Павлова О.С.¹, Огурцова С.Э.², Денисевич Т.Л.¹, Затолока Н.В.¹, Коробко И.Ю.¹, Ливенцева М.М.¹, Ушакова Л.Ю.³, Мрочек А.Г.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Pavlova O.¹, Ogurtsova S.², Denisevich T.¹, Zatoloka N.¹, Korobko I.¹, Liventseva M.¹, Ushakova L.³, Mrochek A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Predicting the Risk of Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension Taking into Account the Polymorphism of the Genes of Renin-Angiotensin-Aldosterone System

Резюме

Цель. Определить клинико-генетические факторы риска прогрессирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по данным проспективного пятилетнего наблюдения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы. Клинико-инструментальное обследование выполнено у 155 пациентов с АГ, из них 82 мужчины и 73 женщины (средний возраст 54,5±9,4 года). Признаки ГЛЖ оценивались при эхокардиографии (ЭхоКГ) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Генотипирование полиморфных локусов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), I/D ангиотензинпревращающего фермента (ACE), M235T ангиотензиногена (AGT), G83A ренина (REN), C(-344)T альдостеронсинтазы (CYP11B2), A1166C рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (AGTR1) и 2-го типа C3123A (AGTR2) проводилось методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Прогрессирование ГЛЖ по результатам повторной ЭхоКГ через 5 лет наблюдалось у 46 человек (29,7%), у 67 пациентов ИММЛЖ оставался в пределах нормативных значений и у 42 – отмечалось его снижение до нормативных величин. В многофакторной регрессионной модели прогнозирования предикторами прогрессирования ГЛЖ в течение 5 лет являлись: носительство мутантного ТТ генотипа гена AGT (ОШ=3,79; 95% ДИ 1,39–10,33; p=0,009), нерегулярное антигипертензивное лечение (ОШ=3,45; 95% ДИ 1,41–8,33; p=0,006),

биаллельные сочетания полиморфизма A1166C гена AGTR1 (C аллель) и C(-344)T гена CYP11B2 (CT/TT генотипы) (ОШ=1,53; 95% ДИ 1,05–2,23; $p=0,028$), более высокая степень АГ у носителей AA генотипа гена AGTR2 (ОШ=1,58; 95% ДИ 1,07–2,33; $p=0,022$). Точность прогноза прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ по разработанной многофакторной модели составила 73% при общей безошибочности модели 71%.

Заключение. Прогрессирование ГЛЖ в течение 5 лет у пациентов с АГ обусловлено влиянием полиморфизма генов РААС – AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C(-344)T), AGTR2 (C3123A) и их взаимодействиями в сочетании с нерегулярным лечением и степенью заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, ген ангиотензиногена, гены рецепторов 1-го и 2-го типа к ангиотензину II, ген альдостеронсинтазы, антигипертензивное лечение.

Abstract

Purpose. To determine the clinical and genetic risk factors of progression of left ventricular hypertrophy (LVH), taking into account the polymorphism of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), according to the data of a prospective five-year follow-up of patients with essential arterial hypertension (AH).

Materials and methods. Clinical and instrumental examination was performed in 155 patients with hypertension, including 82 men and 73 women (average age – 54.5 ± 9.4 years). The signs of LVH were assessed with the help of echocardiography with calculation of the left ventricular myocardial mass index (LVMI). Genotyping of polymorphic loci of the genes of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), I/D angiotensin converting enzyme (ACE), M235T angiotensinogen (AGT), renin G83A (REN), C(-344)T aldosterone BC2 receptors (CYP1166) II type 1 (AGTR1) and type 2 C3123A (AGTR2) was carried out with polymerase chain reaction.

Results. The progression of LVH according to the results of repeated echocardiographic examination in 5 years was observed in 46 patients (29.7%); in 67 patients, LVMI remained within the normative values; in 42 patients, it decreased to the normative values. In the multivariate regression model, the predictors of LVH progression during 5 years were the following: mutant TT genotype of the AGT gene (OR=3.79; 95% CI 1.39–10.33; $p=0.009$), irregular antihypertensive treatment (OR=3.45; 95% CI 1.41–8.33; $p=0.006$), biallelic combinations of the polymorphism A1166C of the AGTR1 gene (C allele) and C(-344)T of the CYP11B2 gene (CT/TT genotypes) (OR=1.53; 95% CI 1.05–2.23; $p=0.028$), a higher degree of AH in the carriers of the AA genotype of the AGTR2 gene (OR=1.58; 95% CI 1.07–2.33; $p=0.022$). The accuracy of prediction of the LVH progression in patients with hypertension according to the multivariate model was 73%, while the infallibility was 71%.

Conclusion. The progression of LVH within 5 years in patients with AH is caused by the influence of the polymorphism of the RAAS genes – AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C(-344)T), AGTR2 (C3123A) and their interactions in combination with irregular treatment and the degree of the disease.

Keywords: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, angiotensinogen gene, genes of the type 1 and 2 receptors to angiotensin II, aldosterone synthase gene, antihypertensive treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором манифестации сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, аневризма аорты, сердечная недостаточность, жизнеугрожающие желудочковые аритмии) и неблагоприятного прогноза у

пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) [1–9]. При ГЛЖ риски возникновения фатального инсульта возрастают в 4 раза, сердечно-сосудистых событий – в 2–3 раза, внезапной сердечной смерти – в 2,5 раза, а после появления электрокардиографических признаков ГЛЖ в течение 5 лет умирают 35–50% мужчин и 20–35% женщин [7–9].

