

ASSOCIATION OF CLINICAL AND GENETIC FACTORS WITH LEFT VENTRICLE HYPERTROPHY IN ARTERIAL HYPERTENSION

T.Yu. Kuznetsova^{1*}, D.V. Gavrilov², L.M. Samohodskaya³, D.V. Rebrikov⁴, S.A. Morozova⁴, P.I. Makarevich³, A.V. Kolotvin³, A.B. Balatsky⁵, A.Yu. Postnov⁵, S.A. Boitsov⁵

¹ Petrozavodsk State University, Chair of faculty therapy. Prosp. Lenina 33, Petrozavodsk, 185000 Russia

² Hospital of urgent medicine. Ul. Kirova 40, Petrozavodsk, 185000 Russia

³ Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Lomonosovskiy prosp. 31-5, Moscow, 119192 Russia

⁴ Research and Production Company "DNK-Technology". Kashirskoye shosse 24-2, Moscow, 115478 Russia

⁵ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy in arterial hypertension

T.Yu. Kuznetsova^{1*}, D.V. Gavrilov², L.M. Samohodskaya³, D.V. Rebrikov⁴, S.A. Morozova⁴, P.I. Makarevich³, A.V. Kolotvin³, A.B. Balatsky⁵, A.Yu. Postnov⁵, S.A. Boitsov⁵

¹ Petrozavodsk State University, Chair of faculty therapy. Prosp. Lenina 33, Petrozavodsk, 185000 Russia

² Hospital of urgent medicine. Ul. Kirova 40, Petrozavodsk, 185000 Russia

³ Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Lomonosovskiy prosp. 31-5, Moscow, 119192 Russia

⁴ Research and Production Company "DNK-Technology". Kashirskoye shosse 24-2, Moscow, 115478 Russia

⁵ Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To evaluate association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy (LVH) in patients with arterial hypertension (HT).

Materials and methods. 672 patients with HT were involved, aged 50.6 y.o. in average, men 67%. Laboratory assays, ECG, echocardiography were performed. Control group included 184 healthy persons. Genotyping with single-nucleotide substitutions of the endothelial NO synthase (eNOS) Glu298Asp gene, the C242T of the NADPH oxidase p22phox subunit and the angiotensin 2 receptor type 1 A1166C gene was carried out using a polymerase chain reaction (PCR) with evaluating of restriction fragments length polymorphism, while with substitutions of the angiotensinogen M235T, G(-6)A gene allele-specific PCR "in real time" was applied.

Results. LVH was found in 39% of patients. It was more frequent in persons above 50 years old (OR 2.8, $p < 0.0001$), in men (OR 1.43, $p = 0.035$), in HT of degree 2-3 (OR 3.35, $p < 0.0001$), HT duration more than 5 years (OR 2.52, $p < 0.05$), in obesity (OR 1.57, $p = 0.005$) or diabetes (OR 3.33, $p < 0.0001$) presence. At genetic factors evaluation decrease of LVH risk was revealed in persons with the MM polymorphism of the angiotensinogen M235T gene (OR 0.506, $p = 0.0187$). Association of the MM genotype with LVH risk lowering was more obvious at the young age (OR 0.31, $p = 0.018$). The A allele of the eNOS gene Glu298Asp polymorphism increased risk of LVH development when HT was diagnosed in the young age (OR 1.98, $p = 0.037$) and in women up to 50 years old (OR 2.34, $p = 0.027$). The T allele of the p22phox NADPH oxidase gene C242T polymorphism correlated with LVH risk reduction in HT patients up to 50 years old (OR 0.6, $p = 0.01$), the C allele – with increase of it (OR 1.66, $p = 0.01$), this influence was more noticeable in women up to 50 years old (T allele – OR 0.21; C allele – OR 4.57, $p = 0.001$).

Conclusion. Hypertensive LVH correlates with age, male gender, HT degree and duration, obesity and diabetes mellitus. Genetic factors were less associated with LVH.

Key words: left ventricle hypertrophy, risk factors, genetic polymorphism.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(3):294-305

Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии

Т.Ю. Кузнецова^{1*}, Д.В. Гаврилов², Л.М. Самоходская³, Д.В. Ребриков⁴, С.А. Морозова⁴, П.И. Макаревич³, А.В. Колотвин³, А.В. Балацкий⁵, А.Ю. Постнов⁵, С.А. Бойцов⁵

¹ Петрозаводский государственный университет, кафедра факультетской терапии. 185000 Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

² Больница скорой медицинской помощи. 185000 Петрозаводск, ул. Кирова, д. 40

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119192 Москва, Ломоносовский пр., дом 31, корп. 5

⁴ Научно-производственная фирма «ДНК-Технология». 115478 Москва, Каширское ш., д. 24, к. 2

⁵ Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552 Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Цель. Анализ ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 672 пациента АГ, средний возраст 50,6 лет, мужчин 67%. Выполнялись лабораторные исследования, ЭКГ, эхокардиография. Группу контроля составили 184 человека. Генотипирование по однонуклеотидным заменам Glu298Asp гена эндотелиальной NO синтазы, C242T субъединицы p22phox NADPH оксидазы и A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину 2 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, а по заменам M235T, G(-6)A гена ангиотензиногена с помощью аллель-специфичной ПЦР «в реальном времени».

Результаты. ГЛЖ диагностирована у 39% больных, чаще в возрасте старше 50 лет (ОШ 2.8, $p < 0.0001$), у мужчин (ОШ 1.43, $p = 0.035$), при наличии 2-3 степени АГ (ОШ 3.35, $p < 0.0001$), давности АГ более 5 лет (ОШ 2.52, $p < 0.05$), при наличии ожирения (ОШ 1.57, $p = 0.005$), сахарного диабета (ОШ 3.33, $p < 0.0001$). При анализе генетических факторов обнаружено снижение риска ГЛЖ при наличии генотипа MM полиморфизма M235T гена ангиотензиногена (ОШ 0.506, $p = 0.0187$). В молодом возрасте генотип MM в большей степени ассоциировался со снижением риска ГЛЖ (ОШ 0.31, $p = 0.018$). Повышал риск развития ГЛЖ аллель A полиморфизма Glu298Asp гена эндотелиальной NO синтазы при установлении АГ в более молодом возрасте (ОШ 1.98, $p = 0.037$) и у женщин до 50 лет (ОШ 2.34, $p = 0.027$). Т аллель полиморфизма C242T p22phox гена NADPH оксидазы ассоциировался со снижением риска ГЛЖ у больных АГ в возрасте до 50 лет (ОШ 0.6, $p = 0.01$), С аллель – с повышением (ОШ 1.66, $p = 0.01$), в большей степени это влияние обнаружено у женщин в возрасте до 50 лет (Т аллель – ОШ 0.21, С аллель – ОШ 4.57, $p = 0.001$).

Заключение. ГЛЖ у больных АГ ассоциируется с возрастом, мужским полом, степенью и давностью АГ, ожирением и сахарным диабетом. Генетические факторы в меньшей степени ассоциировались с ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, факторы риска, генетический полиморфизм.

РФК 2010;6(3):294-305

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): eme@karelia.ru

Сведения об авторах:

Кузнецова Т. Ю., д.м.н., доцент, заведующая кафедрой

факультетской терапии медицинского факультета

Петрозаводского государственного университета

Гаврилов Д. В., заведующий кардиологическим отделением

больницы скорой медицинской помощи

Самоходская Л. М., к.м.н., доцент, старший научный сотрудник

лаборатории геномных и клеточных технологий факультета

фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Ребриков Д. В., д.б.н., директор по науке

научно-производственной фирмы «ДНК-Технология»

Морозова С. А., к.б.н., научный сотрудник

научно-производственной фирмы «ДНК-Технология»

Макаревич П. И., аспирант факультета фундаментальной

медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Колотвин А. В., научный сотрудник ООО «Университетская

медицина», факультет фундаментальной медицины МГУ им.

