

Барбараш О.А.¹, Мулерова Т.А.^{1,2}, Максимов В.Н.³, Чигисова А.Н.¹, Воевода М.И.³, Огарков М.Ю.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² «НГИУВ» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия

³ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Ключевые слова: гипертрофия миокарда левого желудочка, полиморфизм генов-кандидатов, этнические когорты.

Ссылка для цитирования: Барбараш О.А., Мулерова Т.А., Максимов В.Н., Чигисова А.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Гипертрофия миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии у населения Горной Шории. Роль генетического полиморфизма. Кардиология. 2018;58(9):37–46.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. установить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3 с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории. **Материалы и методы.** Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории – региона среднегорья, расположенного на юге Западной Сибири. Обследованы 788 человек, из них 468 – представители коренной национальности (шорцы), 320 – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды). Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2010). Оценка структурно-функционального состояния миокарда пациентам с АГ проведена методом эхокардиографии (201 человек среди шорцев и 158 человек среди некоренных жителей). Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), AGT (с. 803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (с. 145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs28365031), MTHFR (с. 677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Выявлено, что ГЛЖ у пациентов с АГ встречалась чаще среди шорцев (51,5%) по сравнению с некоренным населением (42,2%; $p=0,034$). Частота гомозиготного генотипа I/I гена ACE в группе шорцев с АГ и ГЛЖ оказалась выше, чем в группе некоренных представителей: 41,2% против 19,3% ($p=0,004$). Распространенность мутантного генотипа A/A гена ADRB1 была ниже в первой когорте (53,6%) по сравнению со второй (75,0%; $p=0,014$). Число носителей прогностически благоприятного генотипа 4b/4b гена NOS3 среди шорцев оказалось больше, чем среди лиц некоренного этноса: 71,9% против 52,7% ($p=0,018$), тогда как гомозиготного генотипа 4a/4a, напротив, меньше – 2,1% против 18,2% ($p=0,008$). **Заключение.** Установлены ассоциации с ГЛЖ в когорте шорцев: гена MTHFR по лог-аддитивному типу наследования, генотипа A/G гена ADRB1 среди лиц с нормальной массой тела, генотипа I/D гена ACE среди лиц мужского пола; в когорте некоренного этноса – генотипа D/D гена ACE по кодоминантному типу наследования, гена NOS3 по лог-аддитивному типу наследования.

Barbarash O.L.¹, Mulerova T.A.^{1,2}, Maksimov V.N.³, Chigisova A.N.¹, Voevoda M.I.³, Ogarkov M.Yu.^{1,2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Novokuznetsk state Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia

LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY AS A RESULT OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG MOUNTAIN SHORIA POPULATION. THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM

Keywords: left ventricular hypertrophy; candidate gene polymorphism; ethnic cohorts.

For citation: Barbarash O.L., Mulerova T.A., Maksimov V.N., Chigisova A.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Left Ventricular Myocardial Hypertrophy as a Result of Arterial Hypertension Among Mountain Shoria Population. The Role of Genetic Polymorphism. Kardiologiia. 2018;58(9):37–46.

SUMMARY

Objective: to establish associations of candidate genes ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR and NOS3 polymorphisms with left ventricular myocardial hypertrophy (LVH) in patients with arterial hypertension (AH) among the indigenous (the Shors) and non-indigenous population of Mountain Shoria. **Materials and methods.** We examined 788 people in a clinical and epidemiological

study of compactly living population in the remote areas of Mountain Shoria, located in the south of Western Siberia (468 members of indigenous ethnic group [the Shors], 320 members of non-indigenous ethnic group [90% Caucasian]). Diagnosis of AH was set in accordance with recommendations of Society of Cardiology of the Russian Federation/Medical Society of the Russian Federation on the Problem of Arterial Hypertension (RMOAG) (2010). Assessment of the structural and functional state of myocardium in patients with AH (n=201 among Shors and 158 among non-indigenous residents) was made by echocardiography. The polymorphisms of genes ACE (I/D, rs 4340), AGT (c.803T>C, rs699), AGTR1 (A1166C, rs5186), ADRB1 (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs 28365031), MTHFR (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133) and NOS3 (VNTR, 4b/4a) were tested by PCR. *Results.* Among patients with AH LVH occurred more often within the indigenous (Shor) than in non-indigenous (non-Shor) ethnic group (51.5 vs 42.2%, respectively, p=0.034). The frequency of homozygous genotype I/I of the ACE gene among AH patients with LVH in the Shor group was higher than in the non-Shor group (41.2 vs 19.3%, p=0.004). The prevalence of mutant genotype A/A of the ADRB1 gene was lower in the Shor compared to non-Shor group (53.6 vs 75.0%, p=0.014). The percentage of the carriers of prognostically favorable genotype 4b/4b of the NOS3 gene was higher in Shor than in non-Shor group (71.9 vs 52.7%, p=0.018), while the percentage of homozygous genotype 4a/4a carriers in the Shor group was lower (2.1% vs 18.2%, p=0.008). *Conclusion.* The following studied genes were found to be associated of with LVH: in the Shor cohort – the MTHFR gene (log additive model of inheritance), the A/G genotype of the ADRB1 gene (among people with normal body weight), the I/D genotype of the ACE gene (among men); in the non-indigenous cohort —D/D genotype of the ACE gene (the codominant model of inheritance), the NOS3 gene (the log additive model of inheritance).

В течение последних десятилетий пристальное внимание как отечественных, так и зарубежных кардиологов привлекает проблема развития ремоделирования сердца у лиц с артериальной гипертензией (АГ). Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) представляет собой сложный многоступенчатый и многофакторный процесс формирования нарушений структуры и функции [1–3]. В настоящее время гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) рассматривается как один из вариантов ремоделирования.

В основе развития ГЛЖ лежат в первую очередь патологические эффекты ангиотензина II, которые обусловлены стимуляцией АТ1-рецепторов. Уровни концентрации ангиотензина II коррелируют с выраженностью ГЛЖ, поскольку чем выше его концентрация, тем более активно проходят такие процессы, как вазоконстрикция, оксидативный стресс, усиленное высвобождение факторов роста, что стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, а в последующем – фиброз, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток.

