

Богданов Д. В., Самышкина Н. Е.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», г. Челябинск, Российская Федерация;

ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет», г. Челябинск, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования — оценка возможной взаимосвязи полиморфизмов ряда генов ренин-ангиотензиновой системы с проявлениями заболевания при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), а также при артериальной гипертензии (АГ). Обследованы 20 больных с ГКМП, 53 больных с АГ. Методы исследования — эхокардиография, выявление полиморфизмов генов T174M ангиотензиногена (АГТ) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с помощью полимеразной цепной реакции. В целом в исследованных группах неблагоприятные полиморфизмы гена ангиотензиногена обнаружены у 22 % больных, D-аллель гена АПФ — у 71 % ($p=0,000$). Благоприятные варианты полиморфизмов гена ангиотензиногена отмечены в 2 (10 %) случаях из 20 пациентов с ГКМП, у 14 (26 %) из 53 пациентов с АГ. При сравнении групп после рандомизации статистически значимых различий по данным признакам не выявлено. Благоприятные варианты полиморфизмов гена АПФ (D-аллель) выявлены у пациентов с ГКМП в 17 (85 %) из 20 случаев, при АГ — в 35 (66 %) из 53 случаев. При сравнении групп после рандомизации генотип ACE D/D отмечен при АГ в 40 % случаев, генотип ACE I/D — при ГКМП в 60 % случаев, $p=0,01$. Для присутствия полиморфизма T174M гена АГТ у больных ГКМП обнаружена прямая корреляция ($r=0,44$, $p<0,05$) со снижением фракции выброса ЛЖ, обратная корреляция — с присутствием диастолической дисфункции ($r=-0,44$, $p<0,05$) и увеличением предсердно-желудочкового отношения ($r=-0,58$, $p<0,05$). Для D-аллеля гена АПФ при ГКМП выявлена прямая корреляция с клиническим прогрессированием заболевания по анамнестическим данным ($r=0,38$, $p<0,05$).

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия, полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, генетика

Актуальность темы

ДНК-анализ мутантных генов считается «окончательным» методом диагностики гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) [1,2]. Однако такое отношение к генной диагностике неоднозначно ввиду сложности механизмов реализации фенотипа при наличии соответствующих мутаций [3]. Основной причиной развития ГКМП признают мутации шести саркомерных белков — тяжелых β -цепей миозина, тропонинов Т и I, α -тропомиозина, легких цепей миозина и связывающего миозин белка С [1, 2, 4]. Указанные мутации могут приводить к развитию сходных фенотипов ГКМП, хотя есть данные о возможных различиях в прогнозе и клинике заболевания в зависимости от вида мутации. Трудности диагностики саркомерных мутаций связаны с многочисленными вариантами мутаций, выявляемых в различных экзонах одного и того же гена. Тем не менее, основные шесть мутаций входят в алгоритмы генетического обследования при ГКМП [1]. Помимо мутаций саркомерных белков на особенности течения и прогноза при ГКМП могут оказывать влияние мутации так называемых генов-кандидатов [4, 5, 6]. Данные гены кодируют, например, компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Речь может идти о генетической основе не только ГКМП, но и других сердечно-сосудистых заболеваний. Нет данных о прямой связи какой-либо единственной мутации с развитием артериальной гипертензии (АГ) или ИБС [5]. Указанные заболевания являются многофакторными по своему происхождению. Однако присутствие мутаций белков РАС оказывает влияние на течение и прогноз данной патологии. В частности, ремоделирование сердца с возникновением гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) является прогностически неблагоприятным фактором при артериальной гипертензии и ИБС [5]. Известно, однако, что ГЛЖ возникает не у всех больных АГ и ИБС даже при длительном стаже заболевания. Генами-кандидатами, чьи мутации могут способствовать развитию

АГ и ИБС, а также, вероятно, возникновению ГЛЖ при данных заболеваниях, являются гены, кодирующие белки РАС [5]. Есть данные о связи мутаций указанных генов с особенностями течения ГКМП [4, 6, 7]. Не исключено, что существование мутаций генов РАС у больных ГКМП усугубляет течение заболевания [4, 7]. Таким образом, можно считать мутации генов, кодирующих белки РАС, общими для различных по этиологии гипертрофий левого желудочка.

