

О. С. Павлова¹, Н. В. Затолока¹, И. Ю. Коробко¹,
М. М. Ливенцева¹, С. Э. Огурцова²

ТИПЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Республиканский научно-практический центр «Кардиология»¹,
Институт биоорганической химии
Национальной Академии наук Беларуси²

В статье представлены результаты клинико-генетического исследования полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при различных типах ремоделирования левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, типы ремоделирования левого желудочка, концентрическое ремоделирование, концентрическая гипертрофия левого желудочка, гены рецепторов 1 и 2 типа к ангиотензину II.

O. S. Pavlova, N. V. Zatoloka, I. Yu. Korobko, M. M. Liventseva, S. E. Ogurtsova

THE LEFT VENTRICULAR REMODELING PATTERNS AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The article presents the clinical genetic study results of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphism in various patterns of left ventricular remodeling in patients with essential arterial hypertension.

Key words: essential arterial hypertension, genetic polymorphism, patterns of left ventricular remodeling, concentric remodeling, concentric left ventricular hypertrophy, angiotensin II type 1 and 2 receptors genes.

Ремоделирование сердца при эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) является независимым прогностическим фактором манифестации сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и общей смертности [1–4]. Увеличение гемодинамической нагрузки и нейрогуморальная активация при АГ приводит на начальных этапах к структурным изменениям миокарда адаптационного характера, которые в дальнейшем провоцируют каскад патологических анатомических и функциональных изменений сердца. Ремоделирование сердца при АГ включает различные варианты геометрии и гипертрофию желудочков, электрофизиологические и структурные изменения предсердий, а также комплекс микро-и макроскопических изменений с изменением формы и ориентации кардиомиоцитов, развитием фиброза и поражением коронарных артерий [5, 6]. Клас-

сификацию различных фенотипических вариантов адаптации левого желудочка (ЛЖ) при АГ впервые предложил Ganau A. (1992) [7]. В зависимости от индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ) и относительной толщины его стенок (ОТС) выделяют основные типы ремоделирования ЛЖ при АГ: концентрическую гипертрофию (КГ) ЛЖ, эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) ЛЖ и концентрическое ремоделирование. В Европейских рекомендациях по АГ (2018), совместных рекомендациях Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы (2015) подчеркнута необходимость определения типа ремоделирования ЛЖ с точки зрения прогноза у пациентов с АГ [8, 9]. На сегодняшний день доказана тесная взаимосвязь между аномальной геометрией ЛЖ и смертностью при АГ. По данным ретроспективного анализа

продемонстрировано, что у пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ и концентрическим ремоделированием, а также с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ) относительные риски общей смертности увеличены в 2,0–2,1 раза по сравнению с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ [2]. Клинические детерминанты ремоделирования ЛЖ, такие как возраст, пол, уровень артериального давления (АД), наличие ожирения или избыточной массы тела только частично объясняют межиндивидуальную изменчивость геометрии ЛЖ в популяции. Наследственная предрасположенность также оказывает влияние на скорость и степень прогрессирования патологических изменений сердца, поэтому уровень повышения АД и длительность заболевания часто не коррелируют со степенью ГЛЖ [10]. Независимая роль наследственности в развитии ремоделирования сердца была продемонстрирована в крупных популяционных исследованиях – Фремингемском, «The HyperGEN Study», «The Strong Heart Study» [11–13]. Взаимосвязь развития схожих типов ремоделирования у детей и родителей была доказана в наблюдении Фремингемской популяции двух поколений – при этом риски повторения концентрического ремоделирования и ЭГЛЖ у детей возрастали в 1,4 раза, а КГЛЖ – в 3,9 раз [14]. Проведенные научные работы по изучению механизмов ГЛЖ и ремоделирования сердца привели к формированию концепции о значимой роли генов и их полиморфных вариантов, кодирующих белки, регулирующие гемодинамическую нагрузку, процессы метаболизма миокарда, гомеостаз кальция, факторы роста и передачу клеточных сигналов [15]. Гены ренин-ангиотен-альдостероновой системы (РААС) рассматриваются как наиболее значимые гены-кандидаты в формировании ГЛЖ и ремоделировании сердца, поскольку кодируют основные белки, участвующие в реализации гипертрофического ответа кардиомиоцитов на гемодинамическую нагрузку и развитии фиброза миокарда [16]. Роль полиморфизма генов РААС в развитии ГЛЖ изучена во многих исследованиях, в то же время сведения о наличии ассоциации с типами ремоделирования ЛЖ немногочисленны.

Цель исследования заключалась в определении ассоциации полиморфизма генов РААС – I/D ангиотензинпревращающего фермента (ACE), M235T ангиотензиногена (AGT), A1166C рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1), C3123A рецептора 2 типа к ангиотензину II (AGTR2), G83A ренина (REN), C344T альдостеронсинтазы (CYP11B2) с типами ремоделирования левого желудочка у пациентов с эссенциальной АГ.

