

Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии среди коренного населения Горной Шории

Т.А. Мулерова^{1,2}, А.А. Кузьмина¹, А.Н. Чигисова¹, Е.Н. Воропаева³, В.Н. Максимов³, М.И. Воевода³, М.Ю. Огарков^{1,2}

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

²ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Минздрава России. 654005, Россия, Новокузнецк, пр-т. Строителей, д. 5;

³ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Б.Богаткова, д. 175/1

Цель: определить ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ) среди пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – коренных жителей Горной Шории.

Материал и методы. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследованы 547 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) и их ассоциации с ГЛЖ.

Результаты. ГЛЖ среди пациентов с АГ была выявлена у 47,3% респондентов. Отношение шансов (ОШ) обнаружить среди больных с продолжительностью АГ до 5 лет респондентов с гипертрофированным миокардом в 0,5 раза ниже (38,2%), чем у лиц без данной патологии сердца – 61,8%, тогда как среди лиц с длительностью анамнеза АГ более 10 лет – в 4,1 раза выше: 73,3% против 26,7%. В популяции шорцев гиперхолестеринемия и гипербетохолестеринемия ассоциировались с гипертрофированным поражением миокарда. Процент курящих в когорте пациентов с АГ с поражением сердца составил 37,8% и был выше в 2,0 раза, чем среди больных АГ без ГЛЖ (22,0%). С относительным риском развития АГ с поражением миокарда в популяции шорцев ассоциировался аллель I гена ACE. ОШ выявить пациентов с АГ с поражением сердца у респондентов с гетерозиготным генотипом AG гена ADRB1 был выше в 3,0 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготными генотипами AA и GG.

Заключение. Среди шорцев на риск развития АГ с ГЛЖ оказывали влияние факторы: длительность течения данного заболевания более 10 лет, курение, гиперхолестеринемия, гипербетохолестеринемия. Установлены ассоциации генотипа II гена ACE и генотипа AG гена ADRB1 с развитием ГЛЖ среди больных АГ в популяции шорцев.

Ключевые слова: гены-кандидаты, артериальная гипертензия, шорцы, гипертрофия миокарда левого желудочка.

✉mulerova-77@mail.ru

Для цитирования: Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Чигисова А.Н. и др. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии среди коренного населения Горной Шории. Системные гипертензии. 2015; 12 (4): 11–17.

Association of clinical and genetic factors with left ventricular hypertrophy in hypertension among the indigenous population Mountain Shoria

T.A. Mulerova^{1,2}, A.A. Kuzmina¹, A.N. Chigisova¹, E.N. Voropaeva³, V.N. Maksimov³, M.I. Voevoda³, M.Yu. Ogarkov^{1,2}

¹Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6;

²Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Training of Physicians of the Ministry of Health of the Russian Federation. 654005, Russian Federation, Novokuznetsk, pr-t. Stroitelei, d. 5;

³Research Institute of Therapy and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia. 630089, Russian Federation, Novokuznetsk, ul. B. Bogatkova, d. 175/1

Objective. To determine the association of clinical and genetic factors with the left ventricular hypertrophy among indigenous patients with hypertension living in Mountain Shoria.

Design and methods. A clinical-epidemiological study of Mountain Shoria indigenous populations at isolated regions was undertaken. Continuous method surveyed 547 people, consisted of a sample of the adult population (18 years and older). Studied anthropometric data, lipid spectrum of the blood polymorphisms of genes ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) and MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) and their association with left ventricular hypertrophy.

Results. The left ventricular hypertrophy in patients with hypertension was detected in 47.3% of the respondents. The odds ratio found among patients with hypertension duration of 5 years with the respondents hypertrophied myocardium 0.5 times lower (38.2%) than people without this disease of the heart – 61.8%, while among those with hypertension long history of more than 10 years, 4.1 times higher: 73.3% vs 26.7%. In a population of Shor hypercholesterolemia and giperbetaholesterinemiya associated with exaggerated myocardial damage. The percentage of smokers in a cohort of patients with hypertensive cardiac disease was (37.8%) and was higher by 2.0 times than in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy (22.0%). With the relative risk of hypertension with myocardial damage in a population Shor associated gene ACE I allele. The odds ratio of hypertension to identify patients with cardiac respondents with heterozygous genotype AG ADRB1 gene was 3.0 times higher compared to the surveyed individuals with homozygous genotypes AA and GG.

Conclusion. Among Shor risk of hypertension with left ventricular hypertrophy was influenced by factors: prolonged duration of the disease more than 10 years, smoking, hypercholesterolemia, giperbetaholesterinemiya. Installed Association II genotype of ACE gene and gene genotype AG ADRB1s development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension in the population of Shor.

