

РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННОЕ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ МЕДИАТОРОВ СИСТЕМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Минушкина Л. О.¹, Чумакова О. С.¹, Селезнева Н. Д.^{1,2}, Евдокимова М. А.¹, Осмоловская В. С.¹, Благодатских К. А.³, Носиков В. В.³, Затеишников Д. А.^{1,2,3}

Цель. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов С-реактивного белка (*CRP*), интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-10 (*IL10*), лимфотоксина альфа (*LTA*) и фактора некроза опухоли альфа (*TNFA*) с ГМЛЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследовано 468 больных с ГБ (290 (62%) мужчин и 178 (38%) женщин). Средний возраст — 60,8±11,54 лет, 49 — с сахарным диабетом 2 типа (10,5%), 44 (9,4%) перенесли инсульт, 175 (37,3%) — курящие. ГМЛЖ отсутствовала у 111 и имела у 357.

Результаты. Не найдено ассоциации эхокардиографических параметров с генотипами C(-3014)T, A(-3872)G, G(-2667)C, A(-5237)G гена *CRP*, G(-1082) A гена *IL10*, C(252)T гена *LTA* и A(-308)G гена *TNFA*. Носители аллеля G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* имели достоверно большую ММЛЖ, по сравнению с носителями генотипа CC (267,29±4,137 г и 241,5±3,15 г, соответственно, $p=0,020$), ИММЛЖ (140,3±2,12 г/м² и 129,0±3,15 г/м², $p=0,037$), пиковую скорость А (69,6±2,41 м/с и 64,9±1,36 м/с, $p=0,007$) и соотношение Е/А (1,18±0,111 и 1,01±0,032, соответственно, $p=0,0001$). При многофакторном анализе оказалось, что с ГМЛЖ у больных с ГБ ассоциирован генотип G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* и уровень диастолического АД.

Заключение. В результате исследования удалось получить дополнительные доказательства вклада системного воспаления в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-23-28>

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия, воспаление, ген.

¹ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы; ³ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия.

Минушкина Л. О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Чумакова О. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Селезнева Н. Д. — к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики, ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Евдокимова М. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Осмоловская В. С. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Благодатских К. А. — к.б.н., н.с. лаборатории генетики, Носиков В. В. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией генетики, Затеишников Д. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, в.н.с. лаборатории генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

minushkina@mail.ru

A_{max} — максимальная скорость позднего наполнения, *CRP* — ген С-реактивного белка, E_{max} — максимальная скорость раннего наполнения, E/A — соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения, *IL6* — ген интерлейкина-6, *IVRT* — время изоволюмического расслабления, *IL10* — ген интерлейкина-10, *LTA* — ген лимфотоксина альфа, *TNFA* — ген фактора некроза опухоли альфа, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СРБ — С-реактивный белок, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.05.2014

Рецензия получена 19.05.2014

Принята к публикации 26.05.2014

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY DEVELOPMENT, ASSOCIATED WITH GENETIC POLYMORPHISM OF INFLAMMATORY MEDIATORS

Minushkina L. O.¹, Chumakova O. S.¹, Selezneva N. D.^{1,2}, Evdokimova M. A.¹, Osmolovskaya V. S.¹, Blagodatskikh K. A.³, Nosikov V. V.³, Zateyshnikov D. A.^{1,2,3}

Aim. To study the association of polymorphic markers of C-reactive protein genes (*CRP*), interleukine-6 (*IL6*), interleukine-10 (*IL10*), lymphotoxine alpha (*LTA*) and tumor necrosis factor alpha (*TNFA*) with LVH in patients with hypertensive disease (AH).

Material and methods. Totally 468 patients studied with AH (290 – 62% of men, 178 – 38% of women). Mean age 60,8±11,54 y.o., 49 – with diabetes mellitus 2 type (10,5%), 44 (9,4%) had stroke, 175 (37,3%) – current smokers. LVH was absent in 111 and was found in 357.

