

DOI: <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977>

УДК 616.12–008.331.1: 613.644

© Коллектив авторов, 2019

Атаманчук А.А.¹, Кузьмина Л.П.^{2,3}, Хотулева. А. Г.^{2,3}, Коляскина М.М.^{2,3}**Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов**¹ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ул. Щепкина, 61/2, к. 1, Москва, Россия, 129110;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, Россия, 105275;³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, Россия, 119991

Введение. Проблема снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии среди трудоспособного населения на сегодняшний день остается наиболее актуальной. Одним из факторов риска развития артериальной гипертензии (АГ) является воздействие высоких уровней шума и вибрации на рабочем месте. Наряду с профессиональными факторами риска существенный вклад в развитие АГ вносит наследственная предрасположенность. В патогенезе АГ особую роль играют гены, детерминирующие синтез ангиотензиногена (АГТ), ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), рецептора ангиотензина 1 типа (АГТ1).

Цель исследования — изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов (шума и вибрации) на рабочем месте.

Материалы и методы. Проведено обследование 123 мужчин, работающих в ОАО «Коломенский завод» (КЗ), из них 84 — работники, подвергавшиеся воздействию физических факторов, и 39 человек, не контактирующие с вредными производственными факторами. По амбулаторным картам оценивалось наличие ГБ, возраст начала ГБ, АД, ЧСС, общий стаж работы на КЗ во вредных условиях. Всем обследованным были проведены молекулярно-генетические исследования полиморфных генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Alu Ins/Del гена АСЕ, M235T гена АГТ, A1166C гена АГТ1).

Результаты. Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверной ($p < 0,05$) взаимосвязи между АГ и шумом $\gamma = 0,42$ $p = 0,0004$, общей вибрацией $\gamma = 0,57$ $p = 0,002$, нагревающим микроклиматом $\gamma = 0,57$ $p = 0,01$. Выявлена корреляция между наличием полиморфного варианта M235T гена АГТ и ГБ $\gamma = 0,35$ $p = 0,001$, а также уровнями САД $\gamma = 0,28$ $p = 0,00054$ и ДАД $\gamma = 0,29$ $p = 0,00053$ в группе работников, подвергающихся воздействию шума. Также обнаружена достоверно большая распространенность СС генотипа гена АГТ в группе работников с АГ по сравнению с носителями ТТ варианта $\chi^2 = 6,18$ $p = 0,013$ и всех носителей (СС+СТ) аллели С по сравнению с носителями аллели Т $\chi^2 = 6,0$ $p = 0,014$. Выявлена ассоциация между повышением САД и наличием аллели D гена АСЕ (Alu Ins/Del) и аллели С гена АГТ1 (A1166C) у лиц, подвергающихся воздействию шума и вибрации на рабочем месте.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о многофакторности гипертонической болезни, значимости в формировании АГ профессиональных факторов, в первую очередь шума и вибрации, и генетических факторов: гомозиготный вариант СС гена АГТ (Met235Thr), наличие аллели D гена АСЕ (Alu Ins/Del) и аллели С гена АГТ1 (A1166C).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь (артериальная гипертензия, эссенциальная гипертензия); генетический полиморфизм; ангиотензинпревращающий фермент; рецептор ангиотензина 1 типа; ангиотензиноген; шум; вибрация

Для цитирования: Атаманчук А.А., Кузьмина Л.П., Хотулева. А.Г., Коляскина М.М. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; 59 (12). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977>

Для корреспонденции: Атаманчук Алексей Алексеевич, ст. науч. сотр. отделения профпатологии и ВТЭ ГБУЗ МО «МОНИКИ», канд. мед. наук. E-mail: zoroastr123@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aleksey A. Atamantchuk¹, Lyudmila P. Kuzmina^{2,3}, Anastasiya G. Khotuleva^{2,3}, Maria M. Kolyaskina^{2,3}**Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors**¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, 61/2, Schepkina str, Moscow, Russia, 129110;²Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, Russia, 105275;³Sechenov First Moscow State Medical University, 8/1, Trubetskaya str., Moscow, Russia, 119991

Introduction. The problem of reducing the risk of cardiovascular disease among the working population today remains the most urgent. One risk factor for arterial hypertension (AH) is exposure to high levels of noise and vibration in the workplace. Along with occupational risk factors, hereditary predisposition makes a significant contribution to the development of AH. In the pathogenesis of AH, a special role is played by genes that determine the synthesis of angiotensinogen (AGT), angiotensin converting enzyme (ACE), angiotensin receptor type 1 (AGTR1), etc.