М.В. Ломоносова

Балацкий А.В., ординатор Российского кардиологического

научно-производственного комплекса

Постнов А.Ю., д.м.н., руководитель лаборатории медицинской

генетики Российского кардиологического

научно-производственного комплекса

Бойцов С.А., д.м.н., профессор, зам. генерального директора

Российского кардиологического научно-производственного

комплекса

Left ventricle hypertrophy (LVH) is one of the basic markers of arterial hypertension (HT) severity, it comes as a significant independent risk factor of sudden death, myocardial infarction, stroke and some other cardiovascular complications [1,2]. Framingham study shows that left ventricle mass (LVM) increase by 50 g/m² is accompanied by a 2,21-times rise of relative 4-years cardiovascular risk for women and a 1,73-times rise for men [3].

Today predictors of LVH development in HT patients are well studied. These are blood pressure level, age, gender, body mass, cardiovascular disorders. Smoking, physical activity, overuse of salt and alcoholic drinks are rather important too. However hypertrophy severity does not always correspond to hypertension duration, blood pressure level and some other factors. That is why in recent years investigators have been interested much in genetic aspects of LVH development. More than 30 genes, the structure and functional state of which are connected with LVM index, have been identified by now. These genes encode synthesis of sarcomeres proteins, different growth factors, renin-angiotensin-aldosterone system components, natriuretic peptides and some other elements regulating hemodynamics, proteins connected with calcium transport, and hormones synthesis. Majority of studies investigate relation between variants of polymorphism and level of expression of genes that encode proteins participating in blood pressure (BP) regulation. However, research data are rather dissonant and distinguish significantly in different populations. Besides, new genes, which could be responsible for LVH development, are being searched actively.

The aim of the study is to analyze association of clinical and genetic factors with left ventricle hypertrophy in hypertensive patients.

Materials and methods

A total of 856 patients were included into the study. The main group consisted of 672 HT patients (450 men and 222 women), who were registered in an out-patient hospital of a large industrial enterprise. Mean age of the patients of the main group was 50,9±8,7 (18-83 years), of men – 50,6±9,5 years, of women – 51,6±6,7 years. 89% of the patients with (HT) were the Slavs (the Russians, the Ukrainians, the Belorussians), 7% - the Finns and the Karelians, 4% - other nationalities (the Lithuanians, the Chuvash, the Tatars, the Germans, the Jewish and some others).

HT diagnosis, its stage and risk stratification was defined in according to the Russian Guidelines on HT [4]. Data were registered in a special non-legible form, which was the part of the unified medical info system used in the out-patient hospital where the study was conducted [5].

Control group included 184 patients without HT, diabetes, clinical signs of ischemic heart disease, and with-

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является одним из основных маркеров тяжести артериальной гипертензии (АГ), значимым независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений [1,2]. По данным Фремингемского исследования, увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на 50 г/м² сопровождается возрастанием относительного 4-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений в 2,21 раз для женщин и в 1,73 раза для мужчин [3].

В настоящее время достаточно хорошо изучены предикторы развития ГЛЖ при АГ. Это степень повышения АД, возраст, пол, масса тела, наличие сердечно-сосудистой патологии, также могут иметь значение курение, уровень физической активности, избыточное потребление поваренной соли и алкоголя. Однако степень гипертрофии миокарда не всегда соответствует длительности АГ, уровню АД и наличию других факторов. В связи с этим, в последние годы особое внимание исследователей привлекают генетические аспекты возникновения ГЛЖ. Известно более 30 генов, структурное и функциональное состояние которых связано с величиной ММЛЖ. Это гены, кодирующие белки саркомеров, различные факторы роста, компоненты РААС, натрийуретические пептиды и другие элементы систем регуляции гемодинамики, а также связанные с транспортом кальция белки и синтез гормонов. Наибольшее количество работ посвящено изучению связи вариантов полиморфизма и уровня экспрессии генов, кодирующих белки, принимающие участие в регуляции уровня АД. Однако данные исследований противоречивы и существенно отличаются в различных популяциях. Кроме того, активно ведутся поиски новых генов, которые могут быть ответственны за развитие ГЛЖ при АГ.

Цель исследования – провести анализ ассоциации клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией.

Материал и методы

Всего в исследование включены 856 пациентов. Из них 672 пациента с АГ (450 мужчин и 222 женщины), состоящих на диспансерном наблюдении (ДН) в поликлинике крупного промышленного предприятия, составили основную группу. Средний возраст пациентов основной группы составил 50,9±8,7 лет (18-83 года), у мужчин – 50,6±9,5 лет, у женщин – 51,6±6,7 лет. По национальности 89% пациентов с АГ – представители славянских народностей (русские, украинцы, белорусы), 7% – финны и карелы, 4% – другие национальности (литовцы, чуваша, татары, немцы, евреи и др.).

Диагноз АГ устанавливался согласно принятой стратификации риска при АГ [4]. Данные заносились в созданный нами для ДН пациентов с АГ электронный до-

out ECG signs of LVH. Men prevailed in this group ($n=154$; 83%). Mean age of the patients in the control group was 37 ± 14 (21-66 years), of men – $33,9 \pm 13,8$ years, and of women – $51,4 \pm 4,9$ years. 96% of the patients in the control group were the Slavs, 4% were the Finns, the Estonians, and the Germans.

The research was approved by the Republic Committee on medical ethics of Medical Faculty of the Petrozavodsk University (protocol №5, 19.04.04).

LVH was estimated by ECG (Sokolov-Lion's index >38 mm, Cornell voltage duration product >2440 mm $\times$ mc) and by echocardiography (left ventricle mass index ≥ 125 g/m² for men and ≥ 110 g/m² for women).

Lipids (total cholesterol, low-density and high-density lipoproteins, triglycerides), glucose and creatinine serum levels were evaluated. Urine analysis was also conducted.

Obesity was diagnosed at body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m².

Polymorphisms of genes that encode proteins, participating in BP regulating and directly or indirectly influencing LVM, were studied. In particular we studied the Glu298Asp of the endothelial NO synthase (eNOS) gene – 672 patients; the C242T of the NADPH oxidase p22phox subunit gene – 672 patients; the M235T and the G(-6)A of the angiotensinogen (AGT) gene and the A1166C of the angiotensin 2 receptor type 1 (ATR 1) gene – 414 patients. Genotyping by single nucleotide substitutions of the Glu298Asp, C242T and A1166C was conducted by polymerase chain reaction (PCR) method with evaluation of restriction fragments length polymorphism, and in case of the M235T, G(-6)A - by "real-time" allele-specific PCR.

Significance of differences was evaluated using χ^2 test calculated with contingency table with STATISTICA 5,0 program (Statsoft). Besides, indices of relative risk (RR) and odds ratio (OR) were used for quantitative estimation of LVH development risk.

Results

The following structure of risk factors was revealed in the main group:

- burdened familial history of HT ($n=446$; 66%);
- burdened familial history in early cardiovascular events (ECE) ($n=166$; 25%);
- smoking ($n=312$; 46%);
- obesity ($n=254$; 38%);
- hypercholesterolemia ($n=419$; 62%);
- hypertriglyceridemia ($n=208$; 31%);
- diabetes mellitus ($n=61$; 9%).

Patients of the main group were split into three subgroups according to HT duration: less than 5 years ($n=287$; 43%), 5-10 years ($n=164$; 24%) and more than 10 years ($n=221$; 33%).

кумент как часть единой медицинской информационной системы, используемой в поликлинике, на базе которой проводилось исследование [5].

В группу контроля вошли 184 человека без АГ, сахарного диабета, клинических проявлений ишемической болезни сердца и с отсутствием признаков ГЛЖ по данным ЭКГ. Средний возраст пациентов этой группы, среди которых преобладали мужчины ($n=154$; 83%), составил 37 ± 14 лет (21-66 лет). Средний возраст мужчин – $33,9 \pm 13,8$ лет, женщин – $51,4 \pm 4,9$ лет. В группе контроля по национальности также преобладали славяне – 96%, 4% составили финны, эстонцы, немцы.

Проведение исследования (методика обследования, правила забора образцов крови) одобрено на заседании Республиканского комитета по медицинской этике при МЗ РК и медицинского факультета ПетрГУ (протокол № 5 от 19.04.04).