Results. No any association found for echocardiographic parameters with genotypes C(-3014)T, A(-3872)G, G(-2667)C, A(-5237)G gene *CRP*, G(-1082) A gene *IL10*, C(252)T gene *LTA* and A(-308)G gene *TNFA*. Allele G carriers of polymorphic marker C(-174)G gene *IL6* had significantly more prominent LVMM, comparing to the CC genotype carriers (67,29±4,137 g and 241,5±3,15 g resp., $p=0,020$), LVMMI (140,3±2,12 g/m² and 129,0±3,15 g/m², $p=0,037$), peak velocity A (69,6±2,41 m/s and 64,9±1,36 m/s, $p=0,007$) and relation E/A (1,18±0,111 and 1,01±0,032 resp.,

$p=0,0001$). During multifactorial analysis it was found that LVH in those with AH there is association of G polymorphism C(-174)G gene *IL6* and diastolic BP level.

Conclusion. As the result of the study the new additional evidence was found for the impact of systemic inflammation on left ventricular myocardium hypertrophy.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-23-28>

Key words: myocardium hypertrophy, arterial hypertension, inflammation, gene.

¹FSBI Scientific-Teaching Medical Centre of the President of RF, Moscow; ²SBHI City Clinical Hospital №51 of HD of Moscow; ³FSBI Federal Scientific-Clinical Centre for Specialized Types of Clinical Care and Medical Technologies of FMBA RF, Moscow, Russia.

В настоящее время считается общепризнанным, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), ассоциированная с артериальной гипертензией, является самостоятельным фактором риска неблагоприятных исходов. Очевидным считается и то, что для ее формирования недостаточно наличия повышенного артериального давления и гемодинамической перегрузки. Попытка расшифровки механизмов ее развития, однако, до настоящего времени не увенчалась успехом. накопилось значительное число наблюдений, которые свидетельствуют в пользу участия факторов, традиционно относимых к системе воспаления, в развитии гипертрофии левого желудочка. В популяционных исследованиях выявлена ассоциация уровня С-реактивного белка (СРБ) и толщины стенки левого желудочка [1], механизм которой неясен — обнаружено, что ГМЛЖ может предсказывать при длительном наблюдении последующее повышение СРБ [2]. Найдены экспериментальные подтверждения участия интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа в развитии ГМЛЖ [3]. Есть серьезные основания полагать, что ассоциация ГМЛЖ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является следствием участия в обоих случаях системы воспаления. Известно, что уровень экспрессии медиаторов воспаления во многом определяется генетическими особенностями. В связи с этим, целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов С-реактивного белка (*CRP*), интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-10 (*IL10*), лимфотоксина альфа (*LTA*) и фактора некроза опухоли альфа (*TNFA*) с ГМЛЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Характеристика больных и методы исследования. Обследовано 468 больных с ГБ (290 (62%) мужчин и 178 (38%) женщин). Средний возраст больных — $60,8 \pm 11,54$ лет. В обследованной группе было 49 больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа (10,5%), 44 (9,4%) перенесли инсульт, 175 больных (37,3%)

были курящими (табл. 1). В исследование не включались больные, перенесшие крупноочаговый инфаркт миокарда и имеющие клапанные пороки сердца.

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании в М-режиме на уровне хорд митрального клапана из парастернального доступа по длинной оси сердца определяли конечный диастолический (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки (ТЗСЛЖ) левого желудочка (ЛЖ). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek, 1977 [4]:

$$1,04 \times \{(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Корнелльский критерий: верхней границей нормы считали 115 г/м^2 — для мужчин и 95 г/м^2 — для женщин).

Глобальную диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному кровотоку с применением импульсно-волновой доплер-эхокардиографии из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ (E_{\max}), максимальную скорость позднего наполнения ЛЖ (A_{\max}), их отношение — E/A , время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT).

Уровень креатинина измеряли кинетическим методом ("Biosystems", Испания), цистатина С — иммуноферментным методом ("BioVendor", Чехия). Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта.