ГЛЖ развивается на самых ранних этапах кардиоваскулярного континуума и является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти [4]. Даже небольшое изменение массы ЛЖ в пределах нормы может служить прогностическим признаком увеличения риска развития ССЗ. ГЛЖ значительно ухудшает прогноз у больных АГ [5], риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, возникновения аритмии и сердечной недостаточности увеличивается в 6–8 раз [6].

Природа формирования ГЛЖ носит мультифакторный характер. Большое значение придается изучению влияния генетических факторов на развитие структурно-функциональных изменений в миокарде при АГ. Считается, что в патогенезе ГЛЖ задействованы те же гуморальные и генетические факторы, что и в развитии

самой АГ. В ряде исследований выявлена связь между многочисленными полиморфными маркерами генов, кодирующими компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатико-адреналовой системы (САС), эндотелиальной системы с развитием АГ и как следствие, ГЛЖ [7–11].

Полиморфизмы генов РААС (ACE, AGT и AGTR1) играют важнейшую роль в ремоделировании миокарда при АГ. Кроме того, выявлены ассоциации полиморфизмов указанных генов с развитием ГЛЖ. Влияние САС на сердечно-сосудистую систему опосредуется через адренорецепторы. Хроно- и инотропный эффекты влияния САС на сердце реализуются через β_1 -адренорецепторы, которые наиболее распространены в миокарде. Стимуляция α_2 , β -адренорецепторов приводит к пресинаптическому торможению выделения норадреналина из симпатических окончаний, подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов некоторых органов. Обсуждается участие двух основных генов (ADRB1 и ADRA2B) в развитии АГ и ремоделировании миокарда. В патогенезе АГ и ГЛЖ важную роль играют биохимические процессы, которые представлены тремя основными метаболическими путями: белковым, углеводным и липидным. При рассмотрении белкового обмена обращает внимание полиморфизм гена фермента 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), имеющий большое значение для обмена гомоцистеина. Значительная роль в патогенезе АГ и ГЛЖ отводится дисфункции эндотелия. В частности, при АГ нарушается синтез эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота (NO). Его физиологическая роль заключается в снижении активности таких факторов развития АГ и ГЛЖ, как сократительный тонус гладких мышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, пролиферация гладких мышечных клеток, повышенная активность ангио-

тензина II, повышенная агрегация тромбоцитов, экспрессия молекул адгезии. Это позволяет исследователям предполагать наличие связи полиморфизма гена NO-синтазы 3-го типа (NOS3) с развитием АГ и ГЛЖ.

В настоящее время имеется ограниченное количество данных о связи ГЛЖ с этнической принадлежностью у пациентов с АГ, что указывает на необходимость учета популяционных особенностей при изучении роли полиморфизмов генов в развитии мультифакторной болезни и ее осложнений. Именно поэтому на когортах малочисленных коренных народов с их характерным укладом жизни перспективно изучать роль генетической регуляции ССЗ. Установление четких генетических критериев структурно-функциональных изменений сердца, позволяющих как можно раньше выявлять ГЛЖ, даст возможность проводить динамическое наблюдение за процессом ремоделирования сердца в конкретной малочисленной популяции.

Цель исследования: установить ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3 с ГЛЖ у пациентов с АГ коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения труднодоступных районов Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселка городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Шорцы относятся к малочисленным народам южносибирского типа монголоидной расы.

В местах компактного проживания малочисленного народа обследованы 788 человек, из них 468 – представители коренной национальности (шорцы), 320 – представители некоренной национальности (90% из них европеоиды). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц в возрасте 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Исследование начиналось с подписания информированного согласия. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 1,0$ года у шорцев и $46,9 \pm 1,5$ года у некоренных жителей ($p=0,595$); женщин – $48,5 \pm 0,7$ и $50,7 \pm 0,9$ года ($p=0,054$) соответственно.

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2010): систолическое артериальное давление (АД) ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. Кроме того, диагноз АГ устанавливали независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

В каждой этнической когорте обследованная популяция была разделена на 2 группы. Среди шорцев в 1-ю группу вошел 201 (42,9%) больной АГ, во 2-ю – 267 (57,1%) человек без АГ; среди некоренных представителей – 158 (49,4%) и 162 (50,6%) соответственно. В последующем 1-я группа каждой национальности была разделена на 2 подгруппы: первая – лица с АГ и ГЛЖ, вторая – с АГ без ГЛЖ.

Исследование структурно-функционального состояния миокарда проводили методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных позициях. Толщину стенок и размеры полости ЛЖ определяли из парастернальной позиции длинной оси ЛЖ, в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Определяли конечный диастолический размер (КДР, см), конечный систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечный диастолический объем (КДО, мл) и конечный систолический объем (КСО, мл) ЛЖ. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и задней стенки ЛЖ (ТЗСАЖ, см). На основании полученных данных вычисляли массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) по формуле R.V. Devereux [12]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2013), критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин.

Для молекулярно-генетического тестирования у обследуемых утром натощак брали образцы крови из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом K3EDTA. В лабораторию материал доставляли в сумках-холодильниках. Выделение ДНК из крови осуществляли методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы генов ACE (I/D, rs 4340), ADRB1 (с. 145A>G, Ser49Gly, rs1801252), ADRA2B (I/D, rs 28365031), MTHFR (с. 677C>T, Ala222Val, rs1801133) и NOS3 (VNTR, 4b/4a) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методикам, описанным A. Snapir и соавт. (2003), J.J. Lima и соавт. (2007) и S. Salimi и соавт. (2006) [13–15]. Полиморфизмы генов AGT (с. 803T>C, rs699) и AGTR1 (A1166C, rs5186) тестировали с помощью ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование методом РТ-ПЦР осуществляли с зондами в 96-луночном формате TaqMan по протоколу производителя на амплификаторе RT-PCR ViiA7. Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторно-му генотипированию.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 6.1. Для описания количественных показателей использовали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Равенство

дисперсий в сравниваемых группах оценивали критерием Левена. При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах применяли параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические методы. Сравнение 2 групп проводилось с помощью критерия t Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни. Для характеристики качественных признаков рассчитывали процент вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строили таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах менее 5 использовался критерий Фишера. Для оценки риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) в 5 моделях наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В обеих этнических группах проанализированы следующие эхокардиографические показатели ремоделирования миокарда: КДР ЛЖ, КСР ЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ. Результаты морфометрической оценки ЛЖ обследованного населения представлены в табл. 1.

