

В.А. Качнов, В.В. Тыренко, С.Н. Колюбаева,  
Д.В. Черкашин, Г.Г. Кутелев,  
Л.А. Мякошина, А.С. Бунтовская

УДК 616.12-008.331.1-036.886-  
053.81:575.174.015.3

## Ассоциация полиморфизмов генов артериальной гипертензии с риском развития внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Изучена частота встречаемости генов артериальной гипертензии у лиц с риском развития внезапной сердечной смерти. Выявлены взаимосвязи между факторами риска развития внезапной сердечной смерти и наличием полиморфизмов генов артериальной гипертензии. Отмечена высокая частота встречаемости гомозиготных вариантов риска *AGTR2 AA* и *CYP11B2 TT* – полиморфизмов, ответственных за развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, в том числе и у молодых лиц. Выявлена корреляционная взаимосвязь случаев смерти у близких родственников до 50 лет с наличием полиморфизмов в гене *CYP11B2 344 C>T* у молодых лиц с риском развития внезапной сердечной смерти. Получены данные, свидетельствующие о целесообразности проведения исследования полиморфизма гена *CYP11B2* при наличии риска развития внезапной сердечной смерти. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между наличием летальных исходов у родственников в возрасте до 50 лет по механизму внезапной сердечной смерти и количеством гомозиготных вариантов генов артериальной гипертензии. Построены математические модели прогнозирования наличия полиморфизмов в генах, ответственных за возможность развития артериальной гипертензии. Среди построенных математических моделей наиболее информативными оказались модели по выявлению носителей мутаций в генах *ADD1 1378 G>T*, *CYP11B2 344 C>T* и *NOS3 894 G>T*. Показана целесообразность проведения анализа для поиска мутаций генов артериальной гипертензии, особенно в гене *CYP11B2 344 C>T*, для возможности проведения более ранних и интенсивных профилактических мероприятий у лиц молодого возраста. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязей между риском развития внезапной сердечной смерти, некоторыми известными предикторами ее возникновения и генами артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, гены артериальной гипертензии, гипертоническая болезнь, однонуклеотидный полиморфизм, гипертрофия миокарда левого желудочка, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, математическая модель, ассоциация полиморфизмов генов.

**Введение.** Общеизвестно, что повышенное кровяное давление опасно не само по себе, а поражением органов-мишеней – сердца, почек, головного мозга, сетчатки глаза. Плохо контролируемое течение гипертонической болезни (ГБ) приводит к развитию гипертрофии и фиброза миокарда левого желудочка (ГЛЖ), увеличению левого предсердия, развитию вначале диастолической дисфункции, а в последующем сердечной недостаточности. Данные изменения могут приводить к развитию различных нарушений сердечного ритма, таких как фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии, являющихся главными факторами риска внезапной сердечной смерти (ВСС). Связь между ГЛЖ и ВСС достаточно хорошо изучена. В многочисленных работах доказано, что ГЛЖ является мощным независимым предиктором фибрилляции предсердий, желудочковых аритмий и ВСС. Воспаление, фиброз, окислительный стресс и ишемия миокарда играют значительную роль в патогенезе развития ремоделирования камер сердца, аритмий и ВСС [8]. В то же время показано, что риск ВСС в возрасте 30 лет выше на 30% у лиц, страдающих артериальной

гипертензией (АГ), а каждое повышение систолического/диастолического артериального давления (АД) на 20/10 мм рт. ст. ассоциируется с дополнительным увеличением риска ВСС на 20% [11].

Хотя в европейских рекомендациях по лечению больных артериальной гипертензией отмечено, что обычное генетическое обследование больных АГ не рекомендуется (класс рекомендаций – III, уровень доказательности – C) [4], исследование взаимосвязей полиморфизмов генов, ответственных за возможность развития АГ, у лиц с предикторами ВСС представляется достаточно интересным и актуальным.