Цель работы — оценка возможной взаимосвязи полиморфизмов ряда генов ренин-ангиотензиновой системы с различными проявлениями заболевания при ГКМП, а также при АГ.

Материал и методы исследования

Обследованы 73 пациента, 41 женщина и 32 мужчины. Средний возраст пациентов — $49,9\pm 11,9$ года. Из их числа с ГКМП — 20 пациентов, 10 мужчин и 10 женщин. Среди больных ГКМП обструктивная форма имела место у 4 пациентов, у прочих — неструктивная, в том числе в одном случае — апикальная. Средний возраст больных ГКМП — $47,6\pm 13,9$ года. Пациенты были выбраны из группы длительного наблюдения больных ГКМП. Критерием включения, помимо наличия критериев ГКМП служило согласие на проведение генетического исследования. До проведения генетического исследования указанные пациенты находились под длительным наблюдением в срок от 1 года до 27 лет, в среднем — $8,25\pm 9,28$ лет. В 9 случаях отмечалось клиническое прогрессирование заболевания в виде увеличения числа жалоб на перебои в работе сердца, сердцебиения, усугубление проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН). На момент исследования I функциональный класс (ФК) ХСН имел место у 6 пациентов, II ФК — у 6, III ФК — у 8. Постоянная форма фибрилляции предсердий имела место у 6 пациентов. Лечение на момент исследования получали 6 пациентов (селективные бета-адреноблокаторы).

Остальные 53 больных страдали АГ. У 9 пациентов имела место АГ как проявление гипертонической болезни (ГБ) I стадии, у 41 — ГБ II стадии. ГБ III стадии на фоне последствий острых нарушений мозгового кровообращения — у 3. Средний возраст описываемой группы — $50,7\pm 11,1$ года. Средний стаж АГ в группе составил $13,9\pm 7,32$ года, стаж более 10 лет — у 28 больных. У 17 пациентов индекс массы тела превышал 30 кг/м^2 , еще у 11 — был выше 25 кг/м^2 . На момент исследования I ФК ХСН имел место у 48 пациентов, II ФК — у 3, III ФК — у 2. В 6 случаях у пациентов указанной группы имела место постоянная форма фибрилляции предсердий. В 3 случаях в данной группе имел место сахарный диабет I типа, в 8 случаях — 2 типа. Всем пациентам оценивали сердечно-сосудистый риск согласно существующим клиническим рекомендациям, с учетом как данных шкалы SCORE, так и прочих факторов риска [8]. Низкий дополнительный сердечно-сосудистый риск (риск 1) имел место у 4 пациентов, средний (риск 2) — у 19, высокий (риск 3) — у 9, очень высокий (риск 4) — у 21. Таким образом, риск 1 и 2 выявлен у 23 пациентов, риск 3 и 4 — у 30. Лечение на момент исследования получали 50 пациентов, из них блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (сартаны, иАПФ) — 45 пациентов. Пациенты находились на стационарном лечении в Челябинской городской клинической больнице №1. Критерием включения, помимо установленного диагноза АГ, служило согласие на проведение генетического исследования.

Диагноз ГКМП выставляли согласно существующим рекомендациям с учетом выраженности гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ (максимальная толщина стенки левого желудочка более $1,5 \text{ см}$ у взрослых пациентов) при исключении других причин ГЛЖ [1, 2]. Диагноз АГ выставляли согласно существующим рекомендациям [8].

Критерии исключения из исследования — отказ от забора крови для генетического анализа, отсутствие признаков перечисленных

сердечно-сосудистых заболеваний. Дизайн исследования — анализ серии случаев.

Функциональные классы хронической сердечной недостаточности устанавливали согласно существующим критериям [9]. Для оценки выраженности ХСН применяли также опросник шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) [9].

