

Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии

Т.А. Мулерова^{1✉}, mulerova-77@mail.ru, Н.И. Морозова², Д.П. Цыганкова¹, Е.В. Индукаева¹, Е.Д. Баздырев¹, О.В. Нахратова¹, М.Ю. Огарков²

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5

Резюме

Введение. Особую позицию среди структурных изменений сердца занимает гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), относящаяся к субклиническим признакам поражения сердца при артериальной гипертензии (АГ). В настоящее время уже не вызывает сомнений значение не только демографических и нейроэндокринных, но и генетических факторов в развитии и прогрессировании ГЛЖ.

Цель – оценить роль клинических и генетических факторов в прогрессировании ГЛЖ у пациентов с АГ по результатам динамического 5-летнего наблюдения когорты шорцев.

Материалы и методы. Обследование коренного населения в Горной Шории проводилось в два временных периода: одно-моментный (с 2013 по 2017 г.) и проспективный (с 2018 по 2020 г.). В исследование сплошным методом включено взрослое население (18 лет и старше) – всего 901 чел. Выделена группа пациентов с АГ – 367 чел. (40,7%). ГЛЖ оценивали по данным электрокардиографии и (или) эхокардиографии. В проспективный этап исследования включены пациенты с АГ, ранее не получавшие антигипертензивную терапию (263 чел.). Контроль и коррекцию цифр артериального давления проводили ежегодно, динамику ГЛЖ оценивали через пять лет.

Результаты. Установлены клинические предикторы отрицательной динамики ГЛЖ: ожирение (ОШ = 3,61), абдоминальное ожирение (ОШ = 4,11), нарушение углеводного обмена (ОШ = 2,83), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ОШ = 2,05). Генетические маркеры также продемонстрировали свою причастность к прогрессированию ГЛЖ: аллель D гена *ACE* (ОШ = 9,69), аллель C гена *AGTR1* (ОШ = 6,72) и 4a гена *eNOS* (ОШ = 6,37).

Заключение. Выявленные ассоциации клинических и генетических факторов в когорте шорцев с ГЛЖ могут рассматриваться как предикторы ремоделирования миокарда при АГ. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что полиморфизмы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной функции могут влиять на фенотип, создавая новые подходы к возможному прогнозированию неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: гипертрофия миокарда левого желудочка, клинические факторы, полиморфизм генов-кандидатов, ассоциативные связи, этнос

Для цитирования: Мулерова Т.А., Морозова Н.И., Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В., Баздырев Е.Д., Нахратова О.В., Огарков М.Ю. Роль клинических и генетических факторов в прогрессировании гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии. *Медицинский совет*. 2022;16(17):145–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-145-152>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of clinical and genetic factors in the progression of hypertrophy of the left ventricular myocardial in arterial hypertension

Tatyana A. Mulerova^{1✉}, mulerova-77@mail.ru, Natalia I. Morozova², Darya P. Tsygankova¹, Elena V. Indukaeva¹, Evgeny D. Bazdyrev¹, Olga V. Nakhratova¹, Michael Yu. Ogarkov²

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654006, Russia

Abstract

Introduction. A special position among the structural changes of the heart is occupied by left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), which refers to the subclinical signs of heart damage in arterial hypertension (AH). Currently, the role of not only demographic, neuroendocrine, but also genetic factors in the development and progression of LVH is no longer in doubt.

Aim. To assess the role of clinical and genetic factors in the progression of LVH in patients with hypertension based on the results of a dynamic 5-year follow-up of a cohort of Shors.

Materials and methods. The survey of the indigenous population in Gornaya Shoria was carried out in two time periods: one-time (from 2013 to 2017) and prospective (from 2018 to 2020). The study included the adult population (18 years and older) – a total of 901 people – by continuous method. A group of patients with hypertension was identified – 367 people (40.7%). LVH was assessed by electrocardiography and/or echocardiography. The prospective stage of the study included patients with hypertension who had not previously received antihypertensive therapy (263 people). The control and correction of blood pressure numbers was carried out annually, the dynamics of LVH was assessed after five years.

Results. Clinical predictors of negative dynamics of LVH were established: obesity (OR = 3.61), abdominal obesity (OR = 4.11), impaired carbohydrate metabolism (OR = 2.83), low high-density lipoprotein cholesterol (OR = 2.05). Genetic markers also demonstrated their involvement in the progression of LVH: allele D of the *ACE* gene, allele C of the *AGTR1* gene, and 4a of the *eNOS* gene (OR = 9.69; OR = 6.72; OR = 6.37, respectively).

Conclusion. The associations of clinical and genetic factors with LVH identified in the Shor cohort can be considered as predictors of myocardial remodeling in hypertension. The data obtained support the hypothesis that polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and endothelial function can influence the phenotype, creating new approaches to the possible prediction of unfavorable outcomes.

