

Т.А. Мулерова ^{1,2}, С.Н. Филимонов ¹, Ф.А. Лузина ³, А.В. Дорошилова ³, Е.Г. Онищенко ¹,
Г.С. Замятина ³, А.В. Колбаско ¹

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КОРЕННОГО И НЕКОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АЛТАЙ

¹ Государственный институт усовершенствования врачей (Новокузнецк)

² НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН (Кемерово)

³ НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний СО РАМН (Новокузнецк)

Проведено обследование 935 жителей (663 человека — коренное население (тубалары), 272 человека — некоренное население) Турочакского района Республики Алтай с целью выявления у них доли лиц с артериальной гипертензией, оценке факторов риска и генетической предрасположенности к заболеванию по системам крови ABO, Rh, MN, P и Kell. Доля лиц с артериальной гипертензией в Республике Алтай составила 38,6 % среди тубаларов и 40,8 % среди некоренного населения. Повышенные значения индекса Кетле, индекса талия/бедро и окружности талии ассоциированы с риском развития артериальной гипертензии в обеих этнических группах, курение и злоупотребление солью — только у тубаларов. Выявлены этнические различия в распределении групп крови систем резус и MN. В коренной этнической группе отмечен риск развития АГ у обладателей группы крови Rh(-), положительная ассоциативная связь с заболеванием для лиц, имеющих фенотип MN и резистентность у обладателей группы крови Rh(+) и фенотипа NN.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, группы крови, системы ABO, Rh, MN, P и Kell

STUDY OF IMMUNE GENETIC RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION IN NATIVE AND NON-NATIVE POPULATION OF ALTAI REPUBLIC

T.A. Mulerova ^{1,2}, S.N. Filimonov ¹, F.A. Luzina ³, A.V. Doroshilova ³, E.G. Onishchenko ¹,
G.A. Zamyatina ³, A.V. Kolbasko ¹

¹ State Institute of Physicians' Training, Novokuznetsk

² Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Kemerovo

³ Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk

There had been 935 people examined native to Turochaksky district of the Altai Republic (663 — indigenous people (Tubalars) and 272 — non-indigenous population) so as to identify the proportion of population with hypertension, assessment of risk factors and genetic predisposition to the disease according to the blood systems such as ABO, Rh, MN, P and Kell. The proportion of people with hypertension in the Altai Republic was 38.6 % among Tubalars and 40.8 % among non-indigenous population. The high body mass index (BMI) — (Quetelet index) values and index: waist / hip and waist circumference are associated with risk of hypertension for both ethnic groups, but only Tubalars have such risk factors as smoking and salt abuse. There had been revealed some ethnic differences in the distribution for such systems as blood group, Rh factor, and MN. The indigenous ethnic group is marked with a risk of hypertension for the people with Rh(-) blood group, positive associative connection with the disease for those with the phenotype of MN and the resistance for the persons with the blood group Rh(+) and the phenotype of NN.

Key words: hypertension, risk factors, blood groups, erythrocytic (ABO, Rh-Hr, Kell, MN) antigens system

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире [5]. Она является основным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротической природы, включая сердечную недостаточность, мозговой инсульт, ИБС, патологию периферических артерий [4]. Эпидемиологические прогнозы в отношении АГ указывают на увеличение распространенности этой патологии. Многие исследования считают, что ключ к решению проблемы АГ необходимо искать на популяционном уровне [2].

АГ представляет собой полигенное заболевание, развитие которого определяется взаимодействием множества генов с разнообразными факторами окружающей среды [6]. Поиск и анализ ассоциаций различных генетических маркеров с заболеваниями дает возможность судить об их участии в развитии болезней [3]. В свою очередь, частота встречаемости подобных ассоциаций указывает на значимость дан-

ного признака в развитии патологического процесса. Такие исследования позволяют выявить среди населения группы лиц с фенотипами повышенного риска к отдельным заболеваниям, что дает возможность разработки системы профилактики [1].