Для генотипирования использовали методики, описанные ранее [5], праймеры и рестриктазы суммированы в таблице 2.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 17.0.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

| Параметры | Вся группа (n=468) | Больные без ГМЛЖ (n=111) | Больные с ГМЛЖ (n=357) | p |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|-------|
| Пол муж/жен | 290/178 | 105/81 | 185/97 | нд |
| Возраст, годы | $60,83 \pm 0,53$ | $57,7 \pm 1,12$ | $61,7 \pm 0,59$ | 0,001 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%) | 49 | 7(6,3) | 42(11,8) | нд |
| Длительность ГБ (годы) | $13,2 \pm 0,69$ | $13,1 \pm 1,29$ | $13,3 \pm 1,09$ | нд |
| ИМТ, кг/м | $28,2 \pm 0,20$ | $28,01 \pm 0,44$ | $28,23 \pm 0,22$ | нд |
| Максимальное САД, мм рт.ст. | $194,0 \pm 1,53$ | $186,0 \pm 3,27$ | $196,5 \pm 1,71$ | 0,004 |
| Максимальное ДАД, мм рт.ст. | $108,2 \pm 0,79$ | $105,0 \pm 1,84$ | $109,2 \pm 0,86$ | 0,027 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин | $76,5 \pm 1,43$ | $80,5 \pm 2,63$ | $75,1 \pm 1,69$ | нд |
| Цистатин С | $1281 \pm 57,6$ | $1114 \pm 80,04$ | $1338 \pm 71,4$ | 0,039 |
| Курение, n (%) | 175(37,4) | 55(49,5) | 120(33,6) | 0,001 |
| Инсульт в анамнезе, n (%) | 44(9,4) | 11(9,9) | 33(9,2) | нд |

Таблица 2

Последовательности праймеров и рестриктазы полиморфных участков генов-кандидатов

| Полиморфный маркер | Рестриктазы | Праймеры |
|-----------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| G(-3872)A гена <i>CRP</i> | Bst4CI | CRP-3872-F — TCTTGGACAGGTAAAGTGC CRP-3872-R — TCTTCTTGCTGCTGGATTTC |
| G(-5237)A гена <i>CRP</i> | BstBAI | CRP-5237 — FGGCTAAATTGCTTAAATCTAAACATC CRP-5237-R — TCCATCCATCCTCACATTTCAG |
| C(-2667)G гена <i>CRP</i> | Bbv12I | CRP-2667-F — CAAGATAGATGGTGTAAATC CRP-2667-R — GGTCTAAGGATATAGGATAC |
| G(-174)C гена <i>IL-6</i> | BssT1I | IL6-174-F 5' — AAG GAA GAG TGG TTC TGC TTC TTA GCG-3' IL10-174-R 5' — ATC TTT GTT GGA GGG TGA GGG TGG G-3' |
| G(-1082)A гена <i>IL-10</i> | MnII | IL10-1082-F 5' — AGG TCC CTT ACT TTG CTC TTA CCT ATC CCT-3' IL10-1082-R 5' — CCC AAC TGG CTC CCC TTA CCT TCT A-3' |
| C(-252)T гена <i>LTA-C</i> | BslFI | LTA-252-F — AGACAGGAAGGGAACAGAGAGGGA LTA-252-R — GCCTGGGCCTTGGTGGGTTT |
| A(-308)G гена <i>TNFA</i> | BstDEI | TNF-308-F2 — GCAATAGGTTTGGAGGGCCTG TNF-308-R2 — GGGATTGGAAAGTTGGGGA |

Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки. Оценку достоверности их различия проводили с помощью теста Mann–Whitney. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Pearson. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Fisher, указывали величину p для двухстороннего его варианта.

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Hardy-Weinberg equilibrium calculator (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>).