Keywords: left ventricular myocardial hypertrophy, clinical factors, polymorphism of candidate genes, associative links, ethnicity

For citation: Mulerova T.A., Morozova N.I., Tsygankova D.P., Indukaeva E.V., Bazdyrev E.D., Nakhratova O.V., Ogarkov M.Yu. The role of clinical and genetic factors in the progression of hypertrophy of the left ventricular myocardial in arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(17):145–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-145-152>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование миокарда левого желудочка (ЛЖ) на фоне широко распространенной в популяции артериальной гипертензии (АГ) представляет собой значимый прогностический фактор сердечно-сосудистого континуума [1]. Особую позицию среди структурных изменений сердца занимает гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), относящаяся к субклиническим признакам поражения сердца при АГ. Вероятность развития кардиоваскулярных осложнений в случаях ГЛЖ повышается в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска [2]. В многочисленных контролируемых рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что такое органное поражение является мощным и независимым фактором неблагоприятного прогноза и летальности [3]. По данным литературы, ГЛЖ встречается у 30% пациентов с АГ, почти в 90% случаев – при тяжелом течении заболевания, в 4–16% случаев может встречаться у лиц без клинических проявлений АГ [4].

Важнейшая роль в патогенезе ГЛЖ отводится таким маркерам, как пол, возраст, масса тела, абдоминальное ожирение, метаболические нарушения. Для развития данной патологии существенный интерес представляет тяжесть клинического течения АГ, а также различные гемодинамические характеристики. Высокая распространенность факторов риска кардиоваскулярной патологии у лиц с увеличенным индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяет необходимость выявления предикторов, вносящих наибольший вклад в ремоделирование сердечной мышцы. Этническая принадлежность индивидуума также имеет значение в развитии ГЛЖ.

В настоящее время уже не вызывает сомнений роль не только демографических (возраст, пол, расовая принадлежность и конституциональные особенности), нейроэндокринных (активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической системы, инсулинорезистентность), но и генетических факторов в развитии и прогрессировании ГЛЖ [5]. Установлены корреляционные связи между характером мутационного повреждения белковых структур миокарда и их фенотипическими проявлениями, такими как степень и выраженность гипертрофии [5]. Возникает предположение, что анализ генетических маркеров, ассоциированных с АГ и ГЛЖ, вкупе с расовой принадлежностью позволяет понять, почему не все индивиды с АГ предрасположены к патологическому ремоделированию миокарда, а также выявить клинко-генетические маркеры риска данного патологического процесса для своевременного начала профилактики сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. В связи с этим несомненный интерес представляет анализ возможных ассоциаций структурных полиморфизмов генов различных прессорных систем, связанных с повышением артериального давления, с появлением ГЛЖ среди лиц, относящихся к определенной этнической группе.

Цель исследования – оценить роль клинических и генетических факторов в прогрессировании ГЛЖ у пациентов с АГ по результатам динамического 5-летнего наблюдения когорты шорцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование коренного населения Горной Шории проводилось в два временных периода: первый – одномоментный этап (с 2013 по 2017 г.), второй – проспективный этап (с 2018 по 2020 г.). В исследование сплошным

методом было включено взрослое население (18 лет и старше), которое путем самоидентификации себя и своих родителей, анализа родословной до второго поколения относилось к шорской этнической группе (всего 901 чел.). Все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово).

Всем включенным в исследование проводился клинический осмотр врачом-кардиологом. С помощью автоматического прибора OMRON (Япония) измеряли артериальное давление (АД) на правой руке в положении сидя после 10-минутного отдыха три раза, его минимальный уровень принимали за итоговое значение. АД определяли при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и (или) диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст., либо если обследуемый принимал антигипертензивные препараты (Всероссийское научное общество кардиологов и Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2010 (ВНОК/РМОАГ)). Выделена группа пациентов с АГ – 367 чел. (40,7%). Определяли степень АГ (1-я, 2-я, 3-я) и длительность течения заболевания (до 5 лет, 5–10 лет и более 10 лет) у каждого обследованного. Проводили антропометрию (рост, масса тела и измерение окружности талии), забирали кровь из вены утром натощак для выполнения биохимического анализа: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы плазмы натощак и после нагрузки. Отклонение от нормы указанных показателей оценивали согласно российским рекомендациям по АГ [7].