Цель исследования: оценить долю лиц с АГ и её факторы риска среди жителей Республики Алтай с учетом пола, этнической принадлежности и провести анализ генетической предрасположенности к заболеванию по системам крови ABO, Rh, MN, P и Kell.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-эпидемиологическое обследование населения Республики Алтай (выборка 935 человек, из них 663 человека — тубалары, 272 человека — некоренное население). По полу и возрасту группы статистически значимо не различались ($p > 0,05$). Измерение артериального давления (АД) проводилось ртутным сфигмоманометром после де-

сятиминутного отдыха двукратно на обеих руках по методике ВОЗ (1980) с интервалом в пять минут. Артериальная гипертензия определялась по критериям ВОЗ/МОАГ 1999 г. Обследуемым лицам измеряли рост и массу тела, по которым рассчитывали индекс Кетле (ИК) (отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах). Согласно классификации ВОЗ, нормальную массу тела (НМТ) определяли при значениях ИК, не превышающих $24,9 \text{ кг/м}^2$; избыточную массу тела (ИМТ) — от 25 до 29 кг/м^2 ; ожирение — при ИК 30 кг/м^2 и более. Антропометрическое исследование включало также измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер и определение индекса распределения жировой ткани — ИТБ. Критерием абдоминального ожирения считалось ОТ выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин, ИТБ более $0,9$ у мужчин и более $0,8$ у женщин.

Исследование генетических маркеров проводилось по общепринятым методикам на базе лаборатории популяционной генетики ФГБУ НИИ КПГПЗ СО РАМН г. Новокузнецка. Определены группы крови систем: ABO, «полный» резус, MN, P, Kell. Объем выборки по разным системам составил от 301 до 425 человек.

По качественным показателям рассчитывался удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

О силе ассоциации между изучаемыми маркерами и болезнью судили по критерию относительного риска (Wolf, 1955). Относительный риск — релятив риск (OR) показывает, во сколько раз чаще болезнь развивается у лиц с наличием данного генотипа по сравнению с теми, у которых он отсутствует:

$$OR = [fn(I - fk)] / [fk(I - fn)],$$

где fn — фракция носителей генотипа среди больных; fk — фракция носителей генотипа в контрольной группе.

Значение RR более единицы свидетельствует о положительной ассоциативной связи с заболеванием; при $RR \geq 2$ значение его считается статистически значимым (при условии $\chi^2 \geq 3,841$). При $\chi^2 \geq 3,841$ и $RR < 1$ это служит указателем резистентности обладателя данного генотипа к изучаемой патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доля лиц с АГ в целом среди обследованного населения Республики Алтай составила $39,3 \%$. Среди мужчин АГ была выявлена у $37,9 \%$ респондентов, среди женщин у $40,0 \%$. Доля лиц с АГ у тубаларов составила $38,6 \%$, у некоренных жителей — $40,8 \%$ ($p > 0,05$). Среди женщин коренной этнической группы число лиц с АГ выявлено в $39,5 \%$ случаев, среди женщин некоренной национальности — в $41,1 \%$ ($p > 0,05$), среди мужчин: у $37,0$ и $40,2 \%$ соответственно ($p > 0,05$). Это согласуется с данными С.А. Шальной с соавторами (2001 г.), которые установили, что распространенность АГ в сельской

местности в России составляет $41,6 \%$ у мужчин и $42,4 \%$ у женщин.

НМТ чаще встречалась среди коренного населения по сравнению с некоренным — $44,5 \%$ и $34,2 \%$ соответственно ($p < 0,05$), тогда как ожирение преобладало среди последних — $33,8 \%$ против $22,0 \%$ у тубаларов ($p < 0,001$). Статистически значимых различий по ИМТ среди двух национальностей выявлено не было: она выявлена у $30,8 \%$ тубаларов и $31,3 \%$ лиц некоренного населения ($p > 0,05$). Выявлена прямая взаимосвязь между частотой АГ и величиной ИК. Так, у тубаларов число лиц с АГ при НМТ составило $26,2 \%$, при ИМТ — $38,7 \%$ ($p < 0,05$), а при наличии ожирения — $65,1 \%$ ($p < 0,001$). У некоренного населения эти показатели составили $11,6 \%$, $40,0 \%$ и $71,7 \%$, соответственно ($p < 0,001$). При оценке ИТБ было установлено, что у женщин независимо от национальности данный показатель превышал норму: у тубаларов — $0,856 \pm 0,003$, у некоренных представительниц — $0,865 \pm 0,004$ ($p > 0,05$). Среди мужчин вне зависимости от этнической группы ИТБ не превышал допустимых норм: у тубаларов — $0,880 \pm 0,004$, у некоренных представителей — $0,892 \pm 0,006$ ($p > 0,05$). Среднее значение ОТ в популяции тубаларов составило $86,3 \pm 0,5 \text{ см}$, а в популяции некоренных жителей — $89,7 \pm 0,8 \text{ см}$ ($p < 0,001$). В обеих этнических группах число лиц с АГ статистически значимо увеличивалось при повышении показателей ОТ и ИТБ. Среди тубаларов при нормальной величине ОТ доля лиц с АГ составила $30,0 \%$, при повышенной — $47,8 \%$ ($p < 0,001$); при нормальном значении ИТБ — $30,0 \%$, при повышенном — $42,6 \%$ ($p < 0,05$). Среди некоренных жителей эти показатели составили — $28,6 \%$ и $50,3 \%$ ($p < 0,001$), а также $23,1$ и $46,4 \%$ соответственно ($p < 0,001$).

