

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И СВЯЗЬ С ВАЗОПРЕССОРАМИ ПРИ ЭСSENЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ДАГЕСТАНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Саидов М. З., Маммаев С. Н., Абдуллаев А. А., Арапханова Т. Б., Израйлова Г. Р.

Цель. Изучение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β 2-адренорецепторов и оценка связи полученных результатов с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови при эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) и без ГЛЖ в дагестанской популяции.

Материал и методы. В работу включены 98 пациентов с диагнозом "эссенциальная артериальная гипертензия с ГЛЖ и без ГЛЖ". Изучались генотипы полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Тестирование обозначенных полиморфизмов проводили с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Уровень ангиотензина (АТ) II, эндотелина (ЭТ) 1-21 и альдостерона (АС) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА. Уровень АПФ определяли энзиматическим методом. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica (версия 6.0), а также "Biostat 4.03".

Результаты. У больных ЭАГ с ГЛЖ частота генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* встречалась с меньшей частотой по сравнению с контролем. При ЭАГ без ГЛЖ определяется достоверное снижение частот генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Уровень ЭТ1-21 и АТ II в группе больных ЭАГ без ГЛЖ достоверно превышал аналогичный показатель в контрольной группе. Уровень АТ II у больных ЭАГ с ГЛЖ достоверно превышал аналогичный показатель в группе больных без ГЛЖ. Повышение показателей указанных медиаторов АГ сочеталось со снижением уровня АС в исследованных группах больных по сравнению с контролем. В группе больных ЭАГ с ГЛЖ достоверное увеличение уровня ЭТ1-21 ассоциировано с носительством генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, а генотипы AA и CC этого же полиморфизма ассоциированы со снижением уровня ЭТ1-21. При ЭАГ без ГЛЖ достоверное снижение уровня АТ II отмечалось у носителей генотипов AA и АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Кроме этого, определялась ассоциация всех генотипов полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* со снижением уровня АТ II.

Заключение. При ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ в дагестанской популяции наиболее значимыми являются генотипы AA, АС и CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, также генотипы Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly и аллели Arg и Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Патогенетическая значимость указанных поли-

морфизмов дополняется наличием достоверных прямых корреляционных взаимосвязей с уровнями ЭТ1-12, АТ II, АС в сыворотке крови.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 76–84

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-76-84>

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, полиморфизмы генов, генотипы, вазопрессоры, дагестанская популяция.

ФГБОУ ВПО Дагестанский государственный медицинский университет, НИИ экологической медицины, Махачкала, Россия.

Саидов М. З.* — д.м.н. профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, зав. лабораторией медицинской генетики, Маммаев С. Н. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, Абдуллаев А. А. — д.м.н. профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ПК и ППС, Арапханова Т. Б. аспирант кафедры поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ПК и ППС, Израйлова Г. Р. — н.с. лаборатории медицинской генетики НИИ экологической медицины

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): marat2002@pochta.ru

АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АС — альдостерон, АТ II — ангиотензин II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ЭАГ — эссенциальная артериальная гипертензия, ЭТ 1-21 — эндотелин1-21, *ADRB2* — ген β 2-адренорецептора, АГТ — ген ангиотензиногена, *AGTR1* — ген рецептора 1 типа ангиотензина II.

Рукопись получена 13.01.2017

Рецензия получена 04.02.2017

Принята к публикации 07.02.2017

ANALYSIS OF POLYMORPHISMS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM AND RELATION TO VASOPRESSORS IN ESSENTIAL SYSTEMIC HYPERTENSION WITH THE LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY IN DAGESTAN REPUBLIC

Saidov M. Z., Mammaev S. N., Abdullaev A. A., Arapkhanova T. B., Israilova G. R.

Aim. To assess the prevalences of genotypes and alleles polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system, and β 2-adrenoreceptors, and to evaluate the results in regard to vasopressor levels in blood serum in essential systemic hypertension (ESH) with the left ventricle hypertrophy (LVH) and with none, in Dagestan Republic population.

Material and methods. To the assessment, 98 patients included with the diagnosis "essential systemic hypertension with or none LVH". Genotypes were assessed, of polymorphism A1166C gene *AGTR1* and polymorphism Arg16Gly gene *ADRB2*. The testing of the polymorphisms was performed with allele-specific polymerase chain reaction. Level of angiotensin (AT) II, endothelin (ET) 1-21 and aldosterone (AS) in blood serum was measured by the hard-phase IEA. Level of ACE was measured by enzymatic method. Statistics was done with the software Statistica (version 6.0) and "Biostat 4.03".

Results. In EAH patients with LVH the prevalence of Arg/Arg polymorphism Arg16Gly gene *ADRB2* was lower than in control. In EAH with no LVH there is significant decline of АС genotype prevalences of polymorphism A1166C gene

AGTR1 and genotype Arg/Arg polymorphism Arg16Gly gene *ADRB2*. Level of ET1-21 and АТ II in the group of EAH with no LVH patients was significantly higher than in controls. Level of АТ II in EAH with LVH was significantly higher than none LVH group. Increase of the levels of these mediators of АН was followed by a decline of АС level in the groups of patients comparing to controls. In EAH group with LVH significant increase of ET 1-21 was associated with the carriage of АС polymorphism A1166C gene *AGTR1*, and genotypes AA and CC of the same polymorphism were associated with the decrease of levels of ET1-21. In EAH with no LVH a significant decrease of АТ II level was found in the carriers of AA and АС genotypes of polymorphism A1166C gene *AGTR1*. Also, the association was found of all genotypes of polymorphism Arg16Gly gene *ADRB2* with the decrease of АТ II.

Conclusion. In Dagestan population, in EAH with and with no LVH, most significant are genotypes AA, АС and CC of polymorphism A1166C gene *AGTR1*, and genotypes Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly and alleles Arg and Gly polymorphism Arg16Gly gene *ADRB2*. Pathogenic significance of the mentioned polymorphisms is emphasized by the presence of polymorphism ET1-12, АТ II, АС in blood serum.