В группу пациентов с нарушениями углеводного обмена включали лиц с нарушенной гликемией натощак, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом. Всем респондентам записывали электрокардиограмму (ЭКГ) и проводили эхокардиографию (Эхо-КГ). ГЛЖ оценивали по данным ЭКГ (признак Соколова – Лайона > 35 мм или корнельский вольтажный индекс > 28 мм для мужчин и > 20 мм для женщин) и (или) Эхо-КГ (ИММЛЖ > 95 г/м² у женщин, > 115 г/м² у мужчин). Кроме этого, установлены частоты генотипов генов-кандидатов АГ, кодирующих пренессорные системы регуляции АД (*ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (C677T, rs1801133), *eNOS* (VNTR 4b/4a)). Подробно методики обследования и лабораторного тестирования описаны в опубликованных ранее работах [8, 9].

В проспективный этап исследования включены пациенты с повышенным АД, ранее не получавшие антигипертензивную терапию (263 чел.). Согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010), кардиологом назначалось лечение АГ. Из блокаторов РААС использовали либо эналаприл 20 мг в сутки, либо лозартан 50 мг в сутки; из антагонистов кальция – амлодипин 10 мг в сутки, из диуретиков – индапамид ретард 1,5 мг в сутки. Контроль и кор-

рекцию цифр АД проводили ежегодно, динамику ГЛЖ оценивали через пять лет от момента включения в проспективный этап исследования. Увеличение ИММЛЖ при проведении повторной Эхо-КГ рассценивали как прогрессирование ГЛЖ. В последующем все лица, вошедшие во второй этап исследования, были разделены на две группы: пациенты с АГ без отрицательной динамики со стороны ГЛЖ и пациенты с АГ и прогрессированием ГЛЖ.

С использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) проводилась статистическая обработка результатов. В соответствии с характером распределения данных использовались параметрические или непараметрические методы. При нормальном распределении непрерывные данные представлены как среднее (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD); категориальные – в виде процентов (%). Средние значения сравнивались с помощью t -критерия Стьюдента. С помощью критериев χ^2 и точного критерия Фишера проводилось сравнение категориальных данных. Ассоциативная связь факторов сердечно-сосудистого риска, особенностей АГ и полиморфизма генов-кандидатов с прогрессированием ГЛЖ оценивалась с использованием логистического регрессионного анализа по значению отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Отрицательная динамика ИММЛЖ рассматривалась как независимая переменная и кодировалась как 1, отсутствие прогрессирования ГЛЖ – как 0. Показатели считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый период исследования изучаемой когорты шорцев продемонстрировал высокую частоту ГЛЖ у пациентов с АГ – 57,7%. Осмотр пациентов через 5 лет показал рост патологии до 63,2%. В группе пациентов с АГ, не имеющих отрицательной динамики со стороны ИММЛЖ, данный параметр при первичном осмотре составил $118,6 \pm 25,5$ г/м², при повторном – $107,1 \pm 21,8$ г/м² ($p = 0,0001$). При 5-летнем наблюдении в данной группе отмечалось статистически значимое снижение средних цифр САД (с $154,7 \pm 21,3$ до $140,2 \pm 18,5$ мм рт. ст., $p = 0,0001$) и ДАД (с $92,5 \pm 12,5$ до $83,9 \pm 8,8$ мм рт.ст., $p = 0,0001$) при получении антигипертензивной терапии. Во второй группе пациентов с АГ и прогрессированием ГЛЖ отмечался рост ИММЛЖ при осмотре в динамике: с $123,4 \pm 29,0$ до $134,9 \pm 26,3$ г/м² ($p = 0,0001$) на фоне уменьшения цифр САД (с $154,1 \pm 18,5$ до $144,7 \pm 16,8$ мм рт. ст., $p = 0,0001$) и ДАД (с $90,6 \pm 12,7$ до $86,0 \pm 9,3$ мм рт. ст., $p = 0,0001$). При этом первая группа пациентов получала в качестве антигипертензивной терапии блокаторы РААС с антагонистами кальция в 30,0% случаев, с диуретиками в 70,0% случаев, вторая группа пациентов соответственно в 55,6% и 44,4% случаев ($p = 0,0001$).

В коренной малочисленной популяции Горной Шории прогрессирование ГЛЖ при повышенном АД определяли некоторые клинические факторы. Особенности самой АГ, ее степень и длительность заболевания не показали ассоциативной связи с увеличением ИММЛЖ: ОШ = 1,12;

95% ДИ 0,60–2,07 и ОШ = 0,78; 95% ДИ 0,45–1,33. Недостижение целевого уровня АД связано с риском утяжеления органного поражения сердца: ОШ = 2,11; 95% ДИ 1,25–3,56. ГЛЖ имела место у 44,6% лиц при эффективном лечении АГ и у 61,5% при неэффективном лечении указанного заболевания ($p = 0,009$). Регрессионным анализом были установлены предикторы отри-

цательной динамики ГЛЖ: низкий уровень ХС-ЛПВП (ОШ = 2,05; 95% ДИ 1,08–3,89), нарушение углеводного обмена (ОШ = 2,83; 95% ДИ 1,67–4,80), ожирение (ОШ = 3,61; 95% ДИ 2,09–6,24), абдоминальное ожирение (ОШ = 4,11; 95% ДИ 2,36–7,14). Распространенность прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ, имеющих различные факторы, представлена в *таблице*.

