

КРИВОЩЕКОВ Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом функциональных резервов организма НИИ физиологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск). Автор 360 научных публикаций, в т. ч. 5 монографий

СУВОРОВА Ирина Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма НИИ физиологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск). Автор 10 научных публикаций

МАКСИМОВ Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск). Автор 350 научных публикаций, в т. ч. трех монографий

БАРАНОВ Виктор Ильич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма, доцент НИИ физиологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск). Автор 60 научных публикаций, в т. ч. двух монографий

ШЕВЧЕНКО Игорь Владиленович, заведующий лабораторией ультразвуковой диагностики клиники НИИ физиологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск). Автор 35 научных публикаций, в т. ч. одной монографии

МЕЛЬНИКОВ Владимир Николаевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных резервов организма, доцент НИИ физиологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск). Автор 104 научных публикаций, в т. ч. 4 монографий

КОЛЕСНИК Ксения Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск). Автор одной научной публикации

ИВАНОВА Анастасия Андреевна, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск). Автор 10 научных публикаций

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ¹

Одним из существенных осложнений при гипертонической болезни является гипертрофия миокарда левого желудочка. Однако она выявляется только у половины больных с артериальной гипертонией. Установлено, что изменение формы левого желудочка происходит за счет гипертрофии кардиомиоцитов, а также гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия, что постепенно приводит к увеличению массы и объема нормальных структур сердца. Задача исследования – поиск генов-кандидатов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда и изучение связи полиморфизма генов-кандидатов с конкретным типом ремоделирования миокарда у пациентов, страдающих гипертонической болезнью. С использованием клинических, физиологических и биохимических методов обследовано 84 чел., страдающих гипертонической болезнью. Проводилось эхокардиографическое исследование с последующим определе-

¹Работа поддержана грантом Президиума РАН «Поисковые фундаментальные научные исследования в интересах развития арктической зоны РФ».

нием геометрической модели миокарда в соответствии с классификацией A. Ganau, а также генетическое тестирование на полиморфизм генов-кандидатов: 1) гена, кодирующего компоненты ренин-ангиотензиновой системы (*ACE*), 2) гена ключевых симпатических рецепторов (*ADRA2B*), 3) гена, дефекты которого могут приводить к дисфункции эндотелия (*NOS3*). Группы контроля представлены популяционными выборками жителей, обследованных в рамках международных проектов ВОЗ. При анализе полученных результатов была выявлена ассоциация генетического полиморфизма с конкретным типом ремоделирования миокарда. По частоте встречаемости генотипов *II* и *ID* гена *ACE* пациенты, страдающие гипертонической болезнью с ремоделированным миокардом, достоверно отличаются от людей в общей популяции. К концентрической гипертрофии миокарда больше предрасположены пациенты, страдающие гипертонической болезнью с гомозиготными по инсерции генотипами генов *ACE* и *ADRA2B*. Различия по полиморфизму *NOS3* между пациентами с ремоделированным миокардом и общей популяцией проявились только на уровне тенденции ($p < 0,07$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ремоделирование миокарда, полиморфизм генов, гены *ACE*, *NOS3* и *ADRA2B*, предикторы ремоделирования.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) при гипертонической болезни (ГБ) является одним из существенных осложнений, однако она выявляется только у половины больных с артериальной гипертензией [1]. Достоверно известно, что изменение формы левого желудочка происходит по причине гипертрофии кардиомиоцитов, а также гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия [2], что со временем приводит к увеличению массы и объема нормальных структур сердца. Результаты исследований, проведенных в различных странах и популяциях, свидетельствуют о существенном вкладе наследственности в патогенез артериальной гипертензии (АГ) [3, 4].

Кроме того, известно, что изменение морфологических структур сердца может также развиваться у здоровых людей (спортсменов), демонстрируя при этом особенности, связанные с типами гемодинамики [5–7]. Высказывается мнение, что при АГ ремоделирование миокарда (избыточная гипертрофия), с одной стороны, является компенсаторной реакцией, дающей сердцу возможность работать в условиях повышенного артериального давления, а с другой – одним из этапов прогрессирования патологических изменений миокарда [8]. Было даже предложено разделять ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) на 3 типа: компенсирующее, адаптивное и дезадаптивное [9]. При этом развитие чрезмерной гипертрофии миокарда

может не только не улучшать, но и препятствовать росту физической работоспособности спортсмена, а в дальнейшем – становиться причиной возникновения аритмий [10].

Анализ проблемы показывает, что существуют значительные индивидуальные различия в типах адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) к большим физическим нагрузкам. Так, у одних спортсменов в процессе многолетних тренировок на выносливость постепенно вырабатываются оптимальные механизмы регуляции, обеспечивающие максимальную производительность при предельных физических нагрузках. В то же время у других спортсменов адаптация ССС к физическим нагрузкам может осуществляться по нерациональному пути, что приводит к патологическому ремоделированию спортивного сердца и снижению физической работоспособности [11, 12]. Причины этого исследованы недостаточно. Не исключено, что типы адаптации различных систем организма к физическим нагрузкам во многом обусловлены индивидуальными ДНК-полиморфизмами [11]. Есть предположение, что полиморфизмы могут влиять на типы ремоделирования миокарда левого желудочка.