ГЛЖ определялась при помощи ЭКГ (индекс Соколова-Лайона >38 мм, Корнелльское произведение >2440 мм $\times$ мс) и эхокардиографии (индекс массы миокарда левого желудочка ≥ 125 г/м² для мужчин и ≥ 110 г/м² для женщин).

У пациентов оценивались липидный спектр, сыровоточные уровни глюкозы и креатинина. В программу лабораторного обследования входило определение общего уровня холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, сахара крови, креатинина, а также анализ мочи.

Наличие ожирения устанавливалось при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м².

В данном исследовании изучались полиморфизмы генов, кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции уровня АД и прямо или косвенно влияют на величину ММЛЖ. Среди последних Glu298Asp гена эндотелиальной NO синтазы (eNOS) – 672 человека; C242T гена субъединицы p22phox NADPH оксидазы – 672 человека; M235T и G(-6)A гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину 2 (ATR 1) – 414 человек. Генотипирование по однонуклеотидным заменам Glu298Asp, C242T и A1166C проводилось методом ПЦР с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов, а по заменам M235T, G(-6)A с помощью аллель-специфичной ПЦР «в реальном времени».

Статистическую значимость различий определяли с использованием критерия χ^2 , рассчитанного по таблицам сопряженности с помощью программы STATISTICA 5,0 (Statsoft). Кроме того, для количественной оценки риска развития ГЛЖ использовали показатели относительного риска (ОР) и отношения шансов (ОШ).

Результаты

В основной группе выявлена следующая структура

Examination showed LVH in 262 patients (39%). Table 1 shows LVH prevalence depending on some clinical and demographic characteristics.

Statistical analysis demonstrated that LVH was more frequent in men (42% vs 33%; RR 1,25; OR 1,43; CI: (1,24;1,26); $p=0,035$), in patients with HT of 2-3 degree (degree 1 – 26%, degree 2-3 – 54%; RR 2,08; OR 3,35; CI: (2,05;2,11); $p<0,001$) and in patients above 50 years old (RR 1,95; OR 2,83; CI: (1,93;1,96); $p<0,001$).

LVH was more frequent in men over 55 years old and in women over 65 years old compared to younger patients: 62% vs 33%; RR 1,96; OR 3,51; CI: (1,903;2,03); $p<0,001$ and 80% vs 30%; RR 2,608; OR 10,65; CI: (0,25;26,34); $p=0,025$, respectively.

LVH prevalence rises when HT duration increases (RR 1,79; OR 2,52; CI: (1,77;1,805); $p<0,05$). LVH was less frequent in patients with HT and ECE burdened family history, but distinctions were insignificant. LVH correlated significantly with obesity (35% and 46%; RR 1,31; OR 1,57; CI: (1,28;1,33); $p=0,005$) and diabetes (66% and 36%; RR 1,804; OR 3,33; CI: (1,58;2,05); $p<0,001$).

Tables 2 and 3 demonstrate analysis of LVH dependence on different genotypes. In the main group of patients significant distinctions were observed only for one genotype – the M235T.

Variants of the Glu298Asp eNOS polymorphism in subgroups with and without LVH were distributed as follows: the GG genotype – 58% and 58% (RR 0,99; OR 0,99; CI: (0,98;1,005); $p>0,05$); the AA genotype – 9% and 6% (RR 1,27; OR - 1,54; CI: (1,09;1,49); $p>0,05$), the GA genotype – 33% and 36% (RR 0,92; OR 0,88; CI:

факторов риска:

- отягощенная наследственность по артериальной гипертензии ($n=446$; 66%);
- отягощенная наследственность по ранним сердечно-сосудистым катастрофам (РСК) - $n=166$ (25%);
- курение ($n=312$; 46%);
- ожирение ($n=254$; 38%);
- гиперхолестеринемия ($n=419$; 62%);
- гипертриглицеридемия ($n=208$; 31%);
- сахарный диабет ($n=61$; 9%).

По длительности анамнеза АГ пациенты основной группы были распределены на три подгруппы: до 5 лет ($n=287$; 43%), 5-10 лет ($n=164$; 24%) и более 10 лет ($n=221$; 33%).

В результате обследования ГЛЖ была выявлена у 262 человек (39%). В табл. 1 представлены данные о частоте встречаемости ГЛЖ в зависимости от ряда клинико-демографических показателей.

Проведенный статистический анализ показал, что ГЛЖ чаще встречается у мужчин (42% против 33%; OR 1,25; ОШ 1,43; ДИ: (1,24;1,26); $p=0,035$), у пациентов с АГ 2-3 степени (1 степень – 26%, 2-3 степень – 54%; OR 2,08; ОШ 3,35; ДИ: (2,05;2,11); $p<0,001$) и в возрасте старше 50 лет (OR 1,95; ОШ 2,83; ДИ: (1,93;1,96); $p<0,001$).

Кроме того, ГЛЖ чаще наблюдалась как в подгруппе мужчин старше 55 лет (62% против 33%; OR 1,96; ОШ 3,51; ДИ: (1,903;2,03); $p<0,001$), так и у женщин старше 65 лет (80% против 30%; OR 2,608; ОШ 10,65; ДИ: (0,25;26,34); $p=0,025$) по сравнению с более молодыми пациентами.

Отмечено нарастание частоты ГЛЖ при увеличении

Table 1. LVH prevalence according to clinical risk factors in patients with HT

Index		n (%)
Age	Below 50 years ($n=290$)	77 (27%)
	Above 50 years ($n=382$)	185 (48%)
Gender	Men ($n=450$)	188 (42%)
	Women ($n=222$)	74 (33%)
HT degree	Degree 1 ($n=358$)	92 (26%)
	Degree 2-3 ($n=314$)	170 (54%)
HT duration	Less than 10 years ($n=451$)	146 (32%)
	More than 10 years ($n=221$)	116 (52%)
HT duration	Less than 5 years ($n=287$)	77 (27%)
	More than 5 years ($n=385$)	185 (48%)
HT family background	Positive ($n=446$)	165 (37%)
	Negative ($n=218$)	95 (44%)
ECE family background	Positive ($n=166$)	58 (35%)
	Negative ($n=495$)	203 (41%)
Obesity	Absent ($n=416$)	145 (35%)
	Present ($n=256$)	117 (46%)
Diabetes mellitus	Present ($n=61$)	40 (66%)
	Absent ($n=611$)	222 (36%)

Таблица 1. Частота выявления ГЛЖ в зависимости от клинических факторов риска у больных АГ

Признак		n (%)
Возраст	До 50 лет ($n=290$)	77 (27%)
	Более 50 лет ($n=382$)	185 (48%)
Пол	Муж ($n=450$)	188 (42%)
	Жен ($n=222$)	74 (33%)
Степень АГ	1 степень ($n=358$)	92 (26%)
	2-3 степень ($n=314$)	170 (54%)
Давность АГ	До 10 лет ($n=451$)	146 (32%)
	Более 10 лет ($n=221$)	116 (52%)
Давность АГ	До 5 лет ($n=287$)	77 (27%)
	Более 5 лет ($n=385$)	185 (48%)
Наследственность по АГ	Отягощена ($n=446$)	165 (37%)
	Нет ($n=218$)	95 (44%)
Наследственность по РСК	Отягощена ($n=166$)	58 (35%)
	Нет ($n=495$)	203 (41%)
Ожирение	Нет ($n=416$)	145 (35%)
	Есть ($n=256$)	117 (46%)
Сахарный диабет	Есть ($n=61$)	40 (66%)
	Нет ($n=611$)	222 (36%)

Table 2. / Таблица 2. The Glu298Asp of the eNOS and the C242T of the p22phox NADPH oxydase genes alleles and polymorphism variants distribution in HT patients with and without LVH and in the control group (%) / Распределение аллелей и вариантов полиморфизма генов Glu298Asp eNOS и C242T p22phox NADPH оксидазы у больных АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ и в группе контроля (%)

Genes polymorphism variants / Варианты полиморфизма генов		Patients with HT and LVH / Пациенты с АГ и ГЛЖ (n=262)	Patients with HT and without LVH / Пациенты с АГ без ГЛЖ (n=410)	Control group / Группа контроля (n=184)
Glu298Asp	GG	58	58	52
	GA	33	36	38
	AA	9	6	10
	A	25	24	29
C242T	CC	44	42	41
	CT	49	45	54
	TT	7	13	5
	T	32	35	34

All distinctions are insignificant / Все различия незначимы ($p>0,05$)

(0,904;0,94); $p>0,05$). The p22phox NADPH oxydase C242T genotypes had almost the same frequency in both subgroups: the CC – 44% and 42% (RR 1,02; OR 1,04; CI: (1,01;1,04); $p>0,05$), the TT – 7% and 13% (RR 0,65; OR 0,52; CI: (0,57;0,74); $p>0,05$), the CT – 49% and 45% (RR 1,11; OR 1,203; CI: (1,103;1,13); $p>0,05$).