● **Таблица.** Распространенность прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией, имеющих различные факторы риска

● **Table.** Prevalence of progression of left ventricular myocardial hypertrophy in hypertensive patients with various risk factors

Признак		Частота прогрессирования ГЛЖ		Р
		Абс.	%	
Анамнез АГ до 5 лет	Признак отсутствует	126	51,4	0,427
	Признак присутствует	11	61,1	
Анамнез АГ 5–10 лет	Признак отсутствует	104	51,5	0,720
	Признак присутствует	33	54,1	
Анамнез АГ более 10 лет	Признак отсутствует	44	55,7	0,443
	Признак присутствует	93	50,5	
АГ 1-й степени	Признак отсутствует	60	51,7	0,916
	Признак присутствует	77	52,4	
АГ 2-й степени	Признак отсутствует	105	52,5	0,813
	Признак присутствует	32	50,8	
АГ 3-й степени	Признак отсутствует	109	51,9	0,904
	Признак присутствует	28	52,8	
Эффективность АГТ	Целевой уровень АД достигнут	50	44,6	0,009
	Целевой уровень АД не достигнут	80	61,5	
Пол	Женщина	103	55,4	0,097
	Мужчина	34	44,2	
Возраст, лет	До 60	85	46,7	0,060
	Старше 60	48	59,3	
Курение	Не курит	106	57,6	0,625
	Курит	42	53,2	
Алкоголь	Нет злоупотребления	126	54,6	0,209
	Есть злоупотребление	14	43,7	
Индекс массы тела, кг/м ²	< 30	65	40,4	0,0001
	≥ 30	72	70,6	
Окружность талии, см	< 80 у женщин, < 94 у мужчин	51	36,7	0,0001
	≥ 80 у женщин, ≥ 94 у мужчин	86	69,4	
Углеводный обмен	Нет нарушений	54	41,2	0,0001
	Есть нарушения	77	67,0	
Уровень ОХС, ммоль/л	≤ 5,0	34	53,1	0,808
	> 5,0	94	51,4	
Уровень ХС-ЛПНП, ммоль/л	≤ 3,0	41	56,9	0,398
	> 3,0	67	50,8	
Уровень ХС-ЛПВП, ммоль/л	≥ 1,2 у женщин, ≥ 1,0 у мужчин	67	47,5	0,014
	< 1,2 у женщин, < 1,0 у мужчин	41	66,1	
Уровень ТГ, ммоль/л	≤ 1,7	74	49,3	0,374
	> 1,7	54	55,1	

Примечание. ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка; АГ – артериальная гипертензия; АГТ – антигипертензивная терапия; АД – артериальное давление; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