Key words: candidate genes, hypertension, Shor, left ventricular hypertrophy.

✉mulerova-77@mail.ru

For citation: Mulerova T.A., Kuzmina A.A., Chigisova A.N. Association of clinical and genetic factors with left ventricular hypertrophy in hypertension among the indigenous population Mountain Shoria. Systemic Hypertension. 2015; 12 (4): 11–17.

Введение

В значительной мере тяжесть клинических проявлений и прогноз больных артериальной гипертензией (АГ) определяются поражением органов-мишеней и в первую очередь сердца [1, 2]. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из основных предикторов данного заболевания, значимым независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и

других сердечно-сосудистых осложнений [3–5]. Она представляет собой физиологическую реакцию сердца на увеличение постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), связанное с повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Однако по мере ее прогрессирования возникает несоответствие между возрастающей потребностью гипертрофированного миокарда в кислороде и ограниченными возможностями доставки его с

кровью по коронарным артериям. В основе развития ГЛЖ лежат в первую очередь патологические эффекты ангиотензина II. Уровень его концентрации коррелирует с выраженностью ГЛЖ: чем выше показатели данного гормона, тем более активно проходят такие процессы, как вазоконстрикция, оксидативный стресс, усиленное высвобождение факторов роста, что стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, а в последующем – фиброз, ремоделирование миокарда, апоптоз его клеток [6, 7].

В настоящее время достаточно хорошо изучены предикторы развития ГЛЖ при АГ. Это клинические факторы, такие как возраст, пол, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, курение, и особенности течения самого заболевания [8]. Однако степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует длительности АГ, уровню артериального давления (АД) и наличию других факторов. В связи с этим в последние годы особое внимание исследователей привлекают генетические аспекты возникновения ГЛЖ [9–11]. Известно более 30 генов, структурное и функциональное состояние которых связано с величиной массы миокарда ЛЖ. Важная роль в развитии этого патологического процесса принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензиновой системы – РАС (ACE) [12], ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), метаболизма гомоцистеина (MTHFR) [13]. Кроме этого, одним из пусковых механизмов развития АГ и ГЛЖ является нарушение функциональных свойств эндотелия. Среди генов, ответственных за изменение тонуса сосудистой стенки, наибольшее внимание привлекает ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [14].

Наибольшее количество работ посвящено изучению связи вариантов полиморфизма и уровня экспрессии генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции уровня АД. Однако исследований, в которых бы изучалось влияние этих факторов в комплексе в большой популяционной группе, недостаточно, особенно для российской популяции. Кроме того, результаты данных работ противоречивы и существенно отличаются в разных популяциях.

Цель исследования: определить ассоциации клинических и генетических факторов с ГЛЖ среди пациентов с АГ – коренных жителей Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Горной Шории (поселки Ортон, Усть-Кабырза, Шерегеш Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследованы 547 коренных жителей указанных поселков. Выборка состояла из взрослого населения, включающего лиц 18 лет и старше, из них 33,2% – мужчины, 66,8% – женщины. Средний возраст составил $47,7 \pm 1,1$ и $48,3 \pm 0,7$ года ($p=0,643$) соответственно. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я – лица с АГ, 207 (37,8%) человек; 2-я – без АГ, 340 (62,2%). Первая группа в последующем была разделена на 2 подгруппы: 1-я – лица с АГ и ГЛЖ, 98 (47,3%) человек; 2-я – больные АГ без ГЛЖ, 109 (52,7%). По длительности анамнеза АГ пациенты были распределены на 3 подгруппы: до 5 лет ($n=89$; 43,0%), 5–10 лет ($n=73$; 35,3%) и более 10 лет ($n=45$; 21,7%). Обследуемая популяция была разделена на 3 возрастные когорты: младшая (18–44 года), средняя (45–64 года), старшая (65 лет и старше).

Осмотры специалистов (кардиолог, эндокринолог и терапевт) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение АД проводилось по методике Всемирной организации здравоохранения и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с реко-

мендациями Всероссийского научного общества кардиологов (2010 г.). Лодыжечно-плечевой индекс рассчитывали как отношение систолического АД (САД) на лодыжке к САД на плече. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.), критерием поражения органов-мишеней считали лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9. Электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась при помощи электрокардиографа «SCHILLER CARDIOVIT AT-2» в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/с. Использовали эпидемиологические критерии ГЛЖ на основе кодирования ЭКГ-изменений по Миннесотскому коду [15].