При этом у лиц, страдающих ГБ, ремоделирование миокарда ассоциировано с высоким риском развития осложнений: нарушениями ритма сердца, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, цереброваскулярными

катастрофами [13]. Изучение механизмов развития ГЛЖ при ГБ и при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) позволили некоторым специалистам предположить, что патогенетическая основа этих двух патологических состояний отчасти может быть общей [14]. Высказывается мнение, что раскрытие генетической детерминации этих, на первый взгляд идентичных, нарушений, имеющих вместе с тем различную нозологическую принадлежность, позволит обосновать общие этиопатогенетические механизмы развития ГЛЖ при ГБ и ГКМП [15, 16]. На основе генетических подходов делаются попытки разработать общую теорию патологии сердца. В отечественной литературе эта теория наиболее полно представлена работами П.Ф. Литвицкого [17, 18].

Однако также замечено, что степень повышения артериального давления (АД) и длительность существования АГ не коррелируют с выраженностью процессов ремоделирования [19]. Установлено, что развитие разных типов ремоделирования связано не только с повышенной гемодинамической нагрузкой, но и с влиянием на сердце многочисленных нейрогуморальных факторов, степень активности которых может быть генетически детерминирована [20, 21]. В связи с этим активно ведутся поиски генов-кандидатов, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, и изучение связи этих генов с конкретным типом ремоделирования. Наибольшее внимание привлекают гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, гены ключевых симпатических рецепторов, а также гены, дефекты которых могут приводить к дисфункции эндотелия [22–25]. Эти гены так или иначе связаны с нагрузкой на сердце, включая АД, сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений и другие параметры.

Ген ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) был найден на 17-й хромосоме человека и клонирован. Самый изученный его полиморфизм представлен инсерцией/делецией 287 пар нуклеотидов. Этот полиморфизм детерминирует примерно 47 % изменчивости уровня ангиотензин-превращающего фермента в плазме и ассоциирован с проявлениями ГБ, ГКМП, ИБС [15, 26].

Было установлено, что генотип *D/D* является фактором риска внезапной сердечной смерти (ВСС) и ассоциирован с развитием более выраженной ГЛЖ у больных ГКМП [27, 28].

Выявлено 3 изоформы синтазы оксида азота: индуцибельная, невральная и эндотелиальная – *NOS3*. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) определяет уровень оксида азота и эндотелина-1 в стенке кровеносных сосудов [29]. Показано, что последняя из указанных форм связана с гипертоническим типом реакции у здоровых лиц, развитием ГБ, ИБС, однако данных, указывающих на связь *NOS3* с ГЛЖ, очень мало [16, 29, 30].

Генотипы гена *ADRA2B* связывают с нарушениями сердечной проводимости. К генотипам низкого риска относят генотип *II* гена *ADRA2B* (0 %), среднего – *ID ADRA2B* (50 %), высокого – *DD* гена *ADRA2B* (100 %). Экспериментально доказано, что носители генотипов *DD* и *ID* гена *ADRA2B* в большей степени подвержены риску ВСС, чем носители *II* генотипа полиморфизма *I/D* [31].

С учетом вышесказанного анализ генетических маркеров, ассоциированных с ремоделированием миокарда при ГБ, необходим для понимания того, почему не все индивиды с ГБ предрасположены к патологическому ремоделированию миокарда ЛЖ.

Цель настоящего исследования – поиск генетических предикторов ремоделирования миокарда ЛЖ при ГБ.

Материалы и методы. На базе НИИ физиологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск) обследованы 84 чел., страдающих ГБ, в возрасте от 34 до 84 лет. Из них – 47 женщин (64±10 лет) и 37 мужчин (60±10 лет). Согласно протоколу, из исследования исключались лица с симптоматическими гипертензиями, острым инфарктом миокарда в анамнезе, приобретенными и врожденными пороками сердца, острыми заболеваниями и обострениями хронических заболеваний.

Всем пациентам было выполнено эхокардиографическое исследование на аппарате «GE Voluson E-8» по общепринятой методике

с последующим расчетом индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали в двухмерном режиме по формуле Devereux [32] и индексировали к площади поверхности тела (ППТ). ППТ рассчитывали по формуле Мостеллера (ППТ = $\sqrt{(W * H)/3600}$). Согласно рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по АГ (2013), за гипертрофию принимали ИММЛЖ ≥ 115 г/м² для мужчин и ≥ 95 г/м² для женщин. Типы геометрии оценивали в соответствии с классификацией A. Ganau [32] по соотношению ИММЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ. За повышенную ОТС принимали значение большее, чем 0,42.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли 4 типа ремоделирования: 1) нормальная геометрия ЛЖ (ИММЛЖ < N и ОТС < 0,42); 2) концентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ > N и ОТС > 0,42); 3) концентрическое ремоделирование ЛЖ (ИММЛЖ < N и ОТС > 0,42); 4) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ > N и ОТС < 0,42).

На основании типа ремоделирования все пациенты с гипертонической болезнью (группа ГБ) были разделены на 2 группы: 1-я группа – с нормальной геометрией (без гипертрофии миокарда – БезГМ) и 2-я группа – с ремоделированным миокардом («Ремоделированные» –

РМ), в т. ч. с концентрическим ремоделированием (КР), с концентрической (КГ) и с эксцентрической (ЭГ) гипертрофией миокарда.

На базе НИИ терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск) проведено тестирование на инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм генов *ACE*, *ADRA2B* и полиморфизм *4a/4b NOS3* методом полимеразной цепной реакции с фланкирующими праймерами по описанным методикам (31, 33, 34). Группы контроля представлены популяционными выборками жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международных проектов ВОЗ «MONICA» («Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний») и «НАПЕЕ» («Health, Alcohol and Psychosocial Factors in Eastern Europe»): 554 чел., сопоставимых с экспериментальной группой по полу и возрасту (группа «Популяция»).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программы «Statistica» (версия 10.0). Достоверность отличий частоты встречаемости определяли по методу хи-квадрат Пирсона (df = 1) и по двустороннему критерию Фишера.