Материал и методы

В исследование было включено 237 пациентов с эссенциальной АГ (130 мужчин и 107 женщин), обратившихся за консультативной медицинской помощью в Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Клинический диагноз подтверждался на основании жалоб и анамнеза пациента, результатов физикального обследования и лабораторно-инструментальных исследований (общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови, электро- и эхокардиография), данных медицинской карты амбулаторного больного. Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, сахарный диабет, ожирение III степени, хроническая обструктивная болезнь легких, стенокардия напряжения 3–4 функциональных классов и инфаркт миокарда в анамнезе, диффузные болезни соединительной ткани, онкологические заболевания. Протокол клинико-генетического исследования был одобрен Комитетом по этике РНПЦ «Кардиология» с получением информированного письменного согласия всех участников.

Измерение АД у пациентов осуществлялось с использованием трех размеров манжет, соответствующих окружности плеча, трехкратно с автоматическим подсчетом средних значений с помощью сфигмоманометра «WatchBP Office» (Швейцария). Определение биохимических показателей крови – глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХ) выполнялись на автоматическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США). Эхокардиография проводилась на аппарате VIVID-5 («General Electric») в М-, В- и доплеровских режимах по общепринятой методике. Массу

миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали в М-режиме согласно формуле, рекомендуемой Европейским обществом по АГ и Американским обществом по эхокардиографии и Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистой системы, индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела [8, 17]. Относительная

ливали с использованием спектрофотометра Agilent 8453 и оценивали из соотношения поглощения 260 нм/280 нм. Генотипирование по изучаемым полиморфным локусам проводили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов аллель-специфичными праймерами, синтезированными «Праймтех» (Беларусь) (табл. 1).

Таблица 1. Номенклатура исследуемых локусов, последовательность праймеров и размеры амплифицируемых фрагментов

Ген	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза	Аллели, длина фрагментов, (п.н)
ACE	rs4646994 Alu I/D	F: CCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT R: GGATGGCTCTCCCCGCCTTGTCTC	I 597 D 319
AGT	rs699 Met235Thr	F:GATGCGCACAAAGGTCTCTG R:CAGGGTGTGTCCACACTGGCTCGC	M 303 T 266
REN	rs2368564 G83A	F: TGAGGTTTCGAGTCGGCCCCCT R: TGCCCAAACATGGCCACACAT-3'	G 250 A 171+79
CYP11B2	rs1799998 C-344T	F:GAGGAGGAGACCCCATGTGAC R:CCTCCACCCTGTTTCAGCCC	C 203+138+126+71 T 274+138+126
AGTR1	rs5186 1166A/C	F:GAGGTTGAGTGACATGTTTCAAAC R:CGTCATCTGTCTAATGCAAATGT	A 253 C 155+98
AGTR2	rs11091046 C3123A	F: GGATTTCAGATTCTCTTGA R: GCATAGGAGTATGATTTAATC	C 321 A 214+107

толщина стенки рассчитывалась по формуле: $OTC = (2 \cdot \text{толщина задней стенки в диастолу}) / \text{конечный диастолический размер ЛЖ}$ [18]. Эхокардиографическими критериями ГЛЖ являлось превышение ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин. В зависимости от ИММЛЖ и ОТС пациенты были разделены на группы согласно типам ремоделирования ЛЖ: с нормальной геометрией ЛЖ (ИММЛЖ $\leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $\leq 95 \text{ г/м}^2$ у женщин; ОТС $< 0,43$); с ЭГЛЖ (ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин; ОТС $< 0,43$); с КГЛЖ (ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин; ОТС $\geq 0,43$), с концентрическим ремоделированием ЛЖ (ИММЛЖ $\leq 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин, $\leq 95 \text{ г/м}^2$ у женщин; ОТС $\geq 0,43$) [8, 9].

Материалом для генетического исследования являлась цельная венозная кровь в объеме 8–9 мл, забор которой производили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (рН = 8,0). ДНК выделяли методом экстракции с помощью набора NucleoSpin®Blood (MACHEREYNAGEL, Германия), согласно прилагаемому протоколу. Определение концентрации ДНК и чистоты препаратов ДНК установ-