Более высокие значения КДР ЛЖ и ММЛЖ выявлены в группе населения некоренного происхождения по сравнению с группой шорцев: $5,36 \pm 0,77$ см против $5,09 \pm 0,63$ см ($p = 0,0001$) и $171,9 \pm 77,6$ г против $151,0 \pm 56,5$ г ($p = 0,0001$) соответственно.

При выделении группы пациентов с АГ также были получены более высокие значения у населения некоренной национальности, чем среди обследованных коренного этноса ТЗСЛЖ ($0,83 \pm 0,15$ см против $0,79 \pm 0,15$ см ($p = 0,008$)) и ММЛЖ ($204,3 \pm 88,9$ г против $173,6 \pm 60,3$ г ($p = 0,0001$)). ТМЖП и ИММЛЖ в обеих этнических когортах не различались: $0,81 \pm 0,17$ см против $0,81 \pm 0,18$ см ($p = 0,993$) и $112,9 \pm 45,2$ г/м² против $108,8$ г/м² ($p = 0,346$). При обследовании населения

Горной Шории установлено, что ГЛЖ у пациентов с АГ у шорцев (51,5%) встречалась чаще, чем у представителей некоренного населения (42,2%; $p = 0,034$). В опубликованных ранее данных показано, что в коренной этнической группе с развитием ГЛЖ ассоциировались степень, давность течения АГ и курение; в некоренной группе – давность анамнеза данного заболевания, абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия [16].

Основные показатели ремоделирования ЛЖ у пациентов с АГ обеих национальных групп, носителей различных генотипов генов-кандидатов АГ, представлены в табл. 2. Установлено, что средние значения ТЗСЛЖ и ИММЛЖ различались в зависимости от этнической принадлежности обследуемых и носительства определенных генотипов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3. Выявлено, что ТЗСЛЖ в группе шорцев была меньше, чем в группе представителей некоренной национальности у носителей генотипов A/A гена ADRB1, I/D гена ADRA2B, C/C гена MTHFR и 4a/4a гена NOS3. Средний ИММЛЖ у коренного населения оказался ниже, чем у некоренных у носителей гомозиготного генотипа D/D и, напротив, выше у носителей гетерозиготного генотипа I/D гена ACE.

В когорте некоренного этноса для обследованных с гомозиготным генотипом C/C гена MTHFR была характерна большая ТЗСЛЖ ($0,90 \pm 0,17$ см), чем для респондентов с гетерозиготным генотипом T/C ($0,80 \pm 0,15$ см; $p = 0,018$) и для лиц с гомозиготным генотипом T/T ($0,73 \pm 0,15$ см; $p = 0,004$). Носители гомозиготного генотипа D/D гена ACE характеризовались самыми высокими ИММЛЖ ($150,2 \pm 67,4$ г/м²) по сравнению с обследованными с гетерозиготным генотипом I/D ($109,1 \pm 29,9$ г/м²; $p = 0,002$) и лицами с гомозиготным генотипом I/I ($121,1 \pm 53,1$ г/м²; $p = 0,052$). Данный показатель ремоделирования ЛЖ оказался выше и у носителей гетерозиготного генотипа I/D гена ADRA2B ($133,8 \pm 55,1$ г/м²), чем у пациентов с генотипом I/I ($109,7 \pm 44,4$ г/м²; $p = 0,046$). В когорте шорцев различий в средних ИММЛЖ и ТЗСЛЖ среди лиц – носителей различных генотипов генов-кандидатов АГ не выявлено.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели ремоделирования миокарда ЛЖ у населения Горной Шории обеих этнических групп

Показатель	Некоренное население (n=320)	Коренное население (n=468)	p
КДР ЛЖ, см	$5,36 \pm 0,77$	$5,09 \pm 0,63$	0,0001
КСР ЛЖ, см	$3,39 \pm 0,69$	$3,28 \pm 1,97$	0,349
ТМЖП, см	$0,77 \pm 0,16$	$0,76 \pm 0,16$	0,373
ТЗСЛЖ, см	$0,88 \pm 2,07$	$0,74 \pm 0,14$	0,142
ММЛЖ, г	$171,9 \pm 77,6$	$151,0 \pm 56,5$	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	$96,1 \pm 39,4$	$96,9 \pm 33,1$	0,663

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка. Здесь и в табл. 2: ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 2. Средние ИММЛЖ и ТЗСЛЖ у пациентов с АГ обеих этнических групп Горной Шории, носителей различных генотипов генов-кандидатов АГ

