УДК: 61.616

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Юсупова Х.Ф.[1], Абдуллаева Г.Ж.[1], Атоева М.И.[1], Хамидуллаева Г.А.[1], Абдуллаев А.А.[2], Закирова Д.В.[2]

ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДА ЭССЕНЦИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА КОГНИТИВ БУЗИЛИШЛАРНИНГ КЛИНИК-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Юсупова Х.Ф.[1], Абдуллаева Г.Ж.[1], Атоева М.И.[1], Хамидуллаева Г.А.[1], Абдуллаев А.А.[2], Закирова Д.В.[2]

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION IN THE UZBEK POPULATION

Yusupova H.F.[1], Abdullaeva G.Zh.[1], Atoeva M.I.[1], Khamidullaeva G.A.[1], Abdullaev A.A.[2], Zakirova D.V.[2]

[1]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, [2]Центр передовых технологий

Maqsad: *sirkadiyalik qon bosimi profili parametrlari va arterial qattiqlik parametrlarining kognitiv funktsiyaga ta'sirini, shuningdek, MAPT genining rs2471738 va rs242557 polimorfizmlarini arterial gipertenziya bilan og'rigan bemorlarda kognitiv funktsiyaga ta'sirini o'rganish.* ***Material va usullar:*** *tadqiqotga I-III bosqichdagi asosiy gipertenziya (ESC/ESH 2018) bilan og'rigan, 30-75 yoshdagi har ikki jinsdagi 111 bemor kiritilgan. Barcha bemorlarga davolashdan oldingi bosqichda va 12 oylik terapiya davomida 24 soatlik qon bosimi profilini o'rganish uchun Korotkov usuli yordamida klinik qon bosimi o'lchandi va 24 soatlik qon bosimi monitoringi (ABPM) o'tkazildi. Arterial qattiqlik applanatsiya tonometriyasi yordamida baholandi. Kognitiv funktsiyalar neyropsixologik testlar (Monreal MOCA shkalasi, Mini-Cog testi va HADS xavotir va depressiya reyting shkalasi) yordamida baholandi.* ***Natijalar:*** *rs2471738 va rs242557 MAPT gen polimorfizmlarining kognitiv funktsiyalarga ta'siri bo'lmagan holda, arterial gipertenziya bilan og'rigan bemorlarda kognitiv buzilishlarning rivojlanishiga 24 soatlik qon bosimi profilining buzilishi va aniq qon tomirlarining qayta tuzilishining sezilarli hissasi ko'rsatildi. Shunga qaramay, rs242557 MAPT gen polimorfizmining G allelining o'zbek populyatsiyasida essential gipertenziya rivojlanish xavfiga qo'shgan hissasi qayd etildi.* ***Xulosa:*** *olingan natijalar o'rganilgan bemorlarning kichik namunasi bilan cheklangan. Qo'shimcha ma'lumotlar to'planib borishi bilan o'rganilgan polimorfizmlar va essential gipertenziya bilan og'rigan bemorlarda kognitiv buzilishlar rivojlanish xavfi o'rtasidagi bog'liqlik aniqlanishi mumkin.*

Kalit so'zlar: *arterial gipertenziya, sirkadian qon bosimi profili, arterial qattiqlik, qon bosimi o'zgaruvchanligi, kognitiv buzilish, genetik markerlar.*

Objective: *To study the influence of circadian blood pressure profile parameters and arterial stiffness parameters on cognitive function, as well as the rs2471738 and rs242557 polymorphisms of the MAPT gene on cognitive function in patients with arterial hypertension.* ***Material and methods:*** *The study included 111 patients of both sexes, aged 30-75 years, with stage I-III essential hypertension (ESC/ESH 2018). All patients underwent office blood pressure measurement using the Korotkov method at the pre-treatment stage and during 12 months of therapy to study the 24-hour blood pressure profile, and 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) was performed. Arterial stiffness was assessed using applanation tonometry. Cognitive functions were assessed using neuropsychological tests (the Montreal MOCA scale, the Mini-Cog test, and the HADS anxiety and depression rating scale).* ***Results:*** *A significant contribution of 24-hour blood pressure profile disturbances and pronounced vascular remodeling to the development of cognitive impairment in patients with arterial hypertension was demonstrated, in the absence of an effect of rs2471738 and rs242557 MAPT gene polymorphisms on cognitive functions. Nevertheless, a contribution of the G allele of the rs242557 MAPT gene polymorphism to the risk of developing essential hypertension in the Uzbek population was noted.* ***Conclusions:*** *The obtained results are limited by the small sample of patients studied. It is possible that, as further data accumulates, an association between the studied polymorphisms and the risk of developing cognitive impairment in patients with essential hypertension will be discovered.*

Key words: *arterial hypertension, circadian blood pressure profile, arterial stiffness, blood pressure variability, cognitive impairment, genetic markers.*

Артериальная гипертензия (АГ) – один из основных факторов, обусловливающих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти. По данным ESH/ESC за 2018 г., распространенность АГ в общей популяции находится в диапазоне 30-45%. Этот показатель намного больше у лиц старшего возраста. На сегодняшний день ситуация в мире такова: АГ страдают 15-40% взрослого населения, среди лиц старше 65 лет АГ выявляется у 30-50%. 76% больных, страдающих АГ, подвержены вероятности умереть в течение 10 лет [9]. Доказано существование взаимосвязи между повышенным артериальным давлением (АД) и риском развития патологии центральной нервной системы, в первую очередь – инсульта и когнитивных нарушений [24]. Церебральные осложнения АГ возникают наиболее рано, доминируют и вносят наибольший вклад в структуру смертности, связанной с АГ.