Оценка независимости влияния клинических и генетических показателей на степень ГМЛЖ проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь которых с ГМЛЖ носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе, включали в многофакторный анализ. В качестве многофакторного анализа использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Wilks. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

В обследованной группе больных ГБ оказалось 111 больных без ГМЛЖ и 357 больных с ГМЛЖ (табл. 1). Оказалось, что больные с ГЛЖ старше, имеют более высокий уровень артериального давления (АД) и чаще имеют признаки нефропатии.

Распределение частот генотипов (табл. 3) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга за исключением полиморфного маркера A(-308)G гена *TNFA*. Его частоты достоверно отличались от ожидаемого ($\chi^2 = 11,992$, $p < 0.001$).

При сравнении частот аллелей и генотипов, изученных нами генов-кандидатов в группах больных с наличием ГМЛЖ и без нее достоверных различий не выявлено (табл. 3).

Не выявлено ассоциации параметров ЭхоКГ и полиморфных маркеров C(-3014)T, A(-3872)G, G(-2667)C, A(-5237)G гена *CRP*, G(-1082)A гена *IL10*, C(252)T гена *LTA* и A(-308)G гена *TNFA*. У носителей разных генотипов полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* выраженность ГМЛЖ и параметры диастолической функции ЛЖ достоверно отличались (табл. 4). Носители аллеля G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* имели достоверно большую ММЛЖ, по сравнению с носителями генотипа CC ($267,29 \pm 4,137$ г и $241,5 \pm 3,15$ г, соответственно, $p = 0,020$), ИММЛЖ ($140,3 \pm 2,12$ г/м² и $129,0 \pm 3,15$ г/м², $p = 0,037$). Фракция выброса ЛЖ у носителей аллеля G оказалась меньшей ($56,5 \pm 1,55\%$ и $60,8 \pm 1,18\%$, соответственно, $p = 0,026$), пиковая скорость А ($69,6 \pm 2,41$ м/с и $64,9 \pm 1,36$ м/с, $p = 0,007$) и соотношение Е/А достоверно большим, чем у носителей генотипа CC ($1,18 \pm 0,111$ и $1,01 \pm 0,032$, соответственно, $p = 0,0001$).

По данным однофакторного регрессионного анализа, возраст, уровень систолического и диастолического АД, цистатина С крови, курение, а также носительство аллеля G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* оказались связанными с развитием ГМЛЖ. Факторы, достоверно связанные с ГМЛЖ при однофакторном анализе, включались в многофакторный анализ. Независимо ассоциированы с ГМЛЖ у больных с ГБ оказались генотип G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* и уровень диастолического АД (табл. 5).

Таким образом, носители аллеля G имели более выраженную ГМЛЖ, а также признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда.

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов изученных полиморфных маркеров у больных с ГМЛЖ и контрольной группы