Key words: essential arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, genes polymorphisms, genotypes, vasopressors, Dagestan population.

Стойкое повышение артериального давления (АД) вызывает усиление систолического напряжения миокарда, которое ведёт к концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) вследствие гипертрофии кардиомиоцитов и формированию миокардиального фиброза. С функциональной точки зрения ГЛЖ рассматривается как адаптация к систолической перегрузке у больных с артериальной гипертензией (АГ) с последующим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ). При эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) процесс ремоделирования затрагивает также и сосуды резистивного типа. Структурно-функциональный базис ремоделирования сосудов при ЭАГ — это гипертрофия гладких мышц сосудов резистивного типа, сопряжённая с нарушениями функциональных механизмов регуляции (нервных и гуморальных) сосудистого тонуса. Кроме этого, определённая патогенетическая общность ГЛЖ с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) даёт основание для изучения общих патофизиологических закономерностей гипертрофии кардиомиоцитов и оценки влияния факторов риска на течение и исход патологического процесса. Значимость факта ГЛЖ обусловлена тем, что этот процесс связан с развитием дисфункции ЛЖ, нарушениями ритма, а также ролью ГЛЖ как независимого предиктора неблагоприятного прогноза в сочетании с другими независимыми факторами (возраст, мужской пол, результаты теста 6-минутной ходьбы, плазменный уровень Na-уретических пептидов) [1].

Из всех факторов риска генетическая составляющая гипертрофии кардиомиоцитов и миоцитов сосудов резистивного типа является доминирующей. Известно, что этот процесс связан с экспрессией и патофизиологическими эффектами продуктов “молчащих” генов кардиомиоцитов, которые отнесены к категории генов-кандидатов. Характерные гистологические изменения, обнаруживаемые при ГЛЖ, а также при ГКМП — это увеличение и полиплоидизация кардиомиоцитов, нарастание в кардиомиоцитах активности их ядрышковых организаторов, сопутствующий интерстициальный фиброз и накопление коллагена I и III типа, могут быть обусловлены в т.ч. и генетическими причинами [2-4]. Идентификация мутаций в генах тяжелых цепей β -миозина, а также тропонинов T и I, миозинсвязывающего белка C, регуляторных легких цепей миозина, эссенциальных легких цепей миозина, сердечного актина, тяжелых цепей сердечного α -миозина и тропонина C позволила определить конкретный генетический

базис и наметить направление дальнейших исследований [5, 6]. Кроме этого, остаётся невыясненным вопрос о том, почему в одних случаях течение ЭАГ сопровождается формированием ГЛЖ, а в других признаки ГЛЖ минимальны или не определяются вообще. Длительность течения и степень ЭАГ, несомненно, являются важными факторами ремоделирования ЛЖ, но дать убедительное объяснение причин отсутствия ГЛЖ, либо трансформации систолической перегрузки ЛЖ в тот или иной тип ГЛЖ при ЭАГ, они не могут.

Предрасположенность к ГЛЖ реализуется через различные группы генов, в частности, генов, регулирующих гемодинамику (гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, натрийуретических факторов), генов эндотелиальной дисфункции, генов мембранного ионного транспорта и передачи рецепторного сигнала в клетку (гены G-белков и ферментов каскадного фосфорилирования в клетке), генов факторов роста (ген трансформирующего фактора роста- β), генов синтазы оксида азота и др. [7-10].

Тесная связь функционального состояния кардиомиоцитов с балансом прессорного (тканевая и почечная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), вазоконстрикторы — эндотелины (ЭТ) 1,2,3, вазопрессин, альдостерон (АД), ПГ- F_2 , лейкотриены C и D и др.) и депрессорного (NO, Na-уретические пептиды, калликреин-кининовая система, ПГ- E_2 , простаглицлин, аденозин и др.) контуров длительного действия позволила оценить вклад полиморфизмов генов РААС при ГЛЖ. Ряд исследований подтверждает связь полиморфизмов генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) с наследственной отягощенностью по АГ [7-9]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизмов этих генов с развитием АГ. Отмечена разница частот встречаемости и вариантов полиморфизмов указанных генов в зависимости от этнического происхождения.

В частности, среди больных АГ китайской популяции показано, что гомозиготы по T-аллелю полиморфизма M235T гена AGT имеют значительно больший индекс массы миокарда ЛЖ, чем гетерозиготы и гомозиготы по M-аллелю этого же полиморфизма [11]. У мужчин корейской национальности генотип M/M и аллель M полиморфизма M235T гена AGT является фактором риска развития АГ и ГЛЖ,

но полиморфизмы *AGTR1* не имели статистически доказанной связи с ГЛЖ [12]. Исследование T174M полиморфизма гена *AGT* показало более высокую распространенность M-аллеля в гомозиготном состоянии у больных АГ с ГЛЖ [13]. Выявленность ГЛЖ у женщин с АГ ассоциирована с присутствием аллеля D гена ангиотензин-превращающего фермента. Кроме того, обнаружено, что присутствие данного аллеля связано с концентрическим типом ГЛЖ и его диастолической дисфункцией [14].

Однако, данные литературы достаточно противоречивы. Так, у поляков изучение взаимосвязи генотипа DD гена *ACE* с уровнем АД, ГЛЖ, а также толщины стенки интима-медиа не принесло статистически достоверных данных [15]. Также в исследовании, включавшем около семисот родителей и детей поляков, русских и итальянцев не было показано ассоциаций между генотипами A1166C гена *AGTR1* и ГЛЖ [9]. В то же время, показано, что пациенты с АГ, носители генотипа DD гена *ACE* имеют большую массу миокарда левого желудочка по сравнению с группой сравнения [16]. Таким образом, значение полигенных изменений, в частности, в системе РААС при ЭАГ с ГЛЖ несомненно. Однако их точная роль в патогенезе ЭАГ до сих пор не ясна. Однозначной интерпретации имеющихся на сегодняшний день многочисленных данных нет и дальнейшие исследования в этом направлении совершенно обоснованы и перспективны. В предыдущей работе [17] были отражены результаты наших исследований частот встречаемости генотипов полиморфизмов генов РААС и β 2-адренорецепторов при ЭАГ I, II и III степени в дагестанской популяции и дана оценка связи экспрессии генотипов изученных полиморфизмов с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови. Однако, результаты изучения указанных показателей в связи с наличием или отсутствием ГЛЖ при ЭАГ не были представлены.