Антропометрическое исследование включало измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер. Рассчитывали индекс Кетле, индекс «талиа/бедро» (ИТБ). Критериями абдоминального ожирения считались $ОТ > 94$ см у мужчин и свыше 80 см – у женщин, $ИТБ > 0,9$ у мужчин и более 0,8 – у женщин. Вся обследованная популяция была разделена на 2 группы: 1-я – лица с АГ, 149 (37,7%) человек; 2-я – без АГ, 246 (62,3%).

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 3-го пересмотра 2003 г.

Активность ренина плазмы оценивали иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм BRG (Германия). Верхняя референсная граница содержания ренина у здоровых людей в вертикальном положении составляет 47,85 пг/мл. В связи с этим всех исследованных пациентов разделили на 2 группы: 1-я – больные АГ с концентрацией ренина плазмы выше 47,85 пг/мл (развитие заболевания связано с чрезмерным высвобождением ренина и активацией РАС); 2-я – больные АГ с содержанием ренина плазмы 47,85 пг/мл и менее (АГ связана с подавлением высвобождения ренина и задержкой натрия в организме).

Исследование структурно-функционального состояния миокарда и толщины комплекса интима–медиа (КИМ) проводилось методом эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных ЭхоКГ-позициях. Толщина стенок и размеры полости ЛЖ определялись из парастернальной позиции его длинной оси в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси ЛЖ. Определялись: конечно-диастолический – КДР (см), конечно-систолический размер – КСР (см) ЛЖ, конечно-диастолический – КДО (мл) и конечно-систолический объем – КСО (мл) ЛЖ. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки – МЖП (см) и задней стенки ЛЖ – ЗСЛЖ (см). На основании полученных данных вычисляли массу миокарда левого желудочка – ММЛЖ (г) по формуле R. Devereux [16]. Индекс массы миокарда ЛЖ – ИММЛЖ ($г/м^2$) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2014 г.), критериями ГЛЖ считали $ИММЛЖ > 115$ $г/м^2$ у мужчин и выше 95 $г/м^2$ у женщин, утолщение стенки сонных артерий – $КИМ > 0,9$ или наличие бляшки [17].

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. К образцу крови добавляли 2–3 объема буфера А (10 мМ трис-НСl, рН=7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂) и перемешивали на вортексе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали дважды буфером А и ресуспендировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ ЭДТА; 100 мМ NaCl; 50 мМ трис-НСl, рН=8,5). После

добавления SDS до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37°C. Депротенизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (-20°C) в течение 1 ч. Осадок, полученный центрифугированием, промывали 70% этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл.

Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и НИИ терапии и профилактической медицины, г. Новосибирск). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методикам A.Snapir, 2003; J.Lima, 2007; S.Salimi, 2006.

Детекцию полиморфизма rs1801252 гена ADRB1 проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР-продукта рестриктазой Hae III. Структура праймеров: прямой – 5'-ctgct-ggtgc-ccgcg-tcgc-3', обратный – 5'-atcac-cagca-cattg-ccccg-ca-3'. Генотипирование делеционного полиморфизма гена ADRA2B проводили через амплификацию соответствующего локуса гена и анализ длины ПЦР-продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-AGGGT-GTTTG-TGGGG-CATCT-CC-3', обратный – 5'-CAAGC-TGAGG-CCGGA-GACAC-TG-3'. Генотипирование инсерционного полиморфизма гена ACE проводили через синтез соответствующего фрагмента ДНК гена ACE методом ПЦР и анализ длины продуктов. Структура праймеров: прямой – 5'-GCCCT-GCAGG-TGTCT-GCAGC-ATGT-3', обратный – 5'-GGATG-GCTCT-CCCCG-CCTTG-TCTC-3'. Для детекции полиморфизма (4a/4b) гена NOS3 использовали фланкирующие праймеры: прямой – 5'-AGGCCATATGGTAGTGCCTT-3', обратный – 5'-TCTCTTAGTGTGTGGTGCAC-3'. Детекцию полиморфизма C677T гена MTHFR проводили с помощью ПЦР с последующим расщеплением ПЦР-продукта рестриктазой Hinf I. Структура праймеров: прямой – 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3', обратный – 5'-AGGACGGTGCAGGTGAGAGTG-3'.

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.1.

Результаты

Распространенность АГ среди обследованного коренного населения Горной Шории составила 37,8%. ГЛЖ среди лиц с данным заболеванием была выявлена у 47,3% респондентов. Среднее значение ИММЛЖ среди больных АГ с гипертрофированным миокардом составило $128,0 \pm 4,4$ г/м², среди больных АГ без ГЛЖ – $77,8 \pm 2,2$ г/м² ($p = 0,0001$). В 1-й группе пациентов основные ЭхоКГ-параметры сердца были статистически значимо выше, чем во 2-й группе (табл. 1).