Полученные результаты анализировались с помощью пакета статистических программ «STATISTICA 8.0». Проверка нормальности распределения проводилась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. При условии нормального распределения количественные величины представлены как среднее значение \bar{X} и среднее квадратичное (стандартное) отклонение SD ($\bar{X} \pm SD$). Для сравнения данных с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для нескольких групп. При распределении количественных данных, отличных от нормального, результаты представлены в виде медианы (МЕ) и межквартильного интервала (25%-75%), для сравнительного анализа использовался критерий Манна-Уитни. Для оценки распределения аллелей и генотипов использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), при ожидаемых частотах от 5 до 9 рассчитывался χ^2 с поправкой Йейтса и менее 5 – двусторонний точный критерий Фишера. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ). Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых пациентов составил 48,1±11,3 года с длительностью заболевания 5 лет (3–13,6). В изучаемой группе у 83 пациентов диагностировалась АГ I степени, у 119 пациентов – АГ II степени и у 35 пациентов – АГ III степени. Дополнительный сопутствующий риск развития ССО был низким, средним, высоким и очень высоким у 2 (0,8%), 67 (28,3%), 104 (43,9%) и 64 (27,0%) человек, соответственно. Антигипертензивные препараты регулярно принимали 125 пациентов (52,7%). У 16 (6,8%) пациентов отмечалась стенокардия напряжения I или II функциональных классов. Распределение пациентов с АГ в зависимости

от типа ремоделирования ЛЖ представлено на рис. 1.

Получены отличия по частоте встречаемости типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от пола – у мужчин чаще наблюдалось концентрическое ремоделирование (41,5%) и реже – КГЛЖ (23,1%) в отличие от женщин, у которых отмечалась чаще КГЛЖ (36,4%) и реже – концентрическое ремоделирование (26,2%).

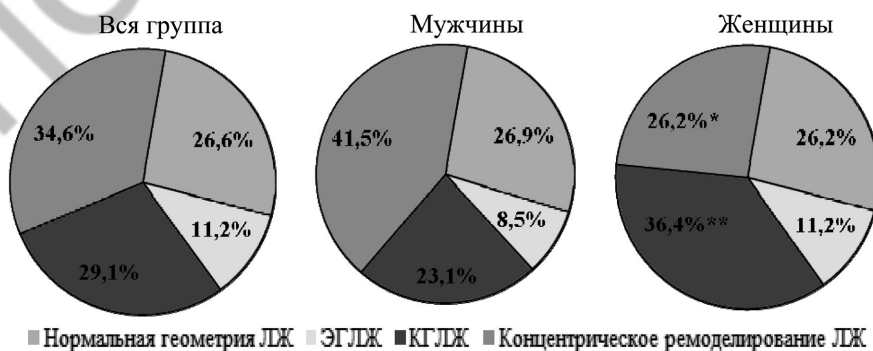
Сравнительная клиническая характеристика пациентов с учетом типов ремоделирования ЛЖ представлена в табл. 2.

Для группы с КГЛЖ были характерны старший возраст, более длительная АГ, высокий уровень САД и ДАД, большее количество пациентов

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Показатель	Нормальная геометрия ЛЖ n = 63	Концентрическое ремоделирование n = 82	ЭГЛЖ n = 23	КГЛЖ n = 69
Возраст, лет	43,9 ± 11,8	46,9 ± 11,0	48,7 ± 11,8	53,2 ± 8,8 ¹⁻²
Пол, м/ж	35/28	54/28	11/12	30/39
Длительность заболевания ^a , лет	5,5 (2,0–10,25)	5,0 (2,0–10,0)	4,0 (3,0–7,5)	10,0 (3,6–17,1) ¹⁻²
САД, мм. рт. ст	139,6±15,5	144,3±15,0	142,0±15,0 ^{2,4}	148,3±21,4 ¹
ДАД, мм. рт. ст	89,7±11,8	93,0±10,5	88,3±8,0	95,2±14,6 ^{1,3}
Число пациентов с САД < 140 мм рт.ст., (%)	38 (60,3) ^{2,4}	34 (41,5)	10 (43,5)	24 (34,8)
Ожирение, число пациентов (%)	17 (27,0)	34 (41,5)	7 (30,4)	30 (43,5) ¹
Стенокардия, число пациентов (%)	4 (6,3)	6 (7,3)	1 (4,3)	5 (7,2%)
Глюкоза, ммоль/л	5,65±0,88	5,46±0,77	5,52±0,31	5,71±0,88
Общий холестерин, ммоль/л	5,76±1,30	5,82±1,01	5,89±1,17	5,41±0,87
Креатинин, мкмоль/л	89,1±21,1	88,9±18,1	94,1±17,8	87,9±21,9
ММЛЖ, г	175,4 ± 34,0	192,1 ± 41,4 ¹	238,4 ± 45,0 ¹⁻²	250,0 ± 57,2 ¹⁻²
ИММЛЖ, г/м ²	87,0 ± 11,6	91,8 ± 14,0 ¹	117,2 ± 15,6 ¹⁻²	121,8 ± 19,0 ¹⁻²
ОТС	0,38 ± 0,01	0,48 ± 0,01 ¹	0,39 ± 0,02 ^{1-2,4}	0,49 ± 0,05 ^{1,3}
ФВ-в реж, %	64,2 ± 6,4	63,6 ± 4,1	62,0 ± 4,8	63,2 ± 4,1

П р и м е ч а н и е: а – данные представлены ME (25%–75%); ¹⁻⁴ – p < 0,05 в сравнении с соответствующими группами пациентов.



