

Павлова О. С.<sup>1</sup>, Огурцова С. Э.<sup>2</sup>, Ливенцева М. М.<sup>1</sup>, Коробко И. Ю.<sup>1</sup>, Мрочек А. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПОЛИМОРФИЗМ С677Т ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, ген метилентетрагидрофолатредуктазы, генетический полиморфизм, гомоцистеин.

Ссылка для цитирования: Павлова О. С., Огурцова С. Э., Ливенцева М. М., Коробко И. Ю., Мрочек А. Г. Артериальная гипертензия и полиморфизм С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы. *Кардиология*. 2018;58(10):5–11.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определение ассоциации полиморфизма С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНФР) с развитием эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) у пациентов белорусской этнической принадлежности. **Материалы и методы.** Проводили клинический осмотр и молекулярно-генетическое исследование полиморфизма С677Т гена МТНФР методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов у 423 человек, из них 315 пациентов с АГ и 108 здоровых лиц. **Результаты.** Распределение аллелей С и Т полиморфизма С677Т гена МТНФР у пациентов с АГ составило 67,8 и 32,2%, у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) – 71,8 и 28,2% соответственно. В группе пациентов с АГ распространенность генотипа ТТ (С677Т) гена МТНФР составила 10,8%, в группе здоровых – 5,5%. Генотип ТТ С677Т гена МТНФР у пациентов с АГ и ожирением встречался чаще, чем у пациентов с АГ и индексом массы тела <29,9 кг/м<sup>2</sup> (61,8 и 38,2%;  $p < 0,05$ ). Наблюдались различия по распределению генотипов (рецессивная модель) полиморфизма С677Т гена МТНФР при сравнении 86 пациентов с ранним развитием АГ в возрасте до 45 лет и 108 лиц с нормальным АД (отношение шансов – ОШ 2,65 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,07 до 6,55), преимущественно у мужчин (ОШ 9,55 при 95% ДИ от 1,37 до 66,53). **Выводы.** В настоящем исследовании наличие мутантного ТТ генотипа полиморфизма С677Т гена МТНФР было ассоциировано с ранним развитием АГ у пациентов в возрасте до 45 лет и преимущественно у мужчин.

Pavlova O. S.<sup>1</sup>, Ogurtsova S. E.<sup>2</sup>, Liventseva M. M.<sup>1</sup>, Korobko I. Yu.<sup>1</sup>, Mrochek A. G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Institute of Bioorganic Chemistry, Minsk, Belarus

## ARTERIAL HYPERTENSION AND METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE C677T GENE POLYMORPHISM

Keywords: essential arterial hypertension, methylenetetrahydrofolate reductase gene, genetic polymorphism, homocysteine.

For citation: Pavlova O. S., Ogurtsova S. E., Liventseva M. M., Korobko I. Yu., Mrochek A. G. Arterial Hypertension and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism. *Kardiologiya*. 2018;58(10):5–11.

### SUMMARY

**Objective:** to determine the association of polymorphisms of C677T methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with essential arterial hypertension (EH) in the group of patients of Belarusian ethnicity. **Methods.** The clinical examination and molecular genetic study of the polymorphism C677T of MTHFR gene by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis were performed in 423 people, including 315 patients with EH and 108 healthy individuals. **Results.** The distribution of C and T alleles of polymorphism C677T of the MTHFR gene in hypertensive patients was 67.8 and 32.2%, in normotensive individuals – 71.8 and 28.2%, respectively. In the group of hypertensive patients, the prevalence of the TT (C677T) genotype of the MTHFR gene was 10.8%, in the healthy group – 5.5%. The TT genotype of the C677T MTHFR gene was more common in hypertensive patients with obesity in comparison with hypertensive patients with body mass index < 29.9 kg/m<sup>2</sup> (61.8 vs 38.2%, respectively;  $p < 0.05$ ). Difference of distributions of genotypes (the recessive model) of the C677T polymorphism of the MTHFR gene was observed between patients with early EH development (before 45 years,  $n=86$ ) and 108 normotensive individuals ( $n=108$ ) (odds ratio [OR] 2.65, 95% confidence interval [CI] 1.07–6.55). This difference was more pronounced among men (OR 9.55, 95% CI 1.37–66.53). **Conclusions.** In this study the mutant TT genotype of C677T polymorphism of the MTHFR gene was associated with EH development in patients under 45 years and predominantly in men.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как полигенное заболевание, развитие которого происходит в результате комплексного взаимодействия различных факторов окружающей среды с индивидуальными генетическими факторами. Научный поиск этиологии АГ является по-прежнему актуальной проблемой, поскольку лежащие в основе генетические механизмы окончательно неизвестны. С целью выявления наследственной предрасположенности к заболеванию проводятся исследования генов, кодирующих компоненты основных вазорегуляторных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой, симпатoadrenalовой и функцию эндотелия сосудов. Изучается роль в развитии АГ генетически обусловленной гипергомоцистеинемии, ассоциированной с геном метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR).