Целью настоящей работы явилось изучение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов РААС и β 2-адренорецепторов и оценка связи полученных результатов с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови при ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ в дагестанской популяции.

Материал и методы

В работу включены 98 больных ЭАГ (52 женщины и 46 мужчин), находившихся на обследовании и лечении в отделении артериальных гипертензий Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, кардиологическом отделении Республиканской больницы № 2 г. Махачкалы, а также больные, находившиеся на амбулаторном учёте в Муниципальной поликлинике № 4 г. Махачкалы. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией “Этические принципы проведения научных меди-

цинских исследований с участием человека” с поправками 2000г. У каждого участника было получено письменное информированное согласие на проведение обследования. Протоколы обследования больных были одобрены Этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие больного, больные с клиническим диагнозом эссенциальная артериальная гипертензия с ГЛЖ или без ГЛЖ.

Критерии исключения из исследования: больные с вторичными (симптоматическими) формами артериальной гипертензии, наличие инфаркта миокарда или инсульта, больные с сопутствующими заболеваниями других органов и систем, патогенетически не связанных с ЭАГ, но могущих повлиять на результаты исследования, а также участие пациентов в любом другом исследовании.

Диагноз ЭАГ и наличие ГЛЖ устанавливали на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению артериальной гипертонии.

Контрольную группу составили 48 здоровых доноров с нормальным уровнем АД в возрасте 19-35 лет (27 мужчин и 21 женщина). Все добровольцы, давшие информированное согласие на проведение исследования, в течение последнего месяца перед началом исследования не переносили острых заболеваний, прежде всего, инфекционного характера, и не имели хронической патологии воспалительного генеза.

Настоящая работа относится к категории контролируемых (исследования типа “случай-контроль”), прогностических и проспективных исследований.

Для анализа использовали геномную ДНК, выделенную из цельной крови пациентов и здоровых добровольцев с помощью набора “ДНК-экспресс кровь” (“Литех”, Россия) согласно инструкции производителя. Определение аллелей изучаемых полиморфизмов проводили методом ПЦР в реальном времени. Амплификацию и плавление продуктов ПЦР проводили на амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени ABI 7900 HT (“Applied Biosystems”, США). Аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию проводили согласно методике разработанной производителем (“Литех”) для генетических полиморфизмов *AGT* (Thr174Met, C>T, rs4762), *AGT* (Met235Thr, T>C, rs 699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *ADRB2* (Arg16Gly, rs1042713), *ADRB2* (Gln27Glu, rs1042714). Генотипирование полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr гена *AGT*, полиморфизм A1166C гена *AGTR1* проводили с использованием наборов для генотипирования “SNP-ЭКСПРЕСС-РВ-Кардиогенетика”. Согласно инструкции к этому набору, с образцом выделенной ДНК проводили одновременно две реакции амплификации —

с двумя парами аллель-специфичных праймеров на параллельное выявление аллелей дикого и мутантного типа (норма и патология, соответственно). Результаты анализа кривых накопления флуоресцентного сигнала по каждому из заданных для образцов каналов позволяют дать качественную оценку отсутствия или наличия мутантного аллеля в гетероили гомозиготной форме. Генотипирование полиморфизмов гена *ADRB2* (Arg16Gly и Gln27Glu) проводили на наборах “SNP-ЭКСПРЕСС-SHOT-PB-Кардиогенетика”, Литех, согласно инструкции производителя.

Уровень сывороточного ангиотензина II (АП II) определяли методом конкурентного твёрдофазного ИФА, с применением поликлональных АТ к АТ II. Работу проводили на наборах ИФА компании “RayBiotech“, ISO 13485 Certified, США. Результат выражался в пг/мл.

Уровень ЭТ1-21 в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного ИФА на наборах компании “Biomedica“, CAT. NO BI-20052. Результат выражался в фмоль/мл.

Уровень сывороточного альдостерона (АС) определяли методом конкурентного твёрдофазного ИФА на наборах компании “Diagnostics Biochem Canada Inc.“, CAT. NO 749-8600. Результат выражался в пг/мл.

Результаты ИФА-анализов определяли на многоканальном спектрофотометре компании “Human“, Германия, Humanreader Single в двухволновом режиме, основной фильтр — 450 нм, референс-фильтр — 630 нм.

Активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) определяли энзиматическим методом на наборах “ACE kinetic Angiotensin Converting Enzyme” BUNLMANN, кат. № КК-АСК. Результаты анализа измеряли на биохимическом анализаторе ChemWell Awareness Technology Inc., USA, при длине волны 340 нм. Результат выражался в ед. АСЕ.