Генотип	ИММЛЖ, г/м ²			ТЗСЛЖ, см		
	некоренные жители (n=158)	коренные жители (n=201)	P	некоренные жители (n=158)	коренные жители (n=201)	P
Ген ACE						
I/I	121,1±53,1	110,7±34,3	0,333	0,85±0,20	0,81±0,16	0,459
I/D	109,1±29,9	124,6±34,6	0,019	0,85±0,14	0,81±0,15	0,159
D/D	150,2±67,4	111,9±40,2	0,040	0,86±0,20	0,78±0,11	0,135
Ген AGTR1						
T/T	86,7±21,1	102,2±31,9	0,074	0,78±0,16	0,78±0,15	0,871
T/C	95,7±28,6	102,0±39,0	0,616	0,79±0,09	0,74±0,13	0,306
C/C	102,8±10,4	89,9±45,0	0,597	0,73±0,16	0,84±0,21	0,394
Ген AGT						
A/A	98,5±25,0	108,2±37,2	0,438	0,77±0,13	0,75±0,13	0,557
A/C	89,3±23,2	97,7±33,5	0,398	0,78±0,09	0,78±0,17	0,874
C/C	87,8±23,1	102,8±34,1	0,278	0,76±0,22	0,80±0,13	0,514
Ген ADRB1						
A/A	121,0±51,6	114,0±36,1	0,383	0,86±0,17	0,80±0,16	0,044
A/G	110,7±39,8	123,1±35,9	0,226	0,83±0,19	0,82±0,13	0,685
G/G	93,6±0,0	116±30,1	0,498	0,77±0,0	0,77±0,11	0,968
Ген ADRA2B						
I/I	109,7±44,4	114,6±32,9	0,603	0,85±0,16	0,82±0,17	0,601
I/D	133,8±55,1	115,8±37,0	0,087	0,89±0,17	0,79±0,14	0,006
D/D	111,6±37,1	125,3±37,9	0,252	0,83±0,20	0,82±0,14	0,887
Ген MTHFR						
C/C	121,1±49,2	114,1±33,4	0,355	0,90±0,17	0,80±0,16	0,002
C/T	115,1±53,0	124,4±40,6	0,457	0,80±0,15	0,81±0,10	0,778
T/T	10,6±0,27,8	115,3±17,6	0,602	0,73±0,15	0,78±0,05	0,596
Ген NOS3						
4b/4b	112,9±47,4	116,3±35,9	0,640	0,84±0,17	0,80±0,13	0,089
4b/4a	129,2±53,0	122,0±37,3	0,566	0,88±0,19	0,85±0,17	0,572
4a/4a	119,2±25,7	100,5±5,0	0,253	0,89±0,11	0,68±0,08	0,013

Данные представлены в виде М±SD. Здесь и в табл. 3: АГ – артериальная гипертензия.

Установлены особенности распределения частот аллелей генов ACE, ADRB1 и NOS3 среди пациентов с АГ и ГЛЖ в зависимости от этнической принадлежности обследуемого (табл. 3). Частота гомозиготного генотипа I/I гена ACE в группе шорцев с указанной патологией оказалась выше, чем в группе некоренных представителей: 41,2% против 19,3% (p=0,004). Распространенность мутантного генотипа A/A гена ADRB1 была ниже в первой когорте – (53,6%) по сравнению со второй (75%; p=0,014). Число носителей прогностически благоприятного генотипа 4b/4b гена NOS3 среди шорцев оказалось больше, чем среди лиц некоренного этноса: 71,9% против 52,7% (p=0,018), тогда как гомозиготного генотипа 4a/4a, напротив, ниже – 2,1% против 18,2% (p=0,0008). В табл. 3 представлены данные об ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов АГ ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3 с ГЛЖ у больных АГ.

В когорте некоренного этноса частота гомозиготного генотипа D/D гена ACE у пациентов с АГ и ГЛЖ

составила 22,6%, у обследованных с АГ без ГЛЖ – 3,1% (p=0,011). ОШ выявить данное поражение органов-мишеней среди носителей минорного аллеля D в гомозиготном состоянии было в 9 раз выше, чем у носителей генотипов I/D и I/I (ОШ 9,04 при 95% ДИ от 1,13 до 72,26; p=0,011). Гетерозиготный генотип I/D среди пациентов с АГ и ГЛЖ выявлен в 58,1% случаев, среди обследованных без ГЛЖ – в 65,6% (ОШ 0,73 при 95% ДИ от 0,30 до 1,76; p=0,477), частота генотипа I/I – в 19,3 и 31,3% случаев (ОШ 0,53 при 95% ДИ от 0,20 до 1,40; p=0,197) соответственно. В когорте шорцев ассоциации между полиморфизмом гена ACE и ГЛЖ не установлено. Распространенность генотипа D/D у лиц с ГЛЖ составила 16,5%, у обследованных без нее – 15,1% (ОШ 1,11 при 95% ДИ от 0,48 до 2,57; p=0,801), генотипа I/D – 42,3% против 43,8% (ОШ 0,94 при 95% ДИ от 0,51 до 1,73; p=0,838), генотипа I/I – 41,2% против 41,1% (ОШ 1,01 при 95% ДИ от 0,54 до 1,86; p=0,985) соответственно.

Таблица 3. Ассоциации генов-кандидатов AG ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRA2B, MTHFR и NOS3 с ГЛЖ у больных АГ в обеих этнических группах Горной Шории

Генотип	Некоренные жители (n=158)				Коренные жители (n=201)				P
	частота генотипов среди больных АГ и ГЛЖ, %	p	ОШ	95% ДИ	частота генотипов среди больных АГ и ГЛЖ, %	p	ОШ	95% ДИ	
Ген ACE									
I/I	19,3	0,197	0,53	От 0,20 до 1,40	41,2	0,985	1,01	От 0,54 до 1,86	0,004
I/D	58,1	0,477	0,73	От 0,30 до 1,76	42,3	0,838	0,94	От 0,51 до 1,73	0,052
D/D	22,6	0,011	9,04	От 1,13 до 72,3	16,5	0,801	1,11	От 0,48 до 2,57	0,339
Ген AGTR1									
T/T	58,3	0,305	1,93	От 0,44 до 8,33	68,3	0,432	1,36	От 0,63 до 2,91	0,361
T/C	25	0,194	0,37	От 0,08 до 1,81	28,3	0,702	0,86	От 0,39 до 1,89	0,561
C/C	16,7	0,507	1,70	От 0,21 до 14,0	3,4	0,315	0,43	От 0,08 до 2,47	0,127
Ген AGT									
A/A	25	0,282	0,46	От 0,09 до 2,25	28,3	0,103	2,11	От 0,85 до 5,22	0,561
A/C	50,0	0,470	1,71	От 0,40 до 7,43	40,0	0,053	0,48	От 0,23 до 1,01	0,521
C/C	25	0,565	1,25	От 0,23 до 6,91	31,7	0,524	1,30	От 0,58 до 2,89	0,467
Ген ADRB1									
A/A	75	0,628	1,14	От 0,40 до 3,25	53,6	0,128	0,61	От 0,33 до 1,15	0,014
A/G	25	0,870	1,21	От 0,44 до 3,35	41,2	0,028	2,11	От 1,08 до 4,11	0,055
G/G	0	0,385	–	–	5,2	0,253	0,50	От 0,15 до 1,66	0,129
Ген ADRA2B									
I/I	39,2	0,217	0,56	От 0,23 до 1,40	31,5	0,737	1,12	От 0,58 до 2,18	0,354
I/D	39,2	0,251	1,77	От 0,66 до 4,75	45,3	0,433	0,78	От 0,42 до 1,45	0,482
D/D	21,6	0,867	1,10	От 0,36 до 3,36	23,2	0,563	1,25	От 0,59 до 2,65	0,827
Ген MTHFR									
C/C	65,3	0,223	1,76	От 0,70 до 4,42	62,9	0,004	0,34	От 0,16 до 0,71	0,774
C/T	24,5	0,448	0,68	От 0,25 до 1,84	34	0,012	2,58	От 1,22 до 5,45	0,239
T/T	10,2	0,327	0,59	От 0,16 до 2,24	3,1	0,132	–	–	0,084
Ген NOS3									
4b/4b	52,7	0,051	0,39	От 0,15 до 1,02	71,9	0,195	0,62	От 0,30 до 1,29	0,018
4b/4a	29,1	0,513	1,41	От 0,51 до 3,91	26	0,221	1,60	От 0,75 до 3,40	0,685
4a/4a	18,2	0,042	6,67	От 1,01 до 54,8	2,1	0,737	1,51	От 0,14 до 17,1	0,0008