При обследовании когорты пациентов с АГ разных степеней выявлена тенденция более редкой встречаемости ГЛЖ среди больных 1-й степени: 40,9% против 59,1% [ОШ 95% ДИ 0,59 (0,34–1,03), $p = 0,062$]. Распространенность данного поражения сердца среди лиц с АГ 2 и 3-й степени не различалась: 55,7% против 44,3% [ОШ 95% ДИ 1,61 (0,88–2,95), $p = 0,118$]; 51,2% против 48,8% [ОШ 95% ДИ 1,21 (0,61–2,41), $p = 0,579$] соответственно. Проведенный статистический анализ показал влияние длительности

анамнеза АГ на развитие ГЛЖ: ОШ обнаружить среди пациентов с продолжительностью АГ до 5 лет респондентов с гипертрофированным миокардом в 0,5 раза ниже (38,2%), чем лиц без ГЛЖ – 61,8% [ОШ 95% ДИ (0,30–0,91), $p = 0,022$], тогда как среди больных АГ длительностью анамнеза более 10 лет – в 4,1 раза выше: 73,3% против 26,7% [ОШ 95% ДИ (1,97–8,53), $p = 0,0001$]. Среди пациентов с продолжительностью АГ 5–10 лет данные показатели составили – 42,5 и 57,5% [ОШ 95% ДИ 0,74 (0,42–1,31), $p = 0,300$] соответственно. Средний уровень САД статистически значимо не различался среди больных АГ с разной массой миокарда. Среди больных АГ с ГЛЖ данный показатель составил: $157,1 \pm 2,4$ мм рт. ст., среди лиц с АГ без ГЛЖ – $151,9 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($p = 0,173$). Средний уровень диастолического АД также не различался в 2 обследованных группах: $90,9 \pm 1,4$ и $90,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p = 0,746$) соответственно. Активность ренина плазмы была выше в группе шорцев с АГ, имеющих гипертрофированный миокард ($100,8 \pm 9,5$ пг/мл), по сравнению с пациентами без ГЛЖ – $68,9 \pm 11,0$ пг/мл ($p = 0,054$).

ОШ выявить лиц младшей возрастной когорты в группе больных АГ с ГЛЖ статистически значимо ниже в 0,3 раза, чем в группе с данным заболеванием без ГЛЖ: 7,1% против 18,3% [ОШ 95% ДИ (0,14–0,85), $p = 0,017$]. Процент лиц средней возрастной когорты среди пациентов с АГ с поражением сердца составил 69,4%, без ГЛЖ – 62,4% [ОШ 95% ДИ 1,37 (0,77–2,44), $p = 0,289$]; старшей возрастной когорты – 23,5 и 19,3% [ОШ 95% ДИ 1,29 (0,66–2,50), $p = 0,460$] соответственно. Гендерный фактор не ассоциировался с развитием ГЛЖ: доля мужчин среди пациентов с АГ с гипертрофированным миокардом составила 21,4%, без ГЛЖ – 27,5% [ОШ 95% ДИ 0,72 (0,38–1,36), $p = 0,310$]; доля женщин – 78,6 и 72,5% [ОШ 95% ДИ 1,39 (0,73–2,64), $p = 0,310$] соответственно.

Процент лиц с нормальной массой тела среди пациентов с АГ с ГЛЖ составил 44,9%, среди больных АГ без ГЛЖ – 33,0% [ОШ 95% ДИ 1,65 (0,94–2,90), $p = 0,080$]. Доля респондентов с избыточной массой тела и ожирением в группе лиц с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ статистически значимо также не различалась: 31,6 и 37,6% [ОШ 95% ДИ 0,77 (0,43–1,36), $p = 0,367$]; 23,5 и 29,4% [ОШ 95% ДИ 0,74 (0,40–1,38), $p = 0,338$] соответственно. В популяции шорцев не ассоциировались с поражением миокарда и такие показатели, как ОТ и ИТБ. Частота обследованных с повышенной величиной ОТ среди пациентов с АГ с гипертрофированным миокардом составила 60,2%, среди лиц без ГЛЖ – 56,0% [ОШ 95% ДИ 1,19 (0,68–2,07), $p = 0,537$]; с избыточным ИТБ – 82,7 и 82,6% [ОШ 95% ДИ 1,00 (0,49–2,07), $p = 0,987$] соответственно.