The aim of the study was to study the polymorphism of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors (noise and vibration) in the workplace.

Materials and methods. A survey of 123 men working in «Kolomna plant» (KP), 84 of them-workers who were exposed to physical factors, and 39 people who are not in contact with harmful industrial factors. The presence/absence of GD, the age of its beginning, blood pressure, heart rate, the total experience of work on the KP in harmful conditions were assessed on outpatient cards. Molecular genetic studies of polymorphic genes of renin-angiotensin-aldosterone system (ALU Ins/Del of ACE gene, M235T of AGT gene, a1166c of AGTR1 gene) were carried out for all examined patients.

Results. The results of correlation analysis showed the presence of a significant ($p < 0,05$) relationship between AH and noise $\gamma = 0.42$ $p = 0.0004$, total vibration $\gamma = 0.57$ $p = 0.002$, heating microclimate $\gamma = 0.57$ $p = 0.01$. The correlation between the presence of polymorphic variant M235T AGT gene and GB $\gamma = 0.35$ $p = 0.001$, as well as levels of SAD $\gamma = 0.28$ $p = 0.00054$ and dad $\gamma = 0.29$ $p = 0.00053$ in the group of workers exposed to noise was revealed. A significantly higher prevalence of the SS genotype of the AGT gene was also found in the group of workers with AH compared to carriers of the TT variant $\chi^2 = 6.18$ $p = 0.013$ and all carriers (SS+ST) of the C allele compared to carriers of the allele T $\chi^2 = 6.0$ $p = 0.014$. An Association between increased SAD and the presence of the ACE gene allele D (Alu Ins/Del) and the AGTR1 gene allele C (A1166C) in individuals exposed to noise and vibration in the workplace was revealed.

Conclusions. The obtained results indicate the multifactorial nature of hypertension, the importance of occupational factors in the formation of AH, primarily noise and vibration, and genetic factors: homozygous variant of the CC gene AGT (Met235Thr), the presence of the d allele of the ACE gene (Alu Ins/Del) and the C allele of the AGTR1 gene (A1166C).

Keywords: hypertension (arterial hypertension, essential hypertension); genetic polymorphism; angiotensin converting enzyme; angiotensin receptor type 1; angiotensinogen; noise; vibration

For citation: Atamanchuk A.A., Kuzmina L.P., Khotuleva. A.G., Kolyaskina M.M. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system in the development of hypertension in workers exposed to physical factors. *Med. truda i prom. ekol.* 2019; 59 (12). <http://dx.doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-12-972-977>

For correspondence: Alexey A. Atamanchuk, senior researcher of department of occupational pathology of Moscow Regional Research and Clinical Institute, Cand. of Sci. (Med.). E-mail: zoroastr123@mail.ru

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение. Проблема снижения риска развития сердечно-сосудистой патологии среди трудоспособного населения на сегодняшний день остается наиболее актуальной. По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания являются причиной примерно 17 млн случаев смерти в год — это почти треть от общего числа смертей. Из них осложнения гипертонии приводят к 9,4 млн случаев смерти в мире ежегодно. На долю гипертонии приходится, по меньшей мере, 45% смертных случаев, вызванных болезнями сердца, и 51% случаев смерти, вызванных инсультом [1]. По данным эпидемиологических исследований, около 40% населения нашей страны страдают гипертонической болезнью (ГБ) и с увеличением возраста количество больных существенно увеличивается.

ГБ является мультифакториальным заболеванием, в котором выявляется сложный механизм формирования фенотипа, сопровождающийся взаимодействием генетических факторов с факторами внешней среды. В ряде научных работ установлена роль профессиональных факторов в развитии АГ, наиболее значимым из которых является шум [2,3].

