



Оригинальная статья

Вклад полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, *PPAR α* в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска

Козиолова Н.А.¹ • Чернявина А.И.¹

Цель – определить вероятность развития маскированной артериальной гипертензии (МАГ) у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска (ССР) в зависимости от наличия полиморфизма некоторых генов.

Материал и методы. Десятью двум пациентам (средний возраст $41,93 \pm 8,92$ года) низкого и умеренного ССР без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний проведена оценка генотипов по маркерам *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, *PPAR α* G/C rs4253778, а также общеклиническое обследование и точное мониторирование артериального давления (СМАД). В зависимости от наличия МАГ пациенты распределены в 2 группы: с впервые выявленной артериальной гипертензией, соответствующей критериям МАГ ($n=58$, 63%) и с нормальными показателями офисного и амбулаторного артериального давления, а также нормальными показателями артериального давления по данным СМАД ($n=34$, 37%).

Результаты. Группы не различались по возрасту, факторам ССР, сопутствующей патологии и клиническим характеристикам. В группе с МАГ оказалось статистически значимо больше мужчин, чем женщин ($p=0,028$). Среди пациентов с наличием МАГ наиболее значимым был генотип A/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR*: при оценке отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) развития МАГ показатели составили 4,23 и 2,17 соответственно (95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ был 1,56–11,72; для ОР – 1,25–4,12). Статистически значимым оказался и генотип T/C полиморфизма Cys130Arg rs 429358 гена *ApoE*. Вероятность развития МАГ при генотипе T/C по гену *ApoE* увеличивалась более чем втрое: ОШ 3,67 (95% ДИ 1,34–10,28), ОР 2,15 (95% ДИ 1,17–4,36). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная взаимосвязь наличия МАГ с полиморфизмами генов *MTRR* ($Q=0,62$) и *ApoE* ($Q=0,57$).

Заключение. У пациентов низкого и умеренного ССР вероятность развития МАГ зависит

не только от гендерных различий, но и от генетической детерминированности. Генами-кандидатами для развития МАГ у таких пациентов служат генотипы A/G полиморфизма Ile22Met rs1801394 гена *MTRR* и T/C полиморфизма Cys130Arg rs 429358 гена *ApoE*.

Ключевые слова: полиморфизмы генов, маскированная артериальная гипертензия, низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Козиолова НА, Чернявина АИ. Вклад полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, *PPAR α* в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Альманах клинической медицины. 2021;49(2):142–148. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-027.

Поступила 10.02.2021; доработана 26.04.2021; принята к публикации 15.05.2021; опубликована онлайн 26.05.2021

Широкое применение в клинической практике комбинаций офисных (клинических) и внеофисных (амбулаторных) методов контроля артериального давления (АД) позволяет на основании оценки соотношения результатов измерений выявлять маскированную артериальную гипертензию (МАГ) [1]. МАГ, или скрытая артериальная гипертензия (АГ), диагностируется у пациентов с нормальным уровнем АД, измеренного в медицинском учреждении, но при этом с повышенными значениями данного показателя, измеренного вне медицинского учреждения. Поскольку большинство скрининговых программ основано на использовании показателей АД, измеренного в медицинском учреждении, диагностика

МАГ представляет собой особую проблему [2]. Проявляемый к ней интерес связан также с тем, что МАГ приводит к быстрому поражению органов-мишеней и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. Показано, что у пациентов с МАГ риск сердечно-сосудистых событий значительно выше по сравнению с людьми с нормальными значениями АД и близок или, по некоторым данным, даже выше, чем у пациентов с диагностированной АГ [3]. МАГ увеличивает риск сердечно-сосудистых и почечных событий при сахарном диабете 2-го типа, в наибольшей степени когда повышение внеофисного АД происходит ночью [3].