Результаты. Распределение абсолютных частот генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма генов *ADRA2B*, *ACE*, *NOS3* среди пациентов с ГБ и в группе «Популяция» представлены в *таблице*.

АБСОЛЮТНЫЕ ЧАСТОТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНОМ ТИПЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ГБ, И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Ген	Генотип	БезГМ	КГ	КР	ЭГ	РМ	ГБ	Популяция
<i>ADRA2B</i>	<i>II</i>	6	12*	2	14	28	34	187
<i>ADRA2B</i>	<i>ID</i>	11	6	4	25	35	46	279
<i>ADRA2B</i>	<i>DD</i>	1	0	0	2	2	3	88
Итого		18	18	6	41	65	83	554
<i>ACE</i>	<i>II</i>	4	9*	2	15	26*	30*	120
<i>ACE</i>	<i>ID</i>	12	3	2	14	19*	31*	287
<i>ACE</i>	<i>DD</i>	2	6	2	11	19	21	149
Итого		18	18	6	40	64	82	556
<i>NOS3</i>	<i>4b/4b</i>	10	17	6	29	52	62	393
<i>NOS3</i>	<i>4a/4b</i>	7	1	0	9	10	17	140
<i>NOS3</i>	<i>4a/4a</i>	1	0	0	2	2	3	17
Итого		18	18	6	40	64	82	550

Примечание: сравнение с популяционными значениями. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ (помечены жирным шрифтом и *).

При сравнении относительных частот в группе ГБ с группой «Популяция» (рис. 1) достоверные отличия выявляются только для *II* и *ID* гена *ACE*. Для генотипа *II* у страдающих ГБ частота выше, чем в популяции в 1,7 раза, а для генотипа *ID* в 1,4 раза, соответственно, ниже.

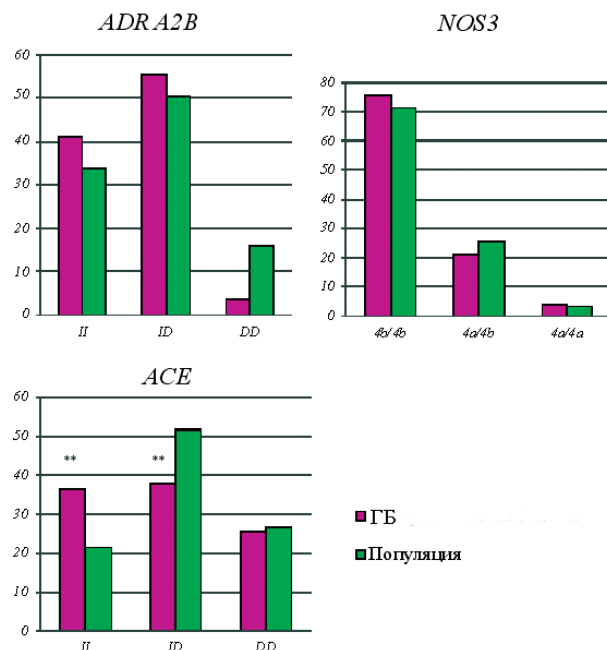


Рис. 1. Распределение относительных частот (в % от общего количества) генотипов I/D полиморфизма генов *ADRA2B*, *ACE*, *NOS3* среди пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и в группе «Популяция»

При сравнении группы РМ с группой БезГМ достоверные отличия несколько иные (рис. 2).

Относительная частота встречаемости генотипов *II* генов *ADRA2B* и *ACE* в группе БезГМ достоверно одинакова с таковой в группе «Популяция»: $p > 0,98$ и $p > 0,96$ соответственно; встречаемость этих же генотипов у больных группы РМ в 2 раза (в 1,86 раза) выше, чем в группе «Популяция». Это говорит о том, что наблюдаемое нами повышение частот этих генотипов у пациентов с ГБ происходит за счет группы РМ. Выявлено достоверное отличие от частот в группе «Популяция» для гена *ADRA2B* по генотипу *II* у больных с КГ (см. рис. 3).

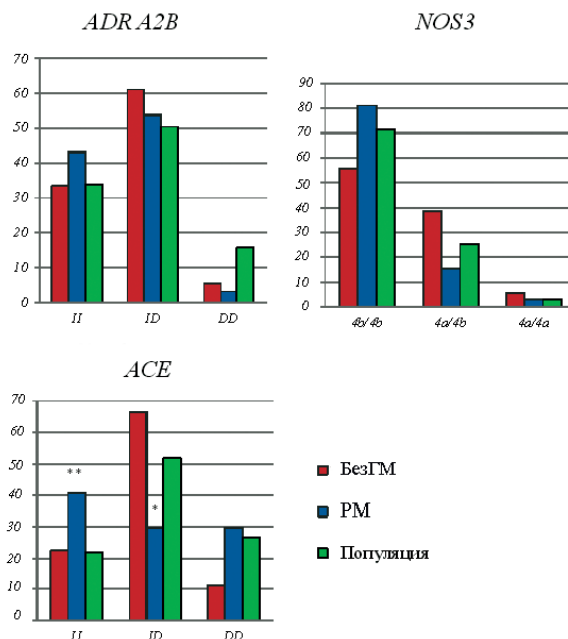


Рис. 2. Распределение относительных частот (в % от общего количества) генотипов I/D полиморфизма генов *ADRA2B*, *ACE*, *NOS3* среди пациентов с ГБ с измененной (РМ) и с нормальной (БезГМ) геометрией миокарда и в группе «Популяция»

Если учесть, что для двух других ремоделированных групп и для группы БезГМ относительная частота практически совпадает с выявленной у группы «Популяция», то можно заключить, что наблюдаемое нами увеличение частоты встречаемости этого генотипа в группе РМ возникло исключительно из-за группы КГ. Увеличение частоты встречаемости генотипа *II* гена *ACE* в общей группе РМ происходит за счет группы КГ и достоверно в 2 раза больше, чем в популяции и в группе БезГМ.