Прогрессирование ГЛЖ при АГ зависит не только от клинического течения заболевания и уровня гемодинамической нагрузки, но и возраста, расы, пола пациента, факторов образа жизни (частое потребление алкоголя, низкая физическая активность, увеличение соли в рационе питания), ожирения и гиперинсулинемии [10–16]. Доказана независимая роль наследуемости в развитии ГЛЖ по результатам Фремингемского наблюдения, исследований The HyperGEN Study, The Strong Heart Study, при этом ее вклад составляет от 17 до 33% [17–19]. Изучение молекулярно-генетических механизмов развития ГЛЖ при АГ позволило сформулировать концепцию о значимой роли полиморфизма генов, кодирующих белки, регулирующие процессы метаболизма сердца, гомеостаз кальция, факторы роста и передачу клеточных сигналов [20, 21]. Гены РААС рассматриваются как наиболее значимые в формировании ГЛЖ, поскольку кодируют основные белки, участвующие в реализации гипертрофического ответа кардиомиоцитов на гемодинамическую нагрузку и развитии фиброза миокарда – ангиотензин II и альдостерон [21]. Посредством взаимодействия с рецепторами 1-го типа ангиотензин II способствует увеличению уровня внутриклеточного Ca^{2+} , генерированию НАДФН-оксидазой кислородных радикалов, активации внутриклеточных сигнальных каскадов (митоген-активированных протеинкиназ, тирозинкиназ, различных факторов транскрипции), которые регулируют клеточный рост и дифференцировку. Увеличение продукции ангиотензина II приводит к фенотипическим изменениям миоцитов и фибробластов сердца, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, активации компонентов внеклеточного матрикса, цитокинов [20]. Поскольку ангиотензин II в сердце продуцируется локально и захват циркулирующего ангиотензина II составляет только 20%, активация главным образом тканевого звена РААС отвечает за патологические процессы ГЛЖ [22]. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада, кодирующих выработку ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, альдостерона оказывает влияние на уровень ангиотензина II и альдостерона не только в плазме крови, но и тканях [23–26].

Патологические эффекты взаимодействия гемодинамической нагрузки, сопутствующих факторов риска и аллельного полиморфизма генов РААС в развитии и прогрессировании ГЛЖ изучены не в полной мере, поскольку уровни АД и поражение органов-мишеней могут различаться у разных пациентов с АГ не только из-за наследственной предрасположенности, различного воздействия факторов риска, но и из-за генетической изменчивости в ответ на их влияние.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение клиничко-генетических факторов риска прогрессирования ГЛЖ с учетом полиморфизма генов РААС по данным проспективного пятилетнего наблюдения пациентов с эссенциальной АГ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 155 пациентов с эссенциальной АГ, первоначально обратившихся за консультативной медицинской помощью в лабораторию артериальной гипертензии Республиканского научно-практического центра «Кардиология» в период с 2011 по 2016 г. Обследование проводилось после одобрения комитета по этике Республиканского научно-практического центра «Кардиология» и получения добровольного информированного согласия каждого из участников исследования. Критериями включения являлись наличие эссенциальной АГ I–III степени, возраст от 18 до 70 лет. Критериями исключения являлись симптоматическая АГ, перенесенные в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов, ожирение III степени, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматизм, диффузные болезни соединительной ткани. Клинический диагноз подтверждался на основании клинических и анамнестических данных, лабораторно-инструментальных исследований, включавших общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ). С учетом клинического диагноза и сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни и лечению заболевания. В течение последующих 5 лет пациентам оказывалась медицинская помощь по месту жительства.

Измерение АД у пациентов осуществлялось после 5-минутного отдыха с использованием стандартных манжет, соответствующих окружности плеча, в положении сидя трехкратно с 1-минутными интервалами и подсчетом средних значений с помощью автоматического сфигмоманометра WatchBP Office (Швейцария). Определение порога вкусовой солевой чувствительности (ПВСЧ) проводилось по методике R. Henkin путем нанесения раствора NaCl в возрастающей концентрации на переднебоковую поверхность языка. Для тестирования использовали набор из 7 разведений NaCl от 0,03125 до 2,0% с двукратным увеличением концентрации в каждой последующей пробе. За порог вкусовой чувствительности к соли принимали наименьшую концентрацию, при которой обследуемый ощущал ее вкус. Определение биохимических показателей крови: глюкозы, креатинина, общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) – выполнялось на автоматическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) по стандартным методикам с использованием наборов Abbott (США). По результатам ЭКГ рассчитывались ЭКГ-критерии гипертрофии ЛЖ: индекс Соколова – Лайона ($Sv1 + Rv5-6$) >38 мм и Корнельское произведение ($Rav1 + Sv3$) мм $\times$ QRS мс >2440 мм/мс. Эхокардиография проводилась на аппарате VIVID-7 (General Electric) в М-, В- и доплеровских режимах по общепринятой методике. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела по формуле, рекомендуемой Европейским обществом по АГ, Американским обществом по ЭхоКГ и Европейской ассоциацией по визуализации сердечно-сосудистой системы [27, 28]. Эхокардиографическими (ЭхоКГ) критериями ГЛЖ являлось превышение ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин [27, 28].

Для генетического исследования материалом являлась цельная венозная кровь в объеме 8–9 мл, забор которой проводили в пробирки с консервантом, содержащим раствор ЭДТА (pH=8,0). ДНК лейкоцитов выделяли из 100 мкл цельной крови методом экстракции с помощью набора NucleoSpin®Blood (MACHEREY-NAGEL, Германия). Определение концентрации ДНК и чистоту препаратов ДНК устанавливали с использованием спектрофотометра Agilent 8453 и оценивали из соотношения поглощения 260 нм /280 нм. Генотипирование по полиморфным маркерам (I/D) ACE, (M235T) AGT, (G83A) REN, (C(-344)T) CYP11B2, (A1166C) AGTR1, (C3123A) AGTR2 проводили методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с аллель-специфичными праймерами, синтезированными «Праймтех» (Беларусь) (табл. 1).

