

УДК [616.124.2-008:616-008.331.1]:575.174.015.3

DOI: 10.34215/1609-1175-2023-1-44-49



Ассоциация полиморфизмов генов обмена ангиотензина с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных гипертонической болезнью

Т.В. Калинин, Н.В. Ларева, М.В. Чистякова, М.А. Серкин

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Цель: изучить взаимосвязь SNP ACE ((Alu Ins/Del I>D), rs 4646994), SNP гена ангиотензиногена 1 AGT:521 C>T ((Thr 174 Met), rs 4762), SNP гена ангиотензиногена 2 AGT:704 T>C ((Met 235 Thr), rs699), SNP гена рецептора типа 1 ангиотензина-2 AGTR1: A1166C; A>C (rs5186) с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. **Материалы и методы.** Обследованы 74 пациента (26 женщин и 48 мужчин) с гипертонической болезнью 1–2-й стадии. Анализ генетических полиморфизмов проводился методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК. **Результаты.** В группе больных с диастолической дисфункцией левого желудочка обнаружен полиморфизм СС-генотипа AGT:704 T>C (Met 235 Thr), ($\chi^2 = 8,18$; $p = 0,017$), который почти в три раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда (OR 2,85), и СС генотипа гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена (AGTR1: A1166C), ($\chi^2 = 1,77$; $p = 0,041$), увеличивающий вероятность диастолической дисфункции левого желудочка в два раза (OR 2,39). **Выводы.** СС-генотип AGT:704 T>C (Met 235 Thr) и СС-генотип гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена (AGTR1: A1166C) взаимосвязаны с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диастолическая дисфункция левого желудочка

Поступила в редакцию: 14.12.22. Получена после доработки: 18.12.22. Принята к печати: 29.12.22

Для цитирования: Калинин Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Серкин М.А. Ассоциация полиморфизмов генов обмена ангиотензина с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;1:44–49. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-44-49

Для корреспонденции: Калинин Татьяна Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Читинской государственной медицинской академии (672007, Забайкальский край, г. Чита, ул. Кастринская, 9, кв. 85); ORCID: 0000-0001-7927-7368; тел. +7 (924) 387-80-55; e-mail: kalink-tatyana@yandex.ru

Association of gene polymorphisms of angiotensin metabolism with left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients

T.V. Kalinkina, N.V. Lareva, M.V. Chistyakova, M.A. Serkin

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Aim. To investigate the relationship of SNP ACE ((AluIns/Dell>D), rs 4646994), SNP of angiotensinogen 1 gene AGT :521 C>T ((Thr 174 Met), rs 4762), SNP of angiotensinogen 2 gene AGT:704 T>C ((Met 235 Thr), rs699), SNP of angiotensin-2 type 1 receptor gene AGTR1: A1166C; A>C (rs5186) with left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. **Methods and materials.** 74 patients (26 women and 48 men) with stage 1-2 hypertension were examined. The analysis of genetic polymorphisms was carried out by means of polymerase chain reaction method with the analysis of DNA RFLP (restriction fragment length polymorphism). **Results.** CC polymorphisms of genotype AGT:704 T>C (Met 235 Thr), ($\chi^2 = 8.18$; $p = 0.017$) were detected in the group of patients with left ventricular diastolic dysfunction, which nearly triples the probability of impaired myocardial relaxation (OR 2.85) and CC polymorphisms of genotype of angiotensinogen type 1 receptor gene (AGTR1: A1166C), ($\chi^2 = 1.77$; $p = 0.041$), which doubles the probability of left ventricular diastolic dysfunction (OR 2.39). **Conclusion.** CC genotype AGT:704 T>C (Met 235 Thr) and CC genotype of the angiotensinogen type 1 receptor gene (AGTR1: A1166C) are associated with the development of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension.