Обращает на себя внимание отчетливая тенденция ассоциации полиморфизма гена *NOS3*, отвечающего за реактивность сосудистого ответа с процессами ремоделирования миокарда. В частности, просматривается увеличение частот генотипа *NOS3 4b/4b* в группе РМ и одновременное их снижение в группе БезГМ по сравнению с группой «Популяция».

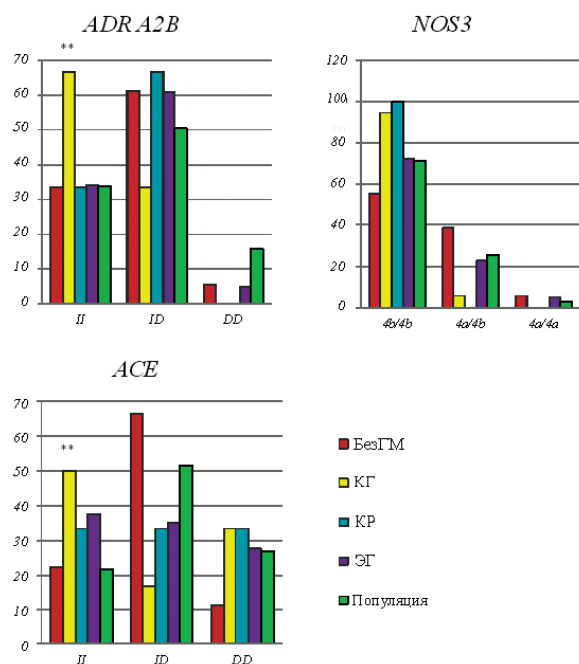


Рис. 3. Распределение относительных частот (в % от общего количества) генотипов полиморфизма гена *ADRA2B*, *ACE*, *NOS3* в группе «Популяция» и среди пациентов с ГБ с разным типом геометрии миокарда (БезГМ, КР, КГ, ЭГ)

Обсуждение. Таким образом, найдены достоверные отличия по частоте встречаемости генотипов по *ACE II* и *ACE ID* между группами РМ/«Популяция». В то же время группы БезГМ/«Популяция» достоверно одинаковы для *ACE II*, отсюда следует, что пациенты, страдающие ГБ без проявления ремоделирования миокарда, имеют распределение генотипа *II* гена *ACE* такое же, как у всей популяции, а основные отличия вносятся группой РМ. Группа РМ также достоверно отличается по частоте встречаемости генотипа *ADRA2B II* от группы «Популяция». Описанные выше результаты свидетельствуют, что существует определенная ассоциация полиморфизма генов *ACE* и *ADRA2B* с различными видами ремоделирования миокарда.

Это заключение базируется на следующих фактических результатах. Во-первых, установлено, что существуют достоверные отличия по-

лиморфизма вышеуказанных генов у страдающих ГБ (все, без разделения на группы по виду ремоделирования) по сравнению с показателями в популяции. Во-вторых, установлены достоверные отличия между гипертониками с ремоделированным и неремоделированным миокардом. Самое важное, на наш взгляд, заключается в том, что все основные отличия проявляются в основном за счет группы КГ, для которой установлено преобладание частот *ACE II* и *ADRA2B II*.

Можно предположить, что типология ремоделирования миокарда связана с особенностями формирования компенсаторных механизмов в ответ на нарастающую нагрузку на сердце при развитии ГБ. Так, при изучении нейрогуморальной регуляции ритма сердца у больных АГ с различными типами ремоделирования миокарда [35, 36] показано, что реакция вегетативной нервной системы на функциональную нагрузку у пациентов с артериальной гипертензией находится во взаимосвязи с характером ремоделирования миокарда, а также, что адаптационные возможности миокарда у страдающих ГБ с ЭГ выше в сравнении с группами с КР или КГ.

Ранее нами [37] также было показано снижение эффективности работы миокарда (по результатам суточного мониторинга АД, ЧСС и УЗИ сердца) у страдающих ГБ с ремоделированным миокардом ЛЖ, нарастающее по степени выраженности от ЭГ к КГ и к КР по сравнению с пациентами без гипертрофии миокарда. При сопоставлении полученных данных можно предполагать, что разнообразие структурных изменений миокарда, которое наблюдается в выборке больных АГ, обусловлено генетической предрасположенностью запускать специфические гипертрофические перестройки мышцы сердца в ответ на повышенную нагрузку при ГБ. В этом случае гипертрофия миокарда, выступая первоначально как механизм компенсации повышенной нагрузки на сердце, при определенных генетических предпосылках может трансформироваться в патологический механизм. В этом находит отражение общебиологический закон единства структуры и функции.

Выводы:

1. Генотипы *II* и *ID* гена *ACE* достоверно ассоциированы с ремоделированием миокарда при гипертонической болезни.

2. При ГБ к концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка больше предрасположены пациенты с гомозиготными по inserции генотипами генов *ACE* и *ADRA2B*.