Среди сосудистых факторов риска хроническая АГ является главным виновником развития когнитивных нарушений [8]. Повышенное АД повреждает эндотелий и повышает риск инсульта, а также учувствует в многогранном патогенезе развития деменции [6,13]. Тем не менее, результаты исследований свидетельствуют о том, что независимо от повышенного АД вариабельность АД выступает как другой очень важный сосудистый фактор риска [3,6]. К настоящему времени имеются доказательства того, что вариабельность САД и вариабельность ДАД воздействуют на разные домены когнитивных функций. В частности, T.L. Zhou и соавт. [30] обнаружили, что у лиц в возрасте 40-75 лет повышенная вариабельность САД ассоциирована со сниженной функцией памяти, тогда как повышенная вариабельность ДАД коррелирует со скоростью обработки информации и исполнительными навыками.

Недавние исследования обнаружили независимую связь между артериальной жесткостью и когнитивными нарушениями [21]. В обзоре исследований, опубликованном в 2012 г., отмечается существование значительной связи между повышенной артериальной жесткостью и когнитивными нарушениями, с помощью многомерного анализа учитывающего возраст, уровень образования и другие факторы, влияющие на когнитивные функции. Более того, артериальная жесткость связана с последующим прогрессированием когнитивного дефицита, вследствие чего повышенная скорость пульсовой волны (СПВ) – это важный предиктор снижения когнитивных функций [19].

Однако имеются и другие данные. В частности, группа исследователей установила, что СПВ не имеет ассоциаций с когнитивной функцией у лиц с нормальным когнитивным статусом в пожилом возрасте [10,23], но повышенная СПВ была связана с нарушением общей когнитивной функции и памятью только у мужчин [23].

Современная медицина обладает новыми уникальными возможностями изучения мозга на молекулярно-генетическом уровне. При этом многие технологии остаются чрезвычайно сложными и дорогостоящими, а корректная интерпретация получаемых результатов и определение их практической значимости в рамках существующих клинических алгоритмов требуют воспроизведения данных на независимых выборках, в том числе различных популяциях мира. В связи с чем мы провели первое пилотное исследование по изучению молекулярно-генетических особенностей когнитивных нарушений у больных ЭГ узбекской популяции.

Следует отметить, что у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) чаще всего могут развиться сосудистые когнитивные нарушения вплоть до сосудистой деменции (СД). Различные протеомные и генетические маркеры способны наиболее точно предсказать, у кого разовьётся деменция, например, болезнь Альцгеймера (БА) в будущем [25]. Два мета анализа оценивали ассоциации полиморфизма одиночных нуклеотидов с СКН и СД. В одном исследовании был обнаружен повышенный риск развития СКН из-за полиморфизма APOEε4 (аполипопротеин Е) и MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза) [5]. Другой мета-анализ, включавший 69 исследований с участием 4462 пациентов и 11583 контрольных лиц, обнаружил ассоциацию мутаций в генах APOEε2/ε3/ε4, MTHFR C677T, PON1, L55M, TGF-β1 (трансформирующий фактор роста β1) + 29 C/T и TNF-α (фактор некроза опухоли –α)- 850 C/T с СД [29]. В целом полиморфизмы APOE и MTHFR являются наиболее часто обнаруживаемыми полиморфизмами одиночных нуклеотидов, ассоциированными с СКН [7].

Исторически так сложилось, что морфологическим субстратом деменции при БА в литературе ранее был описан бета-амилоидный пептид (Аβ). Однако, оказалось, что одного накопления Аβ недостаточно для формирования развития патологии при БА, необходимо также накопление отложений Tau-белка, играющего важную и, возможно, решающую роль в механизмах развития последующих стадий патологии.

Цель исследования

Изучение влияния параметров суточного профиля артериального давления и параметров артериальной жесткости на когнитивные функции, а также rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT на когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией.

Материал и методы

В исследование были включены больные обоего пола с АГ I-III степени (ESC/ESH 2018) в возрасте 30-75 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, аритмии сердца, сахарный диабет). Всем больным на этапе до лечения измеряли офисное АД по методу Короткова, с целью изучения суточного профиля АД (СПАД) проводили суточное мониторирование АД (СМАД) (Регистратор BR-102 plus, Schiller, Switzerland).

Контрольную группу составили 67 здоровых лиц узбекской популяции, у которых была исключена сердечно-сосудистая патология. Группа здоровых лиц была сопоставима по возрасту с группой больных с ЭГ.

Состояние артериальной жесткости оценивали методом аппланационной тонометрии с использованием аппарата SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия).