П р и м е ч а н и я: * – p = 0,014; ** – p = 0,025 в сравнении с мужчинами.

Рис. 1. Распределение пациентов с АГ по группам в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ, (%)

с ожирением (43,5%), а также с отсутствием достижения целевого уровня САД (65,2%) в сравнении с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ (39,7%). Пациенты с концентрическим ремоделированием при сопоставимости возраста и длительности заболевания также значимо реже достигали целевого уровня САД (58,5%) в отличие от пациентов с нормальной геометрией ЛЖ.

Распределение генотипов изучаемых полиморфных локусов у пациентов с АГ соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга: I/D гена *ACE* ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,93$), A1166C гена *AGTR1* ($\chi^2 = 1,17$; $p = 0,28$), C3123A гена *AGTR2* у женщин ($\chi^2 = 1,16$;

$p = 0,28$), G83A гена *REN* ($\chi^2 = 1,32$; $p = 0,25$) в отличие от полиморфизма M235T гена *AGT* и C344T гена *CYP11B2* ($\chi^2 = 7,95$; $p = 0,01$ и $\chi^2 = 5,64$; $p = 0,02$, соответственно).

Результаты анализа распределения аллелей изучаемого полиморфизма генов у мужчин и женщин с АГ в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ представлены в табл. 3, 4.

Проведенный генетический ассоциативный анализ у пациентов с АГ с различными типами ремоделирования ЛЖ выявил различия по полиморфизму A1166C гена *AGTR1* и C3123A гена *AGTR2*. В группе мужчин с КГЛЖ частота мутантного аллеля С гена *AGTR1* (A1166C) была значимо выше – 0,5 в сравнении с па-

Таблица 3. Распределение аллелей изучаемого полиморфизма генов РААС у мужчин с АГ в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ

Полимор-физмы генов	Генотипы/аллели	Нормальная геометрия ЛЖ n = 35	Концентрическое ремоделирование n = 54	ЭГЛЖ/КГЛЖ n = 41	КГЛЖ n = 30
<i>ACE</i> (I/D)	I	33 (47,1)	59 (54,6)	43 (52,4)	30 (50,0)
	D	37 (52,9)	49 (45,4)	39 (47,6)	30 (50,0)
<i>AGT</i> (M235T)	M	37 (52,9)	55 (50,9)	39 (47,6)	28 (46,7)
	T	33 (47,1)	53 (49,1)	43 (52,4)	32 (53,3)
<i>AGTR1</i> (A1166C)	A	50 (71,4)	82 (75,9)	49 (59,8)	30 (50,0)*
	C	20 (28,6)	26 (24,1)	33 (40,2)	30 (50,0)
<i>CYP11B2</i> C(-344)T	C	40 (57,1)	56 (51,9)	45 (54,9)	31 (51,7)
	T	30 (42,9)	52 (48,1)	37 (45,1)	29 (48,3)
<i>REN</i> (19-83 G/A)	G	54 (77,1)	74 (68,5)	63 (76,8)	46 (76,7)
	A	16 (22,9)	34 (31,5)	19 (23,2)	14 (23,3)
<i>AGTR2</i> (C3123A)		n = 33	n = 48	n = 37	n = 26
	C	32 (48,5)	56 (58,3)	48 (64,9)	28 (53,8)
	A	34 (51,5)	40 (41,7)	26 (35,1)	24 (46,2)

Примечания: * – $p = 0,013$ и $p = 0,001$ в отличие от пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и концентрическим ремоделированием, соответственно.

Таблица 4. Распределение аллелей изучаемого полиморфизма генов РААС у женщин с АГ в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ

Полимор-физмы генов	Генотипы/аллели	Нормальная геометрия ЛЖ n = 28	Концентрическое ремоделирование n = 28	ЭГЛЖ/КГЛЖ n = 51	КГЛЖ n = 39
<i>ACE</i> (I/D)	I	25 (44,6)	19 (33,9)	50 (49,0)	37 (47,4)
	D	31 (55,4)	37 (66,1)	52 (51,0)	41 (52,6)
<i>AGT</i> (M235T)	M	26 (46,4)	25 (44,6)	46 (45,1)	38 (48,7)
	T	30 (53,6)	31 (55,4)	56 (54,9)	40 (51,3)
<i>AGTR1</i> (A1166C)	A	40 (71,4)	35 (62,5)	66 (64,7)	51 (65,4)
	C	16 (28,6)	21 (37,5)	36 (35,3)	27 (34,6)
<i>AGTR2</i> (C3123A)	C	35 (62,5)	24 (42,9)	52 (51,0)	40 (51,3)
	A	21 (37,5)	32 (57,1)*	50 (49,0)	38 (48,7)
<i>CYP11B2</i> C(-344)T	C	27 (48,2)	29 (51,8)	51 (50,0)	43 (55,1)
	T	29 (51,8)	27 (48,2)	51 (50,0)	35 (44,9)
<i>REN</i> (19-83 G/A)	G	47 (83,9)	44 (78,6)	74 (72,6)	56 (71,8)
	A	9 (16,1)	12 (21,4)	28 (27,4)	22 (28,2)