| | Вся группа (n=468) | Нет ГМЛЖ (n=111) | Есть ГМЛЖ (n=357) | p | OR |
|-----------------------------------------------|--------------------|------------------|-------------------|----|-------------------|
| Полиморфный маркер C(-3014)T гена <i>CRP</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| CC | 204 (45,3%) | 48 (46,2%) | 156 (45,1%) | НД | 1,22 [0,67-2,38] |
| CT | 205 (45,6%) | 48 (46,2%) | 157 (45,7%) | НД | 0,74 [0,40-1,35] |
| TT | 41 (9,1%) | 8 (7,6%) | 33 (9,5%) | НД | 1,45 [0,44-4,77] |
| Аллели: | | | | | |
| C | 613 (68,1%) | 144 (69,2%) | 469 (67,7%) | НД | 1,03 [0,67-1,68] |
| T | 287 (31,9%) | 64 (30,8%) | 223 (32,3%) | НД | 0,94 [0,59-1,49] |
| Полиморфный маркер A(-3872)G гена <i>CPR</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| AA | 91 (19,9%) | 26 (24,5%) | 65 (18,5%) | НД | 1,07 [0,51-2,26] |
| AG | 229 (50,0%) | 49 (46,2%) | 180 (51,1%) | НД | 1,24 [0,68-2,25] |
| GG | 138 (30,1%) | 31 (29,3%) | 107 (30,4%) | НД | 0,70 [0,35-1,41] |
| Аллели: | | | | | |
| A | 411 (44,9%) | 101 (47,6%) | 310 (44,0%) | НД | 1,13 [0,76-1,77] |
| G | 505 (55,1%) | 111 (52,4%) | 394 (56,0%) | НД | 0,85 [0,56-1,31] |
| Полиморфный маркер A(-5237)G гена <i>CPR</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| AA | 273 (60,7%) | 63 (60,6%) | 210 (60,7%) | НД | 1,22 [0,65-2,29] |
| AG | 155 (34,4%) | 36 (34,6%) | 119 (34,4%) | НД | 1,14 [0,59-2,20] |
| GG | 22 (4,9%) | 5 (4,8%) | 17 (4,9%) | НД | 0,65 [0,27-1,56] |
| Аллели: | | | | | |
| A | 701 (77,9%) | 162 (77,8%) | 539 (77,8%) | НД | 1,45 [0,86-2,47] |
| G | 199 (22,1%) | 46 (22,2%) | 153 (22,2%) | НД | 0,68 [0,40-1,16] |
| Полиморфный маркер G(-2667)C гена <i>CPR</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| GG | 383 (85,1%) | 86 (82,7%) | 297 (85,8%) | НД | 1,04 [0,46-2,36] |
| GC | 66 (14,7%) | 18 (17,3%) | 48 (13,9%) | НД | 0,88 [0,38-2,03] |
| CC | 1 (0,2%) | 0 (0%) | 1 (0,3%) | НД | 5,6 [0,10-297,23] |
| Аллели: | | | | | |
| G | 832 (92,4%) | 190 (91,3%) | 642 (92,7%) | НД | 0,97 [0,45-2,10] |
| C | 68 (7,6%) | 18 (8,7%) | 50 (7,3%) | НД | 1,02 [0,47-2,21] |
| Полиморфный маркер C(-174)G гена <i>IL6</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| CC | 82 (17,5%) | 21 (18,9%) | 61 (17,1%) | НД | 1,07 [0,45-2,52] |
| CG | 244 (52,1%) | 61 (55,0%) | 183 (51,3%) | НД | 0,81 [0,45-1,47] |
| GG | 142 (30,3%) | 29 (26,1%) | 113 (31,7%) | НД | 1,21 [0,64-2,30] |
| Аллели: | | | | | |
| C | 408 (43,6%) | 103 (46,4%) | 305 (42,7%) | НД | 0,93 [0,61-1,42] |
| G | 528 (56,4%) | 119 (53,6%) | 409 (57,3%) | НД | 1,06 [0,70-1,62] |
| Полиморфный маркер G(-1082)A гена <i>IL10</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| GG | 253 (53,4%) | 62 (55,4%) | 191 (52,8%) | НД | 0,74 [0,51-1,08] |
| GA | 181 (38,2%) | 39 (34,8%) | 142 (39,2%) | НД | 1,42 [0,96-2,07] |
| AA | 40 (8,4%) | 11 (9,8%) | 29 (8,0%) | НД | 1,44 [0,44-4,72] |
| Аллели: | | | | | |
| G | 687 (72,5%) | 163 (72,8%) | 524 (72,4%) | НД | 0,86 [0,64-1,16] |
| A | 261 (37,5%) | 61 (27,2%) | 200 (27,6%) | НД | 1,15 [0,86-1,54] |
| Полиморфный маркер C(252)T гена <i>LTA</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| CC | 39 (8,7%) | 11 (10,6%) | 28 (8,1%) | НД | 0,51 [0,18-1,46] |
| CT | 168 (37,3%) | 39 (37,5%) | 129 (37,3%) | НД | 1,45 [0,76-2,74] |
| TT | 243 (54,0%) | 54 (51,9%) | 189 (54,6%) | НД | 0,88 [0,48-1,63] |
| Аллели: | | | | | |
| C | 246 (29,3%) | 61 (29,3%) | 185 (26,7%) | НД | 0,93 [0,57-1,51] |
| T | 654 (70,7%) | 147 (70,7%) | 507 (73,3%) | НД | 1,07 [0,65-1,73] |
| Полиморфный маркер A(-308)G гена <i>TNFA</i> | | | | | |
| Генотипы: | | | | | |
| AA | 5 (1,1%) | 2 (1,9%) | 3 (0,9%) | НД | 5,59 [0,33-93,8] |
| AG | 166 (36,3%) | 35 (33,0%) | 131 (37,3%) | НД | 1,66 [0,90-3,04] |
| GG | 286 (62,6%) | 69 (65,1%) | 217 (61,8%) | НД | 0,82 [0,55-1,21] |
| Аллели: | | | | | |
| A | 176 (19,3%) | 39 (18,4%) | 137 (19,5%) | НД | 1,15 [0,82-1,52] |
| G | 738 (80,7%) | 173 (71,6%) | 565 (80,5%) | НД | 0,85 [0,61-1,21] |