Когнитивные функции оценивались с помощью нейро-психологических тестов: тест Мини-Ког (рисование часов, воспроизведение слов), монреальская шкала оценки когнитивных функций (MOCA), вопросник по самооценке памяти, внимания, мышления, способность справляться со своими делами, способность принимать решение. Для оценки уровня тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Для проведения генотипирования образцов крови на полиморфизмы rs2471738 (T альтернативный аллель) и rs242557 (A альтернативный аллель) гена MAPT выделение геномной ДНК проводили из цельной крови с помощью набора АртДНК MiniSpin (ООО АртБиоТех, Беларусь) по стандартному протоколу фирмы-производителя. Количество и качество выделенной ДНК оценивали с помощью гель-электрофореза и спектрофотометра NanoDrop (Thermo Scientific, США). Для проведения ПЦР использовали амплификатор QuantStudio 5 Applied Biosystems. Реакцию проводили в объеме 10 мкл с использованием набора TaqMan® Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific, США) по стандартному протоколу фирмы-производителя. Реакционная смесь включала в себя 10 нг геномной ДНК, 5 мкл TaqMan Genotyping Master Mix, 0,5 мкл TaqMan Genotyping Assays. Результаты генотипирования образцов анализировались с помощью программы «Design & Analysis 2.6.0 2021» Thermo Fisher Scientific и вводились для первичной обработки в Microsoft Excel-2019.

Статистические методы исследования проводились с использованием программ пакета Microsoft Office Excel 2010 и Statistics 10.0 для Windows. Для

оценки корреляционной связи количественных признаков применялись методы линейной регрессии и корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена). Различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при p<0,05. Оценка наследственных рисков проводилась по моделям наследования с помощью онлайн-программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль»», созданной государственным научным центром Российской Федерации ГосНИИ генетика на сайте http://gen-expert.ru/calculator_or.php.

Результаты исследования

В исследование были включены 111 больных мужчин и женщин с I-III степенью АГ по классификации (ЕОГ/ЕОК, 2018), находящихся на амбулаторном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии. Женщин было 68 (61,3%), мужчин – 43 (38,7%). Клиническая характеристика больных АГ представлена в таблице 1. В целом по группе до начала терапии систолическое АД (САД) составило 159,6±16,2 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – 97,3±8,35 мм рт. ст. Средний возраст больных – 54,6±10,8 года, средняя длительность АГ – 8,8±5,52 года. У 57 (51,35%) пациентов выявлено ожирение I-II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥30 кг/м^2), у 44 (39,6%) была избыточная масса тела, у 10 (9%) – нормальная масса тела. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ЕОГ/ЕОК 2018 года зарегистрирована у 81% больных. У 69,3% диагностирована дислипидемия, у 64,3% – утолщение КИМ, у 56,7% больных – повышенная артериальная жесткость. Таким образом, все больные имели высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с АГ

Показатель	Больные с АГ, n=111
Ср. возраст, лет	54,6±10,8
Длительность АГ, лет	8,8±5,52
САД, мм рт. ст.	159,6±16,2
ДАД, мм рт. ст.	97,3±8,35
АД ср, мм рт. ст.	117,9±9,84
ИМТ, кг/м^2	30,08±4,8
ИМТ >30, кг/м^2, %	57 (51,35)
ИМТ >25<30 кг/м^2, %	44(38,7)
ГЛЖ, %	90 (81,0)
РЕ/РА <	78 (70,0)
СПВ >10 м/с, %	63 (56,7)
КИМ ≥0,9 мм, %	67 (60,3)
Дислипидемия, %	77 (69,3)

Корреляционный анализ между параметрами СПАД и психологического тестирования выявил отрицательную корреляционную связь среднедневного САД с общим баллом по шкале МОСА (R=-0,33, p=0,015) (табл. 2). При этом прослеживалась отрицательная корреляция вариабельности САД дневного с общим баллом по шкале МОСА (R=-0,40, p=0,000), а также с вариабельностью ДАД в дневное время (R=-0,35, p=0,000), что указывает на выраженность когнитивных нарушений у лиц с высокой варибельностью САД и ДАД в дневное время.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа между параметрами СПАД и тестом МОСА

Показатель	Spearman - R	p-value
Ср. сут. САД и МОСА	-0,33	0,015
Вар.САД дневного и МОСА	-0,40	0,000
Вар.ДАД дневного и МОСА	-0,35	0,000

Также был проведен корреляционный анализ между параметрами центральной гемодинамики и артериальной жесткости, который выявил отрицательную корреляцию показателя скорости пульсовой волны (СПВ) с выраженностью когнитивных нарушений, в частности с общим баллом по тесту Мини-Ког (R=-0,24, p=0,01), а также центрального пульсового давления (цПД) с общим баллом по тесту Мини-Ког (R=-0,27, p=0,007) (табл. 3).