Как известно, избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системы играет ключевую роль в развитии АГ, и, соответственно, наличие полиморфизмов генов, кодирующих элементы РААС, может приводить под воздействием факторов риска к развитию АГ. К таким ключевым генам можно отнести ген ангиотензиногена (полиморфизм *AGT 704 T>C (Met235Thr)*, ген рецептора 1-го типа для ангиотензина II (*AGTR1 1166A>C*), ген рецептора 2-го типа для ангиотензина II (*AGTR2 1675 G>A*); ген

альдостеронсинтетазы (CYP11B2 344 C>T). Наличие полиморфизма AGT 704 T>C (Met235Thr) обуславливает замену треонина (Thr) на метионин (Met) в 235-м положении аминокислотной последовательности гена ангиотензиногена и ассоциируется с риском развития АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка [1, 2]. Наличие полиморфизма гена рецептора 1-го типа для ангиотензина II (AGTR1 1166 A>C) приводит к замене аденина на цитозин в 1166-м положении нуклеотидной последовательности, что приводит к повышению цифр АД и развитию АГ. Полиморфизм гена рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2 1675 G>A) ассоциируется со структурными изменениями левого желудочка у молодых мужчин вследствие АГ [9], и его наличие может потенциально использоваться в группе маркеров, определяющих генетическую предрасположенность к ГЛЖ [6]. Альдостеронсинтетаза является одним из ключевых ферментов синтеза альдостерона, а наличие полиморфизма кодирующего ее гена (CYP11B2 344 C>T) повышает риск развития «сольчувствительной» АГ и ремоделирования миокарда [3].

Помимо РААС, в развитии АГ важную роль играет белок  $\alpha$ -аддуктин, входящий в состав клеточной мембраны и участвующий в транспорте натрия в клетках почечных канальцев. Кодирует синтез данного белка ген ADD1, а наличие полиморфизма 1378 G>T (Gly460Trp) увеличивает риск развития АГ [6]. Ген бета 3 субъединицы G-белка (GNB3 825 C>T) является важным генетическим фактором развития АГ и значимым генетическим фактором развития ГЛЖ [8]. Ген NO-синтазы отвечает за выработку фермента, осуществляющего синтез окиси азота (NO) – эндотелиального фактора релаксации, приводящего к расширению сосудов. Полиморфизм же данного гена в варианте NOS3 894 G>T приводит к нарушению выработки NO-синтазы и соответственно уменьшению синтеза NO, что может приводить к развитию АГ [5].

**Цель исследования.** Изучить частоту встречаемости генов АГ у лиц с риском развития ВСС и выявить взаимосвязи между факторами риска развития ВСС и наличием полиморфизмов генов АГ.

**Материалы и методы.** Обследованы 319 лиц молодого возраста без сопутствующих хронических заболеваний (средний возраст составил 19,7±2,1 года). В объем обследования входило анкетирование по специально разработанной анкете, направленной на выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и риска развития ВСС, регистрация 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью комплекса для интегрированной комплексной оценки функционального состояния системы кровообращения «Кардиометр-МТ» и проведение генетического анализа на наличие генов, ассоциированных с возможностью развития АГ. Все обследованные лица перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие.

**Результаты и их обсуждение.** На основании анкетирования и данных ЭКГ все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я – с низким и 2-я – с умеренным риском развития ВСС.

В анкете обращалось внимание на наличие таких факторов риска, как курение, избыточная масса тела и ожирение, употребление алкоголя, жалобы на выраженную необъяснимую одышку при физической нагрузке, боль в грудной клетке при физической нагрузке, перебои в работе сердца и приступы необъяснимого учащенного сердцебиения. При наличии вышеперечисленных жалоб такие лица относились ко 2-й группе (с умеренным риском возникновения ВСС). Также ко 2-й группе относились лица, у которых по данным анамнеза имелись необъяснимые эпизоды потери сознания, случаи ВСС у близких родственников в возрасте до 50 лет, а в семейном анамнезе отмечалось наличие у близких родственников таких заболеваний, как гипертрофическая, дилатационная и аритмогенная кардиомиопатии, синдром удлиненного или укороченного интервала Q–T и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма. Кроме того, в процессе регистрации ЭКГ у 2 пациентов выявлен синдром укороченного интервала P–Q и выявлено по 1 пациенту с синдромом укороченного и удлиненного интервала Q–T, которые также были отнесены ко 2-й группе.

При регистрации ЭКГ автоматически оценивались такие параметры, как источник ритма, частота сердечных сокращений, длительность основных интервалов и сегментов, длительность и амплитуда всех основных зубцов во всех отведениях, с расчетом их цифровых значений с последующей проверкой полученных значений врачом-кардиологом. Помимо этого, рассчитывался индекс Соколова – Лайона и Корнельский вольтажный индекс.

