проводилось ферментативным методом на биохимическом анализаторе Daytona TM фирмы Rendox (Великобритания). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле EPI.

Таблица 2
Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов для выявления G1675A-полиморфизма в гене AGTR2
Table 2
Nucleotide sequences of primers and probes for the detection of G1675A polymorphism in the AGTR2 gene

Праймеры и зонды	Нуклеотидная последовательность (5'–3')
1675F	CAGCGTCTGAGAGAA
1675R	CTAAACACACTCCTGT
1675-A (FAM)	TGCAAAACTCCTAAATTATT
1675-G (HEX)	TGCAAAACTCCTGAATTATT

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови с помощью набора Diatom™ DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория ИзоГен», Россия) по стандартному протоколу фирмы-производителя. Качество выделенной ДНК оценивали с помощью гель-электрофореза и спектрофотометра NanoDrop (Thermo Scientific, США). ПЦР-амплификацию в реальном времени проводили в термоциклере «ДТ-Прайм» (ООО «ДНК-Технология», Россия). Дизайн праймеров проводили при помощи программы Primer Express v.3.0.1 (ThermoFisher, США) и Unipro UGENE. Реакцию ПЦР проводили в объеме 20 мкл с использованием лиофильного набора реагентов GenPak Real-Time RT-PCR Core (ООО «Лаборатория ИзоГен», Россия) и соответствующих пар праймеров и зондов в концентрации 0,25 пкмоль/мкл. Для выявления изучаемого полиморфизма в гене AGTR2, где согласно базам данных нуклеотид G в позиции 1675 заменяется на A, были разработаны праймеры и зонды с соответствующими вариантами нуклеотидов (табл. 2).

Пробирки с реакционной смесью вортиксировали 10 сек., центрифугировали 10 сек. и загружали в прибор ДТ-Лайт (ДНК-технология, Россия). Условия термоциклирования: 1 мин. при 63 °С, 3 мин. при 95 °С, затем 40 циклов по 15 сек. при 95 °С и 40 сек. при 63 °С и заключительная стадия 1 мин. при 63 °С.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Основные характеристики представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). При нормальном распределении для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых переменных использовали t-критерий Стьюдента. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой группе проводилась методом χ^2 Пирсона. Для оценки отношения шансов (OR) связи генетического полиморфизма с клиническими показателями и моделями наследования применяли логистическую регрессию при помощи теста Фишера с использованием таблицы 2х2 [11, 12].

При значении $p < 0,05$ корреляция считалась статистически значимой.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В целом по группе исходно систолическое АД (САД) составило $163,0 \pm 16,0$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – $98,5 \pm 13,0$ мм рт. ст. (табл. 1). У 61 (61,2%) пациента выявлено ожирение I–II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), у 37 (35,9%) пациентов была избыточная масса тела. Поражение органов-мишеней: у 87,6% выявлена ГЛЖ, у 76,7% – ДДЛЖ, у 89,6% – увеличение толщины КИМ. Скорость

клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м² диагностирована у 27,7% пациентов. В 92% случаев выявлялась дислипидемия. Таким образом, по стратификации риска пациентов с АГ более половины имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Следует отметить, что средний возраст пациентов в 1-й группе был больше, чем во 2-й группе: 56,57±11,27 года против 51,09±11,02 года соответственно (p=0,008).

Анализ клинических данных показал, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой было достоверно больше пациентов с толщиной КИМ более 0,9 мм и со сниженной СКФ, что указывает на ассоциацию структурных сосудистых нарушений и снижения фильтрационной способности почек с артериальной жесткостью. Так, пациентов с толщиной КИМ более 0,9 мм в 1-й группе насчитывалось 95,8% в сравнении со 2-й группой – 79,3% (p=0,01). СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² была в 36,8% случаев в 1-й группе пациентов и в 16,3% случаев во 2-й группе пациентов (p=0,03).