Таблица 4

Эхокардиографические показатели у больных с различными генотипами полиморфного маркера G(-174)C гена *IL-6*

| Параметры ЭхоКГ | Генотипы GG и GC (n=386) | Генотип CC (n=82) | p |
|-------------------------|--------------------------|-------------------|--------|
| ТЗСЛЖ, см | 1,03±0,036 | 1,02±0,21 | нд |
| ТМЖП, см | 1,08±0,011 | 1,05±0,018 | нд |
| КДР, см | 5,24±0,36 | 5,02±0,72 | нд |
| Фракция выброса, % | 56,5±1,55% | 60,8±1,18% | 0,026 |
| E _{max} , м/с | 63,6±1,90 | 64,4±1,11 | нд |
| A _{max} , м/с | 69,6±2,41 | 64,9±1,36 | 0,007 |
| E/A | 1,18±0,111 | 1,01±0,032 | 0,0001 |
| ММЛЖ, г | 267,29±4,137 | 241,5±3,15 | 0,020 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 140,3±2,12 | 129,0±3,15 | 0,037 |

Сокращения: E_{max} — максимальная скорость раннего наполнения, A_{max} — максимальная скорость позднего наполнения, E/A — соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки.

Таблица 5

Клинические и генетические факторы, независимо влияющие на риск развития ГМЛЖ

| Фактор | OR (однофакторный анализ) | p | OR (многофакторный анализ) | p |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|-------|
| Возраст | 1,02 [1,01-1,05] | 0,002 | | нд |
| Максимальный уровень САД | 1,03 [1,01-1,05] | 0,004 | | нд |
| Максимальный уровень ДАД | 1,04 [1,02-1,07] | 0,027 | 1,08 [1,01-1,15] | 0,025 |
| Курение | 0,68 [0,49-0,87] | 0,04 | | нд |
| Уровень цистатина С | 1,04 [1,01-1,08] | 0,034 | | нд |
| Носительство аллеля G полиморфного маркера G(-174)C гена <i>IL-6</i> | 1,32 [1,04-2,11] | 0,024 | 3,79 [1,02-14,35] | 0,050 |

Обсуждение

Наибольшее число данных, касающихся участия факторов воспаления в развитии ГМЛЖ получено в отношении СРБ. Есть данные об ассоциации уровня СРБ с уровнем АД и развитием ГМЛЖ [1]. Биохимической основой для взаимосвязи между развитием ГМЛЖ и уровнем СРБ является то, что, стимулируя синтез адгезивных молекул и матриксных металлопротеиназ, СРБ активирует тучные клетки, которые могут синтезировать факторы роста и потенцировать развитие фиброза миокарда. Ген *CRP* картирован в хромосомном регионе 1q21-q23, он экспрессируется в ответ на повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа. Нами ранее было показано, что сочетание редких аллелей полиморфных маркеров G(3014)A, C(3872)T и A(5237)G гена *CRP* ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов у больных с ИБС [5]. Имеется лишь одно наблюдение, где на здоровых спортсменах была показана ассоциация генотипа TT полиморфного маркера C(1444)T гена *CRP* с развитием спортивной ГМЛЖ. Этот же аллель ассоциировался с более высоким уровнем *CRP* [6]. У больных ГБ нам не удалось показать ассоциацию развития ГМЛЖ ни с одним из изученных полиморфных маркеров гена *CRP*, в то же время маркер C(1444)T нами не исследован. Вероятно, повышение СРБ при ГМЛЖ ассоциируется с изменениями других факто-

ров воспаления, одновременно увеличивающих массу миокарда.