Статистическая обработка полученных результатов. Обработку данных проводили с помощью статистического пакета Statistica (версия 6,0), а также “Biostat 4.03”. База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Непрерывные переменные в исследуемых выборках представлены в виде медианы (Me) с 25;75-процентилями. Для определения достоверности различий между двумя сравниваемыми выборками использовался критерий Манна-Уитни. При множественных сравнениях использовался критерий Крускала-Уолеса и Данна. Достоверность различий частот генотипов и аллелей полиморфизмов исследованных генов в основной и контрольной группах проводили с помощью критерия χ^2 . В случаях, когда ожидаемые значения были ниже 10, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. В случаях достоверности различий частот полиморфизмов в основной и контрольной

группах рассчитывалась величина относительного риска (ОР) развития ЭАГ у пациентов основной группы с доверительными интервалами (ДИ). Показатель ОР считался достоверным, если ДИ не включал единицу. Корреляционную взаимосвязь между изученными параметрами определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Сила связи определялась величиной r: слабая $r < 0,3$, средней силы r от 0,3 до 0,7 и сильная $r > 0,7$. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Всего обследовано 98 больных ЭАГ, из них 52 женщины и 46 мужчин, средний возраст обследованных $46,8 \pm 7,6$ лет. Для оценки состояния сердечной деятельности всем больным выполнялись ЭКГ-исследования. Верификация ГЛЖ проводилась с использованием индекса Соколова-Лайона. Учитывались сумма амплитуды зубца R в левых грудных отведениях V_5-V_6 и амплитуды зубца S в правых грудных отведениях V_1-V_2 . В случаях, когда их сумма превышала 35 мм, констатировалось наличие ГЛЖ. Группа больных ЭАГ с ГЛЖ включала 31 пациента, группа больных ЭАГ без ГЛЖ включала 64 пациента. У пациентов с ГЛЖ определялась 2 или 3 степень АГ, у пациентов без ГЛЖ определялась, преимущественно, 1 или 2 степень АГ.

В семейном анамнезе ЭАГ встречалась у родственников I степени родства (родители, родные братья, сёстры) в 27% случаев (26 пациентов) и у родственников II степени родства (бабушки и дедушки) в 44% случаев (42 пациента).

В обследованной когорте больных ЭАГ методом ПЦР в реальном времени были изучены следующие генотипы и аллели полиморфизмов генов-кандидатов ЭАГ:

- полиморфизм Thr174Met (мутация в 174 кодоне, приводящая к замене аминокислоты треонина на метионин) гена ангиотензиногена (*AGT*);
- полиморфизм Met235Thr (мутация в 235 кодоне, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин) гена ангиотензиногена (*AGT*);
- полиморфизм A1166C (замена нуклеотида аденина на цитозин в 1166 позиции) гена рецептора I типа ангиотензина II (*AGTRI*);
- полиморфизм Gln27Glu (замена аминокислоты глутамина на глутаминовую кислоту в 27 позиции) гена $\beta 2$ -адренорецептора (*ADRB2*);
- полиморфизм Arg16Gly (замена аминокислоты аргинина на глицин в 16 позиции) гена $\beta 2$ -адренорецептора (*ADRB2*).

Все исследованные полиморфизмы относились к категории единичных нуклеотидных замен (SNP) и определялись в ПЦР в реальном времени либо в гомозиготном, либо в гетерозиготном состоянии.

Таблица 1

Частоты и относительные риски генотипов и аллелей полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у больных ЭАГ без ГЛЖ

Генотипы, аллели	Больные ЭАГ без ГЛЖ		Контроль		χ^2	ОР (95% ДИ)
	абс	%	абс	%		
AA	37	58	19	42,2	1,985; P=0,159	1,9 (0,7-5,1)
AC	20	31	24	51	3,47; P=0,05	0,4 (0,16-1,2)
CC	7	11	3	6,7	0,179; P=0,672	1,6 (0,9-2,8)
A	94	73	62	67,7	0,678; P=0,41	1,3 (0,5-3,2)
C	34	27	30	32,2	0,678; P=0,41	0,75 (0,3-1,8)

Примечание: χ^2 и ОР рассчитывались по отношению к контрольной группе.

Сокращения: ОР — относительный риск, P — достоверность различий.

Таблица 2

Частоты и относительные риски генотипов и аллелей полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* у больных ЭАГ с ГЛЖ

Генотипы, аллели	Больные ЭАГ с ГЛЖ		Контроль		χ^2	ОР (95% ДИ)
	абс	%	абс	%		
Arg/Arg	4	15	17	37	3,36; P=0,06	0,3 (0,1-0,7)
Arg/Gly	19	70	22	48,9	2,36; P=0,124	2,4 (0,9-6,3)
Gly/Gly	4	15	6	13,3	0,31; P=0,86	1,2 (0,6-2,3)
Arg	27	50	56	62,2	1,595; P=0,207	0,6 (0,2-1,6)
Gly	27	50	34	37,8	1,595; P=0,207	1,6 (0,6-4,3)

Примечание: χ^2 и ОР рассчитывались по отношению к контрольной группе.

Сокращения: ОР — относительный риск, P — достоверность различий.

Таблица 3

Частоты и относительные риски генотипов и аллелей полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* у больных ЭАГ без ГЛЖ

Генотипы, аллели	Больные ЭАГ без ГЛЖ		Контроль		χ^2	ОР (95% ДИ)
	абс	%	абс	%		
Arg/Arg	6	15	17	37	8,349; P=0,004	0,2 (0,09-0,5)
Arg/Gly	40	70	22	48,9	5,619; P=0,018	2,9 (1,12-7,6)
Gly/Gly	8	15	6	13,3	0,006; P=0,937	1,1 (0,5-2,2)
Arg	52	48	56	62,2	3,375; P=0,05	0,6 (0,2-1,5)
Gly	56	52	34	37,8	3,375; P=0,05	1,7 (0,6-4,6)

Примечание: χ^2 и ОР рассчитывались по отношению к контрольной группе.

Сокращения: ОР — относительный риск, P — достоверность различий.

В работе представлен анализ частот генотипов и аллелей исследованных полиморфизмов.

Из перечисленных выше полиморфизмов генотипов кандидатов ЭАГ в обследованной когорте больных достоверные изменения частот встречались только в отношении полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. У больных ЭАГ с ГЛЖ расчёт частот генотипов и аллелей указанных полиморфизмов и показателей ОР ни в одном случае не показал статистически достоверного уровня. В то же время, в группе больных ЭАГ без ГЛЖ (табл. 1), определялось достоверное снижение частоты генотипа AC по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=3,47$; P=0,05), поскольку в контрольной группе носителей этого генотипа было 51%, в группе больных ЭАГ — 31%.