Список литературы

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония 2000: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники, лечения. М., 2001.
2. Swynghedauw B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling // *Physiol. Rev.* 1999. Vol. 79, № 1. P. 215–262.
3. Рязанов А.С. Клинико-генетические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка // *Рос. кардиол. журн.* 2003. № 2. С. 93–98.
4. Menick D.R., Li M.S., Chernysh O., Renaud L., Kimbrough D., Kasiganesan H., Mani S.K. Transcriptional Pathways and Potential Therapeutic Targets in the Regulation of Ncx Expression in Cardiac Hypertrophy and Failure // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. № 961. P. 125–135.
5. Кривошеков С.Г., Пинигина И.А. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и метаболических показателей у молодых жителей Якутии с нормальным и повышенным уровнем артериального давления // *Бюл. СО РАМН.* 2009. № 6. С. 100–108.
6. Pinigina I.A., Makharova N.V., Krivoshekov S.G. Structural-Functional Changes in the Cardiovascular System During High Athletic Activity in Aborigines of Yakutia // *J. Human Physiology.* 2010. Vol. 36, № 2. P. 238–244.
7. Krivoshekov S.G., Pinigina I.A. Cardiovascular Adaptation to High Physical Activity in the North // *Int. J. Circumpolar Health.* 2010. № 7. P. 174–178.
8. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертонией // *Артериал. гипертензия.* 2005. № 4.
9. Хурс Е. Ремоделирование сердца при артериальной гипертонии. Lambert Academic Publishing, 2013.
10. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г. Влияние полиморфизмов генов *ACE*, *PPARA*, *PPARD* и *NFATC4* на клинико-функциональные характеристики «спортивного сердца» // *Междунар. журн. интервенц. кардиологии.* 2009. № 17. С. 50–56.
11. Ахметов И.И., Линде Е.В., Рогозкин В.А. Ассоциация полиморфизмов генов-регуляторов с типом адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам // *Вестн. спорт. науки.* 2008. № 1. С. 38–41.
12. Линде Е.В., Ахметов И.И., Орджоникидзе З.Г. Генетические факторы и формирование гипертрофии миокарда левого желудочка у высококвалифицированных спортсменов // *Наука и спорт: Соврем. тенденции.* 2014. № 2(3). С. 32–42.
13. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертония. М., 2007.
14. Brugada R., Kelsey W., Lechin M., Zhao G., Yu Q.T., Zoghbi W., Quinones M., Elstein E., Omran A., Rakowski H., Wigle D., Liew C.C., Sole M., Roberts R., Marian A.J. Role of Candidate Modifier Genes on the Phenotypic Expression of Hypertrophy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy // *J. Investig. Med.* 1997. № 45(9). P. 542–551.
15. Степанов В.А., Пузырев К.В. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у лиц с артериальной гипертонией, гипертрофией миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией // *Генетика.* 1998. № 34. С. 1578–1581.
16. Карпов Р.С., Пузырев К.В. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка // *Кардиология.* 2001. № 6. С. 25–30.
17. Пауков В.С., Литвицкий П.Ф. Патология. М., 2004.
18. Мальцева Л.Д., Балалыкин Д.А., Литвицкий П.Ф. Представления Эрасистрата о системе кровообращения и ее роли в патологии // *Кур. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 2015. № 2. С. 103–108.
19. Шляхто Е.В., Коиради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертония // *Кардиология: национальное руководство.* 2-е изд., перераб. и доп. М., 2015.
20. Кузьмина С.В., Мутафьян О.А., Ларионова В.И. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей и подростков с артериальной гипертонией // *Артериал. гипертензия.* 2009. № 4. С. 475–480.

21. Кузьмина С.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка в зависимости от генетических факторов у детей с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010.
22. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш., Кеворков А.Г., Нагай А.В., Абдуллаев А.А. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии. Ташкент, 2009.
23. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности // Кардиология. 2007. Т. 47, № 4. С. 54–58.
24. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Дуданов И.П., Макаревич П.И., Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Парфенова Е.В. Влияние полиморфизмов эндотелиальной NO синтазы и NADPH-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии // Кардиология. 2008. № 3. С. 27–33.
25. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R., Milani R.V., Re R.N. Renin-Angiotensin System: Genes to Bedside // Am. Heart J. 1997. Vol. 134, № 3. P. 514–527.
26. Schelling P., Fischer H., Ganten D. Angiotensin and Cell Growth: A Link to Cardiovascular Hypertrophy? // J. Hypertens. 1991. Vol. 9, № 1. P. 3–15.
27. Lechin M., Quiñones M.A., Omran A., Hill R., Yu Q.-T., Rakowski H., Wigle D., Liew C.C., Sole M., Roberts R., Marian A.J. Angiotensin-I Converting Enzyme Genotypes Enzyme Genotypes and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy // Circulation. 1995. № 92. P. 1808–1812.
28. Pfeufer A., Osterziel K.J., Urata H., Borck G., Schuster H., Wienker T.F., Dietz R., Luft F.C. Angiotensin-Converting Enzyme and Heart Chymase Gene Polymorphisms in Hypertrophic Cardiomyopathy // Am. J. Cardiol. 1996. Vol. 78, № 3. P. 362–364.
29. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2015. № 4. С. 107–115.
30. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Затейщикова А.А., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Сидоренко Б.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы и гипертрофии миокарда у больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2002. № 3. С. 30–34.
31. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M., Penttilä A., Scheinin M., Karhunen P.J. Variation in the Alpha2B-Adrenoceptor Gene as a Risk Factor for Prehospital Fatal Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. Vol. 41, № 2. P. 190–194.
32. Gaunau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of Left Ventricular Hypertrophy and Geometric Remodeling in Essential Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 1992. Vol. 19, № 7. P. 1550–1558.
33. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F., McCredie R.M., Wilcken D.E. A Smoking-Dependent Risk of Coronary Artery Disease Associated with a Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene // Nat. Med. 1996. Vol. 2, № 1. P. 41–45.
34. Lindpaintner K., Pfeffer M.A., Kreutz R., Stampfer M.J., Grodstein F., LaMotte F., Buring J., Hennekens C.H. A Prospective Evaluation of an Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Polymorphism and the Risk of Ischemic Heart Disease // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332, № 11. P. 706–712.
35. Heesen W.F., Beltman F.W., May J.F., Smit A.J., de Graeff P.A., Havinga T.K., Schuurman F.H., van der Veur E., Hamer J.P., Meyboom-de Jong B., Lie K.I. High Prevalence of Concentric Remodeling in Elderly Individuals with Isolated Systolic Hypertension from a Population Survey // Hypertension. 1997. Vol. 29, № 2. P. 539–543.
36. Назарова О.А., Шутемова Е.А., Фомин Ф.Ю., Кадникова Ю. В., Келеш М.В. Нейрогуморальная регуляция у пожилых больных артериальной гипертензией с различными типами ремоделирования миокарда // Вестн. аритмологии. 2005. № 40. С. 45–48.
37. Кривошеков С.Г., Суворова И.Ю., Шевченко И.В., Баранов В.И. Клинико-физиологические аспекты ремоделирования миокарда левого желудочка при гипертонической болезни // Вестн. Тюмен. гос. ун-та. 2015. № 3. С. 183–199.