Выявлены такие предикторы развития МАГ, как мужской пол, пожилой возраст, повышенный



индекс массы тела, курение и употребление алкоголя, сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек, дислипидемия и отягощенная наследственность [2, 4, 5]. Значение генетической детерминированности АГ доказано и не вызывает сомнений. В ряде исследований подтверждена и взаимосвязь полиморфных маркеров генов с развитием МАГ [1]. Однако роль генетических факторов установлена главным образом в отношении молодых людей и носит дискуссионный характер [1, 5]. Кроме того, большинство исследований касается пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [6, 7].

Таким образом, определение вклада полиморфизма генов в развитие МАГ, особенно у пациентов низкого и умеренного ССР, видится одним из перспективных направлений первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Поиск новых факторов риска развития МАГ на фоне определенной генетической детерминированности может помочь в понимании патогенетических механизмов МАГ, создании мероприятий по профилактике заболевания и обеспечении эффективных терапевтических решений.

Цель – определение риска развития МАГ у пациентов низкого и умеренного ССР в зависимости от наличия полиморфизма некоторых генов.

Материал и методы

В исследование включено 92 пациента трудоспособного возраста, работающих на одном из предприятий г. Перми, без верифицированных ССЗ, имеющих низкий или умеренный суммарный ССР. Средний возраст пациентов составил $41,93 \pm 8,92$ года. Среди обследованных было 58 (63%) мужчин и 34 (37%) женщины.

ССР оценивали в соответствии с Российскими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2017 г. [8]. Для пациентов старше 40 лет использовали шкалу SCORE, младше этого возраста – применяли шкалу относительного риска.

Критериями невключения в исследование служили наличие АГ и поражения органов-мишеней в анамнезе, клинически подтвержденные ССЗ, такие как перенесенный инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, операции реваскуляризации коронарных и других артерий, мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа, хроническая болезнь почек, онкологические и другие заболевания, требующие специфического лечения и наблюдения, острые воспалительные и инфекционные заболевания, психические

Козиолова Наталья

Андреевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Чернявина Анна

Ивановна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>
✉ 614097, г. Пермь, ул. Подлесная, 6, Российская Федерация.
Тел.: +7 (342) 222 71 13.
E-mail: anna_chernyavina@list.ru

заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия и дальнейшему адекватному контакту с больным в период обследования и наблюдения.

Всем пациентам было измерено офисное (клиническое) АД, проведено суточное мониторирование АД с помощью аппарата Card(X)Plore (Meditech, Венгрия). Определяли амбулаторное среднесуточное, среднее ночное и среднее дневное систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД).

Для верификации МАГ использовали следующие критерии: уровень среднедневного амбулаторного АД $\geq 135/85$ мм рт. ст. и/или средненочного амбулаторного АД $\geq 120/70$ мм рт. ст. и/или среднесуточного амбулаторного АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. при нормальном уровне клинического АД ($< 140/90$ мм рт. ст.).

Всем пациентам выполнено определение генотипов по маркерам AGT Thr174Met rs4762, GNB3 C825T rs5443, MTHFR C677T rs1801133, MTRR Ile22Met rs1801394, ApoE Cys130Arg rs 429358, PPAR α G/C rs4253778. Определяли следующие генотипы: для гена AGT – C/C, C/T, T/T; для гена GNB3 – C/C, C/T, T/T; для гена MTHFR – C/C, C/T, T/T; для гена MTRR – A/A, A/G, G/G; для гена ApoE – T/T, T/C, C/C; для гена PPAR α – G/G, G/C. Для анализа использовали геномную ДНК, выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов выявляли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) [9].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Россия). Для количественных признаков было рассчитано среднее арифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD) или медиана с нижним и верхним квартилями (Me [LQ; UQ]). Для качественных признаков определяли абсолютную частоту проявления признака, частоту проявления признака в процентах (%) или 95% доверительный интервал (ДИ). Для проверки статистических гипотез о виде распределения использовали критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Для статистического анализа количественных

¹ ОГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, Российская Федерация

признаков, не соответствующих закону нормального распределения, что наблюдалось в большинстве случаев, использовали критерий Манна – Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применяли критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия данных при $p < 0,05$. Для изучения взаимосвязи между наличием полиморфизма генов и развитием МАГ были составлены таблицы сопряженности 2×2 , рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение

шансов (ОШ), относительный риск (ОР) и 95% ДИ для ОШ и ОР. Исследование взаимосвязи между качественными признаками проводили с помощью оценки коэффициента ассоциации Юла.