Среди выявленных лиц из 2-й группы случайным образом отобрано 69 человек. Их клинко-антропометрические показатели представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Клинко-антропометрические показатели обследованных лиц, n (%)**

Показатель	Значение
Возраст, лет	19,8±1,6
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,4±3,9
Курение	34 (49,3)
Употребление алкоголя	45 (65,2)
Низкая физическая активность	18 (26,1)
Необъяснимые эпизоды потери сознания в анамнезе	4 (5,8)
Выраженная одышка при физической нагрузке	41 (59,4)
Боль/дискомфорт в грудной клетке при физической нагрузке	27 (39,1)
Жалобы на перебои в работе сердца	11 (15,9)
Приступы необоснованного учащенного сердцебиения	14 (20,3)
Случаи внезапной сердечной смерти у родственников	13 (18,8)

В дальнейшем пациентам проведено исследование крови с использованием наборов фирмы «ДНК-технология» для определения полиморфизмов генов, представляющих собой однонуклеотидные замены оснований-ОМП (или SNP), в следующих генах: ADD1 1378 G>T (rs 4961), AGT 521 C>T, AGT 704 T>C (rs 699), AGTR1 1166 A>C (rs 5186), AGTR2 1675 G>A (rs 1403543), GNB3 825 C>T (rs 5443), CYP11B2 344 C>T, NOS3 894 G>T (rs 1799983), таблица 2.

По данным проведенного исследования генетических вариантов? выявлена высокая частота встречаемости гомозиготных вариантов риска: AGTR2 AA и CYP11B2 TT, то есть полиморфизмов, ответственных за развитие ГЛЖ, в том числе и у молодых лиц. А наиболее высокая частота гетерозиготных вариантов риска выявлена в SNP NOS3 GT и AGT 704 TC. При этом у обследованных лиц достаточно редко встречались единичные полиморфизмы в исследованных генах. Так, только у 3 человек выявлены единичные полиморфизмы, у 12 человек – 2 полиморфизма, у 16 человек – 3 полиморфизма, у 16 человек – 4 полиморфизма, у 16 человек – 5 полиморфизмов, у 4 человек – 6 полиморфизмов и по 1 человеку с 7 и 8 полиморфизмами. Логично предположить, что с увеличением количества полиморфизмов увеличивается степень риска развития АГ.

Корреляционный анализ позволил выявить прямую корреляционную взаимосвязь слабой силы между наличием летальных исходов у родственников в возрасте до 50 лет по механизму ВСС и количеством гомозиготных вариантов у человека ( $r=0,31$ ;  $p=0,009$ ) с геном CYP11B2: 344 C>T ( $r=0,32$ ;  $p=0,007$ ), таблица 3. Также отмечена прямая корреляционная взаимосвязь слабой силы между длительностью корригированного интервала Q–T и геном AGT 521 C>T. Выявлены корреляционные связи между такими предикторами ВСС, как укорочение интервала P–Q, атриовентрикулярная (AV) блокада 1-й степени и синдром ранней реполяризации желудочков с рядом генов.

С целью разработки модели прогнозирования наличия полиморфизма (гетеро- или гомозиготного) в исследованных генах, ассоциированных с развитием АГ, применен метод логистической регрессии, в результате которого были определены факторы и разработаны математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в генах, ассоциированных с развитием АГ. Информационная способность моделей, сформированных в результате логистического регрессионного анализа, определялась по данным обучающей выборки с расчетом ее чувствительности, специфичности и точности.

Сформированные математические модели представлены в виде:

$$P(Y)=1/(1+e^{-(B_0+B_1 \times X_1+B_2 \times X_2+\dots+B_n \times X_n)}),$$

где P(Y) – вероятность возникновения события Y, т. е. вероятность отнесения исследуемого лица к группе носителей мутаций (гетеро- или гомозиготы) по исследованному гену, ответственному за развитие артериальной гипертензии; e – основание натурального логарифма (~2,72); X1, X2 ... Xn – исследуемые признаки, включенные в модель прогнозирования; B – коэффициенты регрессионного уравнения, отражающие влияние соответствующих предикторов на зависимую переменную.

В процессе проведения исследования построены следующие математические модели:

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене ADD1 1378 G>T (rs 4961) ( $\chi^2=26,02$ ;  $df=3$ ;  $p<0,001$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(12,150-0,091 \times X_1+3,117 \times X_2-0,206 \times X_3)}),$$

где X1 – длительность зубца P, мс; X2 – амплитуда зубца P в отведении aVL, мм; X3 – амплитуда зубца R в отведении V4, мм.