Genotypes distribution of the AGT M235T gene polymorphism was different in patients with LVH: the MM genotype prevalence was significantly less in the LVH subgroup than in HT patients without LVH (12% vs 21% in MT and TT subgroups, RR 0,62; OR 0,506, CI: (0,55;0,708), $p=0,0187$). Thus, various genotypes with the T allele were more frequent in HT patients with LVH – 65% vs 59%, but distinctions were insignificant due to a greater number of heterozygous variants in both subgroups (RR 1,16; OR 1,26; CI: (1,15;1,17), $p>0,05$) (Table 3).

There were no significant distinctions in genotypes and alleles of the AGT G(-6)A gene distribution in HT patients with and without LVH: the GG genotype 26% and 25% (RR 1,03; OR 1,05; CI: (0,97;1,09); $p>0,05$), the AA genotype – 15% and 21% (RR 0,78; OR 0,68; CI: (0,705;0,86); $p>0,05$), the GA genotype – 62% and 54% (RR 1,12; OR 1,2; CI: (1,107;1,14); $p>0,05$), A allele – 45% and 48% (RR 0,91; OR 0,87; CI: (0,908;0,93); $p>0,05$). The A1166C polymorphism analysis showed higher prevalence of the CC genotype in HT patients with LVH compared to those without LVH (7% vs 3%; RR 1,64; OR 2,53; CI: (1,09;2,46); $p>0,05$). Prevalence of the C allele was the same in the examined patients: 24% in patients with LVH (the control group showed the same result), 21% in HT patients without LVH (RR 1,13; OR 1,21; CI: (1,09;1,16), $p>0,05$).

We evaluated LVH prevalence in different subgroups of patients: in men and women, in patients under and above 50 years old and also in patients with HT diagnosed before and after the age of 35. We also compared alleles distribution with control groups matched by age and gen-

anamnestic history of LVH (OR 1,79; OШ 2,52; ДИ: (1,77;1,805); $p<0,05$). ГЛЖ реже отмечалась у лиц с отягощенной наследственностью как по АГ, так и по РСК, но различия оказались статистически незначимыми. Выявлена статистически значимая взаимосвязь ГЛЖ с ожирением (35% и 46%; ОР 1,31; ОШ 1,57; ДИ: (1,28;1,33); $p=0,005$), с сахарным диабетом (66% и 36%; ОР 1,804; ОШ 3,33; ДИ: (1,58;2,05); $p<0,001$).

Анализ зависимости ГЛЖ от различных генотипов представлен в табл. 2 и 3. В основной группе пациентов достоверные отличия получены только для одного генотипа (M235T).

Варианты полиморфизмов Glu298Asp eNOS в подгруппах с ГЛЖ и без нее распределились следующим образом: генотип GG – 58% и 58% (ОР 0,99; ОШ 0,99; ДИ: (0,98;1,005); $p>0,05$); генотип AA – 9% и 6% (ОР 1,27; ОШ 1,54; ДИ: (1,09;1,49); $p>0,05$), генотип GA – 33% и 36% (ОР 0,92; ОШ 0,88; ДИ: (0,904;0,94); $p>0,05$). Генотипы C242T p22phox NADPH оксидазы также примерно с одинаковой частотой встречались в обеих подгруппах: CC – 44% и 42% (ОР 1,02; ОШ 1,04; ДИ: (1,01;1,04); $p>0,05$), TT – 7% и 13% (ОР 0,65; ОШ 0,52; ДИ: (0,57;0,74); $p>0,05$), CT – 49% и 45% (ОР 1,11; ОШ 1,203; ДИ: (1,103;1,13); $p>0,05$).

Полиморфизм гена M235T AGT по распределению генотипов отличался у больных АГ с наличием ГЛЖ: частота генотипа MM была значимо меньше в подгруппе с ГЛЖ, чем у больных АГ без ГЛЖ (12% против 21% в подгруппах MT и TT, ОР 0,62, ОШ 0,506, ДИ: (0,55;0,708), $p=0,0187$). Соответственно, варианты генотипов с наличием T аллеля встречались при ГЛЖ чаще. Действительно, T аллель у больных АГ с ГЛЖ выявлялся с большей частотой – 65% против 59%, но различия не достигли уровня статистической значимости в связи с большей долей гетерозиготных вариантов полиморфизма в обеих подгруппах (ОР 1,16, ОШ 1,26, ДИ: (1,15;1,17), $p>0,05$) (см. таблицу 3).

Не получено статистически значимых различий и в

Table 3. / Таблица 3. Distribution of alleles and polymorphism variants of the AGT gene M235T and G(-6)A and the A1166C of the ATR1 gene in HT patients with and without LVH and in the control group (%) / Распределение аллелей и вариантов полиморфизма M235T и G(-6)A гена AGT и A1166C гена ATR1 у больных АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ и в группе контроля (%)

Genes polymorphism variants / Варианты полиморфизма генов		Patients with HT and LVH / Пациенты с АГ и ГЛЖ	Patients with HT and without LVH / Пациенты с АГ без ГЛЖ	Control group / Группа контроля
M235T	MM	12*	21	14
	MT	46	39	40
	TT	42	40	46
	T	65	59	66
G(-6)A	GG	26	25	30
	GA	62	54	47
	AA	15	21	23
	A	45	48	47
A1166C	AA	58	61	60
	AC	35	36	31
	CC	7	3	9
	C	24	21	24

* p=0,0187 in comparison with the group of patients with HT and without LVH / по сравнению с группой пациентов с АГ без ГЛЖ

der. This analysis revealed some significant distinctions. Data are shown in Tables 4 and 5.

The T allele of the NADPH oxidase gene was rarer in patients with LVH below 50 years old compared to patients of the same age without LVH (28% vs 39%; RR 0,68; OR 0,6; CI: (0,65;0,71); p=0,01). The C allele was associated with LVH risk increase in this age (72% vs 61%; RR 1,46; OR 1,66; CI: (1,45;1,47); p=0,01). Prevalence of the T allele was the least in women with LVH below 50 years old – 14%, in women of the same age without LVH it was 43% (RR 0,28; OR 4,57; CI: (0,21;0,38); p=0,001), the C allele prevalence was 86% and 57% (RR 3,5; OR 4,57; CI: (3,43;3,56); p=0,001) respectively.

The A allele of the eNOS gene was rarer in men with HT with LVH compared to the control group but distinctions were insignificant (23% vs 30%; RR 0,85; OR 0,71; CI: (0,82;0,88); p=0,057). At the same time the A allele was revealed in women below 50 years old more often than in women with HT but without LVH (33% vs 18%; RR 1,87; OR 2,34; CI: (1,605;2,19); p=0,027). The A allele was also more often (33%) revealed in patients with LVH who had HT diagnosed before the age of 35 compared to 20% in the group of patients without LVH (RR 1,66; OR 1,98; CI: (1,49;1,85); p=0,037).

Table 5 shows distribution of the M235T and the G(-6)A alleles of the AGT gene in subgroups of HT patients of different age.