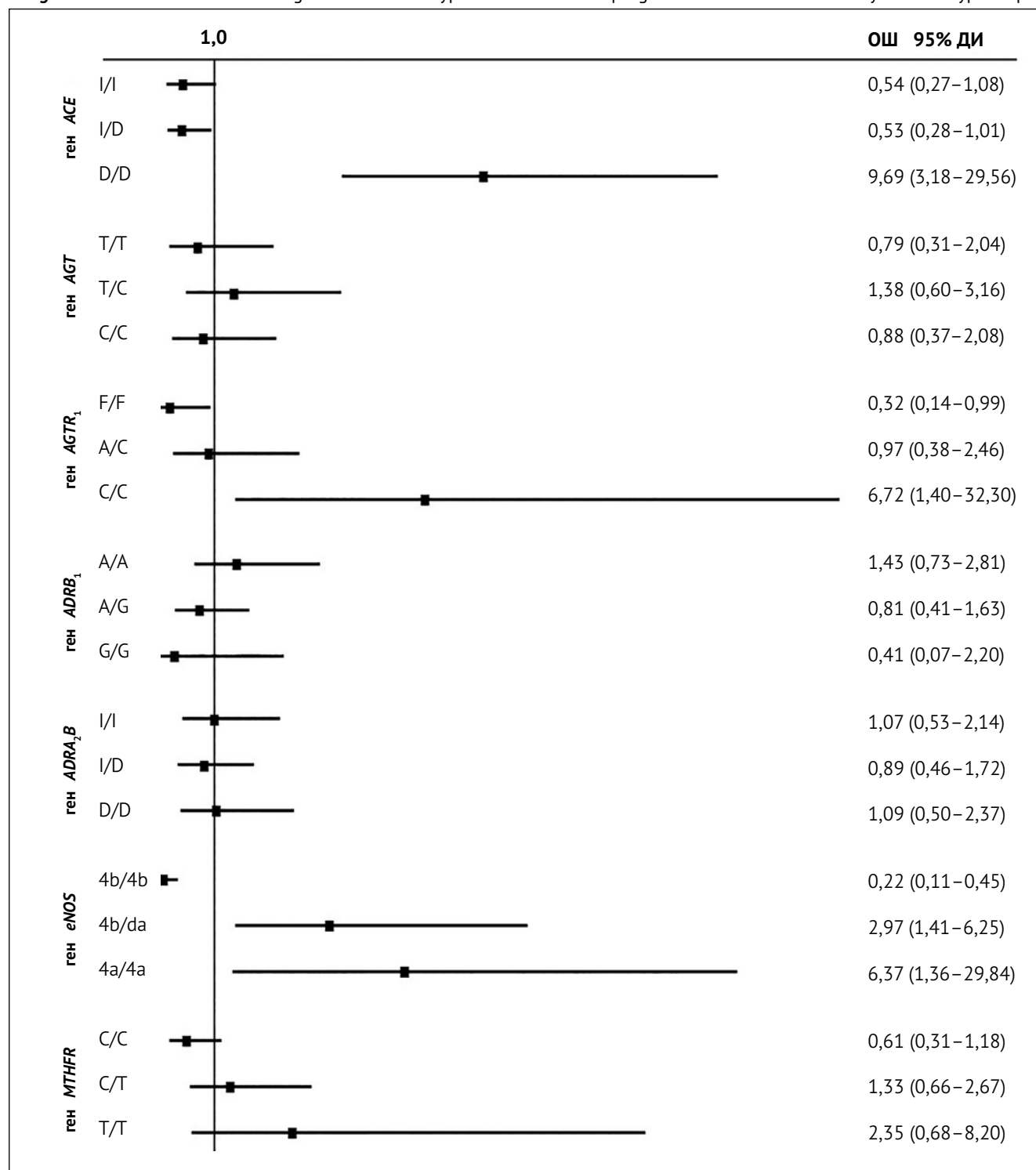
У коренного населения Горной Шории полиморфизм генов-кандидатов, связанных с системой РААС (*ACE* и *AGTR1*) и функцией эндотелия (*eNOS*), ассоциировался с увеличением ИММЛЖ (рисунок).

Мутантные аллели D и C соответствующих генов *ACE* и *AGTR1*, ранее показавшие ассоциативные связи с АГ

в когорте шорцев [8], продемонстрировали свою причастность к прогрессированию ГЛЖ среди пациентов с АГ. Аллель D в гомозиготном состоянии гена *ACE* увеличивал шансы развития органного поражения сердца, в сравнении с носителями гомозиготного генотипа I/I и гетерозиготного генотипа I/D (ОШ = 9,69; 95% ДИ 3,18–29,56).

● **Рисунок.** Ассоциативные связи генов-кандидатов артериальной гипертензии с прогрессированием гипертрофии миокарда левого желудочка

● **Figure.** Associations of candidate genes of arterial hypertension with the progression of left ventricular myocardial hypertrophy



Примечание. ОШ – отношения шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Аналогичные данные получены для аллеля С гена *AGTR1*, в сравнении с генотипами А/А и А/С (ОШ = 6,72; 95% ДИ 1,40–32,30). Полиморфизм гена *eNOS* также ассоциировался с отрицательной динамикой ГЛЖ. При этом для носителей генотипов 4b/4a и 4a/4a отмечался рост ИММЛЖ (ОШ = 2,97; 95% ДИ 1,41–6,25 и ОШ = 6,37; 95% ДИ 1,36–29,84), для носителей генотипа 4b/4b – протективный эффект прогрессирования ГЛЖ (ОШ = 0,22; 95% ДИ 0,11–0,45).

ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛЖ, ассоциирующаяся с увеличением риска развития основных сердечно-сосудистых событий, является независимым предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с АГ различных этнических групп. Даже минимальное преобразование массы миокарда ЛЖ в пределах нормальных значений может служить прогностическим признаком роста сердечно-сосудистого риска. Почти в 6–8 раз увеличивается риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, возникновения аритмии и сердечной недостаточности при наличии у пациента ГЛЖ [10].