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

У шорцев-пациентов с АГ и ГЛЖ больше преобладал генотип А/Г в локусе rs1801252 гена ADRB1 по сравнению с лицами без ГЛЖ: 41,2% против 25,0% (ОШ 2,11 при 95% ДИ от 1,08 до 4,11; $p=0,028$). Частота генотипа А/А у лиц с поражением органов-мишеней была установлена в 53,6% случаев, в контроле – в 65,3% (ОШ 0,61 при 95% ДИ от 0,33 до 1,15; $p=0,128$), генотипа G/G – в 5,2% и 9,7% случаев (ОШ 0,50 при 95% ДИ от 0,15 до 1,66; $p=0,253$). У лиц некоренной национальности распространенность А/Г, А/А и G/G генотипов у пациентов с ГЛЖ и без нее статистически значимо не различалась и составила, соответственно: 25% против 26,1% (ОШ 1,21 при 95% ДИ от 0,44 до 3,35; $p=0,870$); 75% против 70% (ОШ 1,14 при 95% ДИ от 0,40 до 3,25; $p=0,628$); 0 против 3,3% $p=0,385$.

В когорте шорцев с ГЛЖ ассоциировался гетерозиготный генотип С/Т гена MTHFR. У пациентов с данной патологией преобладал генотип С/Т в локусе rs1801133 по сравнению с лицами без ГЛЖ: 34% против

16,7% (ОШ 2,58 при 95% ДИ от 1,22 до 5,45; $p=0,012$). В то же время среди носителей гомозиготного генотипа С/С выявлено снижение шанса развития ГЛЖ: 62,9% против 83,3% (ОШ 0,34 при 95% ДИ от 0,16 до 0,71; $p=0,004$). Распространенность минорного генотипа Т/Т у обследованных с ГЛЖ составила 3,1%, в контроле – 0 ($p=0,132$). В когорте представителей некоренного этноса распространенность генотипов С/Т, С/С и Т/Т у лиц с ГЛЖ и без нее, соответственно, составили 24,5% против 32,3% (ОШ 0,68 при 95% ДИ от 0,25 до 1,84; $p=0,448$); 65,3% против 51,6% (ОШ 1,76 при 95% ДИ от 0,70 до 4,42; $p=0,223$); 10,2% против 16,1% (ОШ 0,59 при 95% ДИ от 0,16 до 2,24; $p=0,327$).

Среди лиц некоренной национальности доля обследованных с генотипом 4а/4а гена NOS3 у пациентов с АГ и ГЛЖ была выше, чем у лиц без нее, и составила 18,2% против 3,2% ($p=0,042$). ОШ выявить ГЛЖ у носителей указанного генотипа увеличивалось почти в 7 раз по сравнению с ОШ у носителей генотипов

4b/4b и 4b/4a (ОШ 6,67 при 95% ДИ от 1,01 до 54,82; $p=0,042$). Распространенность гомозиготного генотипа 4b/4b у лиц с ГЛЖ составила 52,7%, в контроле – 74,2% (ОШ 0,39 при 95% ДИ от 0,15 до 1,02; $p=0,051$). Частота гетерозиготного генотипа 4b/4a в 1-й группе составила 29,1%, во 2-й – 22,6% (ОШ 1,41 при 95% ДИ от 0,51 до 3,91; $p=0,513$). В когорте коренного этноса ассоциации между полиморфизмом гена NOS3 и данным поражением органов-мишеней не установлено. Частоты генотипов составили, соответственно, 4a/4a – 2,1% против 1,4% (ОШ 1,51 при 95% ДИ от 0,13 до 17,00; $p=0,737$), 4b/4b – 71,9% против 80,6% (ОШ 0,62 при 95% ДИ от 0,30 до 1,29; $p=0,195$), 4b/4a – 26% против 18,1% (ОШ 1,60 при 95% ДИ от 0,75 до 3,40; $p=0,221$).

Таким образом, установлены ассоциации с ГЛЖ генотипов C/T гена MTHFR, A/G гена ADRB1 в когорте шорцев и D/D гена ACE, 4a/4a гена NOS3 в когорте некоренного этноса. В дальнейший статистический анализ введена поправка на пол, возраст и наличие ожирения у обследованных пациентов с АГ.