распределении генотипов и аллелей G(-6)A гена AGT у пациентов с наличием и отсутствием ГЛЖ при АГ: генотип GG – 26% и 25% (ОР 1,03; ОШ 1,05; ДИ: (0,97;1,09); p>0,05), генотип AA – 15% и 21% (ОР 0,78; ОШ 0,68; ДИ: (0,705;0,86); p>0,05), генотип GA – 62% и 54% (ОР 1,12; ОШ 1,2; ДИ: (1,107;1,14); p>0,05), аллель А – 45% и 48% (ОР 0,91; ОШ 0,87; ДИ: (0,908;0,93); p>0,05). При анализе полиморфизма A1166C наибольшая частота генотипа CC отмечена у больных АГ с ГЛЖ по сравнению с таковыми без ГЛЖ (7% против 3%; ОР 1,64; ОШ 2,53; ДИ: (1,09;2,46); p>0,05). Частота аллеля С также не отличалась и составила при наличии ГЛЖ – 24% (такая же, как и в контрольной группе), а у больных АГ без ГЛЖ – 21% (ОР 1,13, ОШ 1,21, ДИ: (1,09;1,16), p>0,05).

Мы провели анализ частоты встречаемости ГЛЖ в различных подгруппах больных: у мужчин и женщин, у пациентов до 50 лет и старше, а также у больных с возрастом выявления АГ до 35 лет и старше. Кроме того, мы сравнили распределение аллелей с соответствующими по возрасту и полу группами контроля. При таком анализе были обнаружены некоторые статистически значимые различия. Данные представлены в табл. 4 и 5.

Т аллель гена NADPH оксидазы реже обнаружен в группе пациентов с ГЛЖ в возрасте до 50 лет по сравнению с пациентами без ГЛЖ в данной возрастной категории (28% против 39%; ОР 0,68; ОШ 0,6; ДИ: (0,65;0,71); p=0,01). Аллель С ассоциировался с повышением риска ГЛЖ в данной возрастной категории (72% против 61%; ОР 1,46; ОШ 1,66; ДИ: (1,45;1,47); p=0,01). В возрасте до 50 лет у женщин с ГЛЖ частота аллеля Т наименьшая – 14%, а у женщин этого же возраста без ГЛЖ – 43% (ОР 0,28; ОШ 0,21; ДИ: (0,21;0,38); p=0,001), частота аллеля С – 86% и 57%, соответственно (ОР 3,5; ОШ 4,57; ДИ: (3,43;3,56); p=0,001).

А аллель гена eNOS реже встречался в группе мужчин с АГ с ГЛЖ по сравнению с группой контроля, но различия оказались незначимы (23% против 30%; ОР 0,85; ОШ 0,71; ДИ: (0,82;0,88); p=0,057). В то же время, частота А аллеля больше в группе женщин до 50 лет по сравнению с женщинами, страдающими АГ, но не имеющими ГЛЖ (33% против 18%; ОР 1,87; ОШ 2,34; ДИ: (1,605;2,19); p=0,027), а также А аллель чаще (33%) выявлен у пациентов с ГЛЖ с возрастом установления АГ до 35 лет по сравнению с 20% в группе больных без ГЛЖ (ОР 1,66; ОШ 1,98; ДИ: (1,49;1,85); p=0,037).

В табл. 5 представлено распределение аллелей M235T и G(-6)A гена AGT в различных возрастных подгруппах пациентов АГ.

Обращает на себя внимание большая частота аллеля Т у больных с ГЛЖ в возрасте до 50 лет по сравнению с лицами без ГЛЖ в этой же возрастной группе, не до-

Table 4. / Таблица 4. The Glu298Asp of the eNOS and the C242T of the p22 phox NADPH oxydase alleles distribution in subgroups of HT patients of different age with and without LVH / Распределение аллелей Glu298Asp eNOS и C242T p22 phox NADPH оксидазы в различных возрастных подгруппах пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ

Patients' subgroups / Подгруппы пациентов	Glu298Asp	C242T p22 phox
HT patients below 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет с ГЛЖ (n=77)	A 43 (28%) G 111 (72%)	T 43 (28%)* C 111 (72%)*
HT patients below 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет без ГЛЖ (n=213)	A 90 (21%) G 336 (79%)	T 167 (39%) C 259 (61%)
HT patients over 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет с ГЛЖ (n=185)	A 89 (24%) G 281 (76%)	T 124 (33%) C 246 (67%)
HT patients over 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет без ГЛЖ (n=197)	A 104 (26%) G 290 (74%)	T 122 (31%) C 272 (69%)
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет с ГЛЖ (n=29)	A 19 (33%)* G 39 (67%)	T 19 (33%) C 39 (67%)
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет без ГЛЖ (n=99)	A 39 (20%) G 159 (80%)	T 76 (38%) C 122 (62%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет с ГЛЖ (n=233)	A 113 (24%) G 353 (76%)	T 148 (32%) C 318 (68%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет без ГЛЖ (n=311)	A 155 (25%) G 467 (75%)	T 213 (34%) C 409 (66%)
Men with HT and LVH / Мужчины с АГ и ГЛЖ (n=188)	A 87 (23%) G 289 (77%)	T 120 (32%) C 256 (68%)
Men of the control group / Мужчины контрольной группы (n=154, 149)	A 91 (30%) G 217 (70%)	T 98 (32%) C 204 (68%)
Women below 50 years old with HT and LVH / Женщины в возрасте до 50 лет с АГ и ГЛЖ (n=21)	A 14 (33%)* G 28 (67%)	T 6 (14%)** C 36 (86%)**
Women below 50 years old with HT and without LVH / Женщины в возрасте до 50 лет с АГ без ГЛЖ (n=74)	A 26 (18%) G 122 (82%)	T 64 (43%) C 84 (57%)

* p<0,05; **-p<0,01 in comparison with the same allele of the opposite subgroup / по сравнению с аналогичным аллелем противоположной подгруппы

Higher prevalence of the T allele in patients with LVH under 50 years old compared to those of the same age without LVH was observed, but distinctions were insignificant (RR 1,31; OR 1,45; CI: (1,29;1,32); p>0,05). Distribution of the M235T polymorphism variants in subgroups was analyzed on the basis of age due to significantly lower frequency of the MM genotype in those HT patients having LVH. Distinctions (lower frequency of the MM genotype) were significant at the age below 50 years. The MM genotype frequency in HT patients with LVH aged below 50 was lower than in patients of the same age without LVH (8% vs 21%; RR 0,406; OR 0,31; CI: (0,27;0,61); p=0,018). At the age above 50 years the MM genotype frequency was lower too, but distinctions were insignificant (15% vs 22%; RR 0,77; OR 0,64; CI: (0,63;0,94); p>0,05).

When analyzing influence of the age, when HT was diagnosed, on LVH development based on the M235T alleles distribution the same trends were observed – decrease of LVH development risk was associated with the M allele (33% vs 42%; RR 0,71; OR 0,65; CI: (0,64;0,79); p>0,05), increase of the risk – with the T allele (67% vs

стигшая, однако, статистической значимости (ОР 1,31; ОШ 1,45; ДИ: (1,29;1,32); p>0,05). Учитывая тот факт, что частота ММ генотипа была значимо меньше при наличии ГЛЖ в целом по группе больных АГ, было проанализировано распределение вариантов полиморфизма М235Т в подгруппах в зависимости от возраста. Получилось, что значимость различий в виде меньшей частоты генотипа ММ проявляется именно в возрасте до 50 лет. Частота ММ генотипа при ГЛЖ у больных АГ в возрасте до 50 лет меньше, чем у больных без ГЛЖ того же возраста (8% против 21%; ОР 0,406; ОШ 0,31; ДИ: (0,27;0,61); p=0,018). В возрасте более 50 лет частота ММ генотипа при ГЛЖ также оказалась меньшей, но различия были незначимы (15% против 22%; ОР 0,77; ОШ 0,64; ДИ: (0,63;0,94); p>0,05).