В когорте шорцев прогрессирование ГЛЖ ассоциировано с воздействием определенных предикторов, что совпадает с результатами других исследований по указанной проблематике [4, 11–14]. Полученные нами данные свидетельствуют, что ожирение, включая его абдоминальный тип, связаны с ГЛЖ. Избыток жировой ткани за счет объемной перегрузки и непосредственного повреждения сердечной мышцы компонентами РААС провоцирует рост массы миокарда ЛЖ [2]. О.Н. Антропова и др. (2020) подчеркнули взаимосвязь данного фактора сердечно-сосудистого риска с развитием ГЛЖ у пациентов младше 65 лет [11]. В клинических исследованиях многократно доказана роль инсулинорезистентности и, как следствие, различных нарушений углеводного обмена в развитии структурно-функциональных изменений миокарда [4]. J.L. Lin et al. (2018) подтвердили связь высокого уровня инсулина с ремоделированием миокарда ЛЖ в китайской популяции [12]. Наибольшая толщина стенки ЛЖ у лиц молодого возраста отмечена в группе пациентов, имеющих нарушение толерантности к глюкозе, по сравнению с группой лиц с нормогликемией, при 25-летнем наблюдении в исследовании CARDIA [13]. Аналогичные данные получены N. Cauwenberghs et al. (2018) в проспективном наблюдении: более высокие уровни инсулина и его повышение ассоциировались с прогрессированием ГЛЖ [14]. В настоящем исследовании также продемонстрирована связь различных нарушений углеводного обмена с ростом ИММЛЖ.

Генетические исследования для каждой этнической группы представляются уникальными и значимыми, так как частота встречаемости аллелей и генотипов у представителей разных этносов и популяций существенно различаются, как и ассоциации с заболеваниями. В когорте шорцев предрасположенность к развитию ГЛЖ определяли аллели D, C и 4a соответствующих генов-кандидатов *ACE*, *AGTR1* и *eNOS*. Пятилетняя динамика

наблюдений за пациентами с АГ в Горной Шории доказала, что у носителей указанных аллелей риск развития органного поражения сердца увеличивался: ОШ = 9,69; 6,72; 6,37 соответственно.

Первыми изучаемыми генами-кандидатами в формировании и прогрессировании ГЛЖ стали белки РААС, так как их роль наиболее весома в патогенезе АГ. Научные работы, показывающие связь генетических составляющих РААС с течением АГ, появлением осложнений, все еще малочисленны, нередко неоднозначны и, самое важное, разнятся в отдельных национальных группах. В связи с этим сохраняется интерес к изучению роли генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* в развитии ГЛЖ при АГ в конкретной малочисленной популяции. Метаанализ J.K. Fajar et al. (2019) показал, что аллель D I/D полиморфизма гена *ACE* связан с повышенным риском развития ГЛЖ [15]. Обследование китайцев также доказало причастность минорного аллеля этого гена к повышению ИММЛЖ [16]. Исследование L.N. Cosenso-Martin et al. продемонстрировало значительную разницу в распространенности ГЛЖ между генотипами гена *ACE* с повышенным риском для обладателей мутантного генотипа D/D (ОШ = 5,80; $p = 0,011$) [17]. Еще одна работа E. Bahramali et al. (2016) показала, что носительство аллеля D может служить прогностическим фактором риска ГЛЖ в будущем [18]. Сравнительное исследование двух этнических групп (русских и бурят) обнаружило протективный эффект аллеля I в отношении развития ГЛЖ только у лиц некоренной национальности, косвенно подтверждая, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ACE* может выступать как маркер риска увеличения ИММЛЖ [19]. Установленные нами генетико-физиологические ассоциации подтверждаются данными других исследователей. B. Rani et al. продемонстрировали более высокую распространенность генотипов D/D гена *ACE* и C/C гена *AGTR1* у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией [20]. Гомозиготы C/C гена *AGTR1*, по сравнению с носителями аллеля А, показали значительное увеличение ИММЛЖ на случайно выбранной европейской популяции [21]. Указанная строгая ассоциация выявлена у австралийцев [22]. Существуют неоднозначные сведения о связи полиморфизма гена *AGT* с ГЛЖ: по одним данным, он ассоциирован с повышенной массой миокарда ЛЖ [23], по другим – не оказывает влияния на ИММЛЖ [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные в когорте шорцев ассоциации клинических и генетических факторов с ГЛЖ могут рассматриваться как предикторы ремоделирования миокарда при АГ. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что полиморфизмы РААС и эндотелиальной функции могут влиять на фенотип, создавая новые подходы к возможному прогнозированию неблагоприятных исходов.