Реакцию амплификации исследуемых локусов проводили на термоджеле AGILENT SureSycler 8800 с последующим расщеплением соответствующей эндонуклеазой. Полученные фрагменты разделяли в 2% агарозном геле и идентифицировали с помощью гель-документирующей системы ChemiDoc™ MP System (BIO-RAD, США).

Статистический анализ проведен с применением пакета программ SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). Сравнение переменных с нормальным распределением выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, представлены величины как среднее ± стандартное отклонение (X±SD). При распределении количественных данных, отличных от нормального, результаты вычислялись с определением медианы (ME) и интерквартильного размаха (25%-75%) и сравнивались с использованием критерия

Таблица 1
Номенклатура исследуемых локусов, последовательности праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов

Table 1
Nomenclature of the studied loci, primer sequences, sizes of amplified fragments

Ген/Gene	SNP	Последовательности праймеров, рестриктаза / Primer sequences, restriction enzyme	Аллели, длина фрагментов (п. н.) / Alleles, fragment length (bp)
ACE Alu I/D	rs4646994	F: CCCTGCAGGTGTCTGCAGCATGT R: GGATGGCTCTCCCGCCTTGCTCTC	I 597 D 319
AGT Met235Thr	rs699	F:GATGCGCACAAAGGTCCTG R:CAGGGTGCTGTCCACACTGGCTCGC SfaNI	M 303 T 266
REN I9–83G>A	rs2368564	F: TGAGGTTTCGAGTCGGCCCCCT R: TGCCCCAAACATGGCCACACAT-3' MboI	G 250 A 171+79
CYP11B2 C-344T	rs1799998	F:GAGGAGGAGACCCCATGTGAC R:CCTCCACCCTGTTCAGCCC HaeIII	C 203+138+126+71 T 274+138+126
AGTR1 1166A/C	rs5186	F:GAGGTTGAGTGACATGTTCGAAAC R:CGTCATCTGTCTAATGCAAAATGT DdeI	A 253 C 155+98
AGTR2 C3123A	rs11091046	F: GGATTCAGATTTCTCTTGAA R: GCATAGGAGTATGATTTAATC AluI	C 321 A 214+107

Манна – Уитни. Для сравнения групп по распределению аллелей и генотипов использовался непараметрический метод исследования – критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), при ожидаемых частотах от 5 до 9 рассчитывался χ^2 с поправкой Йейтса. Построение модели прогнозирования прогрессирования ГЛЖ выполняли с применением метода бинарной логистической регрессии и пошаговым включением переменных – клинико-генетических факторов и анализом их совместного эффекта. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст повторно обследуемых пациентов составил $54,5 \pm 9,4$ года со средней длительностью заболевания 11,0 года (7,0–19,0), из них 82 мужчины и 73 женщины. У 38 пациентов диагностировалась АГ I степени, у 91 пациента – АГ II степени и у 26 пациентов – АГ III степени, высокий и очень высокий дополнительный сопутствующий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (риск 3 и 4) – у большинства пациентов (129 человек). На повторном визите у 36 пациентов (23,2%) отмечалась сопутствующая ИБС – стенокардия напряжения I или II функционального класса, из них у 19 человек развилась в течение 5 лет. Фибрилляция или трепетание предсердий появились у 5 пациентов. Сахарный диабет 2-го типа диагностировался у 10 человек и у 3 – нарушение толерантности к глюкозе.

По результатам повторной ЭхоКГ прогрессирование ГЛЖ в течение 5 лет наблюдалось у 46 пациентов (29,7%), у остальных – ИММЛЖ оставался в пределах нормативных значений (67 пациентов) или отмечалось его снижение до нормативных величин (42 пациента). В зависимости от динамики ИММЛЖ через 5 лет были сформированы 2 группы пациентов с АГ: 1-я – без прогрессирования ГЛЖ ($n=109$) и 2-я с прогрессированием ГЛЖ ($n=46$). При этом ИММЛЖ через 5 лет в 1-й группе составил $98,38 \pm 21,80$ г/м² и во 2-й – $122,42 \pm 24,40$ г/м² ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ исходных клинических, лабораторных и инструментальных данных не показал различий между изучаемыми группами пациентов, за исключением содержания ЛПНП в крови (табл. 2).

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма генов РААС в обследуемых группах были получены отличия по частоте встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т гена AGT (M235T), а также А аллеля гена AGTR2 (C3123A) (табл. 3).

При повторном клиническом осмотре и по результатам сбора анамнеза 84 пациента (77,1%) 1-й группы и 26 пациентов (56,5%) 2-й группы ответили, что принимают ежедневно антигипертензивное лечение в течение как минимум 1 года ($\chi^2=6,625$; $p=0,011$). Также на повторном визите у пациентов 1-й группы отмечались более низкие средние уровни офисного САД ($142,51 \pm 16,0$ мм рт. ст.) и ДАД ($89,62 \pm 12,34$ мм рт. ст.) в отличие от пациентов 2-й группы – САД ($151,48 \pm 17,17$ мм рт. ст.; $p=0,003$) и ДАД ($96,85 \pm 12,08$ мм рт. ст.; $p=0,001$) соответственно. При этом во 2-й группе с прогрессированием ГЛЖ более чем в 2 раза за 5 лет снизилась доля пациентов, достигших целевого уровня САД (с 54,35 до 19,56%; $p=0,002$) и ДАД (с 56,52 до 23,91%; $p=0,002$), в сравнении с 1-й группой, где не наблюдалась подобная негативная динамика САД (с 51,37 до 44,04%; $p=0,279$) и ДАД (44,95 до 50,45%; $p=0,416$) (рис. 1).