Выявлено, что в когорте лиц коренной национальности независимо от перечисленных факторов риска, ген MTHFR ассоциировался с высоким риском развития ГЛЖ (ОШ 2,90 при 95% ДИ от 1,40 до 5,99; $p=0,002$) по лог-аддитивному типу наследования. При этом риск гетерозиготного носительства C/T связан с возрастной принадлежностью и почти в 3 раза выше у лиц в возрасте 18–64 лет (ОШ 2,69 при 95% ДИ от 1,10 до 6,57; $p=0,038$). При введении указанных поправок взаимосвязь полиморфизма гена ADRB1 и ГЛЖ не достигала статистической значимости (ОШ 1,88 при 95% ДИ от 0,94 до 3,74; $p=0,070$) по сверхдоминантному типу наследования. Однако в группе лиц с нормальной массой тела генотип A/G данного гена ассоциировался с высоким риском развития повышенной ММЛЖ. Существенную роль при оценке влияния полиморфизма гена ACE на развитие ГЛЖ оказывала половая принадлежность. Риск развития ГЛЖ у носителей гетерозиготного генотипа I/D увеличивался почти в 5 раз у мужчин (ОШ 4,79 при 95% ДИ от 1,45 до 15,77; $p=0,017$) и снижался у женщин (ОШ 0,40 при 95% ДИ от 0,16 до 0,97; $p=0,041$). При разделении когорты шорцев по возрасту установлена взаимосвязь гена ADRA2B и ГЛЖ. В возрастной группе 65 лет и старше генотип I/D данного гена оказался протективным в отношении развития ГЛЖ. В коренной этнической группе сочетание наследование двух аллелей T гена MTHFR и D гена ACE, встречающееся в выборке у 9% обследованных, увеличивало риск развития ГЛЖ в 8 раз (ОШ 8,31 при 95% ДИ от 1,88 до 36,66; $p=0,006$); трех аллелей T гена MTHFR, A гена ADRB1 и D гена ACE, встречающееся в выборке у 7% обследованных – в 11 раз (ОШ

11,12 при 95% ДИ от 1,14 до 109,01; $p=0,043$). В когорте некоренной национальности независимо от пола, возраста и наличия ожирения ген NOS3 ассоциировался с высоким риском развития ГЛЖ (ОШ 2,36 при 95% ДИ от 1,05 до 5,34; $p=0,026$) по лог-аддитивному типу наследования, генотип D/D гена ACE (ОШ 9,77 при 95% ДИ от 1,03 до 92,40; $p=0,047$) – по кодоминантному типу наследования.

Обсуждение

В работе мы исследовали показатели ремоделирования миокарда ЛЖ в двух этнических когортах Горной Шории и установили, что большие размеры сердца у пациентов с АГ встречались чаще среди некоренного населения по сравнению с шорцами. Полученные данные согласуются с результатами Е.А. Абрамова и соавт. (2016), которые показали, что толщина стенок ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ были больше в группе пациентов европейского происхождения по сравнению с группой лиц южноазиатской этнической принадлежности [17]. Сходные результаты получены в Великобритании: мигранты из Южной Азии по сравнению с европейцами имели значительно меньшие объемы камер сердца и ИММЛЖ [18]. В то же время у мигрантов-африканцев в Великобритании ММЛЖ была больше, чем у представителей коренного населения [19, 20]. Вероятно, это обусловлено генетическими межрасовыми различиями. Важными представляются полученные нами данные о распространенности ГЛЖ у пациентов с АГ: повышенная ММЛЖ чаще встречалась среди шорцев по сравнению с некоренным населением (51,5% против 42,2%). Эта находка позволила предположить, что у шорцев с повышенным уровнем АД стратегия профилактических усилий должна быть направлена на предупреждение появления и прогрессирования ГЛЖ.

Естественно, что первыми изучаемыми генами-кандидатами явились гены белков РААС, роль которой в формировании и прогрессировании ГЛЖ чрезвычайно велика [7]. Данные литературы по генетическим исследованиям последних лет и выявлению связи полиморфизма генов компонентов РААС с формированием и течением АГ, развитием ГЛЖ все еще малочисленны, нередко противоречивы и существенно различаются в отдельных популяциях. Этим объясняются сохраняющийся интерес и актуальность изучения роли структурного полиморфизма генов белков РААС и ГЛЖ при АГ.

При обследовании населения Горной Шории из изучаемых генов-кандидатов белков РААС (ACE, AGT и AGTR1) с ГЛЖ ассоциировался полиморфизм гена ACE. Риск развития повышенной ММЛЖ повышался почти в 10 раз у носителей гомозиготного генотипа

D/D (по кодоминантному типу наследования) в когорте некоренного этноса и в 5 раз – у носителей гетерозиготного генотипа I/D в когорте мужчин-шорцев. Целый ряд исследований свидетельствует о большей предрасположенности к развитию ГЛЖ у больных АГ при наличии у них генотипа D/D гена ACE [8, 21–23]. Достоверное увеличение частоты обнаружения генотипа D/D у пациентов с ГЛЖ наблюдали T. Ishigami и соавт. (1996) у японцев [24], T. H. Lin и соавт. (2007) – у китайцев [25], E. Kulah и соавт. (2007) – у турок [26]. Прямую связь упомянутого генотипа с риском развития структурных изменений сердца выявили также X. Li и соавт. (2012) [27], J. Yu и соавт. (2011) [28], M. Di Mauro и соавт. (2010) [29]. У пожилых якутов с ГЛЖ ассоциировался генотип I/I гена ACE [30]. В ряде работ не обнаружена ассоциация данного гена с развитием ГЛЖ у больных АГ. Так, В.А. Алмазов и соавт. (2000) при обследовании 135 пациентов с повышенным уровнем АД не выявили существенных различий ни по выраженности ГЛЖ, ни по частоте ее развития среди лиц с различными генотипами гена ACE [31]. По данным Фрамингемского исследования также не выявлено ассоциации полиморфизма данного гена ни с ММЛЖ, ни с наличием ГЛЖ [32].