Сопоставление распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* показало, что в группе больных с ЭАГ с ГЛЖ определяется, аналогично предыдущему случаю, выраженная тенденция к снижению частоты генотипа Arg/Arg по сравнению с контрольной группой ($\chi^2=3,36$; P=0,06), таблица 2. Уровень значимости в этом случае (P=0,06) близок к уровню значимости P<0,05, при котором различия считались статистически достоверными. Иные показатели получены в группе больных ЭАГ без ГЛЖ, таблица 3. Прежде всего, обращает на себя внимание то обстоятельство, что частота генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* также достоверно снижается ($\chi^2=8,349$; P=0,004). Но снижение частоты этого генотипа связано уже с высокой вероятностью отсутствия ГЛЖ

Таблица 4

Уровни ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ в сыворотке крови у больных ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ

	ЭТ 1-21, фмоль/мл Me (25;75)	АТ II, пг/мл Me (25;75)	АС, пг/мл Me (25;75)	АПФ, ед. АСЕ Me (25;75)
Больные ЭАГ с ГЛЖ, n=23	0,22 (0,13;0,9)	13,4 [*] (9,2;30)	222 (155;274)	11,7 (3,3;13)
Больные ЭАГ без ГЛЖ, n=35	0,32 [*] (0,15;0,57)	5,8 (3,8;8,4)	166 [*] (113;207)	9,5 (5;17)
Контрольная группа, n=30	0,19 (0,1;0,46)	9,2 (5,8;15,2)	322,8 (274,9;356,9)	8,6 (5,7;15)

Примечание: * — $p < 0,05$, (критерии Крускала-Уоллиса и Данна), ^{*} — $p < 0,05$ по сравнению с группой больных ЭАГ без ГЛЖ.

Таблица 5

Уровни ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ в сыворотке крови у больных ЭАГ с ГЛЖ с полиморфизмами генов *AGTR1* и *ADRB2*

	ЭТ 1-21, фмоль/мл Me (25;75)	АТ II, пг/мл Me (25;75)	АС, пг/мл Me (25;75)	АПФ, ед. АСЕ Me (25;75)
Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i> у больных ЭАГ с ГЛЖ				
AA, n=7	0,8 ^{**} (0,3;2,4)	13,2 (8,6;14)	202 [*] (162;250)	9 (5,7;11)
AC, n=6	0,48 [*] (0,17;0,9)	13,4 (9,2;30)	222 (155;274)	10 (9,3;10)
CC, n=8	0,13 [*] (0,05;0,3)	8,4 (6,2;11)	66 ^{**} (48;74)	12 (9,4;14)
Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i> в контрольной группе				
AA, n=10	0,14 (0,08;0,2)	10,4 (5,7;11,8)	339 (296;366)	7,5 (4;10)
AC, n=17	0,24 (0,12;0,5)	17,2 (6,6;28,8)	321 (273;344)	10,5 (5;14)
CC, n=7	0,23 (0,2;0,33)	8,2 (7,3;12,6)	323 (258;340)	8,5 (3;11)
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i> у больных с ГЛЖ				
Arg/Arg, n=7	0,48 [*] (0,17;0,9)	13,4 (9,2;30)	222 (155;274)	12 (8,3;14)
Arg/Gly, n=9	0,4 [*] (0,1;1,2)	13,4 (9,2;30)	222 (155;274)	10 (9,3;12)
Gly/Gly, n=6	0,06 ^{**} (0,05;0,9)	6,8 (5,2;8)	242 (195;270)	11,3 (7;15,5)
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i> в контрольной группе				
Arg/Arg, n=10	0,13 (0,05;0,2)	10,5 (7;16)	291 (257;351)	10,5 (5;14)
Arg/Gly, n=14	0,19 (0,14;0,4)	11 (5,9;26)	341 (318;354)	9 (4,4;10)
Gly/Gly, n=6	0,47 (0,24;0,57)	9,2 (3,5;18,6)	273 (265;328)	11 (6,4;16)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

при ЭАГ в дагестанской популяции, ОР = 0,2 (0,09-0,5). Противоположная картина открывается в отношении генотипа Arg/Gly. Как видно из таблицы, в группе больных ЭАГ без ГЛЖ определяется достоверное увеличение частоты этого генотипа по сравнению с контролем ($\chi^2=5,619$; $P=0,018$) и это увеличение также ассоциировано с высокой вероятностью отсутствия ГЛЖ при ЭАГ у носителей данного генотипа в дагестанской популяции, поскольку ОР=2,9 (1,12-7,6). В этой группе больных определяется достоверное увеличение частот аллелей Arg и Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* ($\chi^2=3,375$; $P=0,05$). Однако ОР появления ЭАГ у носителей этих аллелей не достигало уровня статистической достоверности.

Следующий этап работы был связан с определением уровня сывороточных вазопрессоров в исследованных группах больных, носителей указанных выше генотипов. В таблице 4 представлены значения ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ в сыворотке крови в группах больных ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ. Видно, что у больных ЭАГ без ГЛЖ определяется достоверное ($P < 0,05$) увеличение уровня ЭТ1-21 по сравнению с контролем.

Уровень АТ II у больных ЭАГ с ГЛЖ был достоверно выше по сравнению с группой больных ЭАГ без ГЛЖ (13,4 (9,2;30) пг/мл против 5,8 (3,8;8,4) пг/мл, $P < 0,05$). Уровень АС у больных ЭАГ без ГЛЖ был достоверно ниже по сравнению с контролем, $P < 0,05$. Изменения уровней АПФ не претерпевали статистически достоверных изменений.