Таблица 2

Сравнительная характеристика исходных клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов с АГ в зависимости от прогрессирования ГЛЖ

Table 2

Comparative characteristics of the initial clinical, laboratory and instrumental data of patients with arterial hypertension depending on the progression of LVH

Факторы/Factors	Группа 1 / Group 1 n=109	Группа 2 / Group 2 n=46	p
Возраст, количество лет / Age, number of years	49,58±9,46	49,0±9,65	0,728
Пол, м/ж / Sex, m/f	54/55	18/28	0,236
Отягощенная наследственность по АГ, n (%) / Heredity of arterial hypertension, n (%)	88 (80,7)	41 (89,1)	0,202
Семейный анамнез ранних ССЗ у родственников мужского пола, n (%) / Family history of early CVD in male relatives, n (%)	26 (23,9)	10 (21,7)	0,754
Семейный анамнез ранних ССЗ у родственников женского пола, n (%) / Family history of early CVD in female relatives, n (%)	17 (15,6)	6 (13,0)	0,667
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	29,15±4,34	30,10±4,38	0,217
Ожирение ¹ , n (%) / Obesity ¹ , n (%)	43 (39,4)	17 (37,0)	0,739
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	97,51±11,83	99,78±13,16	0,293
Висцеральное ожирение ² , n (%) / Visceral obesity ² , n (%)	68 (62,4)	29 (63,0)	0,939
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	14 (12,8)	6 (13,0)	0,973
Курение в прошлом, n (%) / Previously smoking, n (%)	27 (24,8)	13 (28,3)	0,650
Употребление алкоголя ≤1 стандарт. дозы в месяц, n (%) / Alcohol consumption ≤1 standard dose per month, n (%)	42 (38,5)	12 (26,1)	0,141
Низкая физическая активность ³ , n (%) / Low physical activity ³ , n (%)	46 (42,2)	22 (47,8)	0,520
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	142,05±16,84	142,03±16,7	0,930
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	92,62±10,08	91,63±11,37	0,610
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,79±1,1	6,04±1,15	0,212
Гиперхолестеринемия ⁴ , n (%) / Hypercholesterolemia ⁴ , n (%)	79 (73,8)	35 (77,8)	0,671
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l ME (25–75%)	1,5 (1,1–2,15)	1,65 (1,30–2,025)	0,280
ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/l	3,87±1,04	4,25±1,03	0,045
ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l	1,36±0,39	1,28±0,28	0,170
Глюкоза венозной крови, ммоль/л / Glucose in venous blood, mmol/l	5,57±0,68	5,65±0,69	0,498

Окончание таблицы 2 / Table 2 end

Гипергликемия ⁵ , n (%) / Hyperglycemia ⁵ , n (%)	13 (12,3)	9 (19,6)	0,184
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	87,28 $\pm$ 19,06	85,28 $\pm$ 16,1	0,855
АГ, степень / Degree of hypertension	1,64 $\pm$ 1,04	1,98 $\pm$ 0,93	0,063
Риск / Risk	2,86 $\pm$ 0,90	2,93 $\pm$ 0,88	0,629
Кол-во пациентов, достигших целевого уровня САД ⁶ , n (%) / Number of patients with the target SBP ⁶ , n (%)	56 (51,37)	25 (54,35)	0,863
Кол-во пациентов, достигших целевого уровня ДАД ⁷ , n (%) / Number of patients with the target DBP ⁷ , n (%)	49 (44,95)	26 (56,52)	0,136
Порог вкусовой солевой чувствительности, % / The threshold of taste salt sensitivity, %	0,25 (0,25–0,50)	0,25 (0,22–0,25)	0,877
Количество пациентов с ишемической болезнью сердца (%) / Number of patients with ischemic heart disease (%)	10 (9,2)	7 (17,4)	0,414
Индекс Соколова – Лайона, мм / Sokolov – Lyon index, mm	22,93 $\pm$ 6,67	22,49 $\pm$ 6,43	0,707
Корнельское произведение, мм/мс / Cornell duration product, mm $\times$ ms ME (25–75%)	1200,0 (900,0– 1530,0)	1245,0 (947,0– 1640,0)	0,772
ММЛЖ, г / LVMM, g	218,99 $\pm$ 60,39	217,73 $\pm$ 55,56	0,901
ИММЛЖ, г/м ² / LVMI, g/m ²	107,61 $\pm$ 24,14	104,94 $\pm$ 19,9	0,528

Примечания: ¹ индекс массы тела >29,9 кг/м²; ² окружность талии >102 см у мужчин и 88 см у женщин; ³ аэробная физическая активность менее 1 раза в неделю; ⁴ общий холестерин крови >5,0 ммоль/л; ⁵ глюкоза венозной крови >6,1 ммоль/л, ⁶ САД <140 мм рт. ст., ⁷ ДАД <90 мм рт. ст.

Notes: ¹ body mass index >29.9 kg/m²; ² waist circumference >102 cm in men and 88 cm in women; ³ aerobic physical activity less than 1 time per week; ⁴ total blood cholesterol >5.0 mmol/l; ⁵ glucose in venous blood >6.1 mmol/l, ⁶ SBP <140 mm Hg, ⁷ DBP <90 mm Hg.

Из числа пациентов, постоянно принимающих антигипертензивную терапию, в изучаемых группах спектр основных антигипертензивных классов был сопоставим – иАПФ (36,9 и 26,9%; $p=0,485$), блокаторы рецепторов ангиотензина II (46,4 и 65,4%; $p=0,143$), диуретики (25,0 и 11,5%; $p=0,238$), антагонисты кальция (29,8 и 19,6%; $p=0,822$), бета-адреноблокаторы (34,5 и 46,1%; $p=0,284$) соответственно. В целом комбинированную антигипертензивную терапию принимали 47 пациентов (56,0%) 1-й группы и 17 (65,4%) – 2-й группы ($p=0,533$).