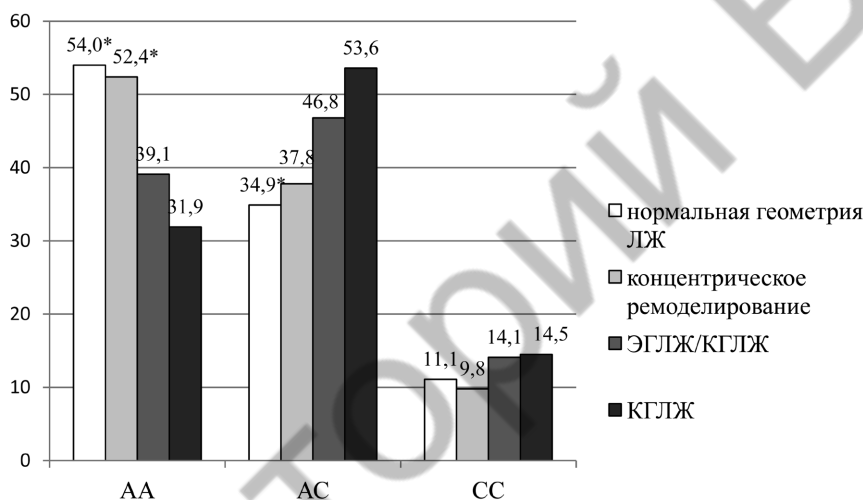
Примечания: * – $p = 0,038$ в отличие от пациентов с нормальной геометрией ЛЖ.

циентами с нормальной геометрией ЛЖ – 0,29 и концентрическим ремоделированием – 0,24. У женщин с концентрическим ремоделированием чаще наблюдалось носительство мутантного А аллеля гена *AGTR2* (С3123А) – 0,57 в отличие от женщин с нормальной геометрией ЛЖ – 0,37.

Распределение по генотипам А1166С гена *AGTR1* в зависимости от типов ремоделирования также отличалось в целом по группе и особенно у мужчин (рис. 2, 3). У пациентов с АГ немутантный генотип АА превалировал при нормальной геометрии – 54,0% и концентрической ремоделировании ЛЖ – 52,4% при сравнении с группой пациентов с ЭГЛЖ и КГЛЖ –

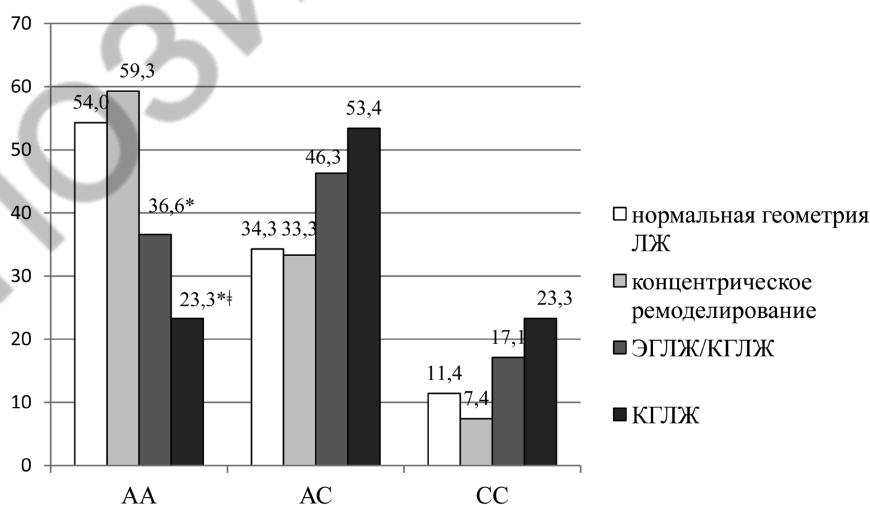
39,1%, и только с КГЛЖ – 31,9%. У мужчин с АГ и КГЛЖ данные различия были особенно выраженными, поскольку немутантный или «дикий» генотип АА встречался в 2,3-2,5 раза реже в отличие от мужчин с нормальной геометрией и концентрическим ремоделированием ЛЖ. У женщин немутантный генотип АА наблюдался чаще при нормальной геометрии ЛЖ – 53,6% в сравнении с женщинами с концентрическим ремоделированием ЛЖ – 39,3% и КГЛЖ – 38,5, однако статистически достоверной разницы получено не было.