Проведенный статистический анализ показал, что процент обследованных с гиперхолестеринемией среди пациентов с АГ с ГЛЖ (79,1%) выше, чем среди больных без ГЛЖ (67,0%) [ОШ 95% ДИ 1,86 (1,01–3,64), $p = 0,066$], процент респондентов с нормальным уровнем общего ХС, наоборот, в 1-й группе меньше (20,9%), чем во 2-й (33,0%). ОШ выявить обследованных с гиперβ-холестеринемией среди пациентов с АГ с гипертрофированным миокар-

Таблица 1. ЭхоКГ-параметры пациентов с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ среди коренных жителей Горной Шории

Признак	Пациенты с АГ с ГЛЖ	Пациенты с АГ без ГЛЖ	p
ИММЛЖ, г/м ²	128,0±4,4	77,8±2,2	0,0001
КДР, см	5,43±0,10	4,91±0,07	0,0001
КСР, см	3,55±0,08	3,14±0,06	0,0001
КДО, мл	153,6±6,2	116,8±3,6	0,0001
КСО, мл	55,3±2,8	40,4±1,8	0,0001
МЖП, см	0,87±0,02	0,74±0,02	0,0001
ЗСЛЖ, см	0,84±0,02	0,73±0,02	0,0001

дом выше в 3,5 раза, чем среди больных без ГЛЖ: 84,4% против 61,0% [ОШ 95% ДИ (1,62–7,41), $p=0,001$], тогда как обнаружить респондентов с нормальным уровнем ХС ЛПНП ниже в 0,3 раза [ОШ 95% ДИ (0,14–0,62), $p=0,001$]. Уровни ХС ЛПВП и ТГ не ассоциируются с ГЛЖ: доля лиц с гипоальфахолестеринемией в группе больных АГ с ГЛЖ составила 28,1%, в группе пациентов без ГЛЖ – 24,2% [ОШ 95% ДИ 1,22 (0,63–2,39), $p=0,550$]; процент лиц с гипертриглицеридемией – 27,5 и 34,1% [ОШ 95% ДИ 0,73 (0,39–1,38), $p=0,335$] соответственно.

В популяции шорцев нарушения углеводного обмена не оказывают влияния на развитие ГЛЖ. Частота лиц с нарушением гликемии натощак среди обследованных больных АГ с ГЛЖ выявлялась в 15,4% случаев, среди пациентов с АГ без гипертрофии миокарда – в 18,8% случаев [ОШ 95% ДИ 0,78 (0,32–1,94), $p=0,596$]. Процент лиц с нарушением толерантности к углеводам в двух группах составил 9,2 и 8,7% [ОШ 95% ДИ 1,07 (0,33–3,50), $p=0,914$] соответственно. Курение ассоциировано с ГЛЖ. Доля курящих в когорте пациентов с АГ с поражением сердца составила 37,8% и была выше в 2,0 раза по сравнению с когортой больных АГ без ГЛЖ (22,0%) [ОШ 95% ДИ (1,17–3,95), $p=0,013$].

В коренной этнической группе Горной Шории проведен анализ ассоциаций генотипов полиморфизмов генов ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS с ГЛЖ. В табл. 2 представлены средние значения ИММЛЖ, МЖП и ЗСЛЖ среди обследованных лиц различных генотипов перечисленных выше генов.

С относительным риском развития АГ с ГЛЖ в популяции шорцев ассоциировался аллель I гена ACE. Носителей генотипа II данного гена среди больных АГ с ГЛЖ выявлено больше, чем среди пациентов с АГ без ГЛЖ (58,1% против 31,8%, $p=0,024$). ОШ развития АГ с гипертрофированным миокардом у респондентов с гомозиготным генотипом II гена ACE было выше в 3,0 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготным генотипом DD и гетерозиготным генотипом ID [95% ДИ 1,14–7,71, $p=0,024$]. Процент носителей генотипа ID в группе лиц с АГ с поражением сердца составил 35,5%, в группе обследованных без ГЛЖ – 56,8% [ОШ 95% ДИ 0,42 (0,16–1,08), $p=0,069$]; процент носителей генотипа DD – 6,4 и 11,4% [ОШ 95% ДИ 0,52 (0,09–2,87), $p=0,471$] соответственно.

I/D-полиморфизм гена ADRA2B не ассоциировался с развитием ГЛЖ. Частота носителей генотипа II среди пациентов с АГ с ГЛЖ составила 23,8%, среди больных АГ без

ГЛЖ – 23,9% [ОШ 95% ДИ 0,99 (0,37–2,65), $p=0,991$]; частота носителей генотипа ID – 54,8 и 54,4% [ОШ 95% ДИ 1,02 (0,44–2,36), $p=0,969$]; частота носителей генотипа DD – 21,4 и 21,7% [ОШ 95% ДИ 0,98 (0,36–2,71), $p=0,972$] соответственно.