На этом фоне у носителей генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и у носителей генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* при ЭАГ с ГЛЖ определялось достоверное увеличение сывороточного уровня ЭТ1-21 ($P < 0,05$), в то время как у носителей всех остальных генотипов указанных полиморфизмов определялось снижение сывороточного уровня ЭТ1-21 по сравнению с контролем (табл. 5). Изменения уровней АТ II в этой группе больных не претерпевали статистически значимых различий. Уровень АС достоверно снижался только у носителей генотипов AA и CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Что же касается показателей АПФ, то их изменения не были статистически значимыми.

Таблица 6

Уровни ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ в сыворотке крови у больных ЭАГ без ГЛЖ с полиморфизмами генов *AGTR1* и *ADRB2*

	ЭТ 1-21, фмоль/мл Ме (25;75)	АТ II, пг/мл Ме (25;75)	АС, пг/мл Ме (25;75)	АПФ, ед. ACE Ме (25;75)
Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i>				
AA, n=17	0,29* (0,14;0,74)	5,9* (4,3;9,6)	172,4* (120;213)	8 (4,5;15,8)
AC, n=8	0,28 (0,14;0,6)	6** (4,3;10,8)	183* (145;216)	9 (5;16,3)
CC, n=7	0,28 (0,14;0,54)	5,6 (4,3;7,7)	171** (113;204)	12 (7,2;14,2)
Генотипы полиморфизма A1166C гена <i>AGTR1</i> в контрольной группе				
AA, n=10	0,14 (0,08;0,2)	10,4 (5,7;11,8)	339 (296;366)	7,5 (4;10)
AC, n=17	0,24 (0,12;0,5)	17,2 (6,6;28,8)	321 (273;344)	9 (5;12)
CC, n=8	0,23 (0,2;0,33)	8,2 (7,3;12,6)	323 (258;340)	11 (8,4;14)
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i>				
Arg/Arg, n=5	0,24 (0,13;0,57)	5** (3,8;8,7)	181* (137;208)	10 (6;17,2)
Arg/Gly, n=19	0,29 (0,14;0,59)	5,9** (4,3;10,4)	180,7** (122;213)	14 (5,45;16,2)
Gly/Gly, n=7	0,29 (0,14;0,74)	5,9* (4,3;9,6)	172,4 (120;213,4)	13 (6,4;16)
Генотипы полиморфизма Arg16Gly гена <i>ADRB2</i> в контрольной группе				
Arg/Arg, n=10	0,13 (0,05;0,2)	10,5 (7;16)	291 (257;351)	12 (6,4;15)
Arg/Gly, n=14	0,19 (0,14;0,4)	11 (5,9;26)	341 (318;354)	10 (5,4;13)
Gly/Gly, n=6	0,47 (0,24;0,57)	9,2 (3,5;18,6)	273 (265;328)	9 (5;14)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни).

Таблица 7

Достоверные корреляционные связи между уровнями в сыворотке крови ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ с полиморфизмами генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ с ГЛЖ

	ЭТ 1-21	АТ II	АС	АПФ
<i>AGT</i> (Thr174Met)	-	-	-	-
<i>AGT</i> (Met235Thr)	-	-	-	-
<i>AGTR1</i> (A1166C)	-	-	-	-
<i>ADRB2</i> (Gln27Glu)	$r=0,544$ $p=0,007$	$r=0,378$ $p=0,05$	-	-
<i>ADRB2</i> (Arg16Gly)	-	-	$r=0,502$ $p=0,01$	-

Примечание: r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; в таблице представлены только статистически достоверные значения r ($p < 0,05$).

Таблица 8

Достоверные корреляционные связи между уровнями в сыворотке крови ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ с полиморфизмами генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ без ГЛЖ

	ЭТ 1-21	АТ II	АС	АПФ
<i>AGT</i> (Thr174Met)	$r=0,39$ $p=0,019$	-	-	$r=0,351$ $p=0,01$
<i>AGT</i> (Met235Thr)	$r=0,379$ $p=0,05$	-	-	-
<i>AGTR1</i> (A1166C)	-	-	-	-
<i>ADRB2</i> (Gln27Glu)	$r=0,483$ $p=0,003$	$r=0,331$ $p=0,049$	-	-
<i>ADRB2</i> (Arg16Gly)	$r=0,329$ $p=0,05$	$r=0,327$ $p=0,05$	$r=0,32$ $p=0,05$	-

Примечание: r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; в таблице представлены только статистически достоверные значения r ($p < 0,05$).

При ЭАГ без ГЛЖ все статистически значимые различия по уровню ЭТ1-21 в сыворотке крови утрачиваются, за исключением носителей генотипа AA полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. В последнем случае определяется достоверное ($P < 0,05$) увеличение этого показателя по сравнению с контролем (табл. 6). А показатели АТ II, напротив, достигали статистически значимых различий. Определялось достоверное снижение АТ II у носителей генотипов AA и AC полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и всех генотипов полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* по сравнению с контролем. Аналогичная картина присутствует и в отношении уровня АС. Из таблицы видно, что у носителей всех генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, а также у носителей генотипов Arg/Arg и Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* определяется достоверное снижение этого гормона в сыворотке крови по сравнению с контролем. Уровень АПФ испытывал тенденцию к повышению во всех изученных случаях.

Помимо констатации фактов изменений частот генотипов и аллелей изученных полиморфизмов, а также изменений сывороточных уровней важнейших вазопрессоров у этих больных, важно было оценить характер связей между изученными показателями. В таблице 7 представлены результаты расчётов достоверных корреляционных связей между уровнями в сыворотке крови ЭТ 1-21, АТ II, АС и АПФ с полиморфизмами генов *AGT*, *AGTR1* и *ADRB2* при ЭАГ с ГЛЖ. Видно, что всего насчитывается три достоверные связи — это связь между полиморфизмом Gln27Glu гена *ADRB2* с уровнями ЭТ1-21 и АТ II, а также связь между полиморфизмом Arg16Gly гена *ADRB2* и уровнем АС.