References

1. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. *Arterial'naya gipertoniya 2000: klyuchevye aspekty diagnostiki, differentsial'noy diagnostiki, profilaktiki, kliniki, lecheniya* [Hypertension 2000: The Key Aspects of Diagnosis, Differential Diagnosis, Prevention, Clinical Picture, and Treatment]. Moscow, 2001.
2. Swynghedauw B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. *Physiol. Rev.*, 1999, vol. 79, no. 1, pp. 215–262.
3. Ryazanov A.S. Kliniko-geneticheskie aspekty razvitiya gipertrofii miokarda levogo zheludochka [Clinical and Genetic Aspects of the Development of Left Ventricular Hypertrophy]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*, 2003, no. 2, pp. 93–98.
4. Menick D.R., Li M.S., Chernysh O., Renaud L., Kimbrough D., Kasiganesan H., Mani S.K. Transcriptional Pathways and Potential Therapeutic Targets in the Regulation of Ncx Expression in Cardiac Hypertrophy and Failure. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2013, no. 961, pp. 125–135.
5. Krivoshekov S.G., Pinigina I.A. Strukturno-funktsional'nye osobennosti serdechno-sosudistoy sistemy i metabolicheskikh pokazateley u molodykh zhiteley Yakutii s normal'nym i povyshennym urovnem arterial'nogo davleniya [Structural and Functional Features of the Cardiovascular System and Metabolic Indicators in Young Inhabitants of Yakutia with Normal and High Arterial Pressure]. *Byulleten' SO RAMN*, 2009, no. 6, pp. 100–108.
6. Pinigina I.A., Makharova N.V., Krivoshekov S.G. Structural-Functional Changes in the Cardiovascular System During High Athletic Activity in Aborigines of Yakutia. *Human Physiology*, 2010, vol. 36, no. 2, pp. 238–244.
7. Krivoshekov S.G., Pinigina I.A. Cardiovascular Adaptation to High Physical Activity in the North. *Int. J. Circumpolar Health*, 2010, no. 7, pp. 174–178.
8. Poteshkina N.G., Dzhnanashiya P.Kh. Strukturno-funktsional'noe remodelirovanie miokarda i prognozirovaniye aritmiy u bol'nykh arterial'noy gipertenzii [Myocardial Structural and Functional Remodeling and Prediction of Arrhythmias in Patients with Arterial Hypertension]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2005, no. 4, pp. 249–251.
9. Khurs E. *Remodelirovanie serdtsa pri arterial'noy gipertenzii* [Cardiac Remodelling in Hypertension]. Lambert Academic Publishing, 2013.
10. Linde E.V., Akhmetov I.I., Ordzhonikidze Z.G. Vliyanie polimorfizmov genov ASE, PPARA, PPARD i NFATC4 na kliniko-funktsional'nye kharakteristiki "sportivnogo serdtsa" [The Effect of Polymorphisms in the ACE, PPARA, PPARD, and NFATC4 Genes on the Clinical and Functional Characteristics of "Athlete's Heart"]. *Mezhdunarodnyy zhurnal intervensionnoy kardioangiologii*, 2009, no. 17, pp. 50–56.
11. Akhmetov I.I., Linde E.V., Rogozkin V.A. Assotsiatsiya polimorfizmov genov-regulyatorov s tipom adaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy k fizicheskim nagruzkam [Association of Polymorphisms in Regulator Genes with the Type of Adaptation of the Cardiovascular System to Physical Loads]. *Vestnik sportivnoy nauki*, 2008, no. 1, pp. 38–41.
12. Linde E.V., Akhmetov I.I., Ordzhonikidze Z.G. Geneticheskie faktory i formirovanie gipertrofii miokarda levogo zheludochka u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Genetic Factors and Formation of Left Ventricular Hypertrophy in Elite Athletes]. *Nauka i sport: Sovremennyye tendentsii*, 2014, no. 2(3), pp. 32–42.
13. Poteshkina N.G., Dzhnanashiya P.Kh., Selivanova G.B. *Arterial'naya gipertenziya* [Hypertension]. Moscow, 2007.
14. Brugada R., Kelsey W., Lechin M., Zhao G., Yu Q.T., Zoghbi W., Quinones M., Elstein E., Omran A., Rakowski H., Wigle D., Liew C.C., Sole M., Roberts R., Marian A.J. Role of Candidate Modifier Genes on the Phenotypic Expression of Hypertrophy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *J. Investig. Med.*, 1997, no. 45(9), pp. 542–551.
15. Stepanov V.A., Puzyrev K.V. Polimorfizm genov angiotenzinprevrashchayushchego fermenta i endotelial'noy sintazy okisi azota u lits s arterial'noy gipertenzii, gipertrofiy miokarda levogo zheludochka i gipertroficheskoy kardiomiopatiy [Polymorphism of Angiotensin Converting Enzyme and Endothelial Nitric Oxide Synthase Genes in Patients with Hypertension, Left Ventricular Hypertrophy and Hypertrophic Cardiomyopathy]. *Genetika*, 1998, no. 34, pp. 1578–1581.
16. Karpov R.S., Puzyrev K.V. Molekulyarno-geneticheskiy analiz gipertrofii miokarda levogo zheludochka [Molecular-Genetic Analysis of Left Ventricular Hypertrophy]. *Kardiologiya*, 2001, no. 6, pp. 25–30.
17. Paukov V.S., Litvitskiy P.F. *Patologiya* [Pathology]. Moscow, 2004.
18. Mal'tseva L.D., Balalykin D.A., Litvitskiy P.F. Predstavleniya Erasistrata o sisteme krovoobrashcheniya i ee roli v patologii [Erasistratus's View on Blood Circulation System and Its Role in Pathology]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*, 2015, no. 2, pp. 103–108.
19. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Zvartau N.E. *Arterial'naya gipertenziya* [Hypertension]. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Cardiology: National Guidelines]. 2nd ed. Moscow, 2015.