Одной из ведущих систем, принимающих участие в формировании ГБ, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), компоненты которой участвуют в регуляции водно-солевого гомеостаза организма. Основные действующие показатели этой системы — ренин, ангиотензиноген (AGT), ангиотензинпревращающий фермент (ACE), ангиотензин 2 (A2), альдостерон [4].

Ренин, воздействуя на АГТ, превращает его в малоактивный ангиотензин-1 (A1). Далее A1 подвергается действию ACE, в результате чего образуется высокоактивный октапептид — A2, который, связываясь с рецепторами ангиотензина 2 1 типа (AGTR1) в различных органах и тка-

нях, приводит к интенсивной вазоконстрикции артерий и артериол, выделению альдостерона из клубочковой зоны коры надпочечников, указанные эффекты вызывают повышение АД. Активация РААС также приводит к выделению провоспалительных цитокинов, увеличению количества активных форм кислорода за счет повышения активности фермента NAD(P)-H-оксидазы, а также ряду долговременных эффектов (пролиферация гладкомышечных клеток артериальной стенки, гипертрофия кардиомиоцитов, нефросклероз, кардиосклероз).

Актуальным направлением современной фундаментальной и прикладной медицины является поиск и изучение пусковых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний на молекулярно-генетическом уровне. В патогенезе АГ особую роль играют гены, детерминирующие синтез АГТ, ангиотензин-превращающего фермента (ACE), АГТ1 и др. Продукты данных генов участвуют в регуляции артериального давления, поддержании водно-солевого баланса, активации работы симпатической нервной системы и функциональных возможностей организма [5–7].

Несмотря на значительное количество научных работ, посвященных изучению различных полиморфных вариантов генов, кодирующих основные белки РААС у больных с сердечно-сосудистой патологией, проблема влияния вредных производственных факторов на реализацию генотипа в фенотип с изучением влияний внешней среды остается недостаточно исследованной. Данные о физиологических эффектах различных вариантов аллелей РААС, представленные в литературе, носят противоречивый характер.

Все вышесказанное определяет актуальность изучения роли полиморфных генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании ГБ у работающих, под-

вергающихся воздействию шума и вибрации для оценки индивидуального риска развития, прогноза и индивидуализированного подбора лекарственных средств у данного контингента.

Цель исследования — изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии гипертонической болезни у работающих, подвергающихся воздействию физических факторов (шума и вибрации) на рабочем месте.

Материалы и методы. Обследованы 123 мужчины, работающие в ОАО «Коломенский завод» (КЗ), из них 84 — работники, подвергавшиеся воздействию шума, общей и локальной вибрации, тепловому излучению и нагревающему микроклимату, промышленных аэрозолей фиброгенного действия, широкого спектра химических веществ, физическим перегрузкам (слесари механосборочных работ, испытатели двигателей, термисты, кузнецы, обрубщики, шлифовщики и др.) и 39 человек, не контактирующих с вредными производственными факторами (инженеры-конструкторы, административный персонал). Критериями для участия в исследовании являлись непрерывный стаж работы на КЗ не менее 5 лет на момент начала исследования и отсутствие ГБ при трудоустройстве на завод.

По признаку наличия ГБ все включенные в исследование были разделены на группы больных АГ ($n=71$) и

нормотензивных рабочих ($n=52$), также по подгруппам в зависимости от производственных факторов и аллелей генов.

Неблагоприятные факторы производственной среды устанавливались по данным аттестации рабочих мест, указанным в амбулаторных картах, и были представлены категориально. По амбулаторным картам оценивалось наличие/отсутствие ГБ, возраст ее начала, АД, ЧСС, гемограмма, общий стаж работы на указанном производстве и во вредных условиях. При прохождении ПМО рабочими и диспансеризации инженерно-административного персонала проводился забор крови с последующим выявлением полиморфных генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Alu Ins/Del гена ACE, M235T гена AGT, A1166C гена AGTR1) в лаборатории медико-биологических исследований ФГБНУ «НИИ МТ». Все исследования проведены с информированного согласия пациентов, работа выполнена с соблюдением этических стандартов проведения медицинских исследований.