Keywords: hypertension, polymorphism of renin-angiotensin-aldosterone system genes, left ventricular diastolic dysfunction

Received 14 December 2022. Received after revision 18 December 2022. Accepted for publication 29 December 2022

For citation: Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chistyakova M.V., Serkin M.A. Association of gene polymorphisms of angiotensin metabolism with left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Pacific Medical Journal*. 2023;1:44–49. doi: 10.34215/1609-1175-2023-1-44-49

Corresponding author: Kalinkina Tatyana Vladimirovna, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Chita State Medical Academy (9-85, Kastrinskaya str., Chita, 672007, Russia); ORCID: 0000-0001-7927-7368; phone: +7 (924) 387-80-55; e-mail: kalink-tatyana@yandex.ru

В проведенных ранее исследованиях было выявлено, что некоторые полиморфизмы генов обмена ангиотензина можно считать неблагоприятными, поскольку они сопряжены с развитием выраженной

гипертрофии миокарда. К ним были отнесены однонуклеотидная замена в гене ангиотензина, ACE (Alu Ins/Del I>D), однонуклеотидная замена (SNP) в гене ангиотензиногена 1 AGT:521 C>T (Thr 174 Met), SNP

в гене ангиотензиногена 2 AGT:704 T>C (Met 235 Thr), SNP в гене AGTR1: A1166C; A>C рецептора 1-го типа ангиотензина 2 [1]. Также показано, что развитие гипертрофии миокарда сопровождается нарушением релаксации (нарушением диастолы) левого желудочка [2, 3]. Выявлено, что ангиотензин-конвертирующий фермент гидролизует цепочку декапептида ангиотензин 1 в вазопрессор-ангиотензин 2. Эта система оказывает влияние на поддержание сосудистого сопротивления и электролитного баланса [4, 5]. Также показано, что CC-генотип ангиотензиногена 1 при наличии DD генотипа ангиотензин-превращающего фермента увеличивает риск развития смертельных осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью [1]. Это приводит к повышению экспрессии гена ACE и увеличению концентрации ACE в крови, лимфе и тканях, что является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, гипертонической болезни) [6]. Известно, что rs4762, SNP в гене AGT ангиотензина 2 связан с повышенным риском развития преэклампсии [10]. Таким образом, представляет интерес изучение полиморфизмов генов обмена ангиотензина у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка.

Цель: изучить взаимосвязь SNP ACE ((Alu Ins/Del I>D), rs 4646994) SNP гена ангиотензиногена 1 AGT:521 C>T ((Thr 174 Met), rs 4762), SNP гена ангиотензиногена 2 AGT:704 T>C ((Met 235 Thr), rs699), SNP гена рецептора типа 1 ангиотензина-2 AGTR1: A1166C; A>C (rs5186) с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Материалы и методы

Обследованы 74 пациента (26 женщин и 48 мужчин) с гипертонической болезнью 1–2-й стадии, наблюдающихся в кардиологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» станции Чита II. Средний возраст больных составил $42 \pm 9,4$ года. Диагноз верифицировался на основании клинических рекомендаций [9]. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом 31 января 2017 года, протокол № 83.

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили 90 образцов геномной ДНК, выделенных из венозной крови обследуемых. Методом исследования послужила полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (PCR-rt) на геномной ДНК лейкоцитов периферической крови. В работе использованы стандартные наборы праймеров НПФ «Литех» – «SNP-экспресс». Изучали частоту генотипов обмена ангиотензина: ACE (Alu Ins/Del I>D), rs4646994, гена ангиотензиногена 1 AGT:521 C>T (Thr 174 Met), rs4762, гена ангиотензиногена 2 AGT:704 T>C (Met 235 Thr), rs699, рецептора типа 1 ангиотензина 2 в гене AGTR1: A1166C; A>C), rs5186.

Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате VIVIDЕ 95, (производитель GE Healthcare, США), мультисекторным (1,5–4,6 МГц) матричным датчиком M5S. Определяли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), рассчитывали по формуле Cube . Индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Рассчитывали относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ). Объемные показатели левого желудочка и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объема левого предсердия рассчитывали как отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела. Диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДД ЛЖ) также оценивали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей. Исследование проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость E_m , отношение E/E_m . Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным. У всех пациентов оценивали ДД ЛЖ в соответствии с рекомендациями АОЭ/ЕАССВ-2016. Для суждения о наличии ДД ЛЖ оценивали отношение $E/E_m > 14$, скорость медиальной части фиброзного кольца МК $E_m < 7$ см/с, латерального $E_m < 10$ см/с, индекс объема левого предсердия > 34 мл/м², максимальную скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с [7]. Выявление трех критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии одного признака устанавливали нормальную ДД ЛЖ, обнаружение двух из перечисленных критериев расценивали как неопределенный результат.

Исследуемые были разделены на две группы в зависимости от наличия ДД ЛЖ: с нормальной (группа 1; $n = 43$, 58%) и нарушенной диастолической функцией (группа 2; $n = 31$, 42%). В контрольную группу (группа 3) вошли 35 здоровых лиц (12 женщин и 23 мужчины, средний возраст $38 \pm 5,4$ года) без вредных привычек и признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Соответствие наблюдаемого распределения количественных величин нормальному закону распределения оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка. Все количественные признаки в нашем исследовании были распределены ненормально, поэтому при сравнении показателей использовался критерий Манна – Уитни. При парном сравнении частот генотипов в исследуемых группах и контроле использовался критерий Краскела – Уоллиса. Относительный риск развития рецидива по конкретному признаку вычисляли с определением 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Генотип DD гена ACE выявлен у 52% пациентов с гипертонической болезнью и у 63,5% пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с диастолической дисфункцией. Генотип ID был определен у 23,2% пациентов 1-й группы и у 19,8% больных 2-й группы. При сравнении ожидаемых частот с полученными данными статистически значимых различий по критерию Краскела – Уоллиса не выявлено. Это подтверждает, что результаты подчиняются закону Харди – Вайнберга. Согласно нашим данным, полиморфизм rs 4762 C174T, неблагоприятно влияющий на течение артериальной гипертензии, когда чаще возникали осложнения в виде сердечной недостаточности, чаще встречался у больных 2-й группы ($\chi^2 = 1,77$; $p = 0,041$, OR 2,39). Так, данный генотип выявлен у 24% пациентов с гипертонической болезнью и у 32,3% наблюдаемых с сочетанием данного заболевания и диастолической дисфункцией (критерий Манна – Уитни, $p = 0,037$), в то время как генотип TT (наиболее неблагоприятный по прогнозу развития и прогрессирования артериальной гипертензии) встречался в одинаковом количестве случаев у пациентов 1-й и 2-й групп.

Наибольший интерес у исследователей вызывает соотношение генотипа CC гена AGT 2, увеличивающего риск развития артериальной гипертензии [1]. Данный генотип выявлен у 5 (12%) больных гипертонической болезнью и у 6 пациентов (21,9%) с сочетанием гипертонической болезни и ДД ЛЖ. Гетерозиготы определены у 23 больных 1-й группы (54,4%) и 18 пациентов 2-й группы (60,4%). Достоверной разницы не выявлено ($p = 0,58$). В контрольной группе полученные данные также соответствовали распределению Харди – Вайнберга. Количество обследованных с генотипом TT (ассоциированным с благоприятным прогнозом по возникновению и развитию гипертонической болезни) в группе больных неосложненной гипертонической болезнью не отличалось от контрольной группы (33,6 и 32,6% соответственно, $p = 0,88$). При этом количество гетерозигот в обеих группах больных было больше, чем в контрольной (на 6% в 1-й группе и на 16% во 2-й

группе). Однако такая тенденция не была достоверной ($p = 0,74$ и $p = 0,65$ соответственно).