20. Kuz'mina S.V., Mutaf'yan O.A., Larionova V.I. Polimorfizm genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy u detey i podrostkov s arterial'noy gipertenziey [Renin-Angiotensin-Aldosterone System Gene Polymorphism and Arterial Hypertension in Children]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2009, no. 4, pp. 475–480.
21. Kuz'mina S.V. *Osobennosti remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka v zavisimosti ot geneticheskikh faktorov u detey s arterial'noy gipertenziey*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Left Ventricle Remodelling Depending on Genetic Factors in Children with Hypertension: Cand. Med. Sci. Diss. Abs.]. St. Petersburg, 2010.
22. Eliseeva M.R., Khamidullaeva G.A., Srozhidinova N.Z., Abdullaeva G.Zh., Kurbanova D.R., Karimova B.Sh., Kevorkov A.G., Nagay A.V., Abdullaev A.A. *Molekulyarno-geneticheskie aspekty essentsial'noy gipertenzii* [Molecular-Genetic Aspects of Essential Hypertension]. Tashkent, 2009.
23. Khamidullaeva G.A., Eliseeva M.R., Srozhidinova N.Z., Abdullaeva G.Zh. Osobennosti raspredeleniya polimorfnykh markerov genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy, svyaz' s gipertrofiyey levogo zheludochka u bol'nykh essentsial'noy gipertoniey uzbekskoy natsional'nosti [Distribution of Polymorphic Markers of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes, and the Connection to Left Ventricular Hypertrophy in Uzbek Patients with Essential Hypertension]. *Kardiologiya*, 2007, vol. 47, no. 4, pp. 54–58.
24. Kuznetsova T.Yu., Gavrillov D.V., Dudanov I.P., Makarevich P.I., Balatskiy A.V., Samokhodskaya L.M., Parfenova E.V. Vliyanie polimorfizmov endotelial'noy NO sintazy i NADPH-oksidazy na razvitie oslozhneniy arterial'noy gipertenzii [The Influence of Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase and NADPH Oxidase Genes on the Development of Complications of Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*, 2008, no. 3, pp. 27–33.
25. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R., Milani R.V., Re R.N. Renin-Angiotensin System: Genes to Bedside. *Am. Heart J.*, 1997, vol. 134, no. 3, pp. 514–527.
26. Schelling P., Fischer H., Ganten D. Angiotensin and Cell Growth: A Link to Cardiovascular Hypertrophy? *J. Hypertens.*, 1991, vol. 9, no. 1, pp. 3–15.
27. Lechin M., Quiñones M.A., Omran A., Hill R., Yu Q.-T., Rakowski H., Wigle D., Liew C.C., Sole M., Roberts R., Marian A.J. Angiotensin-I Converting Enzyme Genotypes and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation*, 1995, no. 92, pp. 1808–1812.
28. Pfeufer A., Osterziel K.J., Urata H., Borck G., Schuster H., Wienker T.F., Dietz R., Luft F.C. Angiotensin-Converting Enzyme and Heart Chymase Gene Polymorphisms in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1996, vol. 78, no. 3, pp. 362–364.
29. Khromova A.V., Feliksova O.M., Kuba A.A., Bebyakova N.A. Analiz vliyaniya strukturnoy perestroyki promotora gena NOS3 na produktsiyu vazoaktivnykh endotelial'nykh faktorov [The Effect of Structural Adjustment in NOS3 Gene Promoter on the Production of Endothelium-Derived Vasoactive Factors]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2015, no. 4, pp. 107–115.
30. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A., Zateyshchikova A.A., Chistyakov D.A., Nosikov V.V., Sidorenko B.A. Polimorfizm gena endotelial'noy NO-sintazy i gipertrofii miokarda u bol'nykh arterial'noy gipertenziey [Polymorphism of Endothelial NO-Synthase and Myocardial Hypertrophy Genes in Patients with Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*, 2002, no. 3, pp. 30–34.
31. Snapir A., Mikkelsen J., Perola M., Penttilä A., Scheinin M., Karhunen P.J. Variation in the Alpha2B-Adrenoceptor Gene as a Risk Factor for Prehospital Fatal Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 41, no. 2, pp. 190–194.
32. Gaunau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of Left Ventricular Hypertrophy and Geometric Remodeling in Essential Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 19, no. 7, pp. 1550–1558.
33. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F., McCredie R.M., Wilcken D.E. A Smoking-Dependent Risk of Coronary Artery Disease Associated with a Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene. *Nat. Med.*, 1996, vol. 2, no. 1, pp. 41–45.
34. Lindpaintner K., Pfeiffer M.A., Kreutz R., Stampfer M.J., Grodstein F., LaMotte F., Buring J., Hennekens C.H. A Prospective Evaluation of an Angiotensin-Converting-Enzyme Gene Polymorphism and the Risk of Ischemic Heart Disease. *N. Engl. J. Med.*, 1995, vol. 332, no. 11, pp. 706–712.
35. Heesen W.F., Beltman F.W., May J.F., Smit A.J., de Graeff P.A., Havinga T.K., Schuurman F.H., van der Veur E., Hamer J.P., Meyboom-de Jong B., Lie K.I. High Prevalence of Concentric Remodeling in Elderly Individuals with Isolated Systolic Hypertension from a Population Survey. *Hypertension*, 1997, vol. 29, no. 2, pp. 539–543.