Выделение ДНК из цельной крови для последующего генотипирования проведено с использованием комплекта реагентов «АмплиГрайм ДНК-сорб-В». Выявление полиморфных вариантов генов ACE Alu Ins/Del, AGT M235T, AGTR1 A1166C проведено методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией продуктов ам-

Таблица 1 / Table 1

Характеристика обследованных групп
Characteristics of the surveyed groups

Показатель	Гипертоники ($n=71$) M±SD	Нормотоники ($n=52$) M±SD	p-value
Возраст на момент исследования, лет	52,7±8	50,6±11,7	0,333
Возраст устройства на работу, лет	29,1±8,78	35,7±11,73	0,0017
«Вредный» стаж, лет	20,4±11,7	11,7±9,78	0,000032
Общий стаж в КЗ, лет	24,87±11,3	16,57±10,38	0,000097
ЧСС, уд/мин	76,24±10,65	69,45±9,7	0,0008

Таблица 2 / Table 2

Анализ взаимосвязей между ГБ и производственными факторами
Analysis of interrelations between production and production factors

Производственный фактор	Гамма (коэффициент корреляции)	p-value
ГБ и шум	0,42	0,0004
ГБ и шум категориально (по классам условий труда)	0,54	$p<0,00001$
ГБ и аэрозоли фиброгенного действия	0,06	0,59
ГБ и общая вибрация	0,57	0,002
ГБ и локальная вибрация	0,31	0,064
ГБ и нагревающий микроклимат	0,57	0,01

Таблица 3 / Table 3

Распространенность различных генетических полиморфизмов среди обследованных рабочих
Prevalence of various genetic polymorphisms among the surveyed workers

Ген	Генотип	Все %	ГБ%	Без ГБ%
ген AGTR1	AA	47,17	29,2	17,9
	AC	47,17	31,1	16
	CC	5,66	2,6	2,6
ген ACE	II	18,69	8,9	9,79
	DD	32,5	19,5	12,9
	ID	48,7	29,2	19,5
ген AGT	TT	20,19	7,69	12,5
	CT	50,96	33,65	17,31
	CC	28,85	22,11	6,73

пификации с использованием наборов реагентов НПФ «Литех».

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере посредством прикладной программы Statistica 10.0. Все данные представлены в виде среднее±стандартное отклонение ($M\pm SD$).

Результаты и обсуждение. Средний возраст на момент проведения обследования всех включенных в исследование составил $51,8\pm 9,8$ года. Средние значения анализируемых показателей представлены в таблице 1. Как следует из приведенных в таблице 1 данных, нормотоники и гипертоники по возрасту достоверно не различались. Обследованные с АГ устроились на работу достоверно в более молодом возрасте, проработали в контакте с неблагоприятными производственными факторами приблизительно в 2 раза дольше, а также общий трудовой стаж их на заводе был дольше в среднем на 8 лет.

Большая распространенность ГБ среди лиц, которые начали свою трудовую деятельность в более молодом возрасте (многие из обследованных устроились на Коломенский завод в возрасте моложе 25 лет) и дольше работали в контакте с вредными производственными факторами, может быть обусловлена функциональным несовершенством регуляторных систем организма, подвергшихся воздействию неблагоприятных профессиональных факторов, и низким потенциалом адаптационно-компенсаторных механизмов.

Результаты корреляционного анализа, представленные в таблице 2, показали наличие достоверной ($p<0,05$) взаимосвязи между АГ и шумом $\gamma=0,42$ $p=0,0004$, общей вибрацией $\gamma=0,57$ $p=0,002$, нагревающим микроклиматом $\gamma=0,57$ $p=0,01$, также выявлена тенденция (недостоверная $p=0,064$) к связи с локальной вибрацией.

При исследовании значений систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД) у лиц в группе страдающих АГ и подвергавшихся воздействию шума, обнаружены достоверно ($p=0,04$) большие значения (САД= $157\pm 18,9$ мм рт. ст.) по сравнению с гипертониками, работавшими вне контакта с шумом (САД= $149\pm 13,2$ мм рт. ст.). Достоверных различий по значениям ДАД не получено.