В нашем исследовании отмечалась тенденция к увеличению частоты генотипов CC и AC, ответственных за развитие и прогрессирование гипертонической болезни, в гене рецептора к ангиотензиногену AGTR1. Генотип AC в группе больных гипертонической болезнью встречался в 6,4% наблюдений, а в группе больных с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка – в 9,2% ($p = 0,75$). На этом фоне имело место снижение частоты AA-генотипа, у обеих групп больных на 12,8 и 9,3% соответственно ($p > 0,5$).

В таблице 1 представлены результаты анализа распределения генотипов изучаемого нами полиморфизма генов у наблюдаемых пациентов. Анализ ассоциации носительства отдельных аллелей полиморфизмов генов ACE (Alu Ins/Del I>D), AGT:521 C>T (Thr 174 Met) в группах сравнения пациентов с гипертонической болезнью показал отсутствие значимых отличий по данным показателям.

В нашем исследовании в группе пациентов гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией ЛЖ обнаружено более частое наблюдение CC-генотипа AGT:704 T>C (Met 235 Thr), ($\chi^2 = 8,18$; $p = 0,017$, OR 2,85) и увеличение частоты CC-генотипа AGTR1: A1166C CC генотипа ($\chi^2 = 1,77$; $p = 0,041$, OR 2,39).

В связи с полученными данными нами были проанализированы ассоциации некоторых клинических и эхокардиографических показателей с полиморфизмами AGT:704 T>C (Met 235 Thr) и AGTR1: A1166C в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

В таблице 2 представлены данные исследования ассоциаций различных генотипов ангиотензиногена рецептора 1-го типа. Достоверных различий в исследуемых параметрах данного гена у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы нами не выявлено. Также не было выявлено статистически значимых различий в клинических

Таблица 1

Распределение генотипов полиморфизмов РААС у больных гипертонической болезнью

Полиморфизм	Генотип	1-я группа без ДД ($n = 43$)	2-я группа с ДД ($n = 31$)	χ^2	p	OR	95% CI
ACE (Alu Ins/Del I>D)	D/D	0,60	0,51	1,3	0,1	1,39	1,37–2,13
	I/D	0,28	0,23			0,32	0,17–0,60
	I/I	0,12	0,26			0,43	0,23–0,80
AGT:521 C>T (Thr 174 Met)	T/T	–	–	1,51	0,59	1,0	0,02–5,89
	T/C	0,06	0,30			1,71	0,65–4,01
	C/C	0,94	0,70			0,15	0,06–0,38
AGT:704 T>C (Met 235 Thr)	T/T	0,18	0,10	8,18	0,017	0,51	0,22–1,16
	T/C	0,56	0,40			0,52	0,30–0,92
	C/C	0,26	0,50			2,85	1,57–4,56
AGTR1: A1166C; A>C	A/A	0,70	0,50	1,77	0,041	0,43	0,24–0,77
	A/C	0,30	0,38			1,43	0,79–2,58
	C/C	–	0,12			2,39	1,66–2,4

Таблица 2

Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью с генотипами гена AGTR1: A1166C

Переменные, Ме [P25–P75]	AA (n = 56)	AC (n = 11)	CC (n = 7)	Критерий Краскела – Уоллиса (H), статистическая значимость (p)
ИМТ, кг/м ²	30,4 [22,8–34,2]	31,0 [24,1–33,0]	30,8 [23,9–31,7]	2,3; 0,71
Возраст, лет	40,1 [35,3–42,9]	42,5 [34,9–47,1]	41,7 [40,3–49,0]	1,01; 0,63
Длительность артериальной гипертензии, лет	5,1 [4,7–6,4]	5,6 [4,1–6,9]	5,2 [4,8–5,7]	2,4; 0,59
Индекс курения, пачка/лет	6,8 [5,7–7,9]	6,2 [5,2–10,1]	4,9 [4,5–9,3]	3,04; 0,56
Индекс объема ЛП, мл/м ²	31,6 [29,2–36,3]	32,0 [24,8–33,1]	32,1 [23,7–32,9]	1,2; 0,81
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,41 [0,37–0,49]	0,43 [0,31–0,49]	0,4 [0,32–0,48]	2,02; 0,75
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	242,0 [218,7–261,3]	244,5 [230,1–253,0]	249,6 [220,1–256,4]	3,61; 0,69
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	17,1 [16,4–18,6]	17,4 [15,9–18,4]	16,9 [14,8–16,7]	0,09; 0,97
ЧСС	65,5 [62,7–72,3]	68,9 [65,3–74,1]	67,8 [63,4–76,3]	3,01; 0,65
ИММЛЖ, г/м ²	93,31 [88,2–99,5]	92,8 [84,9–96,7]	93,7 [85,5–99,3]	1,87; 0,74
Давление наполнения ЛЖ (E/Em)	9,56 [9,1–13,1]	9,8 [8,2–12,4]	9,47 [8,3–11,3]	1,58; 0,87