Чувствительность построенной модели составила 73,9%, специфичность – 78,2%, точность – 76,8%.

Таблица 2

Результаты исследования генов, ассоциированных с развитием АГ

Ген	Полиморфизм	Распределение пациентов – носителей мутаций, n (%)			
		С нормальным вариантом	С гетерозиготным вариантом риска	С гомозиготным вариантом риска	Общее количество гомо- и гетерозиготных вариантов
ADD1	1378 G>T rs 4961	46 (66,7)	21 (30,4)	2 (2,9)	23 (33,3)
AGT	521 C>T 704 T>C rs 699	52 (75,4) 21 (30,4)	17 (24,6) 37 (53,6)	0 (0) 11 (16,0)	17 (24,6) 48 (69,6)
AGTR1	1166 A>C rs 5186	45 (65,2)	19 (27,5)	5 (7,3)	24 (34,8)
AGTR2	1675 G>A rs 1403543	39 (56,5)	0 (0)	30 (43,5)	30 (43,5)
GNB3	825 C>T rs 5443	35 (50,7)	28 (40,6)	6 (8,7)	34 (49,3)
CYP11B2	344 C>T	21 (30,4)	22 (31,9)	26 (37,7)	48 (69,6)
NOS3	894 G>T rs 1799983	35 (50,7)	31 (44,9)	3 (4,4)	34 (49,3)

Таблица 3  
Результаты корреляционного анализа

Показатель	R	p
Количество гомозиготных генов & случаи смерти у близких родственников до 50 лет	0,31	0,009
Количество гомозиготных генов & укорочение интервала P-Q	-0,18	0,028
Количество гомозиготных генов & наличие AV-блокады 1-й степени	0,19	0,02
Боль/дискомфорт в грудной клетке при физической нагрузке & GNB 825 C>T	0,24	0,04
Случаи смерти у близких родственников до 50 лет & CYP11B2 344 C>T	0,32	0,007
Длительность корригированного интервала Q-T, мс & AGT 521 C>T	0,24	0,04
Укорочение интервала P-Q & AGTR2 1675 G>A	-0,22	0,008
Укорочение интервала P-Q & NOS3 894 G>T	0,17	0,04
Признаки ГЛЖ & ADD1 1378 G>T	-0,18	0,02
Синдром ранней реполяризации желудочков & ADD1 1378 G>T	-0,3	0,0003
Синдром ранней реполяризации желудочков & AGTR1 1166 A>C	-0,24	0,004
AV-блокада 1-й степени & AGT 521 C>T	0,21	0,01
AV-блокада 1-й степени & AGT 704 T>C	0,19	0,02
AV-блокада 1-й степени & GNB 825 C>T	0,21	0,01

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене AGT 521 C>T ( $\chi^2=17,656$ ;  $df=3$ ;  $p=0,001$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(7,309-2,564 \times X1+0,514 \times X2+1,737 \times X3)}),$$

где X1 – амплитуда зубца P в отведении aVL, мм; X2 – амплитуда зубца S в III стандартном отведении, мм; X3 – амплитуда зубца T в I стандартном отведении, мм.

Чувствительность построенной модели составила 35%, специфичность – 94,2%, точность – 79,7%.

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене AGT 704 T>C (rs 699) ( $\chi^2=18,53$ ;  $df=3$ ;  $p<0,001$ ):

$$P(Y) = 1/(1+e^{-(6,211-0,122 \times X1-5,478 \times X2-0,655 \times X3)}),$$

где X1 – угол альфа зубца P; X2 – амплитуда зубца P в отведении aVL, мм; X3 – амплитуда зубца T в отведении aVR, мм.

Чувствительность построенной модели составила 85,4%, специфичность – 38,1%, точность – 71,0%.

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене AGTR1 1166 A>C (rs 5186) ( $\chi^2=26,557$ ;  $df=4$ ;  $p<0,0001$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(3,141+0,883 \times X1-0,360 \times X2-0,861 \times X3+0,291 \times X4)}),$$

где X1 – амплитуда зубца S в отведении aVF, мм; X2 – амплитуда зубца T в отведении V2, мм; X3 – амплитуда зубца T в отведении V4, мм; X4 – значение индекса Соколова – Лайона (SV1+RV6).

Чувствительность построенной модели составила 62,5%, специфичность – 84,4%, точность – 76,8%.