Для определения независимых клинико-генетических факторов риска прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым включением переменных. Анализировались факторы сердечно-сосудистого риска (возраст, пол, наследственный анамнез, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, наличие ожирения и дислипидемии, содержание в крови глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, низкий уровень физической активности, повышение порога вкусовой солевой чувствительности, курение, потребление алкоголя), наличие мутантных аллелей и генотипов полиморфных локусов – (I/D) ACE, (M235T) AGT, (G83A) REN, (C(-344)T) CYP11B2, (A1166C) AGTR1, (C3123A) AGTR2, длительность и степень АГ, наличие ИБС, а также отсутствие

Таблица 3
Распределение генотипов и аллелей изучаемого полиморфизма генов РААС в обследуемых группах

Table 3
Distribution of genotypes and alleles of the studied polymorphism of the RAAS genes in the groups

Полиморфизмы генов / Gene polymorphisms	Генотипы, аллели / Genotypes, alleles	Группа 1 / Group 1 n=109	Группа 2 / Group 2 n=46	χ^2	p
ACE (I/D)	II	21 (19,2)	12 (26,1)	0,898	0,344
	ID	61 (56,0)	19 (41,3)	2,783	0,096
	DD	27 (24,8)	15 (32,6)	1,006	0,136
	I D	103 (47,2) 115 (52,8)	43 (46,7) 49 (53,3)	0,007	0,935
AGT (M235T)	MM	24 (22,0)	4 (8,7)	3,031	0,082
	MT	70 (64,2)	25 (54,3)	1,329	0,250
	TT	15 (13,8)	17 (37,0)	10,623	0,002
	M T	118 (54,1) 100 (45,9)	33 (35,9) 59 (64,1)	8,633	0,004
AGTR1 (A1166C)	AA	60 (55,0)	19 (41,3)	2,444	0,118
	AC	37 (34,0)	21 (45,7)	1,893	0,169
	CC	12 (11,0)	6 (13,0)	0,008	0,931
	A C	157 (72,0) 61 (23,0)	59 (64,1) 33 (35,9)	1,905	0,168
AGTR2 (C3123A)	CC	46 (42,2)	14 (30,45)	1,888	0,170
	CA	37 (34,0)	14 (30,45)	0,181	0,671
	AA	26 (23,8)	18 (39,1)	3,714	0,054
	C A	129 (59,2) 89 (40,8)	42 (45,6) 50 (54,3)	4,783	0,029
REN (19–83 G/A)	GG	59 (54,1)	26 (56,5)	0,075	0,785
	GA	43 (39,5)	16 (34,8)	0,299	0,585
	AA	7 (6,4)	4 (8,7)	0,026	0,872
	G A	161 (73,9) 57 (26,1)	68 (73,9) 24 (26,1)	0,001	0,992
CYP11B2 C(-344)T	CC	30 (27,5)	10 (21,7)	0,565	0,453
	CT	44 (40,4)	24 (52,2)	1,831	0,176
	TT	35 (32,1)	12 (26,1)	0,555	0,457
	C T	104 (47,7) 114 (52,3)	44 (47,8) 48 (52,2)	0,001	0,985

регулярного антигипертензивного лечения в течение предшествующих 5 лет и достижение целевого АД на повторном визите. В итоге в многофакторную модель в качестве предикторов прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ были включены: носительство мутантного TT генотипа AGT (M235T), биаллельные сочетания полиморфизма генов AGTR1 (A1166C) – C аллель и CYP11B2 (C(-344)T) – CT или TT генотип, высокая степень АГ у носителей мутантного AA генотипа AGTR2 (C3123A) и отсутствие регулярного антигипертензивного лечения (табл. 4).

С помощью ROC-анализа проведены оценка качества полученной прогностической модели и подбор оптимального порогового значения риска прогрессирования ГЛЖ (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой (AUC=0,75; 95%=0,66–0,84), параметры оптимального порога отсечения значений вероятности прогрессирования ГЛЖ (cut-off – 0,30 при чувствительности 0,73 и специфичности 0,70)

Таблица 4
Независимые переменные, включенные в многофакторную модель прогнозирования прогрессирования ГЛЖ в течение 5 лет у пациентов с АГ

Table 4
Independent variables included in the multivariate model for predicting LVH progression during 5 years in patients with arterial hypertension

Независимая переменная / Independent variable	Коэффициент регрессии / Regression coefficient	Критерий Вальда / Wald criterion W (p)	ОШ (95% ДИ) / Odds ratio (95% CI)
Отсутствие регулярного антигипертензивного лечения / No regular antihypertensive treatment	1,23±0,45	7,44 (0,006)	3,45 (1,41–8,33)
Полиморфизм M235T гена AGT (ТТ генотип) / Polymorphism M235T of the AGT gene (TT genotype)	1,33±0,51	6,79 (0,009)	3,79 (1,39–10,33)
Полиморфизм (A1166C) гена AGTR1 (С аллель) и (С(-344)Т) гена CYP11B2 (СТ/ТТ генотипы) / Polymorphism A1166C of the AGTR1 gene (C allele) and (C (-344) T) of the CYP11B2 gene (CT/ TT genotypes)	0,43±0,19	4,84 (0,028)	1,53 (1,05–2,23)
Полиморфизм C3123A гена AGTR2 (АА генотип) в сочетании со степенью АГ / Polymorphism C3123A of the AGTR2 gene (AA genotype) in combination with the degree of hypertension	0,46±0,20	5,24 (0,022)	1,58 (1,07–2,33)
Константа/Constant	-0,95±0,45	4,41 (0,036)	–

Рис. 1. Доля пациентов с АГ, достигших целевого уровня САД и ДАД, в сравниваемых группах в зависимости от прогрессирования ГЛЖ в течение 5 лет (%)

Примечания: * p=0,007, ** p=0,003 в сравнении с 1-й группой.

Fig. 1. The proportion of hypertensive patients, who achieved the target SBP and DBP levels in the compared groups depending on the progression of LVH within 5 years (%)

Notes: * p=0.007, ** p=0.003 in comparison with the 1st group.