Ген МТНFR кодирует аминокислотную последовательность фермента, играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, который преобразует 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, активную форму фолатов, и участвует в превращении гомоцистеина в метионин. Плейотропное влияние гена МТНFR описано более чем в 2 900 научных публикациях, полиморфизмы ассоциируются с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ишемическими инсультами, болезнью Паркинсона, дефектами развития нервной трубки плода, онкологическими заболеваниями, осложнениями беременности и офтальмологической патологией (глаукома, катаракта, диабетическая ретинопатия) [1–3]. Одним из наиболее изученных полиморфизмов гена МТНFR, влияющим на активность фермента, является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тиминном (Т). Полиморфизм С677Т гена МТНFR ассоциирован со снижением активности фермента от 35% до 60–70%, что приводит к увеличению уровня гомоцистеина в крови [4, 5]. Многие исследователи связывают это с образованием термолабильной метилентетрагидрофолатредуктазы в результате замены нуклеотидов С677Т гена МТНFR и последующей заменой аминокислотного остатка аланина на остаток валина в месте связывания фолата. По данным метаанализа L. Brattström и соавт., у носителей мутантного генотипа ТТ гена МТНFR в отличие от генотипа СС в среднем уровень гомоцистеина крови выше на 25% [6]. Увеличение концентрации гомоцистеина является одним из факторов, способствующих повреждению сосудистого эндотелия, пролиферации меди, снижению

продукции оксида азота, что может приводить к развитию как АГ, так и других заболеваний. Результаты эпидемиологических и клинических исследований по взаимосвязи полиморфизма С677Т гена МТНFR с АГ в различных популяциях широко варьируют.

Целью настоящей работы являлось определение ассоциации полиморфизма С677Т гена МТНFR с развитием эссенциальной АГ у пациентов белорусской этнической принадлежности.

### Материалы и методы

В исследование случай–контроль были включены пациенты белорусской национальности с эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет и здоровые лица, добровольно согласившиеся принять в нем участие, постоянно проживающие на территории 5 областей Республики Беларусь и города Минска. Формирование групп обследуемых осуществлялось после получения одобрения комитетом по этике и письменного информированного согласия всех участников. Установлены следующие критерии исключения: сахарный диабет 1-го и 2-го типов, патологическое ожирение (индекс массы тела – ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>), ревматизм или диффузные заболевания соединительной ткани. Группу контроля составили лица с нормальным или оптимальным уровнем АД (<129/84 мм рт.ст.). В соответствии с перечисленными критериями были обследованы 423 человека, из них 315 пациентов с АГ и 108 здоровых лиц.

Проводилась оценка наследственного анамнеза и данных клинического осмотра с измерением ИМТ и окружности талии (ОТ), выполнялось трехкратное автоматическое измерение АД по стандартной методике с помощью сфигмоманометра WatchBP Office и молекулярно-генетическое исследование полиморфизма С677Т гена МТНFR. Материалом для исследования являлась цельная венозная кровь в объеме 8–9 мл, забор которой производили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (рН 8,0). Генотипирование по изучаемому полиморфному маркеру гена проводили методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Полиморфный участок амплифицировали с использованием двухпраймерной системы ген-специфичных олигонуклеотидов к фрагменту изучаемого гена, фланкирующих полиморфный участок с последующим расщеплением соответствующей эндонуклеазой (табл. 1).