Инструментальные методы исследования включали в себя ЭКГ, ЭхоКГ и доплерэхокардиографию по стандартной методике. Из эхокардиографических параметров измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечно-диастолический размер полости левого желудочка (КДРЛЖ), размер левого предсердия (РЛП). Оценивали предсердно-желудочковое отношение (ПЖО) как отношение РЛП/КДРЛЖ. При этом увеличенным принимали ПЖО более 1. Рассчитывали фракцию выброса ЛЖ (ФВ), фракцию укорочения средних волокон (ФУСВ), экскурсию межжелудочковой перегородки (ЭМЖП) и задней стенки ЛЖ (ЭЗСЛЖ), ударный объем (УО) левого желудочка. Рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и ее индекс (ИММЛЖ), коэффициент асимметрии гипертрофии (КА), относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС) и индекс относительной толщины (ИОТ) [10]. Измеряли толщину передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) и конечно-диастолический размер его полости (КДРПЖ). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали доплерэхокардиографически и с помощью тканевого доплерографического исследования, согласно существующим рекомендациям [9]. Глобальную диастолическую функцию оценивали с помощью доплерэхокардиографического исследования, типы диастолической дисфункции выделяли на основании существующих критериев с учетом типа трансмитрального потока в диастолу по соотношению скоростей пиков раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А МК), времени изоволюметрического расслабления (ВИР, мс) и времени замедления скорости наполнения трансмитрального потока Е (ДТ, мс), а также соотношения скоростей систолического и диастолического антеградного кровотока в легочных венах (S/D) [9]. При проведении расчетов учитывали факт наличия диастолической дисфункции, без учета ее типа; при этом для проведения корреляционного анализа наличие диастолической дисфункции принимали за «1», отсутствие — за «0». ГЛЖ при АГ определяли по ИММЛЖ [10].

Генетический анализ — выявление полиморфизмов генов ангиотензиногена (АГТ) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с помощью полимеразной цепной реакции — выполняли на базе лаборатории биологического факультета ФГБОУ ВПО ЧелГУ. Определение однонуклеотидного полиморфизма T174M (rs 4762) гена ангиотензиногена (АГТ) проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР-РТ) с двумя парами аллель-специфичных праймеров с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (НПФ «Литех», Россия). Интерпретация результатов ПЦР-РТ: Генотип T174T — дикий тип, благоприятный. Генотип T174M — гетерозигота, генотип M174M — гомозигота по редкому (мутантному) аллелю. Последние два варианта полиморфизмов могут predispose к развитию АГ, ИБС, особенностям течения ГКМП [4, 5]. В 1 случае при апикальной ГКМП определить данный аллель не удалось по техническим причинам. Определение инсерции/делеции Alu-повтора (rs4646994) в гене ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) проводили с помощью ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в 2% агарозном геле (НПФ «Литех», Россия). Варианты интерпретации результатов: гомозигота по инсерции (генотип «АСЕ I/I»), гомозигота по делеции (генотип «АСЕ D/D»), гетерозигота (генотип «АСЕ I/D»). Присутствие D-аллеля predispose к развитию АГ и ИБС, может отвечать за повышенную активность АПФ и риск внезапной смерти при ГКМП [4, 5, 6, 7].

Все пациенты подписывали информированное согласие на проведение исследования. Исследование утверждено протоколом № 3 Этического комитета ЧелГМА (ныне ЮУГМУ) от 02.03.2010 года.

Статистические расчеты выполняли с помощью программы STATISTICA v. 8. Минимальный уровень доверительной вероятности был задан 95%, нулевые гипотезы отвергали при достигнутом уровне значимости p используемого статистического критерия менее 0,05 (5%). Применяли непараметрические критерии согласия. Для выявления взаимосвязей между показателями рассчитыва-

ли корреляционные зависимости с помощью коэффициентов ранговой корреляции по Ch. Spearman (r -Spearman). Значимые статистики соответствовали r -Spearman $>0,362$ для заданного уровня значимости $p < 0,05$. Для сравнения качественных показателей применяли угловое преобразование Фишера и критерий χ^2 . Полученные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — средняя арифметическая величина, σ — среднее квадратичное отклонение.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлена краткая характеристика обследованных групп с точки зрения клинических и структурно-функциональных проявлений.