Результаты

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от выявления МАГ. Первую группу составили 58 (63%) пациентов с впервые установленной АГ, соответствующей критериям МАГ, вторую – 34 (37%) пациента с нормальными показателями офисного и амбулаторного АД, а также с нормальными показателями АД по данным суточного мониторирования АД. Пациенты в группах статистически значимо не различались по возрасту, факторам ССР, структуре сопутствующей патологии и клиническим характеристикам (табл. 1).

В группе пациентов с МАГ было больше мужчин, чем женщин: 42 против 16 ($p = 0,028$). Пациенты с МАГ имели статистически значимо более высокие цифры среднесуточного САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД. При этом группы не различались по уровню офисного САД и ДАД (табл. 2).

Данные, полученные при оценке генотипов, приведены в табл. 3. Пациенты в группах статистически значимо не различались по частоте встречаемости полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHF* и *PPARα*. Что касается генотипов полиморфизма гена *MTRR* отмечено статистически значимое различие по генотипу A/G между пациентами с МАГ и без нее ($p = 0,003$). ОШ и ОР развития МАГ при наличии генотипов полиморфизма гена *MTRR* увеличивались в 4,23 и 2,17 (95% ДИ для ОШ – 1,56–11,72; для ОР – 1,25–4,12) раза соответственно. При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гомозиготной форме группы не различались. Развитие МАГ было связано и с наличием полиморфизма гена *ApoE* в гетерозиготной форме: в группе пациентов с МАГ частота встречаемости генотипа T/C была статистически значимо выше, чем в группе без нее ($p = 0,010$). При наличии генотипа T/C ОШ развития МАГ увеличивалось более чем в 3 раза (ОШ 3,67; 95% ДИ 1,34–10,28), а ОР – более чем вдвое (ОР 2,15; 95% ДИ 1,17–4,36). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гомозиготной форме группы статистически значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа выявлена средней степени зависимости прямая взаимосвязь между наличием МАГ и полиморфизмов генов *MTRR* ($Q = 0,62$) и *ApoE* ($Q = 0,57$).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от наличия маскированной артериальной гипертензии ($n = 92$)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	Значение p
Мужчины/женщины, абс.	42/16	16/18	0,028
Возраст, годы, M ± SD	42,19 ± 8,14	42,47 ± 8,67	0,850
Курение, абс. (%)	16 (27,59)	6 (17,65)	0,410
Избыточное употребление соли, абс. (%)	28 (48,28)	17 (50,00)	0,956
Низкая физическая активность, абс. (%)	38 (65,52)	18 (52,94)	0,332
ХОБЛ, абс. (%)	2 (3,45)	2 (5,88)	0,982
Индекс массы тела, кг/м ² , M ± SD	28,53 ± 3,34	27,43 ± 3,04	0,119
Окружность талии, см, M ± SD	94,81 ± 9,22	91,44 ± 7,69	0,055
ЧСС, уд/мин, M ± SD	68,06 ± 9,51	67,34 ± 9,15	0,309

МАГ – маскированная артериальная гипертензия, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 2. Характеристика уровней офисного и амбулаторного систолического и диастолического артериального давления в зависимости от наличия маскированной артериальной гипертензии ($n = 92$)