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене AGTR2 1675 G>A (rs 1403543) ( $\chi^2=5,06$ ;  $df=1$ ;  $p<0,024$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(1,59-0,032 \times X1)}),$$

где X1 – угол альфа QRS.

Чувствительность построенной модели составила 43,3%, специфичность – 76,9%, точность – 62,3%.

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене GNB3 825 C>T (rs 5443) ( $\chi^2=30,571$ ;  $df=5$ ;  $p<0,001$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(4,781-1,195 \times X1+17,212 \times X2-12,849 \times X3-11,372 \times X4+0,75 \times X5)}),$$

где X1 – наличие болей в грудной клетке при физической нагрузке (0 – нет, 1 – есть); X2 – амплитуда зубца P во II стандартном отведении, мм; X3 – амплитуда зубца P в отведении aVF, мм; X4 – амплитуда зубца P в отведении V4, мм; X5 – амплитуда зубца R в отведении V1, мм.

Чувствительность построенной модели составила 61,7%, специфичность – 68,6%, точность – 65,2%.

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене CYP11B2 344 C>T ( $\chi^2=22,99$ ;  $df=4$ ;  $p<0,001$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(8,196+0,028 \times X1-3,701 \times X2+0,217 \times X3-0,041 \times X4)}),$$

где X1 – длительность интервала Q-T, мм; X2 – амплитуда зубца Q в отведении V4, мм; X3 – длительность зубца Q в отведении V5, мс; X4 – время внутреннего отклонения в отведении aVL, мс.

Чувствительность построенной модели составила 91,6%, специфичность – 61,9%, точность – 82,6%.

Математическая модель для выявления носителей мутаций в гене NOS3 894 G>T (rs 1799983) ( $\chi^2=42,52$ ;  $df=6$ ;  $p<0,001$ ):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(31,728-3,897 \times X1-1,125 \times X2-0,283 \times X3-0,179 \times X4-0,11 \times X5+0,097 \times X6)}),$$

где X1 – наличие в анамнезе смерти родственников по механизму ВСС в возрасте до 50 лет (0 – нет, 1 – есть); X2 – амплитуда зубца T в отведении V4, мм; X3 – время внутреннего отклонения в III стандартном отведении, мс; X4 – время внутреннего отклонения в отведении aVR, мс; X5 – время внутреннего отклонения в отведении V2, мс; X6 – время внутреннего отклонения в отведении V6, мс.

Чувствительность построенной модели составила 79,4%, специфичность – 68,6%, точность – 73,9%.

Среди построенных математических моделей наиболее информативными оказались модели по выявлению носителей мутаций в генах ADD1 1378 G>T, CYP11B2 344 C>T и NOS3 894 G>T.

Таким образом, в процессе проведенного обследования лиц с повышенным риском развития ВСС выявлен ряд особенностей. Так, у данной категории отмечена высокая частота встречаемости гомозиготных вариантов риска: AGTR2 AA и CYP11B2 TT, то есть полиморфизмов, ответственных за развитие ГЛЖ, в том числе и у молодых лиц. В то же время выявлена корреляционная взаимосвязь случаев смерти у близких родственников до 50 лет с наличием полиморфизмов в гене CYP11B2 344 C>T. Полученные данные могут свидетельствовать о целесообразности проведения исследования полиморфизма данного гена и быть

использованы при стратификации риска ВСС. Построенная математическая модель прогнозирования наличия варианта риска (гетеро- или гомозиготного) в данном гене обладает высокой чувствительностью (91,6%) и точностью (82,6%).

Также показано наличие корреляционных взаимосвязей между некоторыми известными факторами риска развития ВСС и различными полиморфизмами генов АГ. Выявлены корреляционные взаимосвязи между наличием летальных исходов у родственников в возрасте до 50 лет по механизму ВСС и количеством гомозиготных вариантов у человека ( $r=0,31$ ;  $p=0,009$ ) с геном CYP11B2: 344 C>T ( $r=0,32$ ;  $p=0,007$ ). Кроме того, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь длительности скорректированного интервала Q–T с геном AGT 521 C>T, а также корреляционные связи между такими предикторами ВСС, как укорочение интервала P–Q, АВ-блокада 1-й степени и синдром ранней реполяризации желудочков с рядом генов.

### Выводы

1. Выявлены взаимосвязи между риском развития ВСС, некоторыми известными предикторами ее возникновения и генами артериальной АГ.