Изучение посредством теста Mann-Whitney различий по уровням АД среди лиц, подвергавшихся воздействию общей вибрации, выявило достоверно ($p<0,01$) большее значение уровней САД= $156\pm 24,6$ и ДАД= 99 ± 15 мм рт. ст., чем у рабочих вне контакта с ней — САД= $139\pm 19,6$ мм рт. ст., ДАД= 88 ± 12 мм рт. ст. Среди работавших в контакте с локальной вибрацией обнаружена недостоверная ($p=0,053$) тенденция к более высоким значениям САД (148 ± 18 и 140 ± 21 мм рт. ст.). Среди контактировавших с тепловым излучением, нагревающим микроклиматом и работавших вне контакта с ними, значимых различий по значениям САД и ДАД не обнаружено.

Для оценки влияния полиморфных генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формировании ГБ у работающих в ходе выполнения работы были исследованы полиморфные варианты генов AGT, ACE Alu Ins/Del, AGTR1, изучалась распространенность их гомозиготных и гетерозиготных вариантов (табл. 3), а также влияние их на уровни АД с учетом воздействия наиболее «гипертензиогенного» неблагоприятного производственного фактора — шума. Распределение частот генотипов исследуемых генов соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) — интегральный мембранный протеин, протеолитически вы-

свобождается с клеточной поверхности цинковой металлоэстеразой. В гене ACE был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu повтора размером 287 п.н. в интроне 16 гена ACE. Делеция Alu-повтора ведет к значимому усилению экспрессии гена и повышению концентрации ACE в крови и тканях. Гомозиготный вариант гена ACE по D аллели отличается повышенным в 2 раза уровнем ACE по сравнению с носителями генотипа II. По данным ряда исследователей, повышение уровня ACE является фактором, увеличивающим риск развития инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), атеросклероза, болезни Альцгеймера. Ряд авторов указывает на отсутствие корреляции полиморфизма гена ACE с уровнем систолического и диастолического артериального давления и АГ, другие же подтверждают такую взаимосвязь в своих исследованиях [8–13].

При исследовании генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у работающих КЗ достоверной взаимосвязи между полиморфизмом гена ACE и наличием гипертонической болезни не выявлено. Отсутствует также статистически значимая разница между группами нормотоников и гипертоников по распространенности различных генотипов ACE между исследуемыми группами.

С учетом известных провоспалительных и гипертензивных эффектов, возникающих при активации РААС, и в связи с большей активностью ACE при полиморфизмах ID и DD [14] исследовались АД и неспецифические показатели гемограммы, свидетельствующие о воспалительных процессах.

При использовании теста Манна-Уитни обнаружены достоверно ($p=0,02$) большие значения САД= $143,7\pm 21,3$ и $132,5\pm 17,2$ мм рт. ст. среди гомо- и гетерозиготных носителей D аллели гена ACE, также абсолютное количество гранулоцитов в венозной крови ($4,38\pm 1,3\times 10^9/\text{л}$) значимо ($p=0,02$) превышало их содержание у лиц с генотипом II ($3,84\pm 1,1\times 10^9/\text{л}$).

При анализе средних значений АД среди лиц с АГ, являющихся носителями D аллели гена ACE (гомо- и гетерозиготными) и работавших вне контакта с шумом, отмечались достоверно ($p=0,044$) большие уровни САД= $151\pm 12,9$ мм рт. ст. по критерию Манна-Уитни по сравнению с гомозиготными индивидами II АД= $136\pm 5,7$ мм рт. ст., достоверной разницы по ДАД между ними не обнаружено. У рабочих, страдавших ГБ, являющихся носителями DD, ID полиморфизмов гена ACE и подвергавшихся воздействию шума, отмечалась тенденция (статистически незначимая $p<0,05$) к более высоким значениям САД= $153\pm 13,7$ и $161,5\pm 17,7$ мм рт. ст. соответственно, по сравнению с лицами с генотипом II САД= $149,3\pm 13,5$ $p<0,05$.

При анализе значений АД в группе нормотензивных рабочих и в подгруппах по различным полиморфизмам гена ACE установлена недостоверная тенденция к незначительно большим значениям нормального АД (САД= $124\pm 13,1$, ДАД= $78\pm 7,9$ мм рт. ст. и САД= $117\pm 11,4$, ДАД= 76 ± 7 мм рт. ст.) у работников с наличием аллели D.