Показатель	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	Значение p
САД офисное, мм рт. ст., M ± SD	134,81 ± 2,67	134,35 ± 3,25	0,714
ДАД офисное, мм рт. ст., M ± SD	84,50 ± 3,19	83,76 ± 3,65	0,332
Среднесуточное САД амбулаторное, мм рт. ст., M ± SD	141,55 ± 3,78	129,15 ± 3,11	0,001
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст., M ± SD	84,55 ± 3,95	79,62 ± 2,61	0,001

ДАД – диастолическое артериальное давление, МАГ – маскированная артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление

**Таблица 3.** Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от наличия маскированной артериальной гипертензии (n = 92)

Полиморфизм гена, абс. (%)	Генотип	Пациенты с МАГ (n = 58)	Пациенты без МАГ (n = 34)	Значение p	Значение p_{mg}
AGT	C/C	42 (72,41)	31 (91,18)	0,061	0,083
	C/T	13 (22,42)	3 (8,82)	0,170	
	T/T	3 (5,17)	0	0,724	
GNB3	C/C	29 (50,00)	20 (58,82)	0,547	0,125
	C/T	19 (32,76)	13 (38,24)	0,760	
	T/T	10 (17,24)	1 (2,94)	0,088	
MTHFR	C/C	19 (32,76)	19 (55,88)	0,051	0,094
	C/T	31 (53,45)	12 (35,30)	0,143	
	T/T	8 (13,79)	3 (8,82)	0,707	
MTRR	A/A	11 (18,97)	21 (61,77)	< 0,001*	< 0,001*
	A/G	37 (63,79)	10 (29,41)	0,003*	
	G/G	10 (17,24)	3 (8,82)	0,419	
ApoE	T/T	22 (37,93)	24 (70,59)	0,005*	0,011*
	T/C	33 (56,90)	9 (26,47)	0,010*	
	C/C	3 (5,17)	1 (2,94)	0,982	
PPARα	G/G	47 (81,04)	30 (88,24)	0,542	0,566
	G/C	10 (17,24)	4 (11,76)	0,686	
	C/C	1 (1,72)	0	0,786	

МАГ – маскированная артериальная гипертензия

*Различия статистически значимы (p < 0,05)

Связь полиморфизма генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR* и *PPARα* с наличием МАГ не была обнаружена.

Обсуждение

В нашем исследовании среди пациентов с впервые выявленной МАГ преобладали мужчины, что соответствует данным литературы [1]. Гендерные особенности в развитии МАГ в зависимости от полиморфизма генов представляется целесообразным уточнить в дальнейших исследованиях.

В литературе широко обсуждается вклад полиморфизма генов в развитие и прогрессирование различных ССЗ, в частности, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Полиморфизм Thr174Met (rs4762) гена *AGT* – один из наиболее распространенных в европейской популяции. Он существенно повышает уровень АГТ и расценивается как фактор риска развития АГ [10]. В этой связи мы

предположили, что данный полиморфизм может стать предиктором развития и МАГ. Однако полученные в нашем исследовании данные не показали связи полиморфизма гена *AGT* с наличием МАГ. Возможно, это обусловлено тем, что полиморфизм гена *AGT* также достаточно часто встречается у пациентов с ишемической болезнью сердца и при развитии инфаркта миокарда [11]. В наше исследование включались пациенты без ССЗ, в том числе без ишемической болезни сердца, вследствие чего, вероятно, не было обнаружено должного влияния полиморфизма гена *AGT* на риск развития МАГ у пациентов низкого и умеренного ССР.

Еще одним значимым фактором риска развития АГ по данным литературы признан полиморфизм гена *GNB3* C825T rs5443 [12]. Соответственно, можно было предположить его связь с развитием МАГ. Но и эта гипотеза в нашей

работе не подтвердилась. Предположительно, это объясняется тем, что исследования, в которых определена взаимосвязь полиморфизма гена *GNB3* с развитием АГ, в основном касаются пациентов более старшего возраста, чем включенные в наше исследование, с определенными этническими и географическими особенностями [12]. Кроме того, имеются сведения о том, что данный полиморфизм служит предиктором повышенного риска ССЗ у пациентов с уже имеющейся АГ [13]. Именно поэтому он в большей степени рассматривается как фактор риска, позволяющий дополнительно оценить вероятность ССЗ и смертность у пациентов с установленной АГ.