Поступила / Received 05.08.2022
Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2022
Принята в печать / Accepted 30.08.2022

Список литературы / References

- Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Соотношение вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка и его интерстициальной фиброзирования в оценке прогноза больных артериальной гипертонией пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2017;(9-10):43–44. Режим доступа: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id39227/id40403>.
- Medvedev N.V., Gorshunova N.K. Correlation between variants of left ventricular myocardial remodeling and its interstitial fibrosis in assessing the prognosis of elderly patients with arterial hypertension. *Clinical Gerontology*. 2017;(9-10):43–44. (In Russ.) Available at: <https://kg.newdiamed.ru/issue/id39227/id40403>.
- Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Факторы риска и прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2015;11(2):141–145. Режим доступа: <https://ssmj.ru/2015/2/141>.
- Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Risk factors and progression of left ventricular myocardial hypertrophy. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2015;11(2):141–145. (In Russ.) Available at: <https://ssmj.ru/2015/2/141>.
- Ожерельева М.В., Овчинников А.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;8(4):14–22. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22>.
- Ozhereleva M.V., Ovchinnikov A.G. Special aspects of remodeling of the left ventricle in hypertensive disease. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;8(4):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22>.
- Шаварова Е.К., Кобалава Ж.Д., Ежова Н.Е., Хомова И.А., Баздырева Е.И. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертонией: роль инсулинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3774. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3774>.
- Shavarova E.K., Kobalava Z.D., Ezhova N.E., Khomova I.A., Bazdyreva E.I. Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3774. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3774>.
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Постнов А.Ю. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем. *Российский кардиологический журнал*. 2009;76(2):65–69. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/1340/1065>.
- Smirnova M.D., Fofanova T.V., Khasanova Z.B., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Postnov A.Yu. Associations between clinical course, left ventricular hypertrophy severity and ACE gene I/D polymorphism in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2009;(2):65–69. (In Russ.) Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/1340/1065>.
- Михалина Е.В., Мулерова Т.А., Поликутина О.М., Огарков М.Ю. Особенности распространенности ишемической болезни сердца в коренной малочисленной популяции Горной Шории (результаты эпидемиологических исследований в 1998–2001 и 2013–2017 годы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(45):15–21. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-45-15-21>.
- Mikhailina E.V., Mulerova T.A., Polikutina O.M., Ogarkov M.Yu. Prevalence of coronary artery disease in the indigenous population of Gornaya Shoria (the results of epidemiological studies in 1998–2001 and 2013–2017). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(45):15–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-45-15-21>.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.
- Мулерова Т.А., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Груздева О.В., Понасенко А.В., Максимов В.Н. и др. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертонии у населения Горной Шории. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(5):678–686. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>.
- Mulerova T.A., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu., Gruzdeva O.V., Ponasenko A.V., Maksimov V.N. et al. Associations of Cardiovascular Risk Factors and Genetic Markers with Development of Arterial Hypertension in the Population of Mountain Shoriya. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(5):678–686. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-678-686>.
- Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Барбараш О.Л. Предикторы риска развития артериальной гипертонии у населения Горной Шории различной этнической принадлежности. *Медицинский алфавит*. 2019;1(3):39–42. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-39-42](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-39-42).
- Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Barbarash O.L. Risk predictors of arterial hypertension development in population of Mountain Shoriya of various ethnical origins. *Medical Alphabet*. 2019;1(3):39–42. (In Russ.) [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3\(378\)-39-42](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-3(378)-39-42).
- Остроумова О.Д., Шорикова Е.Г., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертония и гипертрофия миокарда левого желудочка. Лозартан: «верный друг лучше новых двух». *ПМЖ*. 2011;19(4):200–204. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya_gipertoniya_i_gipertrofiya_miokarda_leвого_gheludochka_Lozartan_vernyy_drug_luchshe_novykh_dvuh/.
- Ostroumova O.D., Shorikova E.G., Galeeva N.Yu. Arterial hypertension and left ventricular myocardial hypertrophy. Losartan: “a true friend is better than two new ones”. *PMJ*. 2011;19(4):200–204. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Arterialnaya_gipertoniya_i_gipertrofiya_miokarda_leвого_gheludochka_Lozartan_vernyy_drug_luchshe_novykh_dvuh/.
- Антропова О.Н., Силкина С.Б., Полякова И.Г., Перевозчикова Т.В. Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертонией и артериальной гипертонией. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3797. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3797>.
- Antropova O.N., Silkina S.B., Polyakova I.G., Perevozchikova T.V. Association of hemodynamic parameters and cardiovascular risk factors with cardiac remodeling in young patients with prehypertension and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3797. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3797>.
- Lin J.L., Sung K.T., Su C.H., Chou T.H., Lo C.I., Tsai J.P. et al. Cardiac Structural Remodeling, Longitudinal Systolic Strain, and Torsional Mechanics in Lean and Nonlean Dysglycemic Chinese Adults. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):e007047. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007047>.
- Kishi S., Gidding S.S., Reis J.P., Colangelo L.A., Venkatesh B.A., Armstrong A.C. et al. Association of Insulin Resistance and Glycemic Metabolic Abnormalities With LV Structure and Function in Middle Age: The CARDIA Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(2):105–114. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.033>.
- Cauwenberghs N., Knez J., Thijs L., Haddad F., Vanassche T., Yang W.Y. et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal Changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):e008315. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008315>.
- Fajar J.K., Pikir B.S., Sidarta E.P., Berinda Saka P.N., Akbar R.R., Heriansyah T. The Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Intron Deletion and Angiotensin-Converting Enzyme G2350A in Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Meta-analysis. *Indian Heart J*. 2019;71(3):199–206. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2019.07.002>.
- Maitikuerban B., Sun X., Li Y., Chen Y., Zhang J., Simayi Z. et al. Deletion Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme Gene is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Uighur Hypertension-Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS) Patients. *Med Sci Monit*. 2019;25:3390–3396. <https://doi.org/10.12659/MSM.916019>.
- Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R., Cesarino C.B., Yugar-Toledo J.C., Cipullo J.P. 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(1):74. <https://doi.org/10.1186/s40001-015-0166-9>.
- Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J., Mousavi S.M., Zarghami M., Manafi A., Firouzabadi N. 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. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010282>.
- Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н., Дониорова О.С., Зеленская Е.М., Слепухина А.А. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертонии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103–113. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-103-113>.
- Kovaleva A.Ya., Kokh N.V., Voronina E.N., Donirova O.S., Zelenskaya E.M., Lifshits G.I., Slepukhina A.A. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2020;24(4):103–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-103-113>.
- Rani B., Kumar A., Bahl A., Sharma R., Prasad R., Khullar M. Renin-angiotensin system gene polymorphisms as potential modifiers of hypertrophic and dilated cardiomyopathy phenotypes. *Mol Cell Biochem*. 2017;427(1-2):1–11. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2891-y>.
- Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L., Schmitz B., Liu Y., Asayama K. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens*. 2012;25(4):472–478. <https://doi.org/10.1038/ajh.2011.244>.
- Kelly M., Bagnall R.D., Peverill R.E., Donelan L., Corben L., Delatycki M.B., Semsarian C. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2011.07.001>.