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа между параметрами центральной гемодинамики и артериальной жесткости с тестом Мини-Ког

Показатель	Spearman - R	p-value
СПВ и Мини-ког	-0,24	0,01
цПД и Мини-ког	-0,27	0,007

Влияние rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT на когнитивные функции у больных с ЭС. С целью изучения взаимосвязи rs2471738 полиморфизма гена MAPT при КН прогенотипированы 115 больных с ЭГ, из них 74 – с КН (случаи) и 41 – без КН (контроли). Среди больных с ЭГ и КН выявлено следующее распределение генотипов rs2471738 полиморфизма гена MAPT: CC генотип

– определен у 41 (55,4%) больных, СТ генотип – у 28 (37,8%), ТТ генотип –5 (6,8%), χ^2=40,41, p=0,000. Распределение аллелей продемонстрировало значительное накопление С аллеля: С аллель – у 74,3%, Т аллель – у 25,7%, χ^2=68,12, p=0,000. Среди больных с ЭГ без КН также преобладал С аллель: соответственно у 69,5 и 30,5%, χ^2=23,44, p=0,000. При этом соотношение СС:СТ:ТТ генотипов было следующим: 48,8%:1,5%:9,7%, χ^2=15,8, p=0,000.

Результаты исследования показывают достоверно большее преобладание СС генотипа и С аллеля rs2471738 полиморфизма гена MAPT среди больных как с ЭГ и КН, так и без КН (рис. 1). Наблюдаемые частоты генотипов и аллелей у больных с ЭГ и КН и у контролей соответствовали ожидаемым согласно равновесию Харди – Вайнберга.

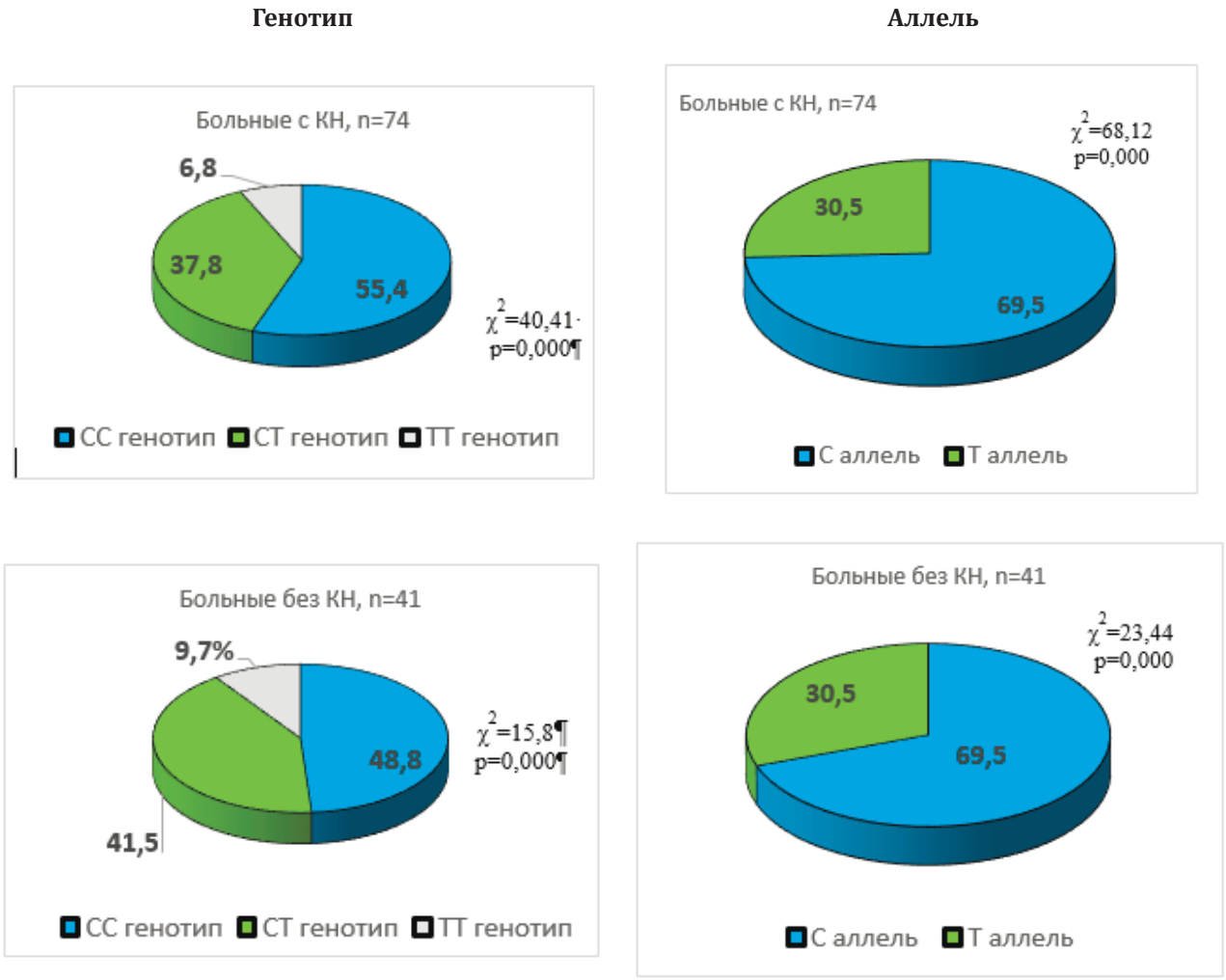


Рис. 1. Распределение частот генотипов и аллелей rs2471738 полиморфизма гена MAPT у больных с ЭГ и КН и без КН узбекской популяции, %.