Мы также изучали полиморфизмы генов фолатного цикла: С677Т rs1801133 гена *MTHFR* и Сe22Met rs1801394 гена *MTRR*. Как показано в большинстве исследований, эти полиморфизмы влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гипергомоцистеинемии и, как следствие, повышению риска ССЗ [14]. Кроме того, отмечается, что гипергомоцистеинемия связана с повышением АД [15]. Однако эти взаимосвязи, как правило, зависят либо от наличия полиморфизма гена *MTHFR*, либо от комбинации полиморфизма *MTHFR* и *MTRR*, но не от наличия полиморфизма гена *MTRR*. В нашем исследовании не установлено связи между полиморфизмом гена *MTHFR* и развитием МАГ. Мы предполагаем, что полиморфизм этого гена в большей степени связан с развитием ишемической болезни сердца, чем АГ. Такие данные содержатся в метаанализе 100 наблюдательных исследований, проведенном Z. Luo и соавт. [16]. В этой работе полиморфизм гена *MTHFR* ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца и дислипидемией с повышением триглицеридов и липопротеидов низкой плотности.

В нашем исследовании пациенты с МАГ статистически значимо чаще имели генотип А/Г гена *MTRR*. Данный полиморфизм запускает механизмы, которые приводят к дефициту фолата, что, в свою очередь, может повреждать печеночный гомеостаз и вызывать повышение уровня липидов [17]. В работе W.X. Li и соавт. именно у пациентов с низким уровнем фолата полиморфизм гена *MTRR* связан с повышением количества липидов. Следовательно, возникновение МАГ может быть обусловлено развитием дислипидемии и атеросклероза, а полиморфизм гена *MTRR* рассмотрен как ген-кандидат развития МАГ с определением механизма повышения АД через дислипидемию и развитие атеросклероза.

Ранее установлена связь аполипопротеина E (ApoE) с дислипидемией и атеросклерозом [18].

Именно полиморфизм этого гена в гетерозиготной форме ассоциирован с более высокими уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, что подтверждается данными, полученными в нашем исследовании. Кроме того, полиморфизм гена *ApoE* может быть ассоциирован с повышением уровня С-реактивного белка [19], а значит, определенный «генетический статус» способствует формированию субклинического неспецифического воспаления, роль которого в качестве предиктора развития АГ хорошо известна [1]. В связи с этим данный полиморфизм также может быть рассмотрен как ген-кандидат развития МАГ.

Имеются данные о том, что полиморфизм G/C rs4253778 гена *PPARα* ассоциирован с дислипидемией и, соответственно, может влиять на развитие атеросклероза и уровень АД [20]. В связи с этим было логично предположить возможное опосредованное влияние полиморфизма данного гена на развитие МАГ. Однако в нашей работе не выявлено связи между частотой встречаемости полиморфизма гена *PPARα* и развитием МАГ. По данным литературы, полиморфизм *PPARα* может быть в большей степени связан с повышением уровня глюкозы и развитием сахарного диабета [20]. Ряд исследований описывают связь полиморфизма *PPARα* с риском развития дислипидемии и ишемической болезни сердца, а не АГ, у больных с высоким ССР [20].

Ограничения исследования. Согласно дизайну, мы не изучали связь риска развития МАГ с поражением органов-мишеней (в частности, нарушениями фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек, ремоделированием артерий и миокарда), как и с дисбалансом системы коллагенообразования, перестройка которой может быть одним из важнейших механизмов развития МАГ. Данные взаимосвязи нуждаются в дальнейшем изучении и обсуждении.