Статистический анализ отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемого распре-

Таблица 1. Последовательность праймеров и характеристика аллелей полиморфизма С344Т гена МТНFR

Полиморфизм	Праймеры 5'-3'	Размер продукта	Эндонуклеаза
МТНFR С677Т	F: 5'-TTTGAGGCTGACCTGAAGCACTTGAAGGAG-3'	198	HinfI
	R: 5'-GAGTGGTAGCCCTGGATGGGAAAAGATCCCG-3'		

деления Харди–Вайнберга осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Данные анализа клинической характеристики обследуемых групп представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Для сравнения групп по распределению аллелей и генотипов использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) с определением 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациентов (150 женщин и 165 мужчин) составил  $48,6 \pm 11,4$  года, средняя длительность заболевания – 10,5 года. Согласно классификации АГ на основании Национальных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии, у 86 пациентов диагностировалась АГ 1-й степени, у 175 – 2-й степени, у 54 – 3-й степени [7]. В табл. 2 представлена клиническая характеристика основной группы пациентов с АГ в зависимости от распределения по генотипам полиморфизма С677Т гена МТНFR. С учетом возрастных и гендерных особенностей, наличия курения, отягощенного по АГ и развитию ранних ССЗ семейного анамнеза, между группами пациентов с различными генотипами достоверных различий не наблюдалось. Однако у пациентов с АГ и ожирением в сравнении с пациентами с АГ и ИМТ  $< 29,9$  кг/м<sup>2</sup> мутантный генотип ТТ С677Т гена МТНFR встречался чаще (61,8 и 38,2% соответственно;  $\chi^2 = 6,2$ ;  $p < 0,05$ ).

Распределение частот генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR в группах пациентов и здоровых

лиц соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 0,11$ ;  $p = 0,7$  и  $\chi^2 = 1,54$ ;  $p = 0,21$  соответственно).

Группа лиц с нормальным АД включала 108 человек (67 женщин и 41 мужчина), средний возраст которых составил  $40,2 \pm 9,9$  года. Основная и контрольная группы различались по возрасту, семейному анамнезу, отягощенному по развитию ранних ССЗ в первой линии родства у мужчин до 55 лет (15,2 и 5,6%;  $\chi^2 = 0,8$ ;  $p < 0,01$ ), уровню АД ( $140,2 \pm 18,9 / 89,7 \pm 11,9$  и  $120,0 \pm 8,7 / 76,7 \pm 7,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $97,2 \pm 12,7$  и  $82,8 \pm 10,4$  см;  $p < 0,001$ ) и ИМТ ( $29,9 \pm 4,8$  и  $24,6 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Проводился также анализ по доминантной и рецессивной моделям наследования изучаемого полиморфного локуса гена МТНFR в обеих группах. По результатам статистического анализа не было получено статистически значимых различий между основной и контрольной группами по распределению генотипов, аллелей, а также в рецессивной и доминантной моделях полиморфизма С677Т гена МТНFR (табл. 3). Распределение аллелей С и Т полиморфизма С677Т гена МТНFR у пациентов с АГ составило 67,8 и 32,2%, у лиц с нормальным АД – 71,8 и 28,2% соответственно. В группе пациентов с АГ распространенность генотипа ТТ (С677Т) гена МТНFR составила 10,8%, в группе здоровых – 5,5%.

При проведении дальнейшего сравнительного анализа группы из 86 пациентов с АГ 1-й степени и ранним развитием заболевания в возрасте до 45 лет и 108 лиц с нормальным АД были найдены различия по распределению мутантного генотипа ТТ и в рецессивной модели полиморфизма С677Т гена МТНFR (табл. 4). Средний возраст пациентов составил  $40,5 \pm 11,3$  года. Указанные группы

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от генотипов полиморфизма С677Т гена МТНFR