При анализе влияния возраста выявления АГ на развитие ГЛЖ в зависимости от распределения аллелей М235Т полиморфизма были получены те же закономерности – уменьшение риска ГЛЖ ассоциировалось с аллелем М (33% против 42%, ОР 0,71; ОШ 0,65; ДИ: (0,64;0,79); p>0,05), увеличение – с аллелем Т (67% против 58%; ОР 1,38; ОШ 1,52; ДИ: (1,34;1,43);

Table 5. / Таблица 5. Distribution of alleles and polymorphism variants of the AGT gene M235T and G(-6)A and the A1166C of the ATR1 gene in subgroups of HT patients of different age with and without LVH / Распределение аллелей и вариантов полиморфизмов M235T и G(-6)A гена AGT, и A1166C гена ATR1 в различных возрастных подгруппах пациентов с АГ с наличием и отсутствием ГЛЖ

Patients' subgroups / Подгруппы пациентов	M235T	G(-6)A	A1166C
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет с ГЛЖ (n=23)	T 31 (67%) M 15 (33%)	A 21 (46%) G 25 (54%)	C 14 (30%) A 32 (70%)
Patients with HT diagnosed before the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте до 35 лет без ГЛЖ (n=79)	T 91 (58%) M 67 (42%)	A 71 (45%) G 87 (55%)	C 36 (23%) A 122 (77%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and with LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет с ГЛЖ (n=127)	T 164 (65%) M 90 (35%)	A 113 (44%) G 141 (56%)	C 60 (24%) A 194 (76%)
Patients with HT diagnosed after the age of 35 and without LVH / Пациенты с установленной АГ в возрасте более 35 лет без ГЛЖ (n=29)	T 223 (60%) M 147 (40%)	A 182 (49%) G 188 (51%)	C 76 (21%) A 294 (79%)
HT patients below 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет с ГЛЖ (n=64)	T 89 (69%) M 39 (31%)	A 64 (50%) G 64 (50%)	C 30 (23%) A 98 (77%)
HT patients below 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет без ГЛЖ (n=162)	T 198 (61%) M 124 (39%)	A 148 (46%) G 176 (54%)	C 67 (21%) A 257 (79%)
HT patients over 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет с ГЛЖ (n=86)	T 106 (62%) M 66 (38%)	A 70 (41%) G 102 (59%)	C 44 (26%) A 128 (74%)
HT patients over 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет без ГЛЖ (n=102)	T 116 (57%) M 88 (43%)	A 105 (51%) G 99 (49%)	C 45 (22%) A 159 (78%)
HT patients below 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет с ГЛЖ (n=64)	MM 5 (8%)* MT 29 (45%) TT 30 (47%)	GG 13 (20%) GA 38 (60%) AA 13 (20%)	AA 38 (60%) AC 20 (32%) CC 5 (8%)
HT patients below 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте до 50 лет без ГЛЖ (n=162)	MM 34 (21%) MT 58 (36%) TT 70 (43%)	GG 45 (28%) GA 86 (53%) AA 31 (19%)	AA 101 (63%) AC 54 (33%) CC 6 (4%)
HT patients over 50 years old with LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет с ГЛЖ (n=86)	MM 13 (15%) MT 40 (47%) TT 33 (38%)	GG 26 (30%) GA 50 (58%) AA 10 (12%)	AA 48 (56%) AC 32 (38%) CC 5 (6%)
HT patients over 50 years old without LVH / Пациенты с АГ в возрасте более 50 лет без ГЛЖ (n=102)	MM 22 (22%) MT 44 (43%) TT 36 (35%)	GG 21 (21%) GA 57 (56%) AA 24 (23%)	AA 59 (58%) AC 41 (40%) CC 2 (2%)

* p<0,05 in comparison with the same allele of the opposite subgroup / по сравнению с аналогичным аллелем противоположной подгруппы

58%; RR 1,38; OR 1,52; CI: (1,34;1,43); p>0,05). When HT was diagnosed before the age of 35 these relationships were more intense, but distinctions were insignificant.

The G(-6)A polymorphism of the AGT gene did not influence LVH development. However prevalence of the A allele in HT patients with LVH under 50 years old was 50% and in the group without LVH – 46% (RR 1,13; OR 1,18; CI: (1,106;1,15). Patients above 50 years old revealed the contrary trend – 41% vs 51% (RR 0,78; OR 0,64; CI: (0,76;0,808); p>0,05). In patients with HT diagnosed after 35 years old the A allele prevalence was higher in those with LVH compared to those without LVH (RR 0,89; OR 0,82; CI: (0,88;0,907); p>0,05). No distinctions in the A allele prevalence were observed between the subgroups when HT was diagnosed before the age of 35 (46% and 45%; RR 1,02; OR 1,02; CI: (0,95;1,09); p>0,05).

Table 5 demonstrates alleles prevalence and distribu-

p>0,05). В большей степени это проявилось при возрасте установления АГ до 35 лет, но различия были незначимы.

Полиморфизм G(-6)A гена AGT не влиял на развитие ГЛЖ. Но в группе больных АГ до 50 лет с ГЛЖ аллель А выявлялся с частотой 50%, а в группе без ГЛЖ – 46% (ОР 1,13; ОШ 1,18; ДИ: (1,106;1,15). В возрасте более 50 лет наблюдалась противоположная закономерность – 41% против 51% (ОР 0,78; ОШ 0,64; ДИ: (0,76;0,808); p>0,05). Также у пациентов с возрастом установления АГ старше 35 лет аллель А выявлялся реже при ГЛЖ по сравнению с пациентами без ГЛЖ (ОР 0,89; ОШ 0,82; ДИ: (0,88;0,907); p>0,05). При установлении диагноза АГ до 35 лет частота аллеля А была примерно одинаковая в изучаемых подгруппах (46% и 45%; ОР 1,02; ОШ 1,02; ДИ: (0,95;1,09); p>0,05).

Частота аллелей и распределение генотипов поли-

tion of genotypes of the ATR1 A1166C gene polymorphisms. No distinctions in alleles prevalence was found between the subgroups of patients below and over 50 years. At the age below 50 years the C allele prevalence was 23% with LVH and 21% - without LVH (RR 1,12; OR 1,17; CI: (1,04;1,205); $p>0,05$), at the age over 50 years it was 26% and 22% respectively (RR 1,108; OR 1,21; CI: (1,03;1,18); $p>0,05$). When HT was diagnosed at young age the C allele prevalence was higher with LVH (30%) than without LVH (23%) (RR 1,34; OR 1,48; CI: (1,17;1,54); $p>0,05$). When HT was diagnosed at the age above 35 years old the C allele prevalence was 24% with LVH and 21% without LVH (RR 1,109; OR 1,19; CI: (1,06;1,16); $p>0,05$).

Discussion

According to published data LVH prevalence rises with BP increase, at that systolic BP has larger influence on LVH development than diastolic BP, which is confirmed by high prevalence of LVH at isolated systolic HT [6]. Our study showed that LVH prevalence doubled at BP above 160/90 mm Hg (54% vs 26% at HP of the first degree).

Correlation between obesity and LVH used to be explained for long time by myocardial hemodynamic overwork, but recently it has been shown that obesity is characterized by severe neurohumoral activation and output of factors stimulating cardiomyocytes growth. Obesity is an impetus for LVH development at normal BP and is an additional risk factor at HT [7,8]. According to our data LVH is present in almost half of HT patients (46%) with body mass index above 30 kg/m². LVH prevalence is progressively increasing with age, often regardless of BP level and body mass. Risk of LVH development increases by 15% every 10 years of life. LVH prevalence is about 25% in men above 65 years old and 33% - in women of the same age [9]. Age-dependent increase in LVH frequency can probably be explained by HT prevalence growth and by artery wall distensibility worsening. The mean age of HT patients in our study was 50,6 years, 382 patients (57%) were older than 50 years. LVH was registered in 48% of patients over 50 years and in 27% of patients below 50 years.

Diabetes type 2 and insulin-resistance (IR) influence on LVH development have been well studied by now. IR contributes to impairment of transmembrane ion transport, to increase of vascular smooth muscle cells sensibility to noradrenalin and angiotensin II pressor activity, and to increase of sympathetic nerve system activity. Insulin is an independent growth factor that promotes cells hypertrophy and proliferation [10]. Despite a small representation of diabetic patients in our study (62 persons of 672), significant distinctions in LVH prevalence in patients with and without diabetes mellitus (66% vs 36%) were observed.