ОШ выявить пациентов с АГ с поражением сердца у респондентов с гетерозиготным генотипом AG гена ADRB1 было выше в 3,0 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготными генотипами AA и GG [95% ДИ 1,09–7,71, $p=0,030$]. Процент носителей генотипа AG данного гена среди больных АГ с ГЛЖ был выше, чем среди пациентов с АГ без ГЛЖ (48,4% против 24,4%, $p=0,030$). Среди носителей гомозиготного генотипа GG выявлена тенденция к большей частоте лиц в группе больных АГ без ГЛЖ по сравнению с группой пациентов с АГ с ГЛЖ: 11,2% против 0%, $p=0,055$. Доля носителей аллеля A гена ADRB1 среди больных АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ статистически значимо не различалась: 51,6 и 64,4% [ОШ 95% ДИ 0,40 (0,15–1,09), $p=0,263$].

Взаимосвязи генотипов гена MTHFR с ГЛЖ в популяции шорцев не выявлено. Процент носителей генотипа CC в группе пациентов с АГ с ГЛЖ составил 77,4%, в группе больных АГ без ГЛЖ – 84,4%, $p=0,438$; процент носителей генотипа CT – 19,4 и 15,6%, $p=0,666$; процент носителей генотипа TT – 3,2 и 0,0%, $p=0,225$, соответственно. Не получено ассоциации АГ с поражением сердца с генотипами гена eNOS. Доли генотипов данного гена среди респондентов с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ статистически значимо не различались: 85,7 и 83,0% – носители генотипа 4b/4b ($p=0,723$); 14,3 и 14,9% – носители генотипа 4a/4b ($p=0,936$); 0 и 2,1% – носители 4a/4a ($p=0,342$) соответственно.

Обсуждение

Распространенность АГ среди коренных жителей Горной Шории составила 37,7%. Частота встречаемости данного заболевания в когорте шорцев ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%). ГЛЖ среди лиц с АГ была выявлена у 47,3% респондентов.

Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД и длительности течения АГ [21]. В нашем исследовании выявлена только тенденция к более редкой встречаемости поражения миокарда среди больных АГ I-й степени. В популяции шор-

Таблица 2. Средние значения ИММЛЖ, МЖП и ЗСЛЖ пациентов с АГ с ГЛЖ и без ГЛЖ различных генотипов генов ACE, ADRA2B, ADRB1, MTHFR и eNOS среди коренных жителей Горной Шории

Ген	Генотип	ИММЛЖ, г/м	p	МЖП, см	p	ЗСЛЖ, см	p
ACE	II	110,9±10,3	1v2 0,100	0,80±0,05	1v2 0,121	0,81±0,04	1v2 0,942
	ID	110,9±14,0	2v3 0,334	0,91±0,05	2v3 0,192	0,82±0,05	2v3 0,729
	DD	79,6±13,1	1v3 0,320	0,71±0,03	1v3 0,574	0,77±0,09	1v3 0,752
ADRA2B	II	103,4±8,9	1v2 0,474	0,89±0,09	1v2 0,590	0,88±0,07	1v2 0,202
	ID	115,8±10,2	2v3 0,975	0,84±0,05	2v3 0,889	0,80±0,03	2v3 0,378
	DD	115,3±12,2	1v3 0,535	0,83±0,07	1v3 0,561	0,85±0,06	1v3 0,687
ADRB1	AA	107,8±10,3	1v2 0,484	0,85±0,05	1v2 0,755	0,87±0,04	1v2 0,054
	AG	115,4±13,1	2v3 0,819	0,82±0,05	2v3 0,985	0,74±0,04	2v3 0,450
	GG	105,4±0,0	1v3 0,969	0,80±0,00	1v3 0,896	0,61±0,00	1v3 0,145
MTHFR	CC	113,7±9,6	1v2 0,308	0,84±0,05	1v2 0,930	0,82±0,04	1v2 0,989
	CT	93,8±12,9	2v3 0,979	0,84±0,07	2v3 0,677	0,81±0,04	2v3 0,706
	TT	95,0±0,0	1v3 0,660	0,74±0,00	1v3 0,636	0,74±0,00	1v3 0,688
eNOS	4b/4b	115,8±7,4	1v2 0,357	0,82±0,03	1v2 0,072	0,83±0,02	1v2 0,777
	4a/4b	97,5±9,1	2v3 0,860	0,99±0,12	2v3 0,486	0,85±0,11	2v3 0,179
	4a/4a	105,4±0,0	1v3 0,804	0,82±0,00	1v3 0,990	0,61±0,00	1v3 0,193

цев длительность данного заболевания более 10 лет оказывала статистически значимое влияние на развитие ГЛЖ. Некоторые работы демонстрируют несоответствие степени гипертрофических изменений со стороны миокарда тяжести АГ, уровню АД и длительности гипертонии [22].