В группе больных ЭАГ без ГЛЖ количество таких связей увеличивается до семи (табл. 8). Наибольшее количество достоверных связей (четыре) определяется между уровнем ЭТ 1-21 и изученными полиморфизмами генов *AGT* и *ADRB2*. Все эти связи были положительными, средней силы. Такие же связи определяются между АТ II и полиморфизмами гена *ADRB2*. В отношении АС просматривается одна достоверная связь такой же силы и направленности — с полиморфизмом Arg16Gly гена *ADRB2*.

Обсуждение

Систолическая перегрузка и последующее ремоделирование ЛЖ при АГ приводит гипертрофии кардиомиоцитов и формированию миокардиального фиброза. Степень ГЛЖ, стадия развития этого патологического процесса, нарушения нервных и гуморальных механизмов регуляции деятельности сердца являются важным прогностическими факторами течения и исхода АГ. Патогенетически обусловленная причинно-следственная связь между АГ и ГЛЖ является неоспоримой. Однако убедительно объяснить случаи ЭАГ, протекающей без ГЛЖ степенью АГ и длительностью течения этого заболевания не всегда удаётся. В связи с этим, обращение многих исследователей к изучению генетических основ гипертрофии кардиомиоцитов вполне обоснованно и перспективно. Получены многочисленные, крайне важные результаты роли полигенных нарушений в течении и исходе ЭАГ и ассоциаций полиморфизмов генов РААС, симпатoadrenalовой системы, генов, ответственных на синтез сократительных белков кардиомиоцитов и др., с фактом ГЛЖ [8, 9, 11, 12, 14]. Отличительными особенностями результатов этих популяционно-генетических исследований являются уникальность распределения частот полиморфизмов генов-кандидатов в зависимости от этнической, гендерной принадлежности, а также географического района проживания исследуемых пациентов.

В настоящей работе представлены результаты изучения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1*, *ADRB2* и связь с уровнями вазопрессоров в сыворотке крови при ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ в дагестанской популяции. Из всех изученных нами полиморфизмов указанных генов достоверные изменения частот встречались только в отношении двух полиморфизмов — A1166C гена *AGTR1* и Arg16Gly гена *ADRB2*. В группе больных ЭАГ с ГЛЖ ни в одном случае нами не определено статистически достоверного увеличения (или уменьшения) частоты генотипа или аллеля какого-либо полиморфизма. Исключение составил генотип Arg/Arg полиморфизма гена Arg16Gly гена *ADRB2*, когда критерий χ^2 был близок к статистически достоверному по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Совершенно иная картина открывается при анализе генетических показателей в группе больных без ГЛЖ (табл. 1

и табл. 3). Прежде всего, определяется достоверное снижение частот генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1* и генотипа Arg/Arg полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*, причём в последнем случае это снижение сопровождалось появлением достоверного ОР = 0,2 (0,09-0,5). Иными словами, снижение частоты указанных генотипов ассоциировано с уменьшением вероятности развития ГЛЖ при ЭАГ в дагестанской популяции. В то же время, в этой же группе больных ЭАГ мы получили достоверное увеличение частоты генотипа Arg/Gly по сравнению с контролем и это увеличение ассоциировано с высокой вероятностью отсутствия ГЛЖ при ЭАГ у носителей данного генотипа в дагестанской популяции, поскольку ОР = 2,9 (1,12-7,6). Кроме того, в данной группе больных определяется достоверное увеличение частот аллелей Arg и Gly. Подобного сочетания частот конкретных генотипов и аллелей изученных генов-кандидатов при ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ в литературе мы не встречали, поэтому именно такое сочетание является уникальным, свойственным только дагестанской популяции больных ЭАГ.

Патогенетическую интерпретацию полученных генетических данных мы связали с оценкой уровня вазопрессоров в сыворотке крови у носителей указанных генотипов и аллелей. Результаты достаточно интересны. Прежде всего, уровень ЭТ1-21 в группе больных ЭАГ без ГЛЖ достоверно превышал аналогичный показатель в контрольной группе, в то время как повышение этого показателя в группе больных ЭАГ с ГЛЖ не было статистически достоверным (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют, во-первых, о бесспорной роли ЭТ1-21 как мощного вазоконстриктора при ЭАГ и, во-вторых, о том, что, вероятно, степень эндотелиальной дисфункции на этапе развития АГ без ГЛЖ более выражена по сравнению с ЭАГ с ГЛЖ. Противоположная картина наблюдалась в отношении АТ II. Видно, что уровень этого вазопрессора у больных ЭАГ с ГЛЖ достоверно превышал аналогичный показатель в группе больных без ГЛЖ, что может свидетельствовать об усилении патогенетического значения почечной РААС при ЭАГ с ГЛЖ. Повышение показателей указанных медиаторов АГ сочеталось со снижением уровня гормона АС в исследованных группах больных по сравнению с контрольной группой, что, в целом, не противоречит литературным данным. Известно, что первичные АГ сопровождаются снижением уровня альдостерона в сыворотке крови [18].

На этом фоне изучение генотипов и аллелей полиморфизмов A1166C гена *AGTR1* и Arg16Gly гена *ADRB2*, т.е. тех полиморфизмов, у носителей которых регистрировалось достоверное изменение их частот, показало, что в группе больных ЭАГ с ГЛЖ достоверное увеличение уровня ЭТ1-21 ассоциировано с носительством генотипа АС полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, а генотипы АА и СС этого же полиморфизма ассоциированы со снижением уровня ЭТ1-21

(табл. 5). Аналогично, генотип Arg/Arg полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* ассоциирован с повышением ЭТ1-21, а генотипы Arg/Gly и Gly/Gly — со снижением. Снижение уровня гормона АС было ассоциировано только с генотипами AA и CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Соотношение остальных показателей не несло статистически значимых различий.