ИЛ-6 относится к числу наиболее активных цитокинов и опосредует основные реакции иммунного ответа, продуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия. Он стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пирогенной реакции и стимулирует синтез белков острой фазы. ИЛ-6 является мощным индуктором факторов роста. Ген *IL6* картирован в хромосоме 7p21. Более всего изучен полиморфный маркер G(-174)C, который располагается в 5' регионе гена. Частота аллеля C в большинстве популяции составляет около 40% и его носительство ассоциируется с более низким уровнем экспрессии ИЛ-6 [7]. Выявлена ассоциация между экспрессией ИЛ-6 и активностью ангиотензина II. Значимое увеличение экспрессии ИЛ-6 в почках зарегистрировано при хронической болезни почек и ГБ. В эксперименте на обезьянах показано, что носители делеции гена *IL6* имеют более низкий уровень ангиотензина и артериального давления, а также менее выраженный нефроангиосклероз. Функционально ИЛ-6 может быть связующим звеном между ангиотензином и процессами, принимающими участие в развитии фиброза [8]. При этом в единственной клинической работе было показано, что генотип 174 CC достоверно реже встречался у больных ГБ, пере-

несших ишемический инсульт в белой популяции Ирландии, а носительство аллеля G было ассоциировано с развитием этого осложнения [9].

В нашем исследовании генотип GG оказался ассоциирован с увеличением ММЛЖ, развитием систолической и диастолической дисфункции миокарда. Это коррелирует с данными о повышенной экспрессии ИЛ-6 у носителей этого аллеля. Взаимодействуя с ангиотензином и вызывая экспрессию факторов роста, повышение уровня ИЛ-6 может приводить к развитию ГМЛЖ и сосудистых осложнений.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) — противовоспалительный цитокин и участвует в основном в процессах дифференцировки и регуляции Т-клеточного иммунитета. Показано также, что у больных с метаболическим синдромом уровень ИЛ-10 снижен, что ассоциировано с повышением АД [10]. По-видимому, ассоциация уровня ИЛ-10 и регуляции сосудистого тонуса может быть связана с тем, что ИЛ-10 способствует экспрессии NO-синтетазы.

Ген *IL10* картирован между регионами 1q31 и 1q32. Известно, что генетический полиморфизм определяет до 70% вариаций его уровня. Данных об ассоциации его полиморфизма с развитием сердечно-сосудистых заболеваний немного. Была показана ассоциация аллеля A полиморфного маркера G(-1082)A с риском инсульта у больных индийской популяции [11]. Нам не удалось выявить ассоциацию полиморфизма гена *IL10* с развитием ГМЛЖ в нашем исследовании.

Фактор некроза опухоли альфа также является провоспалительным цитокином, который синтезируется преимущественно макрофагами. Известно, что этот фактор ассоциирован не только с формированием иммунного ответа, но и с развитием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, нарушений коагуляции.

Лимфотоксин альфа — растворимый протеин, секретирующийся активированными лимфоцитами и участвующий в регуляции иммунного ответа. Он способен связываться с рецепторами фактора некроза опухоли 1 и 2 типа. Этот протеин на 35-50% гомологичен фактору некроза опухоли альфа. Лимфотоксин альфа участвует в процессах противоопухолевой защиты. Он также является одним из важных регуляторов липидного обмена, и повышение его экспрессии вызывает развитие гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Ген *LTA* картирован в 6 хромосоме, его полиморфизм ассоциирован с ранним развитием инфаркта миокарда [12] и инсультом [13]. Нам не удалось найти ассоциацию полиморфизма гена *LTA* с развитием ГМЛЖ.