На основании генетических моделей наследования не выявлено ассоциации rs2471738 полиморфизма гена MAPT с когнитивными нарушениями у больных с ЭГ (табл. 4).

Таблица 4

Оценка риска когнитивных нарушений у больных с ЭГ с учетом rs2471738 полиморфизма гена MAPT узбекской популяции

Модель наследования	Аллель, генотип	Больные с ЭГ		χ2	p	OR	
		и КН, n=74	без КН, n=41			знач.	95%CI
Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df=2)	СС генотип	0.554	0.488	0.61	0.74	1.30	0.61-2.80
	СТ генотип	0.378	0.415			0.86	0.39-1.87
	ТТ генотип	0.068	0.098			0.67	0.17-2.65
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	С аллель	0.743	0.695	0.61	0.43	1.27	0.70-2.31
	Т аллель	0.257	0.305			0.79	0.43-1.43

Аддитивная модель наследования (тест Кохрана Армитаджа для линейных трендов, xi=(0,1,2), df=1)	CC генотип	0.554	0.488	0.60	0.44	1.30	0.61-2.80
	CT генотип	0.378	0.415			0.86	0.39-1.87
	TT генотип	0.068	0.098			0.67	0.17-2.65
Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	CC+CT генотип	0.932	0.902	0.33	0.57	1.49	0.38-5.90
	TT генотип	0.068	0.098			0.67	0.17-2.65
Рецессивная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	CC генотип	0.554	0.488	0.46	0.5	1.30	0.61-2.80
	CT+TT генотип	0.446	0.512			0.77	0.36-1.65

Аналогичный анализ был проведен по изучению влияния rs242557 полиморфизма гена MAPT на когнитивные функции у больных с ЭГ, для чего были прогенотипированы 113 больных с ЭГ, из них 73 – с КН (случаи) и 40 – без КН (контроли). Среди больных с ЭГ и КН выявлено следующее распределение генотипов rs242557 полиморфизма гена MAPT: GG генотип – определен у 26 (35,6%), GA генотип – у 36 (49,3%), AA генотип – у 11(15,1%), χ^2=19,5, p=0,000. Аллельное распределение показало преобладание носительства G аллеля: G аллель – у 60,3%, A аллель – у 39,7%, χ^2=11,5, p=0,000. Среди больных с ЭГ без КН также преобладал G аллель: соответственно у 61,3 и 38,8%, χ^2=7,22, p=0,001. При этом соотношение GG:GA:AA генотипов было следующим: 35,0%:52,5%:12,5%, χ^2=14,47, p=0,000.

Результаты исследования продемонстрировали значительное накопление GA генотипа и G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT среди больных как с ЭГ и КН, так и с ЭГ без КН (рис. 2). Наблюдаемые частоты генотипов и аллелей у больных с ЭГ и КН и у контролей соответствовали ожидаемым согласно равновесию Харди – Вайнберга.