Анализ генетических показателей и уровней вазопрессоров в группе больных без ГЛЖ выявил более богатую картину (табл. 6). Прежде всего, обращает на себя внимание увеличение уровня ЭТ1-21 у носителей только генотипа AA полиморфизма A1166C гена *AGTR1* по сравнению с контрольной группой. В этой же группе больных достоверное снижение уровня АТ II отмечалось у носителей генотипов AA и AC полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Кроме этого, определялась ассоциация всех генотипов полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* со снижением уровня АТ II. В отношении АС видно, что снижение уровня этого гормона в сыворотке крови ассоциировано со всеми генотипами полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, а также с генотипами Arg/Arg и Arg/Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты подтверждаются наличием достоверных корреляционных связей между патогенетически важными генотипами при ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ и уровнями сывороточных вазопрессоров (табл. 7). Речь идёт о взаимосвязях уровней ЭТ1-21, АТ II и АС с полиморфизмом Arg16Gly гена *ADRB2*. Другие достоверные

взаимосвязи отмечались с теми полиморфизмами генов РААС и полиморфизмами генов β2-адренорецепторов, частота которых не была статистически значима при ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ в дагестанской популяции.

Заключение

Представленные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что при ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ в дагестанской популяции наиболее значимыми являются генотипы AA, AC и CC полиморфизма A1166C гена *AGTR1*, также генотипы Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly и аллели Arg и Gly полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2*. Такое заключение основывается на фактах достоверных ассоциаций этих генотипов с изменениями уровней важнейших вазопрессоров в сыворотке крови — ЭТ1-21 АТ II и АС. Значение указанных вазопрессоров в патогенезе АГ хорошо изучено и не подвергается сомнению. Дополняет это заключение наличие достоверных прямых корреляционных взаимосвязей средней силы между обозначенными генотипами и уровнями вазопрессоров в сыворотке крови. Подчеркнём, что представленные результаты отражают генетические особенности ЭАГ с ГЛЖ и без ГЛЖ именно в дагестанской популяции. Разумеется, иные патогенетические аспекты ЭАГ остались вне рамок полученных нами результатов, но подобное отсутствие лишь намечает направление дальнейших исследований генетики ЭАГ, которые, несомненно, обоснованны и перспективны.

Литература

- Ivanova SV, Vasyuk YA, Shkolnik EL, et al. Prediction role of the left ventricle remodelling in arterial hypertension patients. Russian journal of cardiology. 2016; 12: 39-44. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-39-44. (In Russ.) Иванова С.В., Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. и др. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2016; 12: 39-44. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-39-44.
- Lip GY, Felmeden DC, Hee FL, et al. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive "cardiomyopathy"? Eur. Heart J. 2000; 21: 1653-65.
- Pardo Mindan FJ, Panizo A. Alterations in the extracellular matrix of the myocardium in essential hypertension. Eur. Heart J. 1993; 14: 12-4.
- Gudkova AY, Shlyakhto EV. Cellular mechanisms of myocardial hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and essential hypertension. Arterial hypertension. 2008; 14 (4): 373-80. (In Russ.) Гудкова А.Я., Шлякто Е.В. Клеточные механизмы гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (4): 373-80.
- Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. Cell. 1990; 62: 999-1006.
- Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med. 1995; 332:1058-64.
- Savinkova IA, Zavarin VV, Mazur IC. Genetic polymorphism in pathogenesis of arterial hypertension and left ventricular hypertrophy (review of literature) Vsevolgskiy medicinskiy gurnal. 2012; 10 (2): 16-21. (In Russ.) Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка (обзор литературы). Всеволожский медицинский журнал 2012; 10 (2): 16-21.
- Delles C, Erdmann J, Jacobi J, et al. Aldosterone Synthase (CYP11B2) -344 C/T Polymorphism is Associated With Left Ventricular Structure in Human Arterial Hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37 (3): 878-84.
- Kuznetsov T, Staessen JA, Thijs L, et al. Left Ventricular Mass in Relation to Genetic Variation in Angiotensin II Receptors, Renin System Genes, and Sodium Excretion. Circulation. 2004; 110 (17): 2644-50.
- Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. Curr. Hypertens. Rep. 2003; 5 (1): 19-25.
- Jeng J.-R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. Am. J. Hypertens. 1999; 12 (5): 443-50.
- Hyung-Ki Kim, Hwayoung Lee, Jun-Tack Kwon, et al. A polymorphism in *AGT* and *AGTR1* gene is associated with lead-related high blood pressure. Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System. 2015; 16 (4): 712-19.
- Kobalava GD, Kotovskaya UV, Chistiakov DA, et al. Clinico-genetics determinants of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension. Cardiology. 2001; 41 (7): 39-44. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология. 2001; 41 (7): 39-44.
- Konradi AO, Rudomanov OG, Zacharov DV. Association of angiotensin-converting enzyme polymorphism with left ventricular hypertrophy in arterial hypertension, influence of sex. Problems of female health. 2008; 3 (3): 12-8. (In Russ.) Конради А.О., Рудоманов О.Г., Захаров Д.В. Ассоциация полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии, влияние пола. Проблемы женского здоровья. 2008; 3 (3): 12-8.
- Czarnecka D, Kawecka-Jaszcz K, Stolarz K, et al. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism. Kardiol Pol. 2004; 61 (7): 1-10.
- Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Kinoshita M. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation 1994; 90 (6): 2622-8.
- Saidov MZ, Mammaev SN, Abdullaev SN, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphism and relation with vasopressors in essential hypertension among Dagestan inhabitants. Russian Journal of Cardiology. 2017; 4: 61-9. (In Russ.) Саидов М.З., Маммаев С.Н., Абдуллаев А.А. и др. Полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии в дагестанской популяции. Российский кардиологический журнал. 2017; 4: 61-9. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-61-69.
- Adebijoyi A, Akinosun O, Nwafor C, Falase A. Relationship between Plasma Aldosterone Levels and Left Ventricular Mass in Hypertensive Africans. International Journal of Hypertension; 2013, Article ID 762597, 6 pages http://dx.doi.org/10.1155/2013/762597.