Рис. 2. ROC-кривая регрессионной функции прогноза прогрессирования ГЛЖ в течение 5 лет у пациентов с АГ

Fig. 2. ROC-curve of the regression function for predicting the progression of LVH during 5 years in patients with arterial hypertension

свидетельствуют о хорошей предсказательной способности построенной многофакторной модели. По результатам Омнибус-теста (21,79, $p < 0,001$) и по значению критерия частичного правдоподобия (138,8, $p < 0,001$) общую значимость полученной модели можно оценить как высокую. В обучающей выборке не выявлено статистически значимого различия эмпирических и частот, предсказанных по модели (по тесту Хосмера – Лемешова $\chi^2 = 11,23$, $p = 0,129$). Таким образом, прогностическая точность прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ по разработанной многофакторной модели составила 73% при общей безошибочности модели 71%. Тестирование разработанной прогностической модели выполнено на независимой выборке, в которую были включены 52 пациента с АГ. В течение 5 лет выявлено 14 случаев прогрессирования ГЛЖ и у 38 пациентов подобной динамики отмечено не было. При этом точность прогнозирования в тестовой выборке пациентов составила 73%, чувствительность – 78% и специфичность – 71%.

В настоящем исследовании полученные результаты позволили определить прогностическую роль полиморфизма генов AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C(-344)T), AGTR2 (C3123A) в развитии и прогрессировании ГЛЖ у пациентов с эссенциальной АГ. При этом был получен независимый эффект сочетанного носительства С аллеля генов AGTR1(A1166C) с Т-аллель-содержащими генотипами (СТ и ТТ) CYP11B2 (C(-344)T), а при наличии АА генотипа C3123A гена AGTR2 риск прогрессирования ГЛЖ возрастал при увеличении степени АГ.

Наиболее значимым из всех выявленных предикторов пятилетнего прогрессирования ГЛЖ являлся мутантный ТТ генотип AGT (M235T) у пациентов с АГ. Влияние ТТ полиморфизма гена AGT (M235T) на развитие ГЛЖ было доказано в исследовании у спортсменов, у пациентов

с тяжелой хронической почечной недостаточностью [29, 30]. Помимо того, наличие указанного генетического полиморфизма ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений – коронарной болезни сердца, ишемического инсульта, сердечной недостаточности [31–33].

Полученный в этом проспективном исследовании эффект сочетанного носительства мутант-содержащих аллелей генов AGTR1 (A1166C) и CYP11B2 (C(-344)T), ассоциированный с ГЛЖ, был также продемонстрирован нами в исследовании «случай-контроль» у пациентов с АГ [34]. Проведенные генетические исследования показали взаимосвязь генотипа CC гена AGTR1 (A1166C) с толщиной задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и ИММЛЖ в общей популяции (Jin Y. и соавт., 2012), а у пациентов с коронарной болезнью сердца генотипы AC и CC были ассоциированы с конечно-диастолическим и конечно-систолическими размерами и фракцией выброса ЛЖ (Mishra A. и соавт., 2015) [35, 36]. Также была установлена взаимосвязь AC и CC генотипов гена AGTR1 (A1166C) с повышенным риском реполяризационных нарушений при ЭКГ (длительность и дисперсия интервала QT) у пациентов с острым инфарктом миокарда передней стенки ЛЖ (Ozturk O. и соавт., 2016) и CC генотипа – с увеличением риска развития жизнеугрожающих аритмий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [37, 38]. Синергичное влияние генетического полиморфизма генов AGTR1 и CYP11B2 на развитие ГЛЖ может быть обусловлено тем, что альдостерон потенцирует гипертрофические эффекты ангиотензина II [39]. Помимо того, повышение содержания альдостерона активирует матриксные металлопротеиназы, выработку трансформирующего фактора роста бета, что приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда. В ранее проведенном генетическом исследовании Stella P. и соавт. (2004) у пациентов с АГ I–II степени было доказано, что T аллель гена CYP11B2 (C(-344)T) коррелирует с увеличением массы миокарда и относительной толщины стенки ЛЖ [40]. Результаты китайского метаанализа Yin C. и соавт. (2017) продемонстрировали, что TT генотип CYP11B2 (C(-344)T) взаимосвязан с увеличением толщины задней стенки ЛЖ в общей популяции [41].

Полиморфизм (C3123A) гена AGTR2 изучен в меньшей степени в сравнении с другими генами РААС в отношении развития ГЛЖ при АГ. Процессы ремоделирования сердца во многом зависят от содержания ангиотензина II, особенно в тканях, и плотности рецепторов, главным образом 1-го и 2-го типа, посредством которых ангиотензин II реализует основные эффекты. Недостаточная активность рецепторов 2-го типа, обусловленная однонуклеотидной заменой в гене AGTR2, может приводить к нарушению взаимодействия между двумя типами рецепторов за счет относительной гиперактивации рецепторов 1-го типа к ангиотензину II [42]. В исследовании с участием молодых мужчин с нормальным или незначительно повышенным АД была получена взаимосвязь другого полиморфизма гена AGTR2 (+1675 G/A) с величиной задней стенки ЛЖ, МЖП и ИММЛЖ [43]. На Фремингемской популяции была доказана ассоциация полиморфизма гена AGTR2 с размером ЛЖ при эхокардиографии [44]. А сочетание A аллеля гена AGTR2 (C3123A) и C аллеля гена AGTR1 (A1166C) в японском исследовании Aoki S. и соавт. (2005) повышало риск развития инфаркта миокарда [45].