Таблица 1
Клинико-инструментальная характеристика обследованных групп

Показатель	ГКМП (n=20)	АГ (n= 53)	p
Возраст, годы	47,6±13,9	50,7±11,1	0,368
I ФК ХСН, число больных	6	48	<0,001
II ФК ХСН, число больных	6	3	<0,001
III ФК ХСН, число больных	8	2	<0,001
ШОКС, баллы	2,50±2,04	1,15±1,28	0,0001
ЧСС, уд/мин	68,6±9,78	71,2±14,3	0,764
АД сист., мм рт.ст.	120±67,2	150±70,4	0,001
АД диаст., мм рт.ст.	70,2±55,3	95,0±60,8	0,001
КДРЛЖ, см	4,43±0,66	5,00±0,48	0,001
ТМЖП, см	2,00±0,45	1,09±0,25	<0,0001
ТЗСЛЖ, см	1,18±0,28	1,05±0,16	0,055
ОТС, отн. ед.	0,73±0,17	0,50±0,51	<0,0001
ИОТ, отн. ед.	0,54±0,13	0,43±0,08	<0,0001
КА, отн. ед.	1,74±0,44	1,04±0,21	<0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	166±60,0	121±27,5	0,002
ТПСПЖ, см	0,52±0,22	0,44±0,07	0,568
КДРПЖ, см	2,20±0,67	2,38±0,35	0,306
ЭМЖП, см	0,64±0,30	0,76±0,21	0,149
ЭЗСЛЖ, см	1,20±0,18	1,12±0,16	0,210
ФУСВ, %	11,5±2,80	17,4±2,34	<0,0001
ФВ, %	69,4±12,1	68,7±7,42	0,599
ФВ <50%, число больных	2	0	<0,0001
УО, мл	58,4±17,0	80,5±14,3	0,0001
Наличие диастолической дисфункции, число больных	17	36	0,170
РЛП, см	4,85±0,71	3,95±0,57	<0,0001
ПЖО, отн. ед.	1,13±0,29	0,78±0,16	<0,0001
ПЖО >1, число больных	15	4	<0,0001

Как видно из таблицы 1, группа больных ГКМП отличалась большей тяжестью ХСН. Это было связано с выраженной асимметричной гипертрофией миокарда левого желудочка без увеличения размеров его полости. Статистически значимые различия обнаружены между АГ и ГКМП для размеров полости левого предсердия, а также предсердно-желудочкового отношения, данные параметры оказались больше при ГКМП. Отличий в частоте выявления диастолической дисфункции в группах не было, однако при ГКМП ниже оказался показатель ФУСВ, позволяющий судить о сократимости ЛЖ, а также ударный объем. Только при ГКМП у 2 пациентов имело место снижение ФВ менее 50%, хотя средние значения ФВ в группах не различались.

При проведении генетического анализа получены результаты, отраженные в таблице 2.

Наличие генотипа T174M (гетерозигота) выявлено у 16 (22%) пациентов, из них в 2 случаях при ГКМП (у членов одной семьи — брата и сестры). В 57 (78%) случаях имел место генотип T174T. Генотип M174M, наиболее неблагоприятный по развитию АГ и ИБС не выявлен. Статистически значимые различия при сравнении групп выявлены для генотипа T174M, преобладавшего при АГ.

При исследовании полиморфизма гена АПФ наиболее неблагоприятным по развитию ИБС и ГВ является первый вариант (АСЕ

D/D), однако и при генотипе «ACE I/D» можно говорить о присутствии у больных так называемого D-аллеля, предрасполагающего к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В целом D-аллель выявлен в 52 (71%) случаях. Неблагоприятные виды изучаемых мутаций гена АПФ у больных ГКМП встречались с такой же частотой, как и у больных АГ, генотип ACE I/I преобладал при АГ.