23. Ott C., Schwarz T., Hilgers K.F., Kreutz R., Schlaich M.P., Schmieder R.E. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2007.03.008>.
24. Lin T.H., Chiu H.C., Lee Y.T., Su H.M., Voon W.C., Liu H.W. 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. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.10.1157>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Мулерова Т.А.
 Концепция и дизайн исследования – Мулерова Т.А.
 Написание текста – Морозова Н.И.
 Сбор и обработка материала – Морозова Н.И., Цыганкова Д.П., Индукаева Е.В.
 Обзор литературы – Морозова Н.И., Нахратова О.В.
 Перевод на английский язык – Морозова Н.И.
 Анализ материала – Мулерова Т.А., Морозова Н.И.
 Статистическая обработка – Морозова Н.И.
 Редактирование – Мулерова Т.А., Баздырев Е.Д., Огарков М.Ю.
 Утверждение окончательного варианта статьи – Огарков М.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana A. Mulerova
 Study concept and design – Tatyana A. Mulerova
 Text development – Natalia I. Morozova
 Collection and processing of material – Natalia I. Morozova, Darya P. Tsygankova, Elena V. Indukaeva
 Literature review – Natalia I. Morozova, Olga V. Nahratova
 Translation into English – Natalia I. Morozova
 Material analysis – Tatyana A. Mulerova, Natalia I. Morozova
 Statistical processing – Natalia I. Morozova
 Editing – Tatyana A. Mulerova, Evgeniy D. Bazdyrev, Michael Yu. Ogarkov
 Approval of the final version of the article – Michael Yu. Ogarkov

Информация об авторах:

Мулерова Татьяна Александровна, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>; mulerova-77@mail.ru
Морозова Наталья Игоревна, ассистент кафедры кардиологии Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; <http://orcid.org/0000-0001-9463-4183>; morozova-30.10@yandex.ru
Цыганкова Дарья Павловна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>; darjapavlovna2014@mail.ru
Индукаева Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>; indelen@mail.ru
Баздырев Евгений Дмитриевич, д.м.н., заведующий лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>; edb624@mail.ru
Нахратова Ольга Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний; 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6; <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>; nahratova.o.v@yandex.ru
Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>; ogarmu@kemcardio.ru

Information about the authors:

Tatyana A. Mulerova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-0657-4668>; mulerova-77@mail.ru
Natalia I. Morozova, Assistant of the Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654006, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-9463-4183>; morozova-30.10@yandex.ru
Darya P. Tsygankova, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0001-6136-0518>; darjapavlovna2014@mail.ru
Elena V. Indukaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-6911-6568>; indelen@mail.ru
Evgeny D. Bazdyrev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory Cardiovascular Disease Epidemiology Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3023-6239>; edb624@mail.ru
Olga V. Nahratova, Junior Researcher at the Laboratory Of Cardiovascular Disease Epidemiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnoviy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-2778-6926>; nahratova.o.v@yandex.ru
Michael Yu. Ogarkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654006, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-7252-4845>; ogarmu@kemcardio.ru