Показатель	Генотип, n (%)			$\chi^2$	P
	СС	СТ	ТТ		
<b>Пол</b>					
Женский	69 (47,3)	64 (47,4)	17 (50,0)	0,1	>0,05
Мужской	77 (52,7)	71 (52,6)	17 (50,0)		
<b>Возраст, годы</b>					
18–45	51 (34,9)	40 (29,6)	15 (44,1)	2,8	>0,05
46–70	95 (65,1)	95 (70,4)	19 (55,9)		
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>					
18,5–29,9	88 (60,3)	82 (60,7)	13 (38,2)	6,2	<0,05
$\geq 30$	58 (39,7)	53 (39,3)	21 (61,8)		
<b>Курение</b>					
Да	60 (41,1)	55 (40,7)	12 (35,3)	0,4	>0,05
Нет	86 (58,9)	80 (59,3)	22 (64,7)		
<b>Семейный анамнез АГ</b>					
Да	113 (77,4)	103 (76,3)	26 (76,5)	0,1	>0,05
Нет	33 (22,6)	32 (23,7)	8 (23,5)		
<b>Семейный анамнез ранних ССЗ</b>					
Да	37 (25,3)	29 (21,5)	9 (26,5)	0,7	>0,05
Нет	109 (74,7)	106 (78,5)	25 (73,5)		

ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Здесь и в табл. 3, 4: АГ – артериальная гипертензия.

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR у пациентов с АГ и лиц с нормальным АД

Генотипы/аллели	Число обследованных, n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
	пациенты	группа контроля		
СС	146 (46,3)	53 (49,1)	1,00	
СТ	135 (42,9)	49 (45,4)	1,00 (от 0,79 до 1,27)	>0,05
ТТ	34 (10,8)	6 (5,5)	2,06 (от 0,91 до 4,65)	>0,05
СС/СТр	281 (89,2)	102 (94,6)	1,00	
ТТ	34 (10,8)	6 (5,4)	2,06 (от 0,89 до 4,76)	>0,05
ССд	146 (46,3)	53 (49,1)	1,00	
СТ/ТТ	169 (53,7)	55 (50,9)	1,12 (от 0,9 до 1,38)	>0,05
С	427 (67,8)	155 (71,8)	1,00	
Т	203 (32,2)	61 (28,2)	1,21 (от 1,01 до 1,31)	>0,05

Здесь и в табл. 4: р – рецессивная модель; д – доминантная модель; АД – артериальное давление; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма С677Т гена МТНFR у пациентов с АГ I-й степени и лиц с нормальным АД

Генотипы/аллели	Число обследованных, n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
	пациенты	группа контроля		
<b>Группы в целом</b>				
СС	40 (46,5)	53 (49,1)	1,00	–
СТ	34 (39,5)	49 (45,4)	0,92 (от 0,67 до 1,26)	>0,05
ТТ	12 (14)	6 (5,5)	2,65 (от 1,07 до 6,55)	<0,05
СС/СТр	74 (86)	102 (94,5)	1,00	
ТТ	12 (14)	6 (5,5)	2,76 (от 1,08 до 7,04)	<0,05
ССд	40 (46,5)	53 (49,1)	1,00	
СТ/ТТ	46 (53,5)	55 (50,9)	1,11 (от 0,85 до 1,45)	>0,05
С	114 (66,3)	155 (71,8)	1,00	
Т	58 (33,7)	61 (28,2)	1,29 (от 0,96 до 1,74)	>0,05
<b>Женщины</b>				
СС	18 (54,5)	32 (47,8)	1,00	–
СТ	13 (39,4)	30 (44,8)	0,77 (от 0,43 до 1,38)	>0,05
ТТ	2 (6,1)	5 (7,4)	0,71 (от 0,21 до 2,43)	>0,05
СС/СТр	31 (93,9)	62 (92,5)	1,00	
ТТ	2 (6,1)	5 (7,5)	0,80 (от 0,24 до 2,67)	>0,05
ССд	18 (54,5)	32 (47,8)	1,00	
СТ/ТТ	15 (45,5)	35 (52,2)	0,76 (от 0,43 до 1,34)	>0,05
С	49 (74,2)	94 (70,2)	1,00	
Т	17 (25,8)	40 (29,8)	0,82 (от 0,52 до 1,29)	>0,05
<b>Мужчины</b>				
СС	22 (41,5)	21 (51,2)	1,00	–
СТ	21 (39,6)	19 (46,4)	10,6 (от 0,67 до 1,65)	>0,05
ТТ	10 (18,9)	1 (2,4)	9,55 (от 1,37 до 66,53)	<0,05
СС/СТр	43 (81,1)	40 (97,6)	1,00	
ТТ	10 (18,9)	1 (2,4)	9,3 (от 1,24 до 69,73)	<0,05
ССд	22 (41,5)	21 (51,2)	1,00	
СТ/ТТ	31 (58,5)	20 (48,8)	1,48 (от 1,0 до 2,18)	>0,05
С	65 (61,3)	155 (74,4)	1,00	
Т	41 (38,7)	61 (25,6)	1,83 (от 1,18 до 2,84)	>0,05