Таблица 2
Выявление полиморфизмов генов ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента в исследованных группах

	Всего больных	АГ (n = 53)	ГКМП (n = 20)	p
Генотип T174M	16 (22 %)	14	2	0,01*
Генотип T174T	57 (78%)	39	18	0,36
Генотип M174M	0	0	0	-
Генотип ACE D/D	17 (23%)	13	4	0,50
Генотип ACE I/D	34 (47%)	22	12	0,07
D-аллель	52 (71%)	35	17	0,12
Генотип ACE I/I	21 (29%)	18	3	0,01*
I-аллель	56 (77%)	40	16	0,72

Для уточнения распространенности исследуемых полиморфизмов в группах ГКМП и АГ была проведена рандомизация группы больных АГ (автоматически, с созданием выборки из 20 пациентов). В полученной подвыборке средний возраст составил 52,3±8,73 года (при сравнении с группой ГКМП p=0,20). В подвыборку вошли 10 мужчин и 10 женщин. Затем вновь провели сравнение числа пациентов с различными полиморфизмами генов РААС в полученных группах. Результаты сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3
Выявление полиморфизмов генов ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента в исследованных группах после рандомизации группы больных АГ

	АГ (n=20)	ГКМП (n=20)	p
Генотип T174M	2	2	1,00
Генотип T174T	18	18	1,00
Генотип M174M	0	0	-
Генотип ACE D/D	8	4	0,01*
Генотип ACE I/D	7	12	0,01*
D-аллель	15	17	0,43
Генотип ACE I/I	5	3	0,11
I-аллель	14	16	0,41

Как видно из таблицы 3, при сравнении выявления исследуемых полиморфизмов генов РААС после рандомизации групп обнаружены статистически значимые различия для других признаков — генотип ACE D/D чаще отмечен при АГ, а генотип ACE I/D — при ГКМП. По другим полиморфизмам статистически значимых различий не выявлено.

Проведен корреляционный анализ для выявления возможной взаимосвязи между наличием соответствующих генных полиморфизмов и рядом клинических и структурно-функциональных параметров. Корреляционный анализ проводили лишь в группе больных ГКМП, для которой можно предполагать большую роль генетических факторов в развитии фенотипа заболевания. Результаты представлены в таблице 4. Для качественных показателей (наличие соответствующего полиморфизма генов, прогрессирование заболевания по анамнестическим данным, наличие любой формы диастолической дисфункции, снижение ФВ, увеличение ПЖО) было принято обозначение «1» — присутствие признака, «0» — его отсутствие.

Как видно из таблицы 3, при ГКМП обнаружена прямая взаимосвязь наличия полиморфизма T174M гена АГТ со снижением фракции выброса ниже 50%, отрицательная корреляция — с наличием у пациента любого вида диастолической дисфункции ЛЖ и увеличением ПЖО. Для D-аллеля гена АПФ выявлена прямая корреляция с наличием у пациента указаний на прогрессирование заболевания по анамнестическим данным.

Для пациентов с АГ при проведении корреляционного анализа не выявлено значимых достоверных корреляций между наличием изучаемых полиморфизмов и какими-либо анамнестическими данными, либо показателями структуры и функции сердца. Тем не менее, при срав-

нении подгрупп пациентов с дополнительным сердечно-сосудистым риском 1 и 2 (n=23) и с риском 3 и 4 (n=30) нам удалось выявить статистически значимые различия в выявлении одного из исследуемых полиморфизмов генов РААС. Генотип ACE D/D в первой подгруппе обнаружен у 3 (13%) пациентов, во второй — у 10 (33%), p=0,003.

Таблица 4
Корреляционная взаимосвязь между полиморфизмами генов АГТ и АПФ, клиническими и структурно-функциональными параметрами при ГКМП

Параметр	Коэффициент корреляции r (при p<0,05)
Для полиморфизма T174M гена АГТ:	
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ	- 0,4444
Снижение ФВ менее 50 %	0,4410
Увеличение ПЖО более 1	- 0,5774
Для наличия D-аллеля гена АПФ:	
Прогрессирование заболевания	0,3800

Полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы не рассматриваются в числе ведущих причин ГКМП. Тем не менее, данные мутации при ГКМП неоднократно изучались в последние годы [4, 6, 7]. Для полиморфизма T174M гена АГТ существенной связи с выраженностью гипертрофии миокарда при ГКМП не выявляли (хотя такие связи известны для полиморфизма M235T гена АГТ) [4]. Существуют данные о связи полиморфизма гена АПФ с более выраженной ГЛЖ при ГКМП и с прогрессирующим течением данного заболевания [4, 6, 7]. По литературным данным, D-аллель гена АПФ при ГКМП выявляли в 80–90% случаев, причем генотип D/D — почти в 50% случаев [4, 6]. Наши данные близки к литературным, хотя генотип D/D отмечен несколько реже. При наличии D-аллеля гена АПФ некоторыми исследователями отмечена более высокая активность АПФ в плазме пациентов с ГКМП [11]. Наличие связи D-аллеля гена АПФ с размерами полости левого желудочка и массой миокарда при ГКМП выявляли другие исследователи [6]. Наше исследование показало взаимосвязь D-аллеля гена АПФ при ГКМП с клиническим прогрессированием заболевания. По литературным данным, генотип D/D связан с повышенным риском внезапной смерти при ГКМП [4]. В то же время, для полиморфизма T174M обычно указывают взаимосвязь с осложненным течением ГКМП, хотя большее значение этот полиморфизм имеет при АГ и ИБС, поскольку его выявление соответствует более высоким цифрам АД [5]. Нам удалось выявить отрицательную корреляцию полиморфизма T174M с присутствием диастолической дисфункции левого желудочка и увеличением предсердно-желудочкового отношения, положительную корреляцию — со снижением фракции выброса при ГКМП.

В группе пациентов с АГ нам удалось обнаружить более частое выявление генотипа ACE D/D в подгруппе с более высоким дополнительным сердечно-сосудистым риском. Это может отражать упомянутую в литературе связь данного генотипа с более тяжелым прогнозом при АГ и ИБС [5]. Поскольку существуют указания на более высокую активность АПФ у пациентов с D-аллелем гена АПФ, а также на большую эффективность блокаторов РААС при наличии мутаций генов РААС, в дальнейшем полученные результаты могут иметь практическое приложение в плане персонализации терапии как при ГКМП, так при АГ [7, 11].

Выводы:

1. В целом в исследованных группах неблагоприятные полиморфизмы гена ангиотензиногена обнаружены у 22% больных, D-аллель гена АПФ — у 71 %.
2. При сравнении групп пациентов с ГКМП и АГ обнаружено преобладание при АГ генотипа ACE D/D (40% случаев), при ГКМП — генотипа ACE I/D (60 % случаев, p=0,01).
3. Для присутствия полиморфизма T174M гена АГТ у больных ГКМП обнаружена прямая корреляция со снижением фракции выброса ЛЖ, обратная корреляция — с присутствием диастолической дисфункции и увеличением предсердно-желудочкового отношения. Для D-аллеля гена АПФ при ГКМП выявлена прямая корреляция с клиническим прогрессированием заболевания по анамнестическим данным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2014 Oct 14;35(39):2733-79.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению кардиомиопатий (гипертрофическая) // Евразийский кардиологический журнал. 2014. №3. С. 4 - 23.
3. Maron B.J., Haas T.S., Goodman J.S. Hypertrophic cardiomyopathy: one gene ... but many phenotypes // Am J Cardiol. 2014 May 15;113(10):1772 - 3.
4. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Каплунова В. Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 392 с.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М., 2009. 864 с.
6. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б. и др. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем. Российский кардиологический журнал. 2009. №2. С. 65 - 69.
7. Березнева Н.А., Сорокина Т.Е., Аверьянова Н.С. и др. Артериальное давление и полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у детей с гипертрофической кардиомиопатией. Российский педиатрический журнал. 2012. № 6. С.10 - 13.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и всероссийского научного общества кардиологов). Журнал «Системные гипертензии». 2010. №3. С. 5 - 26.
9. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013. 14 (7, 81). С. 379 - 472.
10. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. (Под ред. Ю.А. Васюка). Российский кардиологический журнал. 2012. № 3 (95): 28 с.
11. Комиссарова С.М., Чакова Н.Н., Крупнова Э.В. и др. Индивидуализация лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II больных гипертрофической кардиомиопатией. Клиническая фармакология и терапия. 2013. 22 (3). С. 66 - 70.

Авторская справка

Богданов Дмитрий Владимирович
ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, к.м.н., доцент
Российская Федерация 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64
dmitrchel@mail.ru

Самышкина Наталья Евгеньевна

ФГБОУ ВПО «Челябинский государственный университет» Минобрнауки РФ, кафедра микробиологии, иммунологии и общей биологии, к.м.н., доцент
Российская Федерация 454001, г. Челябинск, ул. Бр.Кашириных, 129
samyshkina74@mail.ru

Bogdanov D. V., Samyishkina N. E.