Ген *TNFA* картирован в хромосомном регионе 6p23-q12. Носительство редкого аллеля A полиморфного маркера G(-308)A гена *TNFA* ассоциировано с более частым развитием неблагоприятных исходов у перенесших обострение ИБС [14], с уровнем систолического артериального давления [15]. Продemonстрировать ассоциацию полиморфизма этого гена с ГМЛЖ нам не удалось.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу возможной вовлеченности системы провоспалительных цитокинов в регуляцию развития ГМЛЖ, с одной стороны, и говорят о возможности наследования предрасположенности к гипертрофии миокарда, с другой стороны. Предположительным механизмом этой связи можно считать разную степень активации ренин-ангиотензиновой системы, зависящей от интерлейкина 6. Дальнейшие специально спланированные исследования могут не только подтвердить или опровергнуть данное предположение, но и дать потенциальную цель для поиска фармакологических вмешательств.

Литература

- Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al.: Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation. *Hypertension* 2007, 49(6): 1385-91.
- Bo S, Mandrile C, Milanesio N, et al.: Is left ventricular hypertrophy a low-level inflammatory state? A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012, 22(8): 668-76.
- Moubarak M, Jabbour H, Smayra V, et al.: Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy. *Physiol Res*. 2012; 61(1): 13-24.
- Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977, 55(4): 613-8.
- Blagodatskih KA, Nikitin AG, Pushkov AA, et al.: Polymorphic markers G2667C, G3014A, C3872T, A5237G *CRP* gene and genetic susceptibility to the adverse flow of coronary artery disease in patients undergoing coronary artery disease exacerbation. *Medicinskaja genetika* 2011, 10(4 (106)): 3-9. Russian (Благодатских К.А., Никитин А.Г., Пушков А.А., и др.: Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена *CRP* и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. Медицинская генетика 2011, 10(4 (106)): 3-9).
- Mann JJ, Payne JR, Shah T, et al.: C-reactive protein gene variant and the human left ventricular growth response to exercise: data from The LARGE Heart Study. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2010, 55(1): 26-9.
- Sen A, Paine SK, Chowdhury IH, et al.: Impact of interleukin-6 promoter polymorphism and serum interleukin-6 level on the acute inflammation and neovascularization stages of patients with Eales' disease. *Mol Vis*. 2011; 17: 2552-63.
- Zhang W, Wang W, Yu H, et al.: Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension* 2012, 59(1): 136-44.
- Balding J, Livingstone WJ, Pittcock SJ, et al.: The *IL-6* G-174C polymorphism may be associated with ischaemic stroke in patients without a history of hypertension. *Irish journal of medical science* 2004, 173(4): 200-3.
- Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al.: Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Feb;75(2): 235-40.
- Munshi A, Rajeshwar K, Kaul S, et al.: Interleukin-10-1082 promoter polymorphism and ischemic stroke risk in a South Indian population. *Cytokine* 2010, 52(3): 221-4.
- Koch W, Hoppmann P, Michou E, et al.: Association of variants in the BAT1-NFKBIL1-LTA genomic region with protection against myocardial infarction in Europeans. *Hum Mol Genet*. 2007 Aug 1; 16(15): 1821-7.
- Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al.: A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009, 40(3): 683-95.
- Zateyshchikov DA, Blagodatskih KA, Pushkov AA, et al.: Association of *TNF* and *LTA* genes with complications of atherosclerosis in patients undergoing coronary artery disease exacerbation. *Klinicheskaja praktika* 2013 (1): 4-11. Russian (Затейщиков ДА, Благодатских К.А., Пушков А.А. и др. Ассоциация генов *TNF* и *LTA* с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. Клиническая практика 2013 (1): 4-11).
- Sookoian SC, Gonzalez C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obesity research* 2005, 13(12): 2122-31.