Имеются противоречивые сведения о связи полиморфизма гена AGT с ГЛЖ. По одним данным, полиморфизм данного гена ассоциирован с повышенной ММЛЖ [9, 33], по другим – не влияет на ММЛЖ [25, 34, 35]. В литературе представлены противоречивые данные и о влиянии полиморфизма гена AGTR1 на развитие ГЛЖ. В австралийской популяции выявлена строгая указанная ассоциация [36]. Y. Jin и соавт. (2012) [10] и M. Di Mauro и соавт. (2010) [29] также продемонстрировали взаимосвязь генотипа C/C и структурных изменений сердца. У американцев разной этнической принадлежности подобной закономерности не установлено [37]. При обследовании населения Горной Шории ассоциативной связи между полиморфизмами генов AGT и AGTR1 с развитием ГЛЖ не выявлено в обеих национальных группах.

В нашем исследовании установлена ассоциация полиморфизма гена ADRB1, кодирующего компоненты САС, с ГЛЖ. Генотип A/G в когорте шорцев увеличивал шанс развития данного структурного изменения сердца в 2 раза, у лиц с нормальной массой тела – в 3 раза. Большинство исследований демонстрируют взаимосвязь генотипа A/A с риском развития ГЛЖ [11, 38]. В литературе очень мало данных об ассоциации полиморфизма гена MTHFR с развитием ремоделирования сердца у пациентов с АГ. Следует отметить, что при обследовании шорцев мы выявили повышение риска развития ГЛЖ у носителей гетерозиготного генотипа C/T данного гена, а при введении поправок на возраст, пол и наличие ожирения взаимосвязь гена MTHFR с повышенной ММЛЖ установлена по лог-аддитивному типу наследования.

У представителей некоренного населения Горной Шории минорный генотип 4a/4a гена NOS3 взаимосвязан с ГЛЖ. Аналогичные данные получены на японской популяции: в группе больных АГ с повышенным ИММЛЖ частота аллеля 4a была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц [39]. В российской популяции Л.О. Минушкина и соавт. (2002) также установили ассоциативную связь генотипа 4a/4a с развитием ГЛЖ у больных с АГ [40].

Заключение

В Горной Шории распространенность гипертрофии левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией выше в группе шорцев по сравнению с группой некоренных жителей.

Установлены ассоциации с гипертрофией левого желудочка в когорте шорцев: гена MTHFR по лог-аддитивному типу наследования, генотипа A/G гена ADRB1 среди лиц с нормальной массой тела, генотипа I/D гена ACE среди мужчин; в когорте некоренного этноса – генотипа D/D гена ACE по кодоминантному типу наследования, гена NOS3 по лог-аддитивному типу наследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Information about the author:

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Mulerova Tatiana A. – PhD.

E-mail: mulerova-77@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tillin T., Hughes A. D., Whincup P. et al. On behalf of the SABRE study group left-ventricular structure in the southall and brent revisited (SABRE) Study: Explaining ethnic differences. *Hypertension* 2013;61 (5):1014–1020.
2. Palaniappan L. P., Araneta M. R. G., Assimes T. L. et al. Call to action: cardiovascular disease in Asian Americans: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1242–1252.

3. Sumin A.N., Osokina A.V., Shcheglova A.V. et al. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2016;2:51–58. Russian (Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В. и др. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных с ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* 2016;2:51–58). DOI:10.17802/2306-1278-2016-2-51-58
4. Kristensen S.D., Baumgartner H., Casadeiet B. et al. Highlights of the 2008 scientific sessions of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2008;52 (24):2032–2042. DOI:10.1016/j.jacc.2008.10.016
5. Barsukov A.V., Zobnina M.P., Talanzeva M.S. Retrospective prognostic assessment of essential hypertensive patients with different types of left ventricular hypertrophy in dependence of obesity presence. *J Hypertens* 2012;5 (18):385–398. Russian (Барсуков А.В., Зобнина М.П., Таланцева М.С. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2012;18 (5):385–398).
6. Ostroumova O.D., Shorikova E.G., Galeeva N.Yu. Hypertension and myocardial hypertrophy of the left ventricle. Losartan: a loyal friend is better than the new two. *Hypertension* 2011;19 (4):200–204. Russian (Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: верный друг лучше новых двух. *Артериальная гипертензия* 2011;19 (4):200–204).
7. Kozhevnikova M.V., Kaplunova V.Yu., Privalova E.V. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 2014;54 (3):23–28. Russian (Кожевникова М.В., Каплунова В.Ю., Привалова Е.В. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при гипертрофической кардиомиопатии. *Кардиология* 2014;54 (3):23–28).
8. Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J. et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open* 2016;6 (2):e010282. DOI:10.1136/bmjopen-2015-010282
9. Kuznetsova T., Staessen J.A., Reineke T. et al. European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Context-dependency of the relation between left ventricular mass and AGT gene variants. *J Hum Hypertens* 2005;19 (2):155–163.
10. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens* 2012;25 (4):472–478. DOI:10.1038/ajh.2011.244.
11. Fu C., Wang H., Wang S. et al. Association of beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Biochem* 2008;41 (10–11):773–778. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2008.02.002.
12. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57 (6):450–458.
13. Snapir A., Scheinin M., Groop L.C. et al. The insertion/deletion variation in the $\alpha 2B$ -adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003;24 (2):15.
14. Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007;56 (6):757–765. DOI:10.1016/j.metabol.2007.01.007.
15. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res* 2006;124 (6):683–638.
16. Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Yankin A.Yu. et al. Influence of the ethnic factor on the defeat of target organs in arterial hypertension in the population of Gornaya Shoria. *Kardiologichesky vestnik* 2016;11 (3):40–49. Russian (Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Янкин А.Ю. и др. Влияние этнического фактора на поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии у населения Горной Шории. *Кардиологический вестник* 2016;11 (3):40–49).
17. Abramov E.A., Nevzorova V.A., Repina N.I. Peculiarities of heart remodeling in patients with hypertensive disease of different ethnic groups. *Systemic hypertension* 2016;13 (2):28–32. Russian (Абрамов Е.А., Невзорова В.А., Репина Н.И. Особенности ремоделирования сердца у пациентов с гипертонической болезнью разных этнических групп. *Системные гипертензии* 2016;13 (2):28–32).
18. Chahal N.S., Lim T.K., Jain P. et al. Ethnicity-related differences in left ventricular function, structure and geometry: a population study of UK Indian Asian and European white subjects. *Heart* 2010;96:466–471.
19. De Simone G. Left ventricular hypertrophy in blacks and whites: different genes or different exposure? *Hypertension* 2005;46:23–24. DOI:10.1161/01.HYP.0000169974.90293.4c
20. Hinderliter A.L., Blumenthal J.A., Waugh R. et al. Ethnic differences in left ventricular structure: relations to hemodynamics and diurnal blood pressure variation. *Am J Hypertens* 2004;17:43–49.
21. Karpov R.S., Puzyrev K.V., Stepanov V.A. et al. Genetic markers of myocardial hypertrophy of the left ventricle. *Arterial hypertension* 1999;5:54. Russian (Карпов Р.С., Пузырев К.В., Степанов В.А. и др. Генетические маркеры гипертрофии миокарда левого желудочка. *Артериальная гипертензия* 1999;5:54).
22. Perticone F., Raffaele M., Carmela C. et al. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphisms. *Cardiovasc Res* 1999;43 (1):192–199.
23. Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R. et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Res* 2015;20:74.
24. Ishigami T., Umemura S., Ohno A. et al. Decreased frequency of the D allele of angiotensin-converting enzyme genotype in older hypertensive patients in Japan. *J Hypertens* 1996;14 (Suppl. 1):106.
25. Lin T.H., Chiu H.C., Lee Y.T. et al. Association between functional polymorphisms of renin-angiotensin system, left ventricular mass, and geometry over 4 years in a healthy Chinese population aged 60 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62 (10):1157–1163.
26. Kulah E., Dursun A., Aktunc E. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and serum vitamin D levels on ambulatory blood pressure measurement and left ventricular mass in Turkish hypertensive population. *Blood Press Monit* 2007;12 (4):207–213.
27. Li X., Li Y., Jia N. et al. Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele increases the risk of left ventricular hypertrophy: evidence from a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012;39 (12):10063–10075.
28. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L. et al. Association of echocardiographic left ventricular structure with the ACE D/I polymorphism: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2011;12 (3):243–253.
29. Di Mauro M., Izzicupo P., Santarelli F. et al. ACE and AGTR1 polymorphisms and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42 (5):915–921. DOI:10.1249/MSS.0b013e3181c29e79
30. Arkhipova N.S., Ar'ev A.L., Popova E.K. et al. The connection of polymorphism I/D of the gene angiotensin-converting ferment and D442G gene of protein-carrier of cholesterol ethers with atherosclerosis risk factors in patients of elderly and senile age with coronary heart disease in the Republic Sakha (Yakutia). *Adv Gerontol* 2013;26 (1):76–81. Russian (Архипова Н.С., Арьев А.Л., Попова Е.К. и др. Связь полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента и D442G гена белка переносчика эфиров холестерина с факторами риска атеросклероза у больных пожилого и старческого возраста с ишемиче-