Среди женщин коренной популяции доля курящих составила $35,6 \%$, среди представительниц некоренной национальности — $27,8 \%$ ($p > 0,05$), среди мужчин: $66,1 \%$ и $62,0 \%$ соответственно ($p > 0,05$). Вместе с тем, фактор курения оказался ассоциированным с частотой АГ среди мужчин коренной этнической группы. При наличии курения доля лиц с АГ составила $46,7 \%$, в то время как у некурящих она оказалась значительно ниже — $18,0 \%$ ($p < 0,001$). Среди женщин коренной национальности эти показатели составили: $39,0$ и $39,8 \%$ соответственно ($p > 0,05$). В популяции некоренных жителей фактор курения достоверно не связан с частотой АГ: среди женщин доля лиц с АГ среди курящих и некурящих составила $36,0$ и $43,1 \%$ ($p > 0,05$), среди мужчин $35,1$ и $48,6 \%$ соответственно ($p > 0,05$).

У женщин коренной популяции доля злоупотребляющих солью составила $59,4 \%$, у некоренной популяции — $58,9 \%$ ($p > 0,05$). Мужчины-тубалары по сравнению с мужчинами некоренной национальности досаливают пищу чаще — $64,4$ и $51,1 \%$ соответственно ($p < 0,05$). Фактор досаливания пищи оказался ассоциированным с частотой АГ среди женщин коренной этнической группы. У них доля лиц с данной патологией среди злоупотребля-

ющих солью составила 44,0 %, среди не злоупотребляющих — 33,0 % ($p < 0,05$). У мужчин-тубаларов значимых различий по числу больных АГ среди лиц досаливающих и не досаливающих пищу выявлено не было — 39,2 и 32,9 % соответственно ($p > 0,05$). В популяции некоренных жителей фактор досаливания пищи не связан с частотой АГ ни у женщин, ни у мужчин: 46,2 и 33,8 % ($p > 0,05$), 48,9 и 31,1 % соответственно ($p > 0,05$).

При анализе распределения групп крови системы АВО статистически значимых различий среди тубаларов и некоренных жителей Республики Алтай выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 1). Анализ распределения резус-антигена d между коренной и некоренной этническими группами выявил среди первых статистически значимую меньшую долю лиц с Rh(-): 5,4 и 12,6 % соответственно ($p < 0,05$). Выявлены различия в распределении фенотипов системы полного резуса между тубаларами и некоренными жителями. Фенотипы ccDee, CcDee, ccDEe, Ccddee среди некоренной этнической группы статистически значимо встречались чаще, чем среди коренной: фенотип ccDee — 5,5 и 1,7 % ($p < 0,05$), фенотип CcDee — 33,3 и 20,7 %, фенотип ccDEe — 11,5 и 5,4 %, фенотип Ccddee — 3,8 и 0,4 % соответственно ($p < 0,05$). Напротив, фенотипы CCDee и CcDEe среди тубаларов отмечались чаще, чем среди некоренного населения — 38,0 и 20,1 % ($p < 0,001$), 21,9 и 11,5 % соответственно ($p < 0,05$). Оценка распределения фенотипов системы MN выявила преобладание фенотипа MM среди тубаларов (64,5 %), по сравнению с некоренными жителями — 43,7 % ($p < 0,001$). Фенотипы MN и NN статистически значимо чаще встречались среди представителей некоренной этнической группы по сравнению с коренной: 40,4 % и 28,5 %; 15,9 % и 7,0 %, соответственно ($p < 0,05$). При анализе распределения антигенов системы P и Kell среди коренного и некоренного населения статистически значимых различий выявлено не было. Фенотип P(+) среди тубаларов составил 58,7 %, среди некоренных представителей — 59,0 % ($p > 0,05$), фенотип Kell(+) — 5,0 и 5,6 % соответственно.