Наиболее значимым полиморфным вариантом гена AGT является однонуклеотидная замена тимина на цитозин в 704 м положении второго экзона гена ангиотензиногена, приводящая к замене Met \rightarrow Thr в положении 235 конечного продукта (M235T). Это приводит к увеличению уровня транскрипции гена, и вследствие этого у людей с генотипом CC в сыворотке крови повышается концентрация AGT на 10–20% по сравнению с гомозиготными

носителями аллели Т, что по ряду исследований предрасполагает к развитию ИБС, АГ, хронической болезни почек (ХБП) [15–17].

При изучении полиморфизма М235Т гена AGT выявлена корреляция между его вариантами и наличием ГБ $\gamma=0,35$ $p=0,001$, уровнями САД ($\gamma=0,28$ $p=0,00054$) и ДАД ($\gamma=0,29$ $p=0,00053$), а также количеством моноцитов ($\gamma=0,22$ $p=0,0049$) и гранулоцитов ($\gamma=0,19$ $p=0,017$) в венозной крови. Обнаружена достоверно большая распространенность СС генотипа в группе работников с АГ по сравнению с носителями ТТ варианта ($\chi^2=6,18$ $p=0,013$) и всех носителей (СС+СТ) аллели С по сравнению с носителями аллели Т ($\chi^2=6,0$ $p=0,014$). При анализе гипертоников и нормотоников в подгруппах, подвергшихся и не подвергшихся воздействию шума, с учетом генетических полиморфизмов выявлена статистически незначимая тенденция к большим значениям АД среди носителей Т аллели, подвергшихся шумовому воздействию.

Не менее значим полиморфизм гена рецептора ангиотензина 2 1 типа (А1166С гена AGTR1). При изучении структурного состояния этого гена было обнаружено, что в 3'-нетранслируемой области в 1166-м положении возможна однонуклеотидная (точечная) замена азотистого основания аденина (аллель А) на цитозин (аллель С). Полиморфизм А>С в позиции 1166 оказывает влияние на экспрессию рецепторов. В присутствии мутантного аллеля С увеличивается экспрессия рецепторов, что приводит к патологии сердечно-сосудистой системы, опосредованной отсутствием или низким содержанием рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II [17–20].

При исследовании полиморфизма А1166С гена AGTR1 достоверной взаимосвязи между полиморфными вариантами гена AGTR1 и наличием ГБ не выявлено, отсутствует также разница между группами нормотоников и гипертоников по распространенности различных генотипов между исследуемыми группами, что может быть обусловлено недостаточной выборкой.

Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи между полиморфизмом AGTR1 и САД ($\gamma=0,2$ $p=0,0290$, уровнем лейкоцитов в периферической крови ($\gamma=0,21$ $p=0,014$), а также уровнем гранулоцитов ($\gamma=0,24$ $p=0,007$) и лимфоцитов ($\gamma=0,2$ $p=0,003$). Наличие взаимосвязи между полиморфизмом гена AGTR1 и форменными элементами крови, являющимися значимыми звеньями иммунитета, может быть косвенным свидетельством о потенцирующем влиянии неблагоприятной С аллели на механизмы системного воспаления, приводящего к поражению органов мишеней при АГ. При изучении влияния полиморфизма гена AGTR1 в группе гипертоников, подвергшихся воздействию шума, обнаружена достоверная разница по уровню САД между носителями аллелей А=140±17,3 мм рт. ст. и С=155±22,8 мм рт. ст. ($p=0,004$). По уровню ДАД статистически значимых отличий не получено.

Выводы:

1. Проведенные исследования показали, что факторами, предрасполагающими к развитию ГБ, являются шум и вибрация. Результаты корреляционного анализа установили наличие достоверной ($p<0,05$) взаимосвязи между АГ и шумом ($\gamma=0,42$ $p=0,0004$), общей вибрацией ($\gamma=0,57$ $p=0,002$), нагревающим микроклиматом ($\gamma=0,57$ $p=0,01$).