Таблица 3

Ассоциация исходных характеристик обследуемых пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией с генотипами гена AGT:704 T>C (Met 235 Thr)

Переменные, Ме [P25–P75]	TT (n = 7)	TC (n = 18)	CC (n = 6)	Критерий Краскела – Уоллиса (H), статистическая значимость (p)
ИМТ, кг/м ²	31,4 [29,1–36,2]	32,1 [29,3–37,4]	31,8 [29,7–32,6]	2,10; 0,68
Возраст, лет	40,3 [31,8–44,1]	42,1 [39,7–47,2]	41,8 [34,9–43,8]	0,91; 0,79
Длительность артериальной гипертензии, лет	5,8 [2,0–7,7]	5,1 [3,7–9,1]	6,1 [4,3–6,7]	0,01; 0,85
Индекс курения, пачка/лет	10,7 [8,3–12,1]	11,5 [9,1–11,2]	9,9 [7,8–11,6]	2,84; 0,58
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,2 [29,3–31,4]	31,6 [25,8–30,4]	32,1 [29,4–32,9]	0,62; 0,71
Относительная толщина стенок левого желудочка	0,43 [0,40–0,5]	0,45 [0,39–0,6]	0,44 [0,38–0,51]	0,14; 0,73
Скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с	262,41 [224,2–270,3]	269,2 [245,3–279,0]	259,7 [225,1–263,3]	0,61; 0,61
Глобальная продольная деформация ЛЖ (Avg)	12,5 [11,3–14,5]	11,2 [19,6–18,0]	12,3 [10,2–14,5]	0,03; 0,84
ЧСС	72,5 [69,1–88,3]	75,4 [69,4–81,0]	72,9 [67,2–78,5]	0,97; 0,78
ИММЛЖ, г/м ²	103,1 [95,8–115,1]	107,1 [99,2–114,3]	105,7 [97,6–109,2]	2,14; 0,69
Давление наполнения ЛЖ (E/Em)	10,5 [9,1–11,2]	10,8 [9,7–12,0]	11,0 [8,8–11,9]	2,05; 0,67

и гемодинамических показателях у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения диастолы в зависимости от ассоциаций с разными генотипами ангиотензиногена.

Как видно из таблицы 3, у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка есть ассоциации эхокардиографических признаков ДД ЛЖ с генотипами AGT:704 T>C (Met 235 Thr). Частота генотипов TC и CC при гипертонической болезни в сочетании с диастолической дисфункцией была выше, чем у пациентов с гипертонической болезнью без нарушения расслабления левого желудочка (21,3% против 15% и 47,5%

против 40,8% соответственно), указывая на обратную связь между носительством нормальных генотипов и риском развития диастолической дисфункции ($\chi^2 = 4,701$ при $p = 0,028$ и $\chi^2 = 2,279$ при $p = 0,075$).

При этом скорость диастолического пика *Em* правого желудочка при наличии патологических аллелей не отличалась.