морфизмов A1166C гена ATR 1 также представлены в табл. 5. При разделении пациентов на подгруппы по возрасту до 50 лет и старше различий в частоте аллелей не получено. В возрасте до 50 лет частота аллеля С составила 23% при наличии ГЛЖ и 21% при ее отсутствии (ОР 1,12; ОШ 1,17; ДИ: (1,04;1,205); $p>0,05$), в возрасте старше 50 лет — 26% и 22%, соответственно (ОР 1,108; ОШ 1,21; ДИ: (1,03;1,18); $p>0,05$). При выявлении АГ в молодом возрасте аллель С преобладал при наличии ГЛЖ — 30% против 23% при ее отсутствии (ОР 1,34; ОШ 1,48; ДИ: (1,17;1,54); $p>0,05$). При возрасте установления АГ более 35 лет частота аллеля С была 24% и 21% в подгруппах в зависимости от наличия и отсутствия ГЛЖ (ОР 1,109; ОШ 1,19; ДИ: (1,06;1,16); $p>0,05$).

Обсуждение

Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД, причем значимость систолического АД для развития ГЛЖ несколько больше, чем диастолического, что подтверждается высокой распространенностью ГЛЖ при изолированной систолической АГ [6]. В нашем исследовании при АД выше 160/90 мм рт.ст. частота ГЛЖ увеличивалась почти в два раза (54% против 26% при АГ 1 степени).

Взаимосвязь между ожирением и ГЛЖ длительное время объясняли гемодинамической перегрузкой миокарда, однако в настоящее время показано, что ожирение характеризуется выраженной нейрогуморальной активацией и выработкой факторов, стимулирующих рост кардиомиоцитов. Ожирение — стимул для развития ГЛЖ при нормальном АД и дополнительный фактор риска при АГ [7, 8]. По нашим данным, при увеличении индекса массы тела свыше 30 кг/м² ГЛЖ диагностируется почти у половины больных АГ (46%). Частота ГЛЖ прогрессивно увеличивается с возрастом, часто вне зависимости от уровня АД и массы тела. На каждые 10 лет жизни риск развития ГЛЖ увеличивается на 15%. У мужчин старше 65 лет распространенность ГЛЖ составляет около 25%, у женщин того же возраста — 33% [9]. Нарастание частоты ГЛЖ с возрастом, вероятно, отражает увеличение распространенности АГ и снижение растяжимости стенок артерий. Средний возраст больных АГ в нашем исследовании — 50,6 лет, пациентов в возрасте свыше 50 лет было 382 человека (57%), ГЛЖ у них выявлена в 48% случаев по сравнению с 27% в возрастной категории до 50 лет.

В настоящее время хорошо изучены механизмы влияния сахарного диабета 2 типа и инсулинорезистентности (ИР) на развитие ГЛЖ. При ИР нарушаются механизмы трансмембранного транспорта ионов, повышается чувствительность гладкомышечных клеток кровеносных сосудов к прессорному действию норадреналина и ангиотензина II, повышается активность симпатической нервной системы. Инсулин — самостоя-

Published data show that LVH development depends not only on clinical but also on genetic factors [11]. Renin-angiotensin-aldosterone system genes are the best studied ones in their correlation with LVH. One of the polymorphisms being studied is the A1166C polymorphism of the ATR1 gene. Although some works demonstrate connection of this gene with HT [12-15] there is no convincing evidence of its correlation with LVH at HT [13, 14]. In our study the A1166C polymorphism did not impact LVH development at HT. The C allele prevalence varied between 18% and 30% in different examined subgroups and did not distinguish significantly. Influence of the M235T polymorphism of the AGT gene on HT was also studied [16-18]. A few works study impact of this polymorphism on LVH development [19-21]. Our study showed correlation of the M235T polymorphism of the AGT gene with LVH development in HT patients: the MM genotype was observed in patients with LVH more seldom than in HT patients without it (12% vs 21%, $p=0,0187$). This proportion was 8% vs 21% ($p=0,018$) in patients aged below 50 years.

The G-6A polymorphism of the AGT gene has also been studied recently [22]. One of the largest works that evaluated its influence on LVH is the familial European study EPOGH (European Project on Genes in Hypertension) with three populations examined (Polish, Russian, Italian) - a total of 221 families (384 parents and 440 children) [23]. Correlation between LVM and the A allele predominance (55,7% vs 40,6%) was observed in three centers, at that only men revealed such relation. The authors made a conclusion that particular background including age, gender and ethnical factors can lead to this genotype impacting LVH development. Correlation between the A allele and LVH was also confirmed by an American study, showing differences between ethnical groups too [24]. Our study also revealed prevalence of the A allele in patients below 50 years old with LVH (50% vs 46%), but distinctions were insignificant.

Influence of the eNOS gene Glu298Asp polymorphism on LVH development at HT was studied. It was found out that the A allele associated with higher prevalence of LVH [25], however not all the works confirmed this [26-28]. In our study the A allele prevalence was significantly lower in HT patients with LVH compared to the control group (23% vs 30%, $p=0,047$). At the same time the A allele prevalence was higher in women below 50 years with HT and LVH compared to women of the same age with HT without LVH (33% vs 18%, $p=0,027$). Besides, the A allele was more frequent in patients with HT diagnosed before the age of 35 years with LVH (30%) compared to patients of the same age without LVH (20%, $p=0,037$). We did not find in examined literature any evidence confirming relation between polymorphism of the NADPH oxydase gene and LVH development at HT. According to our

тельный фактор роста, способствующий гипертрофии и пролиферации клеток [10]. В нашем исследовании, несмотря на небольшое количество пациентов с сахарным диабетом (62 человека из 672), получено статистически значимое различие частоты ГЛЖ (66% при сахарном диабете и 36% без него).

Согласно данным литературы, развитие ГЛЖ зависит не только от клинических, но и от генетических факторов [11]. Гены РААС являются наиболее исследованными в их взаимосвязи с ГЛЖ. Один из изучаемых полиморфизмов — A1166C полиморфизм гена ATR 1. Несмотря на то, что в некоторых работах показана связь данного полиморфизма с АГ [12-15], убедительных доказательств его взаимосвязи с ГЛЖ при АГ не получено [13, 14]. В нашем исследовании полиморфизм A1166C не оказывал влияния на развитие ГЛЖ при АГ. Частота С аллеля колебалась от 18% до 30% в различных исследуемых подгруппах и достоверно не отличалась. Полиморфизм M235T гена AGT также изучался в большей степени в его влиянии на развитие АГ [16-18]. Небольшое количество работ посвящено изучению влияния данного полиморфизма на развитие ГЛЖ [19-21]. В нашем исследовании обнаружена взаимосвязь развития ГЛЖ у больных АГ и полиморфизма M235T гена AGT: генотип MM встречался меньше при ГЛЖ, чем у больных АГ без ГЛЖ (12% против 21%, $p=0,0187$), а в возрасте до 50 лет — 8% против 21% ($p=0,018$).

В последнее время также изучается полиморфизм G-6A гена AGT [22]. Одно из наиболее крупных исследований по анализу его влияния на ГЛЖ — семейное европейское исследование EPOGH (European Project on Genes in Hypertension), в котором обследованы три популяции (польская, русская, итальянская), всего 221 семья (384 родителей и 440 детей) [23]. В трех центрах получена зависимость между ММЛЖ и преобладанием аллеля А (55,7% против 40,6%), причем зависимость подтверждена только у мужчин. Авторы сделали вывод о том, что данный генотип оказывает влияние на развитие ГЛЖ в определенных условиях и зависит от возраста, пола, этнических факторов. В американском исследовании также была подтверждена взаимосвязь между А аллелем и ГЛЖ, причем также выявлены отличия в этнических группах [24]. В нашем исследовании при анализе возрастной группы пациентов до 50 лет также обнаружено преобладание аллеля А у больных с ГЛЖ (50% против 46%), однако различие не было статистически значимым.

Полиморфизм Glu298Asp гена eNOS изучался по его влиянию на формирование ГЛЖ при АГ, и было выявлено, что аллель А ассоциируется с большей частотой ГЛЖ [25], однако это подтверждено не во всех работах [26-28]. В нашем исследовании А аллель гена eNOS достоверно реже встречался в группе больных АГ с ГЛЖ по сравнению с группой контроля (23% против 30%, $p=0,047$).

data the T allele was less frequent in patients aged below 50 years with LVH compared to the control group (28% vs 39%, $p=0,01$).