2. Изучение полиморфных генов РААС показало, что наиболее важным в формировании ГБ при воздействии физических факторов на рабочем месте является гомозиготный вариант СС гена AGT (Met235Thr), который приводит к повышению содержания ангиотензиногена в плазме и повы-

шает риск развития артериальной гипертонии. Выявлена ассоциация между повышением САД и наличием аллели D гена ACE (Alu Ins/Del) и аллели С гена AGTR1 (A1166C) у лиц, подвергающихся воздействию шума и вибрации на рабочем месте.

3. Полученные результаты свидетельствуют о многофакторности гипертонической болезни, значимости в формировании АГ профессиональных факторов, в первую очередь шума и вибрации, и генетических факторов: гомозиготный вариант СС гена AGT (Met235Thr), наличие аллели D гена ACE (Alu Ins/Del) и аллели С гена AGTR1 (A1166C).

4. Полученные результаты могут служить основой для разработки персонализированной схемы лечебно-профилактических мероприятий для работающих, подвергшихся воздействию физических факторов, с учетом наличия полиморфных вариантов генов РААС, ассоциированных с высоким сердечно-сосудистым риском.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global summary of Hypertension. VOZ 2013; 40.
2. Атаманчук А.А., Любченко П.Н., Широкова Е.Б. Факторы риска гипертонической болезни у пациентов с вибрационной болезнью в московской области. *Мед. труда и пром. экол.* 2011; 8: 21–6.
3. Любченко П.Н., Атаманчук А.А. Оценка общих и профессиональных рисков развития гипертонической болезни у рабочих машиностроительных заводов, контактирующих с вредными производственными факторами. *Альманах клинической медицины.* 2013; 27: 72–6.
4. Harrap S., Scurrah K., Lamantia A. et al. Epistatic and sex-dependent association analyses of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in families. *J. Hypertens.* 2016; 34 (1): e68-e69.
5. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M., Troughton R.W., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Pilbrow A.P., Skelton L., Yandle T.G., Richards A.M., Cameron V.A.. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension.* 2013; 27(4): 237–44. DOI: 10.1038/jhh.2012.24.
6. Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед-биол. науки.* 2016; 4: 30–9. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30.
7. Markovic D., Tang X., Guruju M., Levenstien M.A., Hoh J., Kumar A., Ott J. Association of Angiotensinogen Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in African-Americans and Caucasians. *Hum. Hered.* 2005; 60 (2): 89–96.
8. Гончарова Л.Н., Снеговской В.А., Кузовенкова О.Н. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у лиц с эссенциальной артериальной гипертензией. *Казанский медицинский журнал.* 2009; 90 (4): 564–6.
9. Suehiro T., Morita T., Inoue M. et al. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion. *Hum. Genet.* 2004; 115: 91–6. PMID: 15164285.
10. Rigat B., Hubert Ch., Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–6.
11. Kobashi, G., Hata, A., Ohta, K., Yamada, H., et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant

of angiotensinogen gene. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 182–6. PMID: 15042429.

12. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2018; 25(8): 1617–21.

13. Моссэ И.Б., Кильчевский А.В., Кундас Л.А., Гончар А.Л., Минин С.А., Жур К.В. Некоторые аспекты ассоциации генов с высокими спортивными достижениями. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017; 21(3): 296–303. DOI: 10.18699/VJ17.247.

14. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O. et. al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35: 881–900.

15. Frossard, P. M., Hill, S. H., Elshahat, Y. I., et. al. of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population. *Clin. Genet.* 1998; 54: 285–293. PMID: 9831339.

16. Horne J, O'Connor C., Madill J. et al. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: a systematic meta-analysis. *Blood Press.* 2016; 22: 1–2.

17. Valencia D.M., Naranjo C.A., Parra M.V. et al. Association and interaction of AGT, AGTR1, ACE, ADRB2, DRD1, ADD1, ADD2, ATP2B1, TBXA2R and PTGS2 genes on the risk of hypertension in Antioquian population. *Biomedica.* 2013; 33 (4): 598–614.

18. Kobashi, G., Hata, A., Ohta, K., Yamada, H., et. al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 182–6. PMID: 15042429.