Таблица 1
Распределение коренных и некоренных жителей по системе АВО

ABO	Тубалары n = 242		Некоренное население n = 183		p
	абс.	%	абс.	%	
O(I)	95	39,3	65	35,5	0,431
A(II)	71	29,3	65	35,5	0,176
B(III)	64	26,4	39	21,3	0,221
AB(IV)	12	5,0	14	7,7	0,252

Распределение генетических маркеров в обеих этнических группах среди здоровых и больных АГ по системе АВО статистически значимо не различается. Среди тубаларов O(I) группа крови встречалась у 40,2 % больных респондентов и

38,6 % здоровых, A(II) — у 30,4 и 28,6 %, B(III) — у 25,5 и 27,1 %, AB(IV) — у 3,9 и 5,7 % соответственно ($p > 0,05$). Среди некоренных представителей фенотипы этой системы распределились следующим образом: O(I) — у 33,7 и 37,4 %, A(II) — у 32,6 и 38,4 %, B(III) — у 25,0 и 17,6 %, AB(IV) — у 8,7 и 6,6 % соответственно ($p > 0,05$).

Анализ распределения резус-антигена d между здоровыми и больными лицами обеих этнических групп также не выявил статистически значимых различий: среди тубаларов доля лиц с данным антигеном составила 7,8 % у больных АГ и 3,6 % у здоровых, среди некоренного населения — 14,1 и 11,0 % соответственно ($p > 0,05$). У тубаларов выявлен достаточно высокий риск ($RR = 2,14$) развития АГ у обладателей группы крови Rh(-) и резистентность к заболеванию ($RR = 0,47$) у обладателей группы крови Rh(+), однако χ^2 оказался равен лишь 2,12. У некоренных представителей резус антиген не связан с риском развития заболевания АГ.

В коренной этнической группе выявлены различия в распределении комбинации антигенов системы резус между здоровыми и больными. Положительная ассоциативная связь с АГ отмечена среди лиц, имеющих фенотип CcDEe, т.к. он статистически значимо преобладал среди больных (28,4 %) по сравнению со здоровыми — 17,2 % ($p < 0,05$, $RR = 1,92$), резистентность к заболеванию установлена для лиц с фенотипом ccDEE, (7,9 % среди здоровых, 1,9 % среди больных АГ ($p < 0,05$, $RR = 0,23$)). Достаточно высокий риск ($RR = 2,34$) развития АГ выявлен у лиц с фенотипом ccddee и резистентность к заболеванию ($RR = 0,66$) у лиц с фенотипом CCDee, однако χ^2 оказался равен лишь 2,18 и 2,40, соответственно. Среди лиц некоренной национальности различий в распределении фенотипов системы полного резуса между здоровыми и больными АГ выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 2).

При оценке распределения фенотипов системы MN среди больных и здоровых тубаларов выявлены статистически значимые различия: положительная ассоциативная связь с АГ отмечена среди лиц, имеющих фенотип MN (данный фенотип выявлен у 35,3 % больных и 23,6 % здоровых ($p < 0,05$, $RR = 1,78$)), фенотип NN ассоциирован с резистентностью к развитию заболевания (данный фенотип обнаружен у 2,9 % больных и 10,0 % здоровых ($p < 0,05$, $RR = 0,27$)). Среди лиц некоренной национальности статистически значимых различий по системе MN между больными АГ и здоровыми выявлено не было.

При анализе распределения антигенов системы P и Kell среди здоровых и больных АГ лиц статистически значимых различий выявлено не было как у тубаларов, так и у некоренных представителей. Среди тубаларов доля лиц с фенотипом P(+) составила 59,4 % у больных респондентов и 58,1 % у здоровых ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,04$, $RR = 1,1$), среди некоренных представителей — 58,7 и 59,3 %, соответственно ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,01$, $RR = 0,93$), с фенотипом Kell(+) — 4,1 и 5,8 % ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,24$, $RR = 0,65$), 4,3 и 6,9 %, соответственно ($p > 0,05$, $\chi^2 = 0,47$, $RR = 0,54$).