Обсуждение

Исследования последних лет посвящены изучению полиморфизмов генов при АГ для определения их взаимосвязи между собой. Рецептор 1 типа

ангиотензина 2 под действием ангиотензина 2 суживает стенки сосудов, тем самым повышает артериальное давление, тогда как рецептор 2-го типа ангиотензина 2, наоборот, расширяет сосуды и снижает артериальное давление. Рецептор 1-го типа ангиотензина 2 регулируется разными механизмами [5]. Учитывая, что рецептор 1-го типа ангиотензина 2 участвует в патогенезе атеросклероза и находится во всех сосудах тела, а также в коронарных сосудах, была изучена связь между генами AGTR1 и ACE с риском развития острого инфаркта миокарда. Это исследование показало, что полиморфизм A1166C гена AGTR1 является генетическим фактором риска развития ОИМ, а именно носители генотипа CC имели высокий риск развития ОИМ [1]. Частота аллеля C гена AGTR1 была выше у женщин с АГ, чем у женщин без АГ, а у мужчин такая частота не наблюдалась [6]. Генотип CC ассоциирован с более высокими цифрами АД, чем генотип AA у женщин. Это связано с тем, что некоторые компоненты РААС у женщин регулируются эстрогенами, так как эстроген является промотором гена ангиотензиногена. Согласно современным представлениям [1], у больных гипертонической болезнью чаще встречается генотип DD гена ангиотензина, что согласуется с данными, полученными в нашем исследовании. При этом у больных с нарушением расслабления миокарда левого желудочка данный генотип выявлялся чаще, что может свидетельствовать о вкладе этого полиморфизма в развитие и прогрессирование диастолической дисфункции. В литературе описан гетерозиготный полиморфизм C174T (генотип CT), оказывающий неблагоприятное влияние на течение гипертонической болезни [1, 5], в нашем исследовании также чаще встречался у 2-й группы обследуемых.

Изучен генотип CC гена AGT 2 [3, 6], повышающего риск развития артериальной гипертензии. В нашем исследовании не выявлена достоверная разница по гомозиготам, однако в изучении гетерозигот отмечалась тенденция к увеличению в группе с сочетанием гипертонической болезни и диастолической дисфункции. Такая же тенденция отмечалась и в отношении частоты генотипов CC и AC в гене рецептора к ангиотензиногену AGTR1: A1166C в группе пациентов гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией левого желудочка, что согласуется с мнением других авторов [1, 3, 5].

Также получены данные, что в группе пациентов с сохранной и нарушенной диастолической функцией отмечалось увеличение скорости движения боковой стенки левого желудочка на 36,3 и 34,2% соответственно по сравнению с контролем, однако данные не отличались в группах больных ($p < 0,05$). В отношении гемодинамических нарушений при гипертонической болезни имела место тенденция к увеличению скорости потока трикуспидальной регургитации в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с нарушением диастолической функции. При этом скорость диастолического пика E_m правого желудочка

при наличии патологических аллелей не отличалась. Это согласуется с другими данными [3, 4]. В связи с тем, что известно об увеличении массы миокарда при прогрессировании гипертонической болезни [2, 4, 6–8] с последующим формированием гипертрофии левого желудочка, при анализе ИМММЛЖ у больных гипертонической болезнью при наличии ТС-генотипа наблюдалась тенденция к его увеличению с нарастанием стадии заболевания. Наибольшее значение для развития диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью имеет наличие полиморфизма CC-генотипа AGT:704 T>C (Met 235 Thr), ($\chi^2 = 8,18$; $p = 0,017$), который почти в три раза увеличивает вероятность нарушения расслабления миокарда (OR 2,85), и CC-генотипа гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена (AGTR1: A1166C), ($\chi^2 = 1,77$; $p = 0,041$), увеличивающий вероятность диастолической дисфункции ЛЖ в два раза (OR 2,39). Также известно, что индекс массы миокарда увеличивается при прогрессировании гипертонической болезни с последующим формированием гипертрофии левого желудочка [7, 8]. В нашем исследовании при изучении ИМММЛЖ у больных гипертонической болезнью при наличии CC-генотипа AGT:704 наблюдалась тенденция к увеличению индекса массы миокарда левого желудочка с нарастанием стадии заболевания (у пациентов 2-й группы данный показатель был выше на 7,2% по сравнению с 1-й группой, $p > 0,5$).