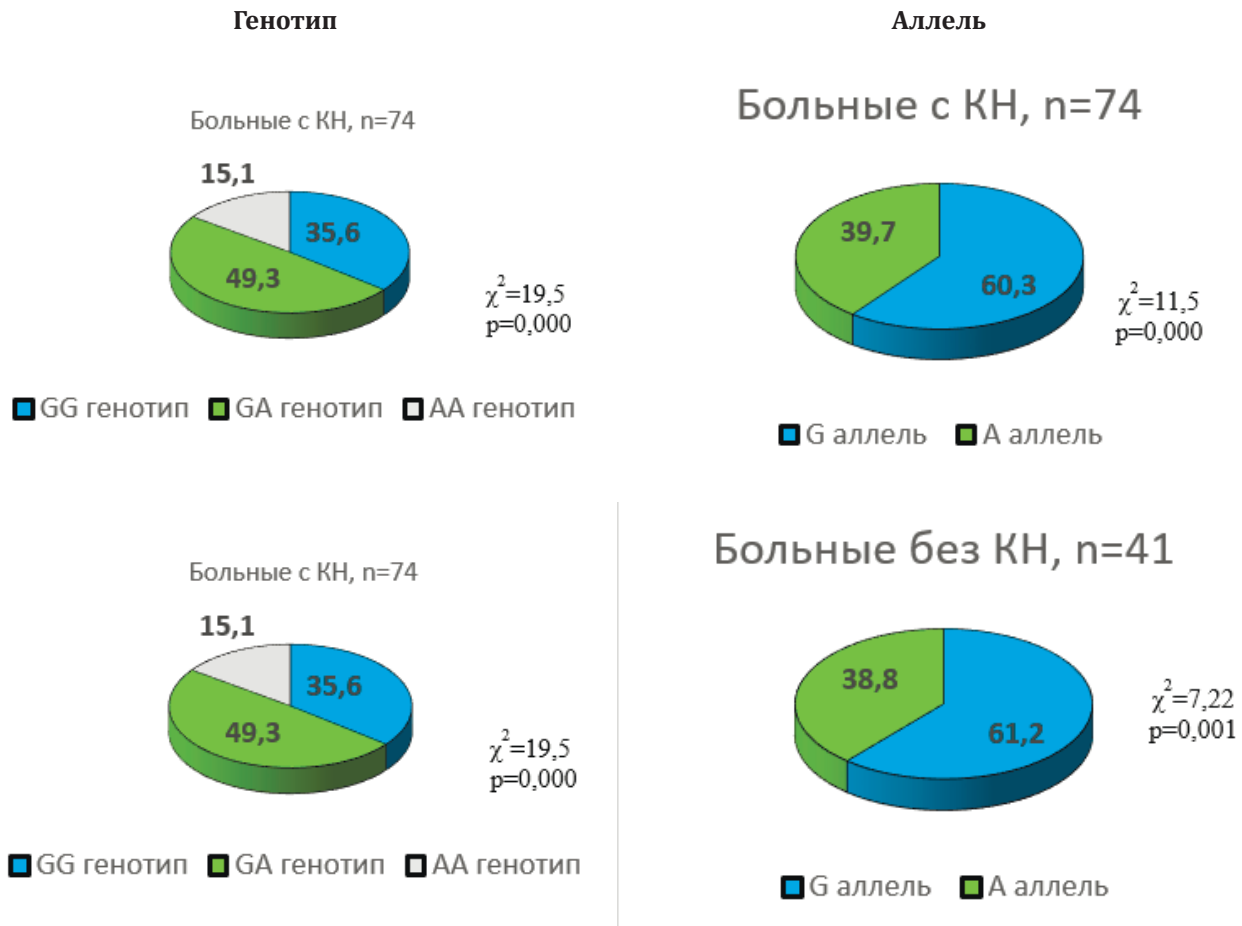


Рис. 2. Распределение генотипов и аллелей rs242557 полиморфизма гена MAPT у больных ЭГ с КН и без КН узбекской популяции.

На основании генетических моделей наследования не выявлено ассоциации rs242557 полиморфизма гена MAPT с когнитивными нарушениями у больных ЭГ (табл. 5).

Таблица 5

Оценка риска когнитивных нарушений у больных с ЭГ с учетом rs242557 полиморфизма гена MAPT

Модель наследования	Аллель, генотип	Больные с ЭГ		χ2	p	OR	
		и КН, n=73	без КН, n=40			знач.	95%CI
Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df=2)	GG генотип	0.356	0.50	0.18	0.92	1.03	0.46-2.30
	GA генотип	0.493	0.525			0.88	0.41-1.90
	AA генотип	0.151	0.125			0.24	0.40-3.87
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	G аллель	0.603	0.613	0.02	0.89	0.96	0.55-1.68
	A аллель	0.397	0.388			1.04	0.60-1.8
Аддитивная модель наследования (тест Кохрана Армитаджа для линейных трендов, xi=(0,1,2), df=1)	GG генотип	0.356	0.350	0.02	0.88	1.03	0.46-2.30
	GA генотип	0.493	0.525			0.88	0.41-1.90
	AA генотип	0.151	0.125			1.24	0.40-3.87
Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	GA+AA генотип	0.644	0.650	0.00	0.95	0.97	0.43-2.18
	GG генотип	0.356	0.350			1.03	0.46-2.30
Рецессивная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	AA генотип	0.151	0.125	0.14	0.71	1.24	0.40-3.85
	GG+GA генотип	0.849	0.875			0.81	0.26-2.51

Однако, на основании генетических моделей наследования была выявлена ассоциация rs242557 полиморфизма гена MAPT с риском развития ЭГ в узбекской популяции (табл. 6). В этот анализ было включено 96 больных ЭГ и 67 здоровых лиц.

Таблица 6

Анализ ассоциации rs242557 полиморфизма гена MAPT с риском развития ЭГ в узбекской популяции

Модель наследования	Аллель, генотип	Больные с ЭГ, n=96	Здоровые лица, n=67	χ2	p	OR	
						знач.	95%CI
Общая модель наследования (тест хи-квадрат, df=2)	GG генотип	0.406	0.269	4.59	0.1	1.86	0.95-3.66
	GA генотип	0.469	0.507			0.86	0.46-1.60
	AA генотип	0.125	0.224			0.50	0.22-1.14
Мультипликативная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	G аллель	0.641	0.522	4.57	0.03	1.63	1.04-2.55
	A аллель	0.359	0.478			0.61	0.39-0.96
Аддитивная модель наследования (тест Кохрана Армитаджа для линейных трендов, xi=(0,1,2), df=1)	GG генотип	0.406	0.269	4.58	0.03	1.86	0.95-3.66
	GA генотип	0.469	0.507			0.86	0.46-1.60
	AA генотип	0.125	0.224			0.50	0.22-1.14
Доминантная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	GG генотип	0.875	0.776	2.79	0.09	2.02	0.88-4.65
	GA+AA генотип	0.125	0.224			0.50	0.22-1.14
Рецессивная модель наследования (тест хи-квадрат, df=1)	AA генотип	0.406	0.269	3.29	0.07	1.86	0.95-3.66
	GG+GA генотип	0.594	0.731			0.54	0.27-1.06