Заключение

В настоящей работе мы показали, что у пациентов низкого и умеренного ССР вероятность развития МАГ зависит не только от гендерных различий, но и от генетической детерминированности. Генами-кандидатами развития МАГ у таких пациентов служат генотипы А/Г полиморфизма Сe22Met rs1801394 гена *MTRR* и Т/С полиморфизма Cys130Arg rs 429358 гена *ApoE*. Вклад полиморфизмов других изученных нами генов и их влияние на риск возникновения МАГ – предмет дальнейшего изучения. ©



Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Оба автора внесли равный вклад в написание статьи. Оба автора прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Гельцер БИ, Котельников ВН, Ветрова ОО, Карпов РС. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(9):92–98. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98. [Gel'tser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. [Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance]. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(9):92–98. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.]
2. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Виллевалде СВ, Галявич АС, Глезер МГ, Гринева ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЭ, Кисляк ОА, Козиолова НА, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Небиридзе ДВ, Недошвин АО, Остроумова ОД, Ощепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский СН. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein Yul, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.]
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ranschtzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsoufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
4. Aung K, Htay T. Relationship Between Outpatient Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(5):28. doi: 10.1007/s11886-019-1114-z.
5. Ляммина НП, Наливаева АВ, Сенчихин ВН, Липчанская ТП. Маскированная артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: выявляемость, выраженность кардиоваскулярных факторов риска и прогноз с учетом гендерных различий. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(4):7–12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12. [Lyamina NP, Nalivaeva AV, Senchikhin VN, Lipchanskaya TP. [Masked hypertension in young persons: prevalence, significance of cardiovascular risk factors and prognosis by gender differences]. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(4):7–12. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-7-12.]
6. Anstey DE, Booth JN 3rd, Abdalla M, Spruill TM, Min YI, Muntner P, Shimbo D. Predicted Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk and Masked Hypertension Among Blacks in the Jackson Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10(7):e003421. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003421.
7. Aronow WS. Masked hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(23):456. doi: 10.21037/atm.2017.09.24.
8. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7–122. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.]
9. Чернявина АИ, Суворцева МВ. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(1):43–50. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50. [Chernyavina AI, Surovtseva MV. [Impact of polymorphism of cardiovascular risk genes on arterial remodelling development depending on presence of systemic hypertension]. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(1):43–50. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-43-50.]
10. Kolovou V, Lagou E, Mihos C, Vasiliki G, Katsiki N, Kollia A, Triposkiadis F, Degiannis D, Mavrogeni S, Kolovou G. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc Med J*. 2015;9:118–126. doi: 10.2174/1874192401509010118.
11. Hu PY, Wang YW, Pang XH, Wang HW. T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):3767–3774. doi: 10.4238/2015.April.22.5.
12. Li M, Zhang B, Li C, Liu JL, Wang LJ, Liu Y, Wang ZG, Wen SJ. G-protein beta 3 subunit polymorphisms and essential hypertension: a case-control association study in northern Han Chinese. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(2):127–134. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.02.004.
13. Semplicini A, Grandi T, Sandonà C, Cattelan A, Ceolotto G. G-Protein β3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(3):225–232. doi: 10.1007/s40292-015-0093-4.
14. Li WX, Dai SX, Zheng JJ, Liu JQ, Huang JF. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency. *Nutrients*. 2015;7(8):6670–6687. doi: 10.3390/nu7085303.
15. Wu H, Wang B, Ban Q, Chen L, Yan D, Yu Y, Song Y, Liu C, Cao J, Zhang J, Zhang Y, Zhang T, Zhang H, Guo H, Tang G, Zhang Y, Li J, Huo Y, Zang T, Qin X, Xu X. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province, China. *BMJ Open*. 2018;8(6):e021103. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021103.
16. Luo Z, Lu Z, Muhammad I, Chen Y, Chen Q, Zhang J, Song Y. Associations of the MTHFR



rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):191. doi: 10.1186/s12944-018-0837-y.

17. Li WX, Lv WW, Dai SX, Pan ML, Huang JF. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids*

Health Dis. 2015;14:101. doi: 10.1186/s12944-015-0099-x.