- ской болезнью сердца Республики Саха (Якутия). Успехи геронтологии 2013;26 (1):76–81).
31. Almazov V.A., Shlyakhta E.V., Shvarts E.I. et al. Polymorphism of the genes of the renin-angiotensin system and the structural-functional state of the myocardium in patients with essential hypertension. St. Petersburg, Collection of scientific works. 100 years of the department of faculty therapy. academician G. F. Lang. 2000: pp. 5–11. Russian (Алмазов В.А., Шляхта Е.В., Шварц Е.И. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и структурно-функциональное состояние миокарда у больных гипертонической болезнью. СПб., Сборник научных трудов 100 лет кафедре факультетской терапии им. академика Г. Ф. Ланга. 2000: С. 5–11).
 32. Silva G.J., Moreira E.D., Pereira A.C. et al. ACE gene dosage modulates pressure-induced cardiac hypertrophy in mice and men. *Physiol Genomics* 2006;27 (3):237–244. DOI:10.1152/physiol-genomics.00023.2006
 33. Ott C., Schwarz T., Hilgers K.F. et al. Left-ventricular structure and function are influenced by angiotensinogen gene polymorphism (–20 A/C) in young male patients. *Am J Hypertens* 2007;20 (9):974–980.
 34. Rasmussen-Torvik L.J., North K.E., Gu C.C. et al. A population association study of angiotensinogen polymorphisms and haplotypes with left ventricular phenotypes. *Hypertension* 2005;46 (6):1294–1299. DOI:10.1161/01.HYP.0000192653.17209.84
 35. Wang A.Y., Chan J.C., Wang M. et al. Cardiac hypertrophy and remodeling in relation to ACE and angiotensinogen genes genotypes in Chinese dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63 (5):1899–1907. DOI:10.1046/j.1523–1755.2003.00933.x
 36. Kelly M., Bagnall R.D., Peverill R.E. et al. A polymorphic miR-155 binding site in AGTR1 is associated with cardiac hypertrophy in Friedreich ataxia. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51 (5):848–854. DOI:10.1016/j.yjmcc.2011.07.001
 37. Wang X., Zhu H., Dong Y. et al. Effects of angiotensinogen and angiotensin II type I receptor genes on blood pressure and left ventricular mass trajectories in multiethnic youth. *Twin Res Hum Genet* 2006;9 (3):393–402.
 38. Minushkina L.O., Nikitin A.G., Brazhnik V.A. et al. Myocardial hypertrophy in patients with hypertensive disease: the role of genetic polymorphism of beta-adrenoreactive structures. *Cardiology* 2010;50 (1):9–15. Russian (Минушкина Л.О., Никитин А.Г., Бражник В.А. и др. Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма β-адренореактивных структур. Кардиология 2010;50 (1):9–15).
 39. Wang X. L., Mahaney M.C., Sim A.S. et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;11 (17):3147–3153.
 40. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Zateyshchikova A.A. et al. Polymorphism of endothelial NO synthetase gene and myocardial hypertrophy in patients with arterial hypertension. *Cardiology* 2002;42 (1):30–34. Russian (Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Затеишикова А.А. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2002;42 (1):30–34).

Поступила 02.09.17 (Received 02.09.17)