STUDY OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISMS IN HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY AND HYPERTENSION

South Ural State Medical University of the Ministry of Health,
Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. The aim of the study — evaluation of possible association of polymorphisms of several genes of the renin-angiotensin system with the manifestations of the disease in hypertrophic cardiomyopathy (HCM), and in arterial hypertension (AH). The study included 20 patients with HCM, 53 patients with AH. Research methods — echocardiography, also identifying gene polymorphisms of T174M angiotensinogen (AGT) and angiotensin — converting enzyme (ACE) by polymerase chain reaction. In general,

the studied groups unfavorable angiotensinogen gene polymorphisms have been found in 22% of patients, D-allele of the ACE — 71% (p=0.000). Unfavorable angiotensinogen gene polymorphisms observed in 2 (10%) cases of 20 patients with HCM, 14 (26%) of 53 patients with AH, the comparison groups after randomization no statistically significant differences have been identified. Unfavorable polymorphisms of the ACE gene (D-allele) were found in patients with HCM in 17 (85%) of 20 cases with AH — in 35 (66%) of 53 cases. When comparing the groups after randomization genotype ACE D / D is marked with AH in 40% of cases, the genotype of ACE I / D-with HCM in 60%, p=0.01. For the presence of gene polymorphism of AGT T174M in patients with HCM we found a direct correlation (r=0,44, p<0.05) with decreased left ventricular ejection fraction, an inverse correlation — with the presence of diastolic dysfunction (r=-0,44, p<0, 05) and an increase in atrioventricular relationship (r=-0,58, p<0.05). For D-allele of the ACE gene in HCM we found a direct correlation with clinical disease progression on medical history data (r=0,38, p<0.05).

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, hypertension, gene polymorphisms of the renin-angiotensin system, genetics

REFERENCES

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2014. Oct 14; 35 (39): 2733-79.
2. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of cardiomyopathies (hypertrophic) // Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2014. №3. P. 4-23.
3. Maron B.J., Haas T.S., Goodman J.S. Hypertrophic cardiomyopathy: one gene ... but many phenotypes // Am J Cardiol. 2014 May 15; 113 (10): 1772-3.
4. Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kaplunova V. Yu. Hypertrophic cardiomyopathy. M.: GEOTAR Media. 2011. 392 p.
5. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. Arterial hypertension. Keys to diagnosis and treatment. M., 2009. 864 p.
6. Smirnova M.D., Fofanova T.V., Hasanova Z.B. et al. Association of clinical presentation and severity of left ventricular hypertrophy with I / D polymorphism of the ACE gene in patients with hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2009. №2. P. 65-69.
7. Berzneva N.A., Sorokina T.E., Averyanova N.S. et al. Blood pressure and gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in children with hypertrophic cardiomyopathy. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal, 2012. № 6. P.10-13.
8. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of hypertension (Russian Medical Society recommendations for hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Zhurnal «Sistemnyie gipertenzii». 2010. №3. P. 5-26.
9. National guidelines PRAs, RKO and RNMOT for diagnosis and treatment of chronic heart failure (4th revision). Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost. 2013. 14 (7, 81): 379-472.
10. Recommendations for the quantitative assessment of the structure and function of the heart chambers.(Ed. Yu.A Vasyuk). Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2012. 3 (95): 28.
11. Komissarova S.M., Chakova N.N., Krupnova E.V. et al. Personalisation treatment angiotensin II receptor blockers patients with hypertrophic cardiomyopathy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2013. 22 (3). P. 66-70.

Authors

Bogdanov Dmitry V.
South Ural State Medical University of the Ministry of Health, Department of Internal Medicine propedevtic, MD, PhD
Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, st. Vorovsky, 64
dmitrchel@mail.ru

Samyshkina Natalia E.

Chelyabinsk State University of the Russian Ministry of Education, Department of Microbiology, Immunology and general biology, MD, PhD
Russian Federation, 454001, Chelyabinsk, st. Br.Kashirinyh, 129
samyshkina74@mail.ru