Таблица 2

Распределение больных и здоровых лиц обеих этнических групп по фенотипам системы резус (%)

Фенотипы	Тубалары (n = 242)				Некоренное население (n = 183)			
	здоровые	больные АГ	χ^2	RR	здоровые	больные АГ	χ^2	RR
ccddee	2,9	6,9	2,18	2,34	8,8	8,7	0,001	0,93
ccDee	1,4	1,9	0,10	1,41	5,5	5,4	0,000	1,03
CcDee	20,0	21,6	0,09	1,12	36,2	30,4	0,70	0,77
CCDee	42,1	32,4	2,40	0,66	20,9	19,6	0,05	0,91
CcDEe	17,2*	28,4	4,40	1,92	11,0	11,9	0,04	0,97
ccDEe	6,4	3,8	0,73	0,59	12,1	10,9	0,07	0,87
ccDEE	7,9*	1,9	4,04	0,23	2,2	4,4	0,67	2,22
CCDEE	0,0	1,0	1,38	0,00	0,0	1,1	0,10	0,00
CCDEe	0,7	1,0	0,51	1,42	0,0	1,1	0,10	0,00
CcDEE	0,7	0,0	0,73	0,00	1,1	1,1	1,00	0,90
ccddEe	0,7	0,0	0,73	0,00	—	—	—	—
CcddEe	0,0	1,0	1,38	0,00	2,2	5,4	1,30	0,25

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий между здоровыми и больными АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доля больных АГ в Республике Алтай не отличалась от среднероссийских показателей (37,9 % среди мужчин, 40,0 % среди женщин).

Повышенные значения индекса Кетле, ИТБ и ОТ ассоциированы с риском развития АГ в обеих этнических группах, курение и злоупотребление солью — только у тубаларов.

Выявлены этнические различия в распределении групп крови систем резус и MN: доля лиц с группой крови Rh(-) меньше среди тубаларов (5,4 %) по сравнению с некоренными представителями (12,6 %), фенотипы MN и NN преобладали среди лиц некоренной национальности (40,4 % против 28,5 и 15,9 % против 7,0 % соответственно), а фенотип MM среди коренной (64,5 % против 43,7 %).

В коренной этнической группе отмечен риск развития АГ у обладателей группы крови Rh(-), положительная ассоциативная связь с заболеванием для лиц, имеющих фенотип MN и резистентность у обладателей группы крови Rh(+) и фенотипа NN.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Г.В., Шаталова В.Н. Профессиональные болезни. — М., 1996. — 431 с.
2. Бриттов А.Н. Профилактика артериальной гипертензии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи // Рос. мед. журн. — 1997. — Т. 5, № 9. — С. 571—576.
3. Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. — Киев, 1990. — 197 с.
4. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. Артериальная гипертензия: эпидемиологическая ситуация в России и других странах // Рус. мед. журнал. — 1997. — № 9. — С. 551—558.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2002. — № 3. — С. 4—8.
6. Agarwal A., Williams G.H., Fisher N.D. Genetics of human hypertension // Trends Endocrinol Metab. — 2005. — Vol. 16. — P. 127—133.

Сведения об авторах

Мулера Татьяна Александровна — ассистент кафедры кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ Минздравсоцразвития России, г. Новокузнецк, младший научный сотрудник НИИ КПССЗ СО РАМН, лаборатории эпидемиологии ССЗ, г. Кемерово (654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, 5; тел. раб.: 8 (3843) 454-873, 8 (3843) 453-702; e-mail: Mulerova-77@mail.ru)

Филимонов Сергей Николаевич — проректор по учебной работе ГБОУ ДПО НГИУВ Минздравсоцразвития России, доктор медицинских наук, профессор (654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, 5; тел. раб.: 8 (3843) 454-873, 8 (3843) 453-702; e-mail: fsn42@mail.ru)

Лузина Фаина Анисимовна — ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики человека ФГБУ НИИ КПГПЗ СО РАМН, кандидат биологических наук (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел. раб.: 8 (3843) 796-605; e-mail: Luzina45@mail.ru)

Дорошилова Анастасия Владимировна — врач-кибернетик клиники ФГБУ НИИ КПГПЗ СО РАМН (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел. раб.: 8 (3843) 796-605; e-mail: Luzina45@mail.ru)

Онищенко Елена Григорьевна — заведующая кардиодиспансером, МЛПУ ГКБ № 1, г. Новокузнецк, кандидат медицинских наук (654057, г. Новокузнецк, ул. Бардина, 28; тел. раб.: 8 (3843) 796-667; e-mail: onishchenko63@mail.ru)

Замятина Галина Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики человека ФГБУ НИИ КПГПЗ СО РАМН (654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, 23; тел. раб.: 8 (3843) 796-605; e-mail: Luzina45@mail.ru)

Колбаско Анатолий Владимирович — ректор ГБОУ ДПО НГИУВ Минздравсоцразвития России, г. Новокузнецк, доктор медицинских наук, профессор (654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, 5; тел. раб.: 8 (3843) 454-873, 8 (3843) 453-702; e-mail: postmastergiduv@rambler.ru)