18. Zhen J, Huang X, Van Halm-Lutterodt N, Dong S, Ma W, Xiao R, Yuan L. ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and Gender Differences of Serum Lipid Profile and Cognition in Aging Chinese Population. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:248. doi: 10.3389/fnagi.2017.00248.

19. Wu S, Hsu LA, Teng MS, Lin JF, Chou HH, Lee MC, Wu YM, Su CW, Ko YL. Interactive ef-

fects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population. *Lipids Health Dis.* 2016;15:94. doi: 10.1186/s12944-016-0262-z.

20. Ruscica M, Busnelli M, Runfola E, Corsini A, Sirtori CR. Impact of PPAR-Alpha Polymorphisms – The Case of Metabolic Disorders and Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4378. doi: 10.3390/ijms20184378.

The contribution of the *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, and *PPAR α* polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in patients with low and moderate cardiovascular risk

N.A. Koziolova¹ • A.I. Chernyavina¹

Aim: To assess the probability of masked arterial hypertension (MAH) in patients with low and moderate cardiovascular risk depending on polymorphisms in selected genes.

Materials and methods: Ninety two (92) patients (mean age, 41.93 ± 8.92 years) with low and moderate cardiovascular risk without any documented cardiovascular disorders were assessed clinically and had 24-hour ECG monitoring performed, as well as genotyping on the following markers: *AGT* Thr174Met rs4762, *GNB3* C825T rs5443, *MTHFR* C677T rs1801133, *MTRR* Ile22Met rs1801394, *ApoE* Cys130Arg rs 429358, and *PPAR α* G/C rs4253778. Depending on the presence of MAH, the patients were divided into two groups: with newly diagnosed arterial hypertension corresponding to the MAH criteria (n=58, 63%) and with normal office-based and ambulatory blood pressure and normal blood pressure according to the results of 24-hour ECG monitoring (n=34, 37%).

Results: Two groups were not different by their age, cardiovascular risk factors, concomitant diseases and clinical characteristics. There were more men than women in the MAH group (p=0.028). In MAH patients, the most prevalent was Ile22Met rs1801394 A/G polymorphism of the *MTRR* gene (the odds ratio (OR) and relative risk (RR) for MAH were 4.23 [95% confidence interval (CI) 1.56–11.72] and 2.17 [1.25–4.12], respectively). The Cys130Arg

rs429358 T/C genotype polymorphism of the *ApoE* gene was also significant. The probability of MAH in the patients with *ApoE* T/C genotype was more than 3-fold higher: OR 3.67 [95% CI 1.34–10.28], RR 2.15 [95% CI 1.17–4.36]. The correlation analysis showed a moderate association between MAH and *MTRR* and *ApoE* gene polymorphisms (Q=0.62 and Q=0.57, respectively).

Conclusion: In patients with low and moderate cardiovascular risk, the probability of MAH depends not only from their gender, but also from their genetic background. The candidate genes for MAH in such patients are Ile22Met rs1801394 A/G polymorphism of the *MTRR* gene and Cys130Arg rs429358 T/C polymorphism of the *ApoE* gene.

Key words: gene polymorphism, masked arterial hypertension, low and moderate cardiovascular risk

For citation: Koziolova NA, Chernyavina AI. The contribution of the *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *ApoE*, and *PPAR α* polymorphisms to the development of masked arterial hypertension in patients with low and moderate cardiovascular risk. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(2):142–148. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-027

Received 10 February 2021; revised 26 April 2021; accepted 15 May 2021; published online 26 May 2021

Natalya A. Koziolova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-5186>

Anna I. Chernyavina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases No. 2; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0051-6694>

✉ 6 Podlesnaya ul., Perm, 614097, Russian Federation. Tel.: +7 (342) 222 71 13. E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contributions

Both authors have equally contributed to the manuscript, have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved.

¹ Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University; 26 Petropavlovskaya ul., Perm, 614990, Russian Federation