Обсуждение

К настоящему времени неоднократно подтверждено, что показатели суточного профиля АД более тесно коррелируют с поражением органов-мишеней, чем клиническое АД, измеренное традиционным методом. Кроме того, можно получить дополнительную информацию по таким показателям, как повышенная вариабельность и нарушенный суточный ритм АД, повышенная скорость утреннего подъема АД [1,14,27]. В частности, пациенты с АГ «нон-дипперы», т.е. с недостаточным снижением АД в ночное время и повышенной вариабельностью АД в утренние и предутренние часы, входят в группу высокого риска в отношении развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений, а также гипертрофии левого желудочка [17]. Важно заметить, что вариабельность АД является независимым предиктором развития деменции и ее подтипов. В частности, Jung Eun Yoo и соавт. [12] отметили зависимость между более высокой вариабельностью АД и заболеваемостью деменцией. В проведенном нами исследовании показана отрицательная корреляционная связь средне-дневного САД, вариа-

бельности САД и ДАД в дневное время с общим баллом по шкале МОСА, что согласуется с литературными данными.

Как известно, цПД и СПВ являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт [2,15,26,28], и считаются маркерами доклинических сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Как высокое, так и низкое ПД предсказывают возникновение болезни Альцгеймера [18]. Кроме того, более высокое ПД было связано с более низкими уровнями когнитивных функций среди людей без деменции [20]. В перекрестных исследованиях было обнаружено, что СПВ выше у пациентов с сосудистой деменцией, болезнью Альцгеймера или легкими когнитивными нарушениями, чем у людей с нормальными когнитивными функциями [11]. Более высокая СПВ также была связана с более низкими уровнями когнитивных функций, при скрининге с помощью теста MMSE [16,22]. Результаты наших исследований сопоставимы с данными литературы. В частности, была найдена отрицательная корреляционная связь показателя СПВ и цПД с общим баллом по тесту Мини-Ког.

Проведенный нами молекулярно-генетический анализ по изучению влияния rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT на когнитивные функции не выявил достоверно значимой ассоциации изученных полиморфизмов с риском развития когнитивных нарушений у больных с ЭГ в узбекской популяции. Полученные нами результаты указывают на достоверно большее накопление CC генотипа и C аллеля rs2471738 полиморфизма гена MAPT как среди больных с ЭГ с когнитивными нарушениями, так и среди больных с ЭГ без когнитивных нарушений. Также было продемонстрировано достоверно большее накопление GA генотипа и G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT как среди больных с ЭГ с когнитивными нарушениями, так и среди больных с ЭГ без КН.

Необходимо отметить, что представленные результаты ограничены малочисленностью изучаемой выборки пациентов. Возможно, при накоплении фактического материала будет найдена ассоциация изучаемых полиморфизмов с риском развития когнитивных нарушений у больных с ЭГ.

Нами также был проведен молекулярно-генетический анализ распределения генотипов и аллелей rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT среди больных с ЭГ и здоровых лиц в узбекской популяции, показавший достоверно большее накопление CC генотипа и C аллеля rs2471738 полиморфизма гена MAPT как среди больных с ЭГ, так и среди здоровых лиц. Было продемонстрировано достоверно большее накопление G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT среди больных ЭГ узбекской популяции. На основании генетических моделей наследования выявлена ассоциация G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT с риском развития ЭГ в узбекской популяции.

Заключение

Проведенный молекулярно-генетический анализ влияния rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT на когнитивные функции не выявил достоверно значимой ассоциации изученных полиморфизмов с риском развития когнитивных нарушений у больных с ЭГ в узбекской популяции.

Полученные результаты указывают на достоверно большее накопление CC генотипа и C аллеля rs2471738 полиморфизма гена MAPT среди больных с ЭГ как с когнитивными нарушениями, так и без них. Также было продемонстрировано достоверно большее накопление GA генотипа и G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT как среди больных с ЭГ с когнитивными нарушениями, так и среди больных с ЭГ без когнитивных нарушений. На основании генетических моделей наследования выявлена ассоциация G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT с риском развития ЭГ в узбекской популяции.

Необходимо отметить, что представленные результаты ограничены малочисленностью изучаемой выборки пациентов. Возможно, при накоплении фактического материала будет найдена ассоциация изучаемых полиморфизмов с риском развития когнитивных нарушений у больных с ЭГ.