36. Nazarova O.A., Shutemova E.A., Fomin F.Yu., Kadnikova Yu. V., Kelesh M.V. Neyrogumoral'naya regulyatsiya u pozhilykh bol'nykh arterial'noy gipertenzii s razlichnymi tipami remodelirovaniya miokarda [Neurohumoral Regulation in Older Hypertensive Patients with Different Types of Myocardial Remodelling]. *Vestnik aritmologii*, 2005, no. 40, pp. 45–48.

37. Krivoshechekov S.G., Suvorova I.Yu., Shevchenko I.V., Baranov V.I. Kliniko-fiziologicheskie aspekty remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka pri gipertonicheskoy bolezni [Clinical and Physiological Aspects of Left Ventricular Remodelling in Arterial Hypertension]. *Vestnik Tyumenskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2015, no. 3, pp. 183–199.

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.90

Sergey G. Krivoshechekov

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
4 Akademika Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russian Federation;
e-mail: krivosch@physiol.ru

Irina Y. Suvorova

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
4 Akademika Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russian Federation;
e-mail: suvorovaiu@physiol.ru

Vladimir N. Maksimov

Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine
175/1 Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russian Federation;
e-mail: medik11@mail.ru

Viktor I. Baranov

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
4 Akademika Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russian Federation;
e-mail: v.i.baranov@physiol.ru

Igor V. Shevchenko

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
4 Akademika Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russian Federation;
e-mail: ShevchenkoIV@physiol.ru

Vladimir N. Melnikov

Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine
4 Akademika Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russian Federation;
e-mail: mevlanic@yandex.ru

Kseniya N. Kolesnik

Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine
175/1 Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russian Federation;
e-mail: ksenya-kolesnik@mail.ru

Anastasiya A. Ivanova

Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine
175/1 Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russian Federation;
e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

GENETIC POLYMORPHISM AND MYOCARDIAL REMODELLING IN HYPERTENSION

One of the significant complications of hypertension is left ventricle hypertrophy. However, it is diagnosed only in half of the hypertensive patients. It is believed that the shape of the heart usually changes due to cardiomyocyte hypertrophy as well as hypertrophy and hyperplasia of interstitial and endothelial cells, which eventually results in increased heart size and volume. The research aimed to find candidate genes affecting myocardial remodelling as well as to study the connection between candidate gene polymorphism and the type of myocardial remodelling in 84 hypertensive patients using both clinical, physiological and biochemical methods. Each patient underwent echocardiography to determine the geometric model of the left ventricle according to A. Ganau's classification. The following candidate genes were tested for polymorphism: 1) gene coding the components of the renin-angiotensin system (ACE), 2) gene of key sympathetic receptors (ADRA2B), 3) gene whose defects can result in endothelial dysfunction (NOS3). The control group consisted of normotensive subjects examined in the course of WHO-based international projects. The results showed statistically significant differences in prevalence of ACE-II and -ID genotypes between the patients and controls. The patients with homozygous insertion allelotypes of ACE и ADRA2B genes were more predisposed to concentric hypertrophy. No statistically significant differences were found for NOS3 gene polymorphisms. However, a link between these polymorphisms and the process of remodelling was observed.

Keywords: *hypertension, myocardial remodelling, genetic polymorphism, ACE gene, NOS3 gene, ADRA2B gene, remodelling predictors.*

Контактная информация:

Кривошеков Сергей Георгиевич

адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 4;

e-mail: krivosch@physiol.ru

Суворова Ирина Юрьевна

адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 4;

e-mail: suvorovaiu@physiol.ru

Максимов Владимир Николаевич

адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1;

e-mail: medik11@mail.ru

Баранов Виктор Ильич

адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 4;

e-mail: v.i.baranov@physiol.ru

Шевченко Игорь Владиленович

адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 4;

e-mail: ShevchenkoIV@physiol.ru

Мельников Владимир Николаевич

адрес: 630117, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, д. 4;

e-mail: mevlanic@yandex.ru

Колесник Ксения Николаевна

адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1;

e-mail: ksenya-kolesnik@mail.ru

Иванова Анастасия Андреевна

адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1;

e-mail: ivanova_a_a@mail.ru