Клинические проспективные исследования продемонстрировали, что антигипертензивная терапия влияет на уменьшение ГЛЖ у пациентов с АГ и таким образом снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [46, 47]. Поэтому контроль АД значительно улучшает индивидуальный прогноз пациентов за счет снижения количества осложнений и регресс ГЛЖ является одной из главных терапевтических мишеней при АГ. В нашей работе у пациентов с прогрессированием ГЛЖ уровень АД снизился более чем в 2 раза в отличие от пациентов с регрессом или отсутствием ГЛЖ. А взаимодействие повышенной гемодинамической нагрузки при отсутствии регулярного антигипертензивного лечения с генетическими факторами – полиморфизмом генов РААС существенно повышало риск прогрессирования ГЛЖ у пациентов с АГ. Поэтому на современном этапе развития персонализированной медицины индивидуализированные вмешательства, направленные на контроль АД для предотвращения развития ГЛЖ, особенно с учетом доказанной роли генетически детерминированной активности РААС, являются приоритетными у пациентов с АГ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирование ГЛЖ в течение 5 лет у пациентов с АГ обусловлено влиянием полиморфизма генов РААС – AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), CYP11B2 (C(-344)T), AGTR2 (C3123A) в сочетании с отсутствием антигипертензивного лечения и тяжестью заболевания.

Вклад авторов: Павлова О.С. – разработка концепции, дизайна, курация пациентов, интерпретация данных, написание статьи; Огурцова С.Э. – анализ и интерпретация данных; Денисевич Т.Л. – анализ данных, проверка содержания; Затолока Н.В. – сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов, подготовка научного материала; Ливенцева М.М. – курация пациентов, проверка содержания; Коробко И.Ю. – курация пациентов, сбор первичной информации для заполнения базы данных на пациентов; Ушакова Л.Ю. – подбор научного материала, обоснование рукописи; Мрочек А.Г. – руководство научной темой статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Authors' contribution: Pavlova O. – development of the concept and design, case management, data interpretation, and writing the article; Ogurtsova S. – data analysis and interpretation; Denisevich T. – data analysis and revision of the content; Zatoloka N. – primary data collection for database and preparation of research materials; Liventseva M. – case management and revision of the content; Korobko I. – case management, primary data collection for database; Ushakova L. – preparation of research materials and support of the manuscript; Mrochek A. – supervision of the research and final approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wang H., Wang S., Yi X., Tao Y., Qian H., Jia P., Chen Y., Sun Y. (2018) Estimate of ischemic stroke prevalence according to a novel 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy: insights from the general Chinese population. *Ann Med*, vol. 50, no 6, pp. 519–528.
- Milani R.V., Lavie C.J., Mehra M.R., Ventura H.O., Kurtz J.D., Messerli F.H. (2006) Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*, vol. 97, no 7, pp. 959–963.
- Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B. (2001) Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J*, vol. 141, no 3, pp. 334–341.
- Garg S., de Lemos J.A., Ayers C., Khouri M.G., Pandey A., Berry J.D., Peshock R.M., Drazner M.H. (2015) Association of a 4-tiered classification of left ventricular hypertrophy with adverse cardiovascular outcomes in the general population. *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 8, no 9, pp. 1034–1041. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.007.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P. (1990) Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*, vol. 322, no 22, pp. 1561–1566.
- Gardin J.M., McClelland R., Kitzman D., Lima J.A., Bommer W., Klopfenstein H.S., Wong N.D., Smith V.E., Gottdiener J. (2001) M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, vol. 87, no 9, pp. 1051–1057.
- Bots M.L., Nikitin Y., Salonen T.J., Elwood P.C., Malyutina S., Freire de Concalves A., Sivenius J., Di Carlo A., Lagiou P., Tuomilehto J., Koudstaal P.J., Grobbee D.E. (2002) Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*, vol. 56, suppl 1, pp. i8–i13.
- Narayanan K., Reinier K., Teodorescu G. (2014) Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc*, vol. 3, no 5, pp. 1193–1195.
- Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Kannel W.B. (1994) Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*, vol. 90, no 4, pp. 1786–1793.
- Boman K., Gerds E., Wachtell K., Dahlöf B., Nieminen M.S., Olofsson M., Papademetriou V., Devereux R.B. (2009) Exercise and cardiovascular outcomes in hypertensive patients in relation to structure and function of left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol. 16, no 2, pp. 242–248.
- Palatini P., Visentin P., Dorigatti F., Guarnieri C., Santonastaso M., Cozzio S., Pegoraro F., Bortoluzzi A., Vriz O., Mos L.; HARVEST Study Group (2009) Regular physical activity prevents development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Eur Heart J*, vol. 30, no 2, pp. 225–232.
- Manolio T.A., Levy D., Garrison R.J., Castelli W.P., Kannel W.B. (1991) Relation of alcohol intake to left ventricular mass: the Framingham Study. *J. of the Am. Coll. of Cardiol*, vol. 17, no 3, pp. 717–721.
- Bryan W., Sonia G., Colby R.A. (2017) Dynamic Relation of Changes in Weight and Indices of Fat Distribution with Cardiac Structure and Function: The Dallas Heart Study. *J. Am Heart Assoc*, vol. 19, no 6 (7), pp. e005897.
- Abbasi S.A., Hundley W.G., Bluemke D.A. (2015) Visceral Adiposity and Left Ventricular Remodeling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, vol. 25, no 7, pp. 667–76.
- Kupari M., Koskinen P., Virolainen J. (1994) Correlates of left ventricular mass in a population sample aged 36–37 years. Focus on lifestyle and salt intake. *Circulation*, vol. 89, pp. 1041–1050.
- Pavlova O. (2018) The role of behavioral factors of cardiovascular risk in development and progression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Cardiology is in Belarus*, vol. 10, no 6, pp. 789–798.
- Post W.S., Larson M.G., Myers R.H. (1997) Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, vol. 30, no 5, pp. 1025–1028.
- Arnett D.K., Post W.S., Larson W.S. (2001) Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. Hypertension Genetic Epidemiology Network. *Am. J. Hypertens*, vol. 14, no 12, pp. 1226–1230.
- Bella J.N., MacCluer J.W., Roman M.J. (2004) Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study. *J. Hypertens*, vol. 22, no 2, pp. 281–86.
- Shokei Kim and Hiroshi Iwao (2000) Molecular and Cellular Mechanisms of Angiotensin II-Mediated Cardiovascular and Renal Diseases. *Pharmacological Reviews March*, vol. 52, no 1, pp. 11–34.
- Shlyakhto E. (2009) *Remodeling of the cardiovascular system in arterial hypertension*. SPb.: Polytechnic University Publisher, 271 pp. (in Russian).
- Costerousse O., Allegrini J., Lopez M. and Alhenc-Gelas F. (1993) Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J*, vol. 290, pp. 33–40.
- Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. (2003) Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 23, no 7, pp. 1269–1275.
- Spiering W., Kroon A.A., Fuss-Lejeune M.M., Daemen M.J., de Leeuw P.W. (2000) Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type 1 receptor A(1166)C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet. *Hypertension*, vol. 36, no 3, pp. 411–416.
- Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A., Strapazzon G., Ragazzo F., Bratti P., Fabricio A.S., Squarcina E., Gion M., Palatini P., Semplicini A. (2011) Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *Am J Hypertens*, vol. 24, no 2, pp. 241–246.
- Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C. (1999) Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*, vol. 33, no 2, pp. 703–707.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, vol. 39, no 33, pp. 3021–3104.
- Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. (2016) Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J. Cardiovasc Imaging*, vol. 16, no 6, pp. 577–605.
- Diet F., Graf C., Mahnke N., Wassmer G., Predel H.G., Palma-Hohmann I., Rost R., Böhm M. (2001) ACE and angiotensinogen gene genotypes and left ventricular mass in athletes. *Eur J Clin Invest*, vol. 31, no 10, pp. 836–842.
- Wang A.Y., Chan J.C., Wang M., Poon E., Lui S.F., Li P.K., Sanderson J. (2003) Cardiac hypertrophy and remodeling in relation to ACE and angiotensinogen genes genotypes in Chinese dialysis patients. *Kidney Int*, vol. 63, no 5, pp. 1899–1907.
- Tsai C.T., Hwang J.J., Lai L.P., Wang Y.C., Lin J.L., Chiang F.T. (2009) Interaction of gender, hypertension, and the angiotensinogen gene haplotypes on the risk of coronary artery disease in a large angiographic cohort. *Atherosclerosis*, vol. 203, no 1, pp. 249–256.