Сравнительный анализ распределения по генотипам полиморфного локуса С3123А гена *AGTR2* в целом у пациентов с АГ и в группе



Примечания: * $p < 0,05$ в отличие от пациентов с КГЛЖ

Рис. 2. Распределение относительных частот генотипов полиморфизма А1166С гена *AGTR1* у пациентов с АГ, (в %)



Примечания: * $p < 0,05$ в отличие от пациентов с концентрическим ремоделированием, † – с нормальной геометрией ЛЖ

Рис. 3. Распределение относительных частот генотипов полиморфизма А1166С гена *AGTR1* у пациентов с АГ у мужчин с АГ, (в %)

мужчин не выявил значимых отличий. В группе женщин отмечалась тенденция более частого носительства мутантного генотипа АА при концентрическом ремоделировании ЛЖ (28,6%), ЭГЛЖ и КГЛЖ (21,6%), отдельно при КГЛЖ (20,5%) в отличие от женщин с нормальной геометрией ЛЖ (10,7%).

С учетом полученных результатов были рассчитан показатель отношения шансов развития различных типов ремоделирования ЛЖ в зависимости от аллельного полиморфизма А1166С гена *AGTR1* и С3123А гена *AGTR2* в группе обследуемых пациентов с АГ. При носительстве С аллеля полиморфизма А1166С гена *AGTR1* вероятность развития КГЛЖ у пациентов с АГ увеличивалась в 1,8 раза (ОШ = 1,76; 95%ДИ = 1,05–2,94; $p = 0,031$), а у мужчин – в 2,5 раза (ОШ = 2,50; 95%ДИ = 1,21–5,16; $p = 0,023$).

В группе женщин с АГ наличие мутантного А аллеля полиморфизма С3123А гена *AGTR2* повышало вероятность формирования концентрического ремоделирования ЛЖ в 2,2 раза (ОШ = 2,22; 95%ДИ = 1,04–4,74; $p = 0,038$).

В настоящем исследовании изменения геометрии ЛЖ наблюдались у более 73 % пациентов, что свидетельствует о высокой частоте поражения сердца как органа-мишени у пациентов с неосложненной АГ. При этом наиболее распространенными типами патологического ремоделирования сердца являлись концентрическое ремоделирование (34,6%) и КГЛЖ (29,1%), у мужчин превалировало концентрическое ремоделирование (41,5%), а у женщин – КГЛЖ (36,4%). В американском популяционном наблюдении Milani R. V. и соавт. были получены аналогичные результаты по распространенности концентрического ремоделирования у пациентов с АГ и нормальной систолической функцией ЛЖ – 35% [2]. Однако в этом исследовании 54% пациентов не имели эхокардиографических признаков ГЛЖ, и только у незначительной доли пациентов отмечалась ЭГЛЖ (5%) и КГЛЖ (6%) в отличие от полученных нами результатов. У участников многоцентрового исследования LIFE с АГ признаки концентрического ремоделирования встречались в 29% случаев, КГЛЖ – 14% и с нормальной геометрией ЛЖ – 25% [19]. В российском популяционном исследовании Кузнецовой Т. Ю. частота встречаемости ГЛЖ

среди пациентов с АГ составила 39%, что согласуется с нашими данными – 40,3% (ЭГЛЖ и КГЛЖ) [20]. В работе Конради А. О. у нелеченых пациентов с АГ распространенность КГЛЖ составила 32% и ЭГЛЖ – 31% [21]. В настоящем исследовании около 40% пациентов достигли целевого уровня АД, что вероятно повлияло на гораздо меньшее число пациентов с ЭГЛЖ (11,2%). Неоднородные результаты по частоте встречаемости типов ГЛЖ у пациентов с АГ связаны с особенностями дизайна, ЭхоКГ-критериями оценки ремоделирования ЛЖ и контингентом участников проведенных исследований.