Наращение частоты ГЛЖ с возрастом отражает увеличение распространенности АГ и снижение растяжимости стенок артерий. На каждые 10 лет жизни риск развития гипертрофированного миокарда увеличивается на 15%. У мужчин старше 65 лет распространенность данной патологии сердца составляет около 25%, у женщин того же возраста – 33% [23]. При обследовании коренной этнической группы мы не получили увеличения доли пациентов старшей возрастной когорты в группе больных АГ с ГЛЖ. Процент лиц младшей возрастной когорты среди лиц без поражения сердца выше, чем среди обследованных с АГ с гипертрофированным миокардом. Ожирение является дополнительным фактором риска развития ГЛЖ при АГ [24, 25]. В нашем исследовании статистически значимой взаимосвязи между ожирением и развитием данной патологии не получено.

При обследовании шорцев мы получили взаимосвязь между курением и ГЛЖ. Аналогичные данные получены британскими исследователями (Школа медицины Royal Free and University College, Лондон): обследовали 309 призывников до и после 12-недельной программы физических тренировок, с определением ММЛЖ. Средние значения данного показателя на фоне тренировок были достоверно выше среди курильщиков и бывших курильщиков, чем среди лиц никогда не куривших [26].

В исследованиях последних лет показано, что дислипидемия, сопровождающаяся усиленным поглощением липидов различными клетками, вызывают изменения и нарушения основных функций клеток, включая клеточный сигналинг, метаболизм липидов, энергопродукцию, синтез структурных макромолекул, что в конечном итоге может приводить к гибели клеток. Липидиндуцированные изменения клеточного гомеостаза обуславливают модификацию межклеточных взаимодействий и инициируют каскад молекулярно-клеточных превращений, которые определяют как ремоделирование органов и тканей [27]. ГЛЖ при развитии дислипидемии сопровождается реорганизацией волокнистого каркаса и основного вещества миокарда [28]. Проведенный статистический анализ среди шорцев показал, что процент обследованных с гиперхолестеринемией и гипербетахолестеринемией среди

пациентов с АГ с ГЛЖ выше, чем среди больных без патологии миокарда.

По данным литературы, развитие ГЛЖ зависит не только от клинических, но и от генетических факторов [29–31]. Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы являются наиболее исследованными в их взаимосвязи с ГЛЖ. Одним из первых был описан I/D-полиморфизм гена ACE. Накоплено много данных об ассоциации полиморфизма данного гена с АГ, ГЛЖ, гипертрофической кардиомиопатией [32, 33]. Так, при обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фремингемского исследования выявлено, что наличие аллеля D ассоциируется с АГ у мужчин, особенно с высоким уровнем диастолического давления. Высокие уровни АД у носителей генотипа DD обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца. У носителей данного генотипа заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как инфаркт миокарда, аритмия, а период реабилитации у таких больных затягивается. Генотип II гена ACE является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф [12]. В нашем исследовании получены противоположные результаты: с относительным риском развития АГ с ГЛЖ в популяции шорцев ассоциировался аллель I гена ACE. В то же время огромное число работ не подтверждает предположение о возможной связи полиморфизма данного гена с АГ и ГЛЖ [34, 35].

При проведении эпидемиологического исследования среди коренного населения Горной Шории выявлена взаимосвязь гетерозиготного генотипа AG гена ADRB1 с развитием ГЛЖ. В ряде работ также выявлена положительная ассоциация между A/G-полиморфизмом данного гена и поражением миокарда ЛЖ [36, 37].

Заключение

Распространенность АГ среди коренного населения Кемеровской области составила 37,8%, что ниже по сравнению с данными, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

На риск развития АГ с ГЛЖ среди шорцев оказывали влияние следующие факторы: длительность течения данного заболевания более 10 лет, курение, гиперхолестеринемия, гипербетахолестеринемия.

Установлены ассоциации генотипа II гена ACE и генотипа AG гена ADRB1 с развитием ГЛЖ среди больных АГ в популяции шорцев.