32. Wei L.K, Au A., Menon S., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L., Zhao J., Lee C., Alekseevna A.M., Hassan M.R. A., Aziz Z.A. (2017) Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, vol. 26, no 11, pp. 2482–2493.
33. Pilbrow A.P., Palmer B.R., Frampton C.M., Yandle T.G., Troughton R.W., Campbell E., Skelton L., Lainchbury J.G., Richards A.M., Cameron V.A. (2007) Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *Hypertension*, vol. 49, no 2, pp. 322–327.
34. Pavlova O., Zatoloka N., Ogurtsova S., Shrub Y., Malugin V., Mrochek A. (2020) Polygenic interactions associated with left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension. *Healthcare*, vol. 10, no 883, pp. 5–12.
35. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L., Schmitz B., Liu Y., Asayama K., Brand S.M., Heymans S., Brand E., Fagard R., Staessen J.A. (2012) Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens*, vol. 25, no 4, pp. 472–8.
36. Mishra A., Srivastava A., Kumar S., Mittal T., Garg N., Agarwal S.K., Pande S., Mittal B. (2015) Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. *Indian Heart J*, vol. 67, no 3, pp. 214–21.
37. Ozturk O., Ozturk U., Nergiz S., Karahan M.Z. (2016) The Relationship between Angiotensin-II Type 1 Receptor Gene Polymorphism and Repolarization Parameters after a First Anterior Acute Myocardial Infarction. *Korean Circ J*, vol. 46, no 6, pp. 791–797.
38. Blanco R.R., Austin H., Vest R.N. (2012) Angiotensin receptor type 1 single nucleotide polymorphism 1166A/C is associated with malignant arrhythmias and altered circulating miR-155 levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, vol. 18, pp. 717–723.
39. Brown N.J. (2003) Eplerenone: Cardiovascular protection. *Circulation*, vol. 107, pp. 2512–2518.
40. Stella P., Bigatti G., Tizzoni L., Barlassina C., Lanzani C., Bianchi G., Cusi D. (2004) Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, vol. 43, pp. 265–270.
41. Yin C., Gu W., Gao Y., Li Z., Chen X., Li Z., Wen S. (2017) Association of the –344T/C polymorphism in aldosterone synthase gene promoter with left ventricular structure in Chinese Han: A meta-analysis. *Clin Exp Hypertens*, vol. 39, no 6, pp. 562–569.
42. Bella J.N., Harald H.H. Göring (2012) Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiovasc Dis*, vol. 2, no 4, pp. 267–278.
43. Schmieder R.E., Erdmann J., Delles C., Jacobi J., Fleck E., Hilgers K., Regitz-Zagrosek V. (2001) Effect of the angiotensin II type 2–receptor gene (+1675 G/A) on left ventricular structure in humans. *J Am Coll Cardiol*, vol. 37, no 1, pp. 175–182.
44. Christensen K., Murray J.C. (2007) What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med*, vol. 356, no 11, pp. 1094–1097.
45. Aoki S., Mukae S., Itoh S., Sato R., Nishio K., Ueda H. (2001) Genetic background in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J*, vol. 42, pp. 15–28.
46. Devereux R.B., Wachtell K., Gerdts E., Boman K., Nieminen M.S., Papademetriou V., Rokkedal J., Harris K., Aurup P., Dahlöf B. (2004) Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*, vol. 292, no 19, pp. 2350–2356.
47. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. (2009) Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta analysis of randomized comparative studies. *Hypertension*, vol. 54, pp. 1084–1091.

Подана/Submitted: 11.05.2021

Принята/Accepted: 31.05.2021

Контакты/Contacts: olga.s_pavlova@yahoo.com