были сопоставимы по возрасту, но различались по уровню АД ( $134,1 \pm 13,6 / 87,6 \pm 8,8$  и  $120,0 \pm 8,7 / 76,7 \pm 7,3$  ммрт. ст.;  $p < 0,001$ ), ОТ ( $92,3 \pm 10,9$  и  $82,8 \pm 10,4$  см;  $p < 0,001$ ) и ИМТ ( $27,7 \pm 3,8$  и  $24,6 \pm 3,7$  кг/м<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). В группе пациентов с ранним развитием АГ ТТ генотип (С677Т) гена МТНFR встречался чаще, чем в группе контроля (ОШ 2,65 при 95% ДИ от 1,07 до 6,55), и преимущественно у мужчин (ОШ 9,55 при 95% ДИ от 1,37 до 66,53).

## Обсуждение

В настоящем исследовании пациентов с АГ белорусской этнической принадлежности распространенность мутантного генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR составила 10,8%. В других европейских странах, по данным аналогичных работ, наличие гомозиготы 677Т/Т гена МТНFR выявлено у 12,8–14,7% пациентов с АГ [8–10]. Большое количество наблю-

# БЫСТРОЕ ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛИ<sup>1</sup>



## СТАБИЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ<sup>2</sup>

- Самый длительный антигипертензивный эффект среди комбинаций других молекул сартанов с гидрохлортиазидом<sup>3</sup>
- Быстрое достижение целевого уровня АД по сравнению с монотерапией телмисартаном<sup>1</sup>
- Более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией телмисартаном<sup>1</sup>



### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс

Регистрационный номер: ЛП-004359. Группировочное название: телмисартан + гидрохлоротиазид. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик). Код АТХ: С09ДА07. Показания к применению: артериальная гипертензия (при отсутствии эффективности монотерапии телмисартаном или гидрохлоротиазидом). Противопоказания: гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам препарата и к другим производным сульфонамидов, беременность, период грудного вскармливания, холестаза и obstructive заболевания желчевыводящих путей, нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек, одновременное применение с препаратами, содержащими элискриен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью, одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией, рефрактерная гипохалиемия, гиперхалиемия, наследственная непереносимость фруктозы, возраст до 18 лет. С осторожностью: двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, тяжелые нарушения функции почек, снижение ОЦК на фоне предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диарея или рвота, гиперкалиемия, состояние после трансплантации почки, хроническая сердечная недостаточность III – IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, стеноз аортального и митрального клапанов, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, гипертрофическая obstructive кардиомиопатия, сахарный диабет, первичный гиперальдостеронизм, подагра, опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью ограничен, но не подтверждает развития побочных эффектов со стороны почек, коррекции дозы не требуется, нарушения водно-электролитного баланса, закрытоугольная глаукома, гипарурикемия, применение у пациентов негроидной расы, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания, пожилой возраст, системная красная волчанка. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: лечение АРА II во время беременности противопоказано. Применение АРА II не рекомендовано в течение первого триместра беременности и противопоказано в ходе второго и третьего триместров беременности. Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в ходе первого триместра, ограничен. Не следует применять гидрохлоротиазид для лечения эссенциальной гипертензии у беременных женщин, за исключением редких случаев, когда иное лечение невозможно. Прием препарата Телзап® Плюс в период грудного вскармливания противопоказан, следует применять альтернативное лечение с более благоприятными профилями безопасности. Способ применения и дозы: препарат Телзап® Плюс принимают внутрь один раз в сутки, заливая жидкостью, вне зависимости от приема пищи. Побочное действие: см. полную инструкцию по применению. Приведены некоторые побочные эффекты, встречающиеся нечасто: гипохалиемия, тремор, обморок, парестезия, вертиго, тахикардия, аритмия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, одышка, диарея, сухость во рту, метеоризм, мышечные спазмы, миалгия, боль в груди. Формы выпуска: таблетки 80 мг + 12,5 мг. Срок годности: 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. Условия отпуска: по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Согласно исследованию, под быстрым достижением цели подразумевалось достижение целевого уровня АД уже к 4 неделе терапии комбинацией телмисартан + ГХТЗ по сравнению с монотерапией телмисартаном. Оптимальный уровень АД определялся как САД 130 мм рт. ст. и ДАД 85 мм рт. ст., согласно действующим рекомендациям на момент исследования [Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–2446, Lacourciere Y, et al. J Hum Hypertens. 2001 Nov; 15(11): 763–770.] 2. Под стабильным результатом подразумевается сохранение антигипертензивного эффекта в течение всего периода наблюдения. [Fogari R, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2008 Feb; 69(1): 1–15]. 3. За счет самого длительного периода полувыведения телмисартана среди сартанов. [Инструкции по применению лекарственных препаратов для медицинского применения: Телзап® Плюс ЛП-004359, 27.11.2017; Лозап® Плюс ЛСР-000084, 16.05.2018; Коапроверь® ЛП-001027, 08.11.2016; Кардосал® Плюс ЛСР-007457/10, 04.10.2013; Атаканд® Плюс ЛСР-001340/08, 25.10.2017; Теветен® Плюс ЛС-000319, 27.04.08; Ко-Диован® ЛП-000689, 07.05.2015]. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Телзап® Плюс ЛП-004359, 27.11.2017.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)  
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru  
SARU.GTELMIZ.17.10.1639c

дений сделано в странах Азии, и, по результатам различных авторов, указанный генотип наиболее широко распространен в Японии – до 18,8% (в среднем 15,4%) и Китае – до 26,5% (в среднем 13,8%) [11–15]. Проведенный мета-анализ 27 исследований с участием 5418 пациентов с эссенциальной АГ и 4997 лиц с нормальным АД показал наличие взаимосвязи полиморфизма С677Т гена МТНFR с заболеванием, особенно в популяциях стран Азии и Европы [16]. По результатам молекулярно-генетических исследований, выполненных у пациентов с АГ из Марокко и Камеруна, также была обнаружена взаимосвязь носительства мутантного ТТ генотипа (С677Т) гена МТНFR с развитием заболевания в отличие от генотипа СС; при этом ОШ увеличилось более чем в 5 раз [17, 18].

Широко обсуждается роль изучаемого полиморфизма гена МТНFR в предрасположенности к развитию инсульта, поскольку существуют данные проспективных наблюдений с большим количеством участников. В обширном мета-анализе с включением 14607 человек установлена взаимосвязь полиморфизма С677Т гена МТНFR с риском развития ишемического инсульта, который увеличивался в среднем на 31% при мутантном гомозиготном генотипе (рецессивная модель) у пациентов в Азии и Европе [19]. В исследовании S. Jiang и соавт. (2017) также выявлено, что риск развития инсульта возрастал более чем в 10,6 раза в течение 6 лет при сочетании мутантного генотипа полиморфизма С677Т гена МТНFR и АГ [20]. В другом недавно опубликованном проспективном наблюдении было показано, что определение генотипа С677Т гена МТНFR и уровня гомоцистеина могут быть полезными биомаркерами оценки риска смерти от всех причин у пациентов с неосложненной АГ, т. е. в отсутствие инфарктов и инсультов в анамнезе [21]. В исследовании Z. Tang и соавт. (2017) была получена значительно бóльшая распространенность мутантного аллеля Т (С677Т) гена МТНFR у пациентов с АГ и повышенным уровнем гомоцистеина в крови, в отличие от пациентов с нормальным содержанием гомоцистеина в крови [22]. В последние несколько лет АГ в сочетании с гипергомоцистеинемией начала активно изучаться, поскольку появились доказательства, что гипергомоцистеинемия и АГ обладают синергизмом в развитии сердечно-сосудистых и особенно повторных церебрососудистых осложнений