С целью изучения взаимосвязи между полиморфизмом G1675A гена AGTR2 и жесткостью артерий у пациентов с ЭГ в узбекской популяции все 109 пациентов были прогенотипированы на изучаемый полиморфизм. Среди пациентов 1-й группы выявлено следующее распределение генотипов и аллелей полиморфизма G1675A гена AGTR2: генотип GG определен у 54,8% пациентов, генотип GA – у 12,9%, генотип AA – у 32,3% (табл. 3). Аллельное распределение показало преобладание носителей аллеля G: аллель G – 61,3%, аллель A – 38,7%. Среди пациентов 2-й группы распределение аллелей было равномерным: аллель A у 56,4% и аллель G у 43,6%. Соотношение GG-, GA-, AA-генотипов было следующим – 27,7% : 31,9% : 40,4%.

Вышеописанные данные у контролей соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди – Вайнбергу (табл. 4), тогда как среди случаев выявлено отклонение наблюдаемых частот генотипов от ожидаемых (табл. 5).

Таблица 3
Значения частот встречаемости генотипов и аллелей G1675A-полиморфизма гена AGTR2 у пациентов с АГ с учетом показателя СРПВ
Table 3
Genotypes and alleles frequencies of the AGTR2 G1675A gene polymorphism in AH patients, in account the PWV index

Группы	Генотипы			Аллели	
	GG	GA	AA	G	A
Случаи (n=62)	0,548	0,129	0,323	0,613	0,387
Контроли (n=47)	0,277	0,319	0,404	0,436	0,564

Таблица 4
Тест Харди – Вайнберга для контролей (тест хи-квадрат, df=1)
Table 4
Hardy – Weinberg test for controls (chi-square test, df=1)

Генотипы	Контроли, n=47	HWE	χ ²	P
Генотип G/G	0,277	0,190	2,88	0,09
Генотип G/A	0,319	0,492		
Генотип A/A	0,404	0,318		

Таблица 5
Тест Харди – Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df=1)
Table 5
Hardy – Weinberg test for cases (chi-square test, df=1)

Генотипы	Случаи, n=62	HWE	χ^2	P
Генотип G/G	0,548	0,376	18,21	2,0E-5
Генотип G/A	0,129	0,475		
Генотип A/A	0,323	0,150		

Таблица 6
Результаты статистического анализа генотипов и аллелей полиморфизма G1675A гена AGTR2 на наследование артериальной жесткости
Table 6
Association analysis of the AGTR2 G1675A gene polymorphism for the inheritance of Arterial Stiffness

Модель наследования	Аллели, генотипы	Случай n=62	Контроли n=47	χ^2	p	OR	
						знач.	95% CI
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	Аллель G	0,613	0,436	6,72	0,01	2,05	1,19–3,53
	Аллель A	0,387	0,564			0,49	0,28–0,84
Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df=2)	Генотип GG	0,548	0,277	9,66	0,008	3,18	1,41–7,15
	Генотип GA	0,129	0,319			0,32	0,12–0,83
	Генотип AA	0,323	0,404			0,70	0,32–1,55
Аддитивная модель наследования (тест Кокрана Армитаджа для линейных трендов, $\chi^2=[0,1,2]$, df=1)	Генотип GG	0,548	0,277	4,26	0,04	3,18	1,41–7,15
	Генотип GA	0,129	0,319			0,32	0,12–0,83
	Генотип AA	0,323	0,404			0,70	0,32–1,55

Анализ с использованием генетических моделей наследования выявил ассоциацию G-аллеля G1675A-полиморфизма гена AGTR2 с жесткостью артерий у пациентов с ЭГ в узбекской популяции (табл. 6). На основе модели мультипликативного наследования выявлена ассоциация G-аллеля с развитием артериальной жесткости у пациентов с АГ: среди 62 пациентов с АГ 1-й группы аллель G встречался достоверно чаще, чем у пациентов с АГ 2-й группы (61,3%; $\chi^2=6,72$; $P=0,01$; ОШ=2,05, 95% ДИ 1,19–3,53), и только 38,7% пациентов имели аллель A. Общая модель наследования показала достоверное накопление генотипа GG среди пациентов 1-й группы (54,8%; $\chi^2=9,66$; $P=0,008$; ОШ=3,18, 95% ДИ 1,41–7,15), тогда как генотип GA встречался в 12,9% случаев и генотип AA – в 32,3% случаев. При этом во 2-й группе пациентов генотип GG встречался реже – в 27,7% случаев, чем генотип GA (31,9%) и генотип AA (40,4%).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании был исследован G1675A-полиморфизм гена AGTR2 с артериальной жесткостью у пациентов с ЭГ узбекской популяции.