Вывод

Таким образом, CC-генотип AGT:704 T>C (Met 235 Thr) и CC-генотип гена рецептора 1-го типа ангиотензиногена (AGTR1: A1166C) взаимосвязаны с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью.

Конфликт интересов: авторы декларируют об отсутствии явных и потенциальных конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования: работа выполнена при финансовой поддержке в рамках утвержденного плана НИР.

Участие авторов:

Сбор данных – КТВ, ЧМВ

Разработка концепции и дизайна исследования – КТВ, ЛНВ

Анализ и интерпретация данных – КТВ

Анализ литературы по теме исследования – КТВ, ЧМВ

Научное редактирование – КТВ, ЛНВ

Техническое редактирование – ЛНВ, СМА

Утверждение окончательного текста статьи – КТВ, ЛНВ, СМА

Литература / References

1. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015;2:4–8. [Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;2:4–8 (In Russ)].

2. Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В., Горбунов В.В. Взаимосвязь дисфункции эндотелия и развития диастолической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(3):370–6. [Kalinkina TV, Lareva NV, Chistyakova MV, Gorbunov VV. The Relationship of Endothelial Dysfunction with the Development of Diastolic Heart Failure in Patients with Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(3):370–6. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2020-05-04
3. Муженя Д.В., Тутуз А.Р., Лысенков С.П., Тхакушинов Р.А., Ожева Р.Ш. Роль полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензиновой системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, избыточной массы тела и ожирения у жителей Республики Адыгея. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2018;13(4):344–54. [Muzhenya DV, Tuguz AR, Lysenkov SP Tkhakushinov R.A, Ozheva RS. The role of gene polymorphism of the renin-angiotensin system components in the development of cardiovascular diseases, overweight and obesity in residents of the Republic of Adygea. *Bulletin of St. Petersburg University. Medicine*. 2018;13(4):344–54 (In Russ.)]. doi: 10.21638/11701/spbu11.2018.402
4. Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М. В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;2:115–20. [Kalinkina TV, Lareva NV, Chistyakova MV. Modern diagnosis methods of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;2:115–20 (In Russ.)].
5. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Корсунова Е.Н., Соколов И.М. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3. [Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, Korsunova EN, Sokolov IM. Analysis of gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cardiovascular diseases. *Modern problems of science and education*. 2015;3 (In Russ.)]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (Accessed: Feb.08, 2022).
6. Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции. *Фундаментальные исследования*. 2010;3:114–21. [Nguyen Thi Chang. Investigation of the association of T174M and M235T angiotensinogen gene with coronary heart disease in the Rostov population. *Fundamental research*. 2010;3:114–21 (In Russ.)].
7. Алёхин М.Н. Проблемы и перспективы эхокардиографической оценки диастолической функции левого желудочка сердца. *Кардиология*. 2017;57(1):71–5. [Alekhin MN. Problems and prospects of echocardiographic evaluation of diastolic function of the left ventricle of the heart. *Cardiology*. 2017;57(1):71–5 (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2017.1.71-75
8. Закирова А.Н., Фаткуллина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):37–42. [Zakirova AN, Fatkullina EZ, Zakirova NE. The role of matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(1):37–42 (In Russ.)].
9. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–13. [Russian recommendations for the diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2019;16(1):6–13 (In Russ.)].
10. Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотянский Е.А. Генетические факторы развития эклампсии. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;20(3):13–7. [Fetisova IN, Panova IA, Rokotyansky EA. Genetic factors of eclampsia development. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2015;20(3):13–7 (In Russ.)].