[23–25]. По данным I. M. Graham и соавт., риск развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов увеличивается примерно в 5 раз по сравнению с таковым у остальных пациентов с АГ [26]. У пациентов с АГ и повышенным уровнем гомоцистеина в крови существует более высокая вероятность нарушения структуры и функции сонных артерий (СА), что тесно коррелирует с воспалительными факторами субклинического поражения. Так, у таких пациентов отмечались достоверно более высокие, чем у пациентов с АГ и нормальным содержанием гомоцистеина в крови, уровни высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена и фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [27]. В работе Z. Chen и соавт. (2016) было показано, что у пациентов с АГ и гипергомоцистеинемией частота выявления атеросклеротических бляшек в СА в 1,63 раза выше, чем у пациентов с изолированной систолической АГ [28]. Таким образом, ряд исследователей пришли к выводу, что наличие АГ и гипергомоцистеинемии связано с повышенным риском атеросклеротического поражения СА, что также способствует увеличению риска развития ишемического инсульта. Поэтому всесторонняя оценка и контроль сопутствующих факторов риска становятся все более актуальными у пациентов с АГ и гипергомоцистеинемией, особенно для снижения заболеваемости инсультами, поскольку эти пациенты более чувствительны к воздействию классических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [29].

В настоящей работе была установлена взаимосвязь генетического полиморфизма С677Т гена МТНFR с формированием ранней АГ, у пациентов с 1-й степенью заболевания и преимущественно у мужчин, что может свидетельствовать о возможном включении у них на начальных этапах развития заболевания патогенетических звеньев, связанных с нарушениями гомоцистеинового обмена и функции эндотелия.

## **Выводы**

Молекулярно-генетическое исследование показало, что носительство мутантного генотипа ТТ полиморфизма С677Т гена МТНFR ассоциировано с ранним развитием эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов моложе 45 лет, преимущественно у мужчин, и возникает чаще у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

### **Information about the author:**

**Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus**

Павлова Ольга С. – MD, PhD.