Изучение нами клинических показателей выявило связь СРПВ с возрастом ($p=0,008$), что подтверждает хорошо известное эпидемиологическое наблюдение о растущей распространенности систолической гипертензии как основного клинического проявления жесткости крупных артерий в возрасте после 55 лет [13]. Изменения с возрастом были объяснены на основе разрушения эластиновых волокон после повторяющихся циклов напряжения [14] и структурных изменений внеклеточного

матрикса, в основном коллагена [15]. Нами также показано, что среди пациентов с повышенной скоростью пульсовой волны было значительно больше пациентов с показателем толщины КИМ $\geq 0,9$ мм и с СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м².

В нашем исследовании выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма G1675A гена AGTR2 с артериальной жесткостью у пациентов с АГ в узбекской популяции. Важно отметить, что носительство А-аллеля имело протективную функцию у гетерозиготных носителей как в общей, так и в аддитивной моделях наследования. Похожие результаты были ранее показаны в польской популяции, где оценивалась связь между реабсорбцией натрия в дистальных канальцах и развитием артериальной жесткости в зависимости от AGTR2 G1675A-полиморфизма [9]. Также отметим, что и другие полиморфизмы гена AGTR2 ассоциированы с артериальной жесткостью, СРПВ, сосудистой реактивностью и фракцией выброса левого желудочка у гипертоников [16–20], а в гене ангиотензиногена (AGT) были ассоциированы с растяжимостью сонных артерий и повышенной жесткостью стенок сонных артерий [21].

Таким образом, мы видим немаловажную роль рецепторов ангиотензина II 2-го типа в основе развития артериальной жесткости, так как они стимулируют выработку оксида азота (II) и в дальнейшем циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который регулирует вазодилатацию посредством активации цГМФ-зависимой протеинкиназы. Влияние G1675A-полиморфизма гена AGTR2 на функцию этих рецепторов и послужило объектом поиска в настоящем исследовании [22].

К сожалению, литературные данные по молекулярно-генетическим аспектам артериальной жесткости среди пациентов с ЭГ немногочисленны, а по узбекской популяции они отсутствуют. Это первое наше исследование по генетике артериальной жесткости в узбекской популяции, нами показана связь G-аллеля и GG-генотипа G1675A-полиморфизма гена AGTR2 с артериальной жесткостью у пациентов с ЭГ узбекской популяции. Наше исследование было ограничено небольшой выборкой из 109 пациентов и одного полиморфизма, что, конечно, является лимитирующим фактором исследования. В дальнейшем в исследование будут вовлечены большее количество пациентов с АГ и изучена связь большего количества генетических полиморфизмов, что позволит существенно дополнить недостающую информацию о генетической взаимосвязи полиморфизмов и клинических фенотипов у пациентов с АГ в узбекской популяции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из основных факторов, влияющих на развитие артериальной жесткости у пациентов с ЭГ, является возраст. Повышенная артериальная жесткость ассоциируется со структурными сосудистыми нарушениями и снижением фильтрационной способности почек.