Литература/References

- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31: 883–91.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928–36.
- Kristensen SD, Baumgartner H, Casadei B et al. Highlights of the 2008 Scientific Sessions of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (24): 2032–42.
- Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (6): 109–16. / Smirnova M.D., Ageev F.T. Left ventricular hypertrophy: prognostic value, pathogenesis and the ability to reverse development. Focus on angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2007; 6 (6): 109–16. [in Russian]
- Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (2): 105–10. / Conradi A.O. Treatment of hypertension in special groups of patients. Left ventricular hypertrophy. *Arterial hypertension*. 2005; 11 (2): 105–10. [in Russian]
- Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с. 201–217, 596–616. / Guidelines for hypertension. Ed. E.I. Chazova, I.E. Chazova. M.: Media Medica, 2005; с. 201–217, 596–616. [in Russian]
- Danlof B, Devereux RB, Kjekshus SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Levy D, Salomon M, D'Agostino RB et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90 (4): 1786–93.
- Браззник В.А., Затеишиков Д.А., Сидоренко В.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология. 2003; 43 (1): 78–88. / Brazznik V.A., Zateishikov D.A., Sidorenko V.A. Hereditary factors and left ventricle hypertension. *Cardiology*. 2003; 43 (1): 78–88. [in Russian]
- Bianchi G, Ferrari P, Staessen JA. Adducin Polymorphism: Detection and impact on hypertension and related disorders. *Hypertension*. *J American Heart Association* 2005; 45 (3): 331–40.
- Wolff B, Grabe HJ, Schluter C et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu 298 Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *J Hypertens* 2005; 23 (7): 1361–6.
- Zivko M, Kusec R, GalesiĉK. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism proteinuria and arterial hypertension. *Antropology* 2013; 37 (3): 765–70.
- Deng AY Genetic basis of polygenic hypertension. *Human Mol Genet* 2007; 16 (2): 195–202.
- Kishimoto T. eNOS Glu298Asp polymorphism and hypertension in a cohort study in Japanese. *Preventive Med* 2004; 39 (5): 927–31.
- Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Standards and Procedures for Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials. Second Edition, New and Enlarged. Springer, London Dordrecht Heidelberg New York, 2010.

16. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J Cardiol* 1986; 57 (6): 450–8.
17. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
18. Snapi A, Scheinin M, Groop LC, Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the α 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 24 (2): 15.
19. Lima JJ, Feng H, Duckworth L et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56 (6): 757–65.
20. Salimi S, Firoozrai M, Nourmohammadi I et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res* 2006; 124 (6): 683–8.
21. Frigo G, Bertolo O, Roman E et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (2): 44.
22. Lewis J, Maron B. Diversity of patterns of hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65 (13): 874–81.
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: Фортэ, 2007. / Kobalava Z.D., Kotovskaya U.V. Arterial hypertension: keys to diagnosis and treatment. M.: Forte; 2007. [in Russian]
24. Smalcelj A, Puljevic D, Buljevic B et al. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? *Coll Antropol* 2000; 24 (1): 167–83.
25. Grandi AM, Zanzi P, Piantanida E et al. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (8): 954–8.
26. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE et al. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *Heart* 2006; 92 (12): 1784–8.
27. Wende AR, Symons JD, Abel ED. Mechanisms of lipotoxicity in the cardiovascular system. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 517–31.
28. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res* 2008; 58 (2): 88–111.
29. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2000; 3: 68–71. / Minushkina L.O., Zateyschikov D.A., Sidorenko B.A. Genetic aspects of the regulation of endothelial function in patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2000; 3: 68–71. [in Russian]
30. Schunkert H, Hengstenberg C, Holmer SR et al. Lack of association between apolymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation* 1999; 99: 2255–60.
31. Кобалава Ж.Д., Караулова Ю.Л., Котовская Ю.В. и др. Генетические аспекты гипертрофии левого желудочка. М.: Вестник РУДН. 2002; 4: 21–9. / Kobalava Zh.D., Karaulova Y.L., Kotovskaya Y.V. et al. Genetic aspects of left ventricular hypertrophy. M.: Bulletin RUDN. 2002; 4: 21–9. [in Russian]
32. Fox CS, Heard-Costa NL, Vasan RS et al. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 15: 3197–201.
33. Penesova A, Cizmarova E, Kvetnansky R et al. Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension. *Horm Metab Res* 2006; 38 (9): 592–7.
34. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)* 2007; 53 (2): 69–70.
35. Fatini C, Guazzelli R, Manetti P et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (11): 1868–72.
36. Fu C, Wang H, Wang S et al. Association of beta 1-adrenergic receptor gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. *Clin Biochem* 2008; 41 (10–11): 773–8.
37. Meyers KJ, Mosley TH, Fox E et al. Genetic variations associated with echocardiographic left ventricular traits in hypertensive blacks. *Hypertension* 2007; 49 (5): 992–99.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мулера Татьяна Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ. E-mail: mulerova-77@mail.ru

Кузьмина Анастасия Александровна – мл. науч. сотр. лаб. исследования гомеостаза ФГБУ НИИ КПССЗ

Чигисова Антонина Николаевна – мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ

Воропаева Елена Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ ТПМ

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБУ НИИ ТПМ

Воевода Михаил Иванович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИ ТПМ

Огарков Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ГБОУ ДПО НГИУВ, зав. лаб. эпидемиологии ССЗ ФГБУ НИИ КПССЗ