E-mail: olga.s\_pavlova@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomsen L. C., McCarthy N. S., Melton P. E. et al. The antihypertensive MTHFR gene polymorphism rs17367504-G is a possible novel protective locus for preeclampsia. *J Hypertens* 2017;35 (1):13–139. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001131.
2. Tan A. G., Kifley A., Mitchell P. et al. Associations Between Methylene-tetrahydrofolate Reductase Polymorphisms, Serum Homocysteine Levels, and Incident Cortical Cataract. *JAMA Ophthalmol* 2016;134 (5):522–528.
3. Wu Y. L., Ding X. X., Sun Y. H. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and susceptibility to Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2013;335 (1–2):14–21.
4. Nathalie M. J. van der Put, Fons Gabreels et al. A second common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62 (5):1044–1051.
5. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288 (16):2023–2031.
6. Brattström L., Wilcken D. E., Ohrvik J., Brudin L. Common methylene-tetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998;98 (23):2520–2526.
7. Mroczek A. G., Netchesova T. A., Korobko I. Yu. et al. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension. National guidelines. Minsk: Prilozhenie k zhurnalnu "Kardiologija v Belarusi"; 2010. 52 p. Russian (Мрочек А. Г., Нечесова Т. А., Коробко И. Ю. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации. Минск: Приложение к журналу «Кардиология в Беларуси» 2010; 52 с.).
8. Tylicki L., Föding M., Puttinger H. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:1442–1448. DOI: 10.101/j.amjhyper.2005.05.012.
9. Rodnigiez-Esparragon F., Hernández-Perera O., Rodríguez-Pérez J. et al. The effect of methylene-tetrahydrofolate reductase C677T common variant on hypertensive risk is not solely explained by increased plasma homocysteine values. *Clin Exp Hypertens* 2003;25:209–220.
10. Benes P., Kanková K., Muzik J. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism, type II diabetes mellitus, coronary artery disease, and essential hypertension in the Czech population. *Mol Genet Metab* 2001;73:188–195.
11. Hui P., Nakayama T., Morita A. et al. Common single nucleotide polymorphisms in Japanese patients with essential hypertension: aldehyde dehydrogenase 2 gene as a risk factor independent of alcohol consumption. *Hypertens Res* 2007;30:585–591.
12. Lwin H., Yokoyama T., Yoshiike N. et al. Polymorphism of methylene-tetrahydrofolate reductase gene (C677T MTHFR) is not a confounding factor of the relationship between serum uric acid level and the prevalence of hypertension in Japanese men. *Circ J* 2006;70:83–87.
13. Xing X., Hua Q. Relationships between the polymorphism of methylene-tetrahydrofolate reductase gene C677T and hypertension, cardiac structure and function. *Med J Chin PLA* 2007;32:741–744.
14. Luo J. W., Tang Y., Chen H. et al. Study on MTHFR C677T polymorphism in hypertensive subjects with blood stasis syndrome. *J Beijing Univ Tradit Chin Med* 2008;31:351–354.
15. Tang Y., Chen H., Wu X. Y., Luo J. W. The C677T point mutation of N5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and essential hypertension. *Mol Cardiol China* 2007;7:205–207.
16. Yang K. M., Jia J., Mao L. N. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis of 10,415 subjects. *Biomed Rep* 2014;2 (5):699–708.
17. Ghogomu S. M., Ngolle N. E., Mouliom R. N., Asa B. F. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon. *Genet Mol Res* 2016;15 (1). DOI: 10.4238/gmr.15017462.
18. Nasserredine S., Kassogue Y., Korchi F. et al. Association of methylene-tetrahydrofolate reductase gene (C677T) with the risk of hypertension in Morocco. *BMC Res Notes* 2015;8:775. DOI: 10.1186/s13104-015-1772-x.
19. Amit Kumar, Pradeep Kumar, Manya Prasad et al. Association of C677T polymorphism in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol Res* 2015;37 (7):568–577.
20. Jiang S., Li J., Zhang Y. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, hypertension and risk of stroke: a prospective, nested case-control study. *Int J Neurosci* 2017;127 (3):253–260.
21. Xu B., Kong X., Xu R. et al. Homocysteine and all-cause mortality in hypertensive adults without pre-existing cardiovascular conditions: Effect modification by MTHFR C677T polymorphism. *Medicine (Baltimore)* 2017;96 (8):e5862. DOI: 10.1097/MD.0000000000005862.
22. Tang Z., Xiao L., Wang J. Q., Zhang T. Analysis of metabolism-related indicators and MTHFR gene polymorphism in patients with H-type hypertension. *Minerva Med* 2017;108 (2):103–107. DOI: 10.23736/S0026-4806.16.04951-X.
23. Qing Zhang, De-Xing Qiu, Rong-Li Fu et al. H-Type Hypertension and C Reactive Protein in Recurrence of Ischemic Stroke. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13 (5), 477:1–9.
24. Mi G. Q., Fu Y., Mao J. J., Xu M. Z. Relationship between "H type" hypertension and senile recurrent cerebral infarction. *Chin J Gerontol* 2011;31:1859–1860.
25. Wang H. L., Tan S., Song B. et al. Correlation of H-type hypertension and prognosis of ischemic stroke. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012;92 (17):1183–1186.
26. Graham I. M., Daly L. E., Refsum H. M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997;277:1775–1781.
27. Hu Z. I., Hou Q. Z., Zhao S. et al. Structural and functional changes of the carotid artery and their relationship with subclinical inflammation in patients with H-type hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2012;32 (8):1175–1178.
28. Chen Z., Wang F., Zheng Y. et al. H-type hypertension is an important risk factor of carotid atherosclerotic plaques. *Clin Exp Hypertens* 2016;38 (5):424–428. DOI: 10.3109/10641963.2015.1116547.
29. Pang H., Han B., Fu Q., Zong Z. Association of High Homocysteine Levels With the Risk Stratification in Hypertensive Patients at Risk of Stroke. *Clin Ther* 2016;38 (5):1184–92. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.03.007.

Поступила 12.08.17 (Received 12.08.17)