Analysis of results of the study makes it possible to construct "a portrait" of an HT patient with higher risk of LVH development. This is an over 50 years old overweight man with diabetes, with HT course of more than 5 years and BP level of higher than the first degree. These clinical features associated with LVH regardless of studied genes. However when HT is diagnosed at young age, genetic factors dominate over clinic ones, so molecular-genetic assay is important for HT prognosis in such cases.

Conclusion

LVH in HT patients associates with age, male sex, degree and duration of HT, obesity and diabetes mellitus. Genetic factors associate with LVH to a lesser extent. HT patients with the MM genotype of the AGT gene M235T polymorphism revealed LVH less frequent. Besides, LVH is associated with genetic factors when HT is diagnosed at young age.

В то же время, частота А аллеля была выше в группе женщин с АГ и ГЛЖ до 50 лет по сравнению с женщинами того же возраста, страдающими АГ, но без ГЛЖ (33% против 18%, $p=0,027$). Кроме того, А аллель чаще выявлен у пациентов с возрастом установления АГ до 35 лет с ГЛЖ (30%) по сравнению с 20% у больных АГ без ГЛЖ в данной возрастной категории ($p=0,037$). Нам не встретились опубликованные в литературе данные о взаимосвязи полиморфизма гена NADPH оксидазы с развитием ГЛЖ при АГ. В нашем исследовании Т аллель реже отмечался в группе пациентов с ГЛЖ в возрасте до 50 лет по сравнению с группой контроля (28% против 39%, $p=0,01$).

Анализируя результаты, полученные в данном исследовании, можно составить «портрет» больного АГ, у которого риск развития ГЛЖ выше. Это мужчина в возрасте более 50 лет, имеющий давность АГ более 5 лет и повышение АД выше 1 степени, с избыточным весом, сахарным диабетом. Эти клинические особенности ассоциировались с ГЛЖ вне зависимости от изучаемых нами генов. Однако при молодом возрасте установления АГ можно отметить преобладание ассоциации генетических факторов над клиническими и сделать вывод о том, что при раннем начале АГ молекулярно-генетический анализ имеет большое значение для определения прогноза АГ.

Заключение

Таким образом, ГЛЖ у больных АГ ассоциируется с возрастом, мужским полом, степенью и давностью АГ, ожирением и сахарным диабетом. Генетические факторы в меньшей степени ассоциировались с ГЛЖ. Среди больных АГ обнаружено снижение частоты ГЛЖ при наличии генотипа MM полиморфизма M235T гена AGT. Кроме того, выявлена ассоциация ГЛЖ с генетическими факторами при установлении АГ в молодом возрасте.

References/Литература

1. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B. et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90(4):1786–93.
2. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N. et al. Relation of left ventricular mass and geometry on morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114(5):345–52.
3. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322(22):1561–6.
4. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Guidelines of Russian Society on hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Cardiovascular therapy and prevention 2008;7(6) Supplement 2:3–32 (in Russian). / Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6) Приложение 2:3–32.
5. Gavrilov D.V., Gusev A.V., Kuznetsova T.U., Dudanov I.P. Automatic formation of arterial hypertension diagnosis at hospital working in the integrated medical information system. *Medical academic journal* 2005;5(3) Supplement 7:64–7 (in Russian). / Гаврилов Д.В., Гусев А.В., Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П. Автоматическое формирование диагноза гипертонической болезни в условиях работы учреждения в комплексной медицинской информационной системе. *Медицинский академический журнал* 2005;5(3) Приложение 7:64–7.
6. Frigo G., Bertolo O., Roman E. et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure (abstract). *J Hypertens* 2000;18(suppl 2):S44.
7. Grandi A.M., Zanzi P., Piantanida E. et al. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(8):954–8.
8. Smalcic A., Puljevic D., Buljevic B. et al. Left ventricular hypertrophy in obese hypertensives: is it really eccentric? (An echocardiographic study). *Coll Antropol* 2000;24(1):167–83.

9. Kobalava Z.D., Kotovskaya U.V. Arterial hypertension: keys to diagnostics and treatment. M.: Forte; 2007 (in Russian). / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключи к диагностике и лечению. М.: Фортэ; 2007.
10. Bloomgarden Z.T. Diabetes and hypertension. Diabetes Care 2001;24(9):1679-84.
11. Brazznik V.A., Zateishikov D.A., Sidorenko B.A. Hereditary factors and left ventricle hypertension. Cardiology 2003;43(1):78-88 (in Russian). / Бражник В.А., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология 2003;43(1):78-88.
12. Boitsov S.A., Turdialieva S.A., Karpenko M.A. et al. Hemodynamic and metabolic characteristics in relation with structure polymorphism of the ACE genes and genes of the angiotensin 2 first type receptors in women of child-bearing age with hypertension of the first degree. Cardiology 2003;43(7):65-9 (in Russian). / Бойцов С.А., Турдиалиева С.А., Карпенко М.А., др. Особенности гемодинамики, метаболизма и структурный полиморфизм генов АПФ и рецепторов первого типа ангиотензина 2 у женщин детородного возраста при артериальной гипертензии первой степени. Кардиология 2003;43(7):65-9.
13. Shliahto E.V., Conradi A.O. Role of genetic factors in cardiovascular system remodeling at hypertension. Arterial hypertension 2002; 8(3):107-14 (in Russian). / Шляхто Е.В., Конради, А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2002; 8(3):107-14.
14. Kobalava Z.D., Kotovskaya U.V., Chistiakov D.A. et al. Clinic and genetic determinants of LV hypertrophy in patients with essential hypertension. Cardiology 2001;41(7):39-44 (in Russian). / Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А., др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии ЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2001;41(7):39-44.
15. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A. et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population. Med Sci Monit 2001;7(6):1236-41.
16. Corvol P., Persu A., Gimenez-Roqueplo A.P. et al. Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension: angiotensinogen and epithelial sodium channel. Hypertension 1999;33(6):1324-31.
17. Kunz R., Kreutz R., Beige J. et al. Association between the angiotensinogen 235T-variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. Hypertension 1997;30(6):1331-7.
18. Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G. et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. J Hypertens 1999;17(1):9-17.
19. Karjalainen J., Kujala U.M., Stolt A. et al. Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. J Am Coll Cardiol 1999;34(2):494-9.
20. Olcay A., Nişancı Y., Ekmekçi C.G. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and left ventricular indices in treated hypertensive patients with normal coronary arteries. Anadolu Kardiyol Derg 2007;7(3):257-61.
21. Wang A.Y., Chan J.C., Wang M. et al. Cardiac hypertrophy and remodeling in relation to ACE and angiotensinogen genes genotypes in Chinese dialysis patients. Kidney Int 2003;63(5):1899-907.
22. Province M.A., Boerwinkle E., Chakravart A. et al. Lack of association of the angiotensinogen-6 polymorphism with blood pressure levels in the comprehensive NHLBI Family Blood Pressure Program. J Hypertens 2000;18(7):867-76.
23. Kuznetsova T., Staessen J.A., Reineke T. et al. Context-dependency of the relation between left ventricular mass and AGT gene variants. J Hum Hypertens 2005;19(2):155-63.
24. Patel D.A., Li S., Chen W. et al. G-6A polymorphism of the angiotensinogen gene and its association with left ventricular mass in asymptomatic young adults from a biethnic community: the Bogalusa Heart Study. Am J Hypertens 2005;18(11):1437-41.
25. Lapu-Bula R., Quarshie A., Lyn D. et al. The 894T allele of endothelial nitric oxide synthase gene is related to left ventricular mass in African Americans with high-normal blood pressure. J Natl Med Assoc 2005;97(2):197-205.
26. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study. J Hum Hypertens 2005;19(5):413-20.
27. Karvonen J., Kauma H., Kervinen K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort. J Intern Med 2002;251(2):102-10.
28. Zhu H., Wang X., Dong Y. et al. Influence of the eNOS gene on development of blood pressure and left ventricular mass: longitudinal findings in multiethnic youth. Pharmacogenet Genomics 2005;15(9):669-75.

Received/Поступила 02.02.2010

Accepted/Принята в печать 15.03.2010