В результате выполненного исследования у пациентов с АГ была обнаружена ассоциативная связь концентрического ремоделирования и КГЛЖ с полиморфизмом генов РААС – *AGTR1* (А1166С) и *AGTR2* (С3123А), кодирующих рецепторы 1 и 2 типа к ангиотензину II. Процессы ремоделирования сердца во многом зависят от активности РААС, содержания ангиотензина II (особенно в тканях) и плотности рецепторов, главным образом 1 и 2 типа, посредством которых ангиотензин II реализует основные эффекты. По имеющимся данным полиморфизм А1166С гена *AGTR1* взаимосвязан с активностью РААС и при носительстве С аллеля увеличивается плотность и чувствительность рецепторов 1-го типа к ангиотензину II [22]. В исследованиях в основном изучалась взаимосвязь полиморфизма А1166С гена *AGTR1B* с развитием ГЛЖ у пациентов с АГ [20, 21, 23–25]. В то же время сведения о наличии ассоциации с типами ремоделирования ЛЖ при АГ немногочисленны. В клинико-генетическом исследовании Jin Y. и соавт. получены доказательства влияния изучаемого полиморфизма гена *AGTR1* на увеличение толщины стенок и ИММЛЖ в популяции более 700 пациентов с АГ европейского происхождения [26]. При этом в рецессивной модели мутантный СС генотип в сравнении А-аллель содержащими генотипами ассоциировался с увеличением ИММЛЖ на 5,8 г/м², МЖП – на 0,6 мм и ЗС ЛЖ – на 0,34 мм. В российском исследовании было получено, что у пациентов с ГЛЖ значительно снижалась доля гомозиготных АА носителей полиморфизма А1166С гена *AGTR1* в отличие от группы

контроля и указанный полиморфизм был взаимосвязан с риском развития инфаркта миокарда [23]. По результатам мета-анализа Li Y. (2013) было установлено, что носительство мутантного С аллеля полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в 1,6 раза повышало относительный риск развития коронарной болезни сердца [27]. В ранее нами проведенном проспективном пятилетнем наблюдении пациентов с АГ было получено, что факторами риска прогрессирования ремоделирования сонных артерий наряду с возрастом и мужским полом, являлся полиморфизм A1166C гена *AGTR1* [28]. Полиморфизм гена *AGTR1* может быть ассоциирован не только с развитием ремоделированием сердца и сосудов, коронарных осложнений, но и инсультов. В итальянском исследовании была продемонстрирована взаимосвязь развития ишемического инсульта с полиморфизмом A1166C гена *AGTR1* и в присутствии СС и АС генотипов возрастал в 2,0–2,1 раза [29].

Полиморфизм гена *AGTR2*, который расположен в X хромосоме (q22-23), изучен в меньшей степени в сравнении с другими генами РААС в отношении развития ГЛЖ, типов ремоделирования ЛЖ при АГ. Рецепторы 2 типа к ангиотензину II находятся не только в фетальных тканях, но и представлены в тканях мозга, почках, сердца, сосудистой стенке. Стимуляция указанных рецепторов оказывает вазодилататорный и антипролиферативный эффекты, повышает освобождение брадикина и оксида азота, подавляет симпатическую активность. Недостаточная активность рецепторов 2 типа, обусловленная однонуклеотидной заменой в гене *AGTR2*, может приводить к нарушению взаимодействия между двумя типами рецепторов за счет относительной гиперактивации рецепторов 1-го типа к ангиотензину II [15]. В настоящем исследовании выявлена ассоциация концентрического ремоделирования ЛЖ с наличием мутантного А аллеля полиморфизма гена *AGTR2* (С3123А) только у женщин с АГ. В японском исследовании, посвященном изучению взаимосвязи полиморфизма С3123А гена *AGTR2* и сольчувствительности, было получено, что среди здоровых японских мужчин с повышенным потреблением поваренной соли и наличием А аллеля отмечались более высо-

кие уровни АД в сравнении с С аллелем [30]. В наблюдении Schmieler R. E., в которое были включены только молодые мужчины с нормальным или незначительно повышенным АД, была получена взаимосвязь другого полиморфизма гена *AGTR2* (+1675 G/A) с размером задней стенки ЛЖ, МЖП, ОТС и ИММЛЖ [31]. На Фрамингемской популяции было доказана ассоциация полиморфизма гена *AGTR2* в большей степени с размером ЛЖ, чем ММЛЖ [32]. Преваляирование А аллеля гена *AGTR2* (С3123А) и С аллеля гена *AGTR1* (A1166C) у пациентов в японском исследовании Aoki S. (2005) также повышало риски развития инфаркта миокарда [33].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о влиянии полиморфизма генов, кодирующих рецепторы 1 и 2 типа к ангиотензину II, на процессы ремоделирования сердца и сосудов, что в конечном итоге может приводить к развитию неблагоприятных исходов у пациентов с АГ.