Настоящее исследование свидетельствует о значительно большем накоплении G-аллеля полиморфизма G1675A гена AGTR2 у пациентов с ЭГ с повышенной жесткостью артерий. Аллель G и генотип GG полиморфизма G1675A гена AGTR2 ассоциированы с развитием жесткости артериальной стенки у пациентов с ЭГ узбекской популяции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Rourke M.F. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc.Med.* 2007;12(4):329–341.
2. Jani B., Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J.* 2006;82(967):357–362.
3. O'Rourke M., Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC.* 2017;50:1113.
4. World Health Organization. *CVDs fact sheet.* 17 May 2017. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
5. Yena L., Artemenko V., Chayalo P., Grushovskaya V., Institute of gerontology NAMS of Ukraine, Kiev 06.07.2017. *Arterial stiffness and vascular ageing. Applied angiology.* 2010;2(31). (in Russian)
6. Redelinguys M., Norton G., Scott L., Maseko M. Relationship between urinary salt excretion and pulse pressure and central aortic hemodynamics independent of steady state pressure in the general population. *Hypertension.* 2010;56(4):584–90.
7. Barlassina C., Lanzani C., Manunta P. Genetics of essential hypertension: From families to genes. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:155.
8. Hernandez-Schulman I., Zhou S., Raji L. Cross-talk between angiotensin II receptor types 1 and 2: Potential role in vascular remodeling in humans. *Hypertension.* 2007;49:270.
9. Cwynar M., Gąsowski J., Głuszeńska A., Królczyk J., Bartoń H., Słowik A., Grodzicki T. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A. *Journal of the Renin-Angiotensin Aldosterone System.* 2016.
10. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(12):143–228. (In Russian)
11. Dean A.G., Sullivan K.M., Soe M.M. *OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version.* www.OpenEpi.com, updated 2013/04/06 (accessed 29.06.2022).
12. *Statistics calculator in case-control studies.* State Scientific Center of the Russian Federation "GosNII genetics". Available at: <https://calc.pcr24.ru/index.php>
13. Franklin S., Gustin W., Wong N., Larson M., Weber M., Kannel W. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:308–315.
14. Nichols W., O'Rourke F. Theoretical, experimental and principles. *Third Edition AE. McDonald's bloodow in arteries, 3rd edition.* London, Melbourne, Auckland: E Arnold. 1990; 77–142, 216–269, 269–283, 398–437.
15. Wuyts F., Vanhuyse J., Langewouters G., Decraemer W., Raman E., Buyle S. Elastic properties of human aortas in relation to age and atherosclerosis: a structural model. *Phys Med Biol.* 1995;40:1577–1597.
16. Klaus O. Stumpe, Enrico Agabiti-Rosei, Tomasz Zielinski, Dieter Schremmer, Jürgen Scholze, Petra Laeis, Peter Schwandt, Malte Ludwig. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study, on behalf of the MORE study investigators. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2007;1(2):97–106.
17. Lajemi M., Labat C., Gautier S., Lacolley P., Safar M., Asmar R., Cambien F., Benetos A. Angiotensin II type 1 receptor-153A/G and 1166A/C gene polymorphisms and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subjects. *Journal of Hypertension.* 2001;19(3):407–413.
18. Benetos A., Gautier S., Ricard S., Topouchian J., Asmar R., Poirier O. Influence of angiotensin-converting enzyme ad angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation.* 1996;94:698–703.
19. Henrion D., Amant C., Benessiano J., Philip I., Plantefeve G., Chatel D. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. *J Vasc Res.* 1998;35:356–62.
20. Orlowska-Baranowska E., Placha G., Baranowski R., Michalek P., Gora J., Gaciong Z., Stepinska J. Can angiotensin II +1675 G/A type 2 receptor gene polymorphism be a marker of left ventricular hypertrophy in patients with aortic stenosis? *J Heart Valve Dis.* 2007;16(5):495–503.
21. Bozec E., Lacolley P., Bergaya S., Boutouyrie P., Meneton P., Herissé-Légrand M., Boulanger C.M., Alhenc-Gelas F., Kim H.S., Laurent S., Dabiré H. Arterial stiffness and angiotensinogen gene in hypertensive patients and mutant mice. *J Hypertens.* 2004;22(7):1299–307. doi: 10.1097/01.hjh.0000125450.28861.63.
22. Kaschina E., Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. *Blood pressure.* 2003;12(2):70–88. Available at: <https://doi.org/10.1080/08037050310001057>