2. У молодых лиц с риском развития ВСС следует проводить генетический анализ для поиска мутаций генов АГ, особенно в гене CYP11B2 344 C>T, в целях проведения профилактических мероприятий по раннему выявлению и лечению АГ и снижению риска развития ВСС.

3. При принятии решения о необходимости проведения генетического анализа можно использовать полученные нами математические модели по прогнозированию наличия полиморфизмов в генах, ответственных за возможность развития артериальной гипертензии.

### Литература

1. Бергер, У.В. Структурные полиморфизмы С677Е в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы и А2765G в гене

метионинсинтазы у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца / У.В. Бергер, В.И. Ларионова, Д.В. Черкашин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 4 (48). – С. 98–104.

2. Луцкий, И.С. Ассоциация полиморфных маркеров гена *agt* с артериальной гипертензией в условиях действия факторов хронического стресса / И.С. Луцкий, М.С. Кишеня // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 19 (268). – С. 54–65.
3. Милославский, Д.К. Альдостеронсинтаза, полиморфизм ее гена CYP11B2 при артериальной гипертензии и ассоциированных с нею сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Д.К. Милославский [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2017. – № 4 (54). – С. 18–28.
4. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / В. Williams [et al.] // Росс. кардиол. журн. – 2018. – № 23 (12). – С. 143–228.
5. Bhandary, U. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms are associated with hypertension and cardiovascular disease in renal transplantation / U. Bhandary [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2008. – № 13 (4). – P. 348–355.
6. Carstens, N. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure / N. Carstens [et al.] // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2011. – № 12 (3). – P. 274–280.
7. Holmes, L. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN- $\gamma$ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis / L. Holmes [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2019. – № 16 (23). – P. 1–15.
8. Mahmood, M. G-protein beta-3 subunit gene 825C>T dimorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension / M. Mahmood [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2005. – № 11 (1). – P. 6–9.
9. Schmieder, R. Effect of the angiotensin II type 2-receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans / R. Schmieder // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – № 37 (1). – P. 175–182.
10. Shenasa, M. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death / M. Shenasa [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2017. – № 15. – P. 60–63.
11. Tereshchenko, L. Risk stratification of sudden cardiac death in hypertension / L. Tereshchenko [et al.] // J. Electrocardiol. – 2017. – № 50 (6). – P. 798–801.

V.A. Kachnov, V.V. Tyrenko, S.N. Kolubaeva, D.V. Cherkashin, G.G. Kutelev, L.A. Myakoshina, A.S. Buntovskaya

### Association of arterial hypertension gene polymorphisms with the risk of sudden cardiac death in young people

**Abstract.** The frequency of occurrence of arterial hypertension genes in individuals at risk of sudden cardiac death was studied. The relationship between risk factors for sudden cardiac death and the presence of polymorphisms of arterial hypertension genes was revealed. There was a high incidence of homozygous risk variants AGTR2 AA and CYP11B2 TT-polymorphisms responsible for the development of left ventricular hypertrophy, including in young individuals. A correlation was found between deaths in close relatives under 50 years of age and the presence of polymorphisms in the CYP11B2 344 C>T gene in young people at risk of sudden cardiac death. We have obtained data indicating the feasibility of conducting a study of the polymorphism of the CYP11B2 gene in the presence of a risk of sudden cardiac death. A direct correlation was found between the presence of fatal outcomes in relatives under 50 years of age by the mechanism of sudden cardiac death and the number of homozygous variants of arterial hypertension genes. Mathematical models for predicting the presence of polymorphisms in genes responsible for the possibility of arterial hypertension are constructed. Among the constructed mathematical models, the most informative were models for detecting carriers of mutations in the genes ADD1 1378 G>T, CYP11B2 344 C>T and NOS3 894 G>T. The expediency of the analysis to search for mutations of arterial hypertension genes, especially in the CYP11B2 344 C>T gene, for the possibility of earlier and more intensive preventive measures in young people is shown. The data obtained indicate that there are relationships between the risk of sudden cardiac death, some known predictors of its occurrence, and the genes for arterial hypertension.

**Key words:** sudden cardiac death, hypertension genes, hypertension, single nucleotide polymorphism, left ventricular hypertrophy, renin-angiotensin-aldosterone system, mathematical model, association of gene polymorphisms.

Контактный телефон: +7-911-094-99-96; e-mail: vmeda-nio@mail.ru