19. Sethupathy, P., Borel, C., Gagnebin, M., Grant, G.R., et. al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81: 405–13. PMID: 17668390.

20. Bayramoglu A., Kurt H., Gunes H.V. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C is Associated with the Risk of Hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015: 19 (1): 71–4.

REFERENCES

1. Global summary of Hypertension. *VOZ* 2013; 40.
2. Atamanchuk A. A., Lyubchenko P. N., Shirokova E. B. risk Factors for hypertension in patients with vibration disease in the Moscow region. *Med. truda i prom. ekol.* 2011; 8: 21–6 (in Russian).
3. Lyubchenko P.N., Atamanchuk A. A. Assessment of General and occupational risks of hypertension in workers of machine-building plants in contact with harmful production factors. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2013; 27: 72–6 (in Russian).
4. Harrap S., Scurrah K., Lamantia A. et al. Epistatic and sex-dependent association analyses of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in families. *J. Hypertens.* 2016; 34 (1): e68–e69.
5. Ellis K.L., Palmer B.R., Frampton C.M., Troughton R.W., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Pilbrow A.P., Skelton L., Yandle T.G., Richards A.M., Cameron V.A.. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension.* 2013; 27(4): 237–44. DOI: 10.1038/jhh.2012.24.
6. Levitsky S.N., Pervukhina O.A., Baibakova N.A. The role of gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in the formation of cardiovascular pathology. *Vestn. Sev. (Arktich.) feder.*

un-ta. Ser.: Med.-biol. nauki. 2016; 4: 30–9. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30 (in Russian)

7. Markovic D., Tang X., Guruju M., Levenstien M.A., Hoh J., Kumar A., Ott J. Association of Angiotensinogen Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in African-Americans and Caucasians. *Hum. Hered.* 2005; 60 (2): 89–96.

8. Goncharova L.N., Snegovskaya V.A., Kuzovenkova O.N. Insertion-deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in patients with essential hypertension. *Kazanskij meditsinskij zhurnal.* 2009; 90 (4): 564–6 (in Russian).

9. Suehiro T., Morita T., Inoue M. et. al. Increased amount of the angiotensin-converting enzyme (ACE) mRNA originating from the ACE allele with deletion. *Hum. Genet.* 2004; 115: 91–6. PMID: 15164285.

10. Rigat B., Hubert Ch., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1343–6.

11. Kobashi, G., Hata, A., Ohta, K., Yamada, H., et. al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 182–6. PMID: 15042429.

12. Al-Mutawa J. Interaction with angiotensin-converting enzyme-encoding gene in female infertility: Insertion and deletion polymorphism studies. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 2018; 25(8): 1617–21.

13. Mosse I. B., Kilchevsky A. V., Kundas L. A., Gonchar A. L. Minin S. L., Zhur K. V. Some aspects of gene Association with high achievement in sport. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selektsii.* 2017; 21(3): 296–303. DOI: 10.18699/VJ17.247.

14. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O. et. al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35: 881–900.

15. Frossard P. M., Hill S. H., Elshahat Y. I. et. al. of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population. *Clin. Genet.* 1998; 54: 285–293. PMID: 9831339.

16. Horne J, O'Connor C., Madill J. et al. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: a systematic meta-analysis. *Blood Press.* 2016; 22: 1–2.

17. Valencia D.M., Naranjo C.A., Parra M.V. et al. Association and interaction of AGT, AGTR1, ACE, ADRB2, DRD1, ADD1, ADD2, ATP2B1, TBXA2R and PTGS2 genes on the risk of hypertension in Antioquian population. *Biomedica.* 2013; 33 (4): 598–614.

18. Kobashi, G., Hata, A., Ohta, K., Yamada, H., et. al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 182–6. PMID: 15042429.

19. Sethupathy, P., Borel, C., Gagnebin, M., Grant, G.R., et. al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81: 405–13. PMID: 17668390.

20. Bayramoglu A., Kurt H., Gunes H.V. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C is Associated with the Risk of Hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015: 19 (1): 71–4.

Дата поступления / Received: 12.04.2019

Дата принятия к печати / Accepted: 29.11.2019

Дата публикации / Published: 16.12.2019