Таким образом, результаты проведенного клиничко-генетического исследования свидетельствуют о наличии ассоциативной связи полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с КГЛЖ, преимущественно у мужчин, и С3123А гена *AGTR2* с концентрическим ремоделированием ЛЖ у женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Литература

1. Wang H, Wang S, Yi X, Tao Y, Qian H, Jia P, Chen Y, Sun Y. Estimate of ischemic stroke prevalence according to a novel 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy: insights from the general Chinese population. *Ann Med.* 2018 Sep; 50(6):519–528.
2. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2006 Apr 1;97(7):959–63.
3. Vakili B A, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 2001; 141(3): 334–341.
4. Garg S, de Lemos JA, Ayers C, Khouri MG, Pandey A, Berry J D, Peshock RM, Drazner and MH. Association of a 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy with adverse cardiovascular outcomes in the general population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 September; 8(9): 1034–1041.
5. Шляхто ЕВ, Конради АО. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение. *Кардиология СНГ.* 2003;1(1); 20–32.

6. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep.* 2020 Feb 3;22(2):11. 7. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. J Am Coll Cardiol. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. 1992 Jun;19(7):1550–8.
8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018; 39(33):3021–3104.
9. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, Gottdiener J, Haluska B, Ofili E, Segers P, Senior R, Tapp RJ, Zamorano JL. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jun;16(6):577–605.
10. Garner C [et al.]. Genetic and environmental influences on left ventricular mass. A family study. *Hypertension.* 2000 Nov; 36(5):740–746.
11. Post WS [et al.]. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1997 Nov; 30(5):1025–1028.
12. Network DK Arnett [et al.]. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. *Hypertension Genetic Epidemiology Am. J. Hypertens.* 2001 Dec; 14(12):1226–1230.
13. Bella JN, MacCluer JW, Roman MJ, Almasy L, North KE, Best LG, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J Hypertens.* 2004 Feb; 22(2):281–6.
14. Lam C., Liu X., Yang Q., Larson M. G., Pencina M. J., Jayashri Aragam J., Redfield M., Benjamin E. J. and Vasan R. S. Familial Aggregation of Left Ventricular Geometry and Association with Parental Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010 December; 3(6): 492–498. 15. Bella J. N. and Harald HH Göring. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012; 2(4): 267–278.
16. Шляхто ЕВ, Конради АО. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия.* 2002; 4(3): 22–29.
17. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:412.
18. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, Donal E, Kahan T, Mancina G, Redon J, Schmieder R, Williams B, Agabiti-Rosei E. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2017 Sep;35(9):1727–1741.
19. Casper N. Bang, Gerdt E, Aurigemma GP, Boman K, Giovanni de Simone, Björn Dahlöf, Lars Køber, Wachtell K and Devereux RB. Four-Group Classification of Left Ventricular Hypertrophy Based on Ventricular Concentricity and Dilatation Identifies a Low-Risk Subset of Eccentric Hypertrophy in Hypertensive Patients. *Circulation: Cardiovascular Imaging.* 2014;7:422–429.
20. Кузнецова ТЮ. Клинико-генетические факторы предрасположенности к артериальной гипертензии и поражению органов-мишеней. Автореф. докт. диссерт. Петрозаводск. 2009; 42.
21. Конради АО. Ремоделирование сердца и крупных сосудов при гипертонической болезни. Автореф. докт. диссерт. Санкт-Петербург. 2003; 31.
22. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin-angiotensin system. *J Mol Med* 2008; 86: 637–41.
23. Чистяков ДА, Кобалава ЖД, Терещенко СН, Моисеев СВ, Носиков ВВ. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания. *Терапевтический архив.* 2000; 4: 27–30.
24. Wang X [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 Jun; 9(3):393–402.
25. Smilde TD, Zuurman MW, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Steege G, Voors AA, Kors JA, de Jong PE, Navis G. Renal function dependent association of AGTR1 polymorphism (A1166C) and electrocardiographic left-ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2007 Oct;20(10):1097–103.
26. Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L, Schmitz B, Liu Y, Asayama K, Brand SM, Heymans S, Brand E, Fagard R, Staessen JA. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens.* 2012 Apr;25(4):472–8.
27. Li Y, Li X, Jia N et al. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *J RAAS* 2013; 14 (1): 82–90.
28. Павлова ОС, Коробко ИЮ, Нечесова ТА и др. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии.* 2018; 15 (3): 32–38.
29. Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *J Hypertens.* 2004; 22 (11): 2129–34.
30. Miyaki K, Hara A, Araki J, Zhang L, Song Y, Kimura T et al. C3123A polymorphism of the angiotensin II type 2 receptor gene and salt sensitivity in healthy Japanese men. *Journal of Human Hypertension.* 2006;20:467–469.
31. Schmieder RE, Erdmann J, Delles C, Jacobi J, Fleck E, Hilgers K, Regitz-Zagrosek V. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan;37(1):175–82.
32. Christensen K, Murray JC. What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med.* 2007 Mar 15; 356(11):1094–7.
33. Aoki S, Mukae S, Itoh S, Sato R, Nishio K, Ueda H et al. Genetic background in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 2001;42:15–28.

Поступила 22.04.2020 г.