Литература

1. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. проф. В.С. Моисеева. М Servier 1999: 234.
2. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF et al. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients > or = 65 years of age. Amer J Cardiol.2006;98:1387-392.
3. Chenniappan M. Blood pressure variability: assessment, prognosticsignificance and management. J Assoc Physicians India. 2015;63(5):47-53.
4. de Simone G, Roman MJ, Alderman MH et al. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease? Hypertension.2005:45;575-9.
5. Dwyer R, Skrobot OA, Dwyer J et al. UsingAlzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular-cognitive impairment. J Alzheimers Dis.2013;34:145-54. doi:10.3233/JAD-121069.
6. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G et al. Blood pressureand risk of vascular dementia: evidence from a primary care registryand a cohort study of transient ischemic attack and stroke. Stroke.2016;47(6):1429-35.
7. Godin O, Tzourio C, Maillard P et al. Apolipoprotein E genotype is related to progressionof white matter lesion load. Stroke.2009;40:3186-90. doi:10.1161/STROKEAHA.109.555839
8. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitiveimpairment and dementia: a statement for healthcare professionalsfrom the American Heart Association/American Stroke Association.Stroke; 2011;42:2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
9. Guidelines for the management of arterial hypertension. 2018 ESC/ESH. Europ Heart J.2019;40(5): 475. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy686.
10. Gustavsson AM, Stomrud E, Abul-Kasim K et al. Cerebral microbleeds and whitematter hyperintensities in cognitively healthy elderly: a cross-sectional cohort studyevaluating the effect of arterial stiffness. Cerebrovasc. Dis. Extra.2015;5(2):41-51.
11. Hanon O, Haulon S, Lenoir H et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. Stroke.2005;36:2193-7.
12. Jung Eun Yoo, Dong Wook Shin, Kyungdo Han et al. Hypertension.2020;75:982-90.
13. Kehoe PG. The coming of age of the angiotensin hypothesis inalzheimer's disease: progress toward disease prevention

and treatment? J Alzheimers Dis.2018;62(3):1443-66.
14. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Amer J Hypertens.1989;2:50-54.
15. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. Circulation.2006;113:657-63.
16. Nagai K, Akishita M, Machida A et al. Correlation between pulse wave velocity and cognitive function in nonvascular dementia. JAGS.2004;52:1037-8.
17. Ohkubo T. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population- based observation in Ohasama, Japan. J Hypertens.1998;16(7):971-5.
18. Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer's disease in persons aged 75 years and older. A community-based, longitudinal study. Stroke.2003;34:594-9.
19. Rabkin SW, Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. J Alzheimers Dis.2012;32 (3):541-9.
20. Robbins MA, Elias MF, Elias PK, Budge MM. Blood pressure and cognitive function in an African-American and a Caucasian-American sample: the Maine-Syracuse Study. Psychosom Med.2005;67:707-14.
21. Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: tsunami effect in the brain. Pulse.2016;3(3-4):182-9.
22. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. J Hypertens.2005;23:1211-6.
23. Singer J, Trollor JN, Crawford J et al. The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney Memory and Ageing Study. PLoS One.2013;8(4):e61855.
24. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet.1996;347(9009):1130.
25. Sperling RA, Aisen PS, Beckett A et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendationsfrom the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines forAlzheimer's disease. Alzheimer's Dement. J Alzheimer's Assoc.2011;7:280-92. [CrossRef] [PubMed]
26. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM et al. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation.2005;111:3384-90
27. Verdecchia P, Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis. Amer J Hypertens.1993;6:207-10.
28. Willum Hansen T, Staessen JA, Torp-Pederson C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as an index of arterial stiffness in the general population. Circulation.2006;113:664-70.
29. Yin YW, Li JC, Wang JZ et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. Neurosci Lett.2012;514:6-11. doi: 10.1016/j.neulet.2012.02.031.
30. Zhou TL, Kroon AA, van Sloten TT et al. Greater blood pressure variability is associated withlower cognitive performance. Hypertension.2019;73:803-11.

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Юсупова Х.Ф., Абдуллаева Г.Ж., Атоева М.И., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаев А.А., Закирова Д.В.

Цель: *изучение влияния параметров суточного профиля артериального давления и параметров артериальной жесткости на когнитивные функции, а также rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT на когнитивные функции у больных с артериальной гипертензией.* ***Материал и методы:*** *в исследование были включены 111 больных обоего пола в возрасте 30-75 лет с эссенциальной гипретензией I-III степени (ESC/ESH 2018). Всем больным на этапе до лечения и в течение 12 месяцев терапии измеряли офисное АД по методу Короткова с целью изучения суточного профиля АД, проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Состояние артериальной жесткости оценивали методом аппланационной тонометрии. Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических тестов (монреальской шкалы MOCA, теста Мини-Ког и шкалы оценки тревоги и депрессии HADS).* ***Выводы:*** *показан значимый вклад нарушений суточного профиля АД и выраженного сосудистого ремоделирования в развитие когнитивных нарушений у больных с артериальной гипертензией, при отсутствии влияния rs2471738 и rs242557 полиморфизмов гена MAPT на когнитивные функции. Тем не менее, отмечен вклад G аллеля rs242557 полиморфизма гена MAPT в риск развития эссенциальной гипертензии в узбекской популяции.* ***Выводы:*** *полученные результаты ограничены малочисленностью изучаемой выборки пациентов. Возможно, при накоплении фактического материала будет найдена ассоциация изучаемых полиморфизмов с риском развития когнитивных нарушений у больных с эссенциальной гипертензией.*

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, суточный профиль артериального давления, артериальная жесткость, вариабельность артериального давления, когнитивные нарушения, генетические маркеры.*

Сведения об авторе

Юсупова Хафиза Фуркатовна, PhD, ученый секретарь РСНПМЦ кардиологии. Тел: +998998006567, e-mail: hafiza.yusupov@gamil.com, https://orcid.org/0000-0003-2266-7431