

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

Минушкина Л. О.<sup>1</sup>, Чумакова О. С.<sup>1</sup>, Селезнева Н. Д.<sup>1,2</sup>, Евдокимова М. А.<sup>1</sup>, Осмоловская В. С.<sup>1</sup>, Благодатских К. А.<sup>3</sup>, Носиков В. В.<sup>3</sup>, Затеищиков Д. А.<sup>1,2,3</sup>

**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 С(-3014)Т, А(-3872)Г, G(-2667)С, А(-5237)G гена *CRP*, G(-1082) А гена *IL10*, С(252)Т гена *LTA* и А(-308)G гена *TNFA*. Носители аллеля G полиморфного маркера С(-174)G гена *IL6* имели достоверно большую ММЛЖ, по сравнению с носителями генотипа СС (267,29±4,137 г и 241,5±3,15 г, соответственно,  $p=0,020$ ), ИММЛЖ (140,3±2,12 г/м<sup>2</sup> и 129,0±3,15 г/м<sup>2</sup>,  $p=0,037$ ), 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 С(-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.

<sup>1</sup>ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москва; <sup>3</sup>ФГБУ 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, Затеищиков 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, Е/А — 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.<sup>1</sup>, Chumakova O. S.<sup>1</sup>, Selezneva N. D.<sup>1,2</sup>, Evdokimova M. A.<sup>1</sup>, Osmolovskata V. S.<sup>1</sup>, Blagodatskikh K. A.<sup>3</sup>, Nosikov V. V.<sup>3</sup>, Zateyshchikov D. A.<sup>1,2,3</sup>

**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 С(-3014)Т, А(-3872)Г, G(-2667)С, А(-5237)G гена *CRP*, G(-1082) А гена *IL10*, С(252)Т гена *LTA* и А(-308)G гена *TNFA*. Allele G carriers of polymorphic marker С(-174)G гена *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/m<sup>2</sup> and 129,0±3,15 g/m<sup>2</sup>,  $p=0,037$ ), peak velocity А (69,6±2,41 м/с и 64,9±1,36 м/с,  $p=0,007$ ) and relation Е/А (1,18±0,111 и 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 С(-174)G гена *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.

<sup>1</sup>FSBI Scientific-Teaching Medical Centre of the President of RF, Moscow; <sup>2</sup>SBHI City Clinical Hospital №51 of HD of Moscow; <sup>3</sup>FSBI 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±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]:  $1,04 \times \{ (ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3 \} - 13,6$ .

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Корнелльский критерий: верхней границей нормы считали 115 г/м<sup>2</sup> — для мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> — 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<sub>max</sub>), максимальную скорость позднего наполнения ЛЖ (A<sub>max</sub>), 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±0,53         | 57,7±1,12                | 61,7±0,59              | 0,001 |
| Сахарный диабет 2 типа, n (%)           | 49                 | 7(6,3)                   | 42(11,8)               | нд    |
| Длительность ГБ (годы)                  | 13,2±0,69          | 13,1 ±1,29               | 13,3±1,09              | нд    |
| ИМТ, кг/м                               | 28,2±0,20          | 28,01±0,44               | 28,23±0,22             | нд    |
| Максимальное САД, мм рт.ст.             | 194,0±1,53         | 186,0±3,27               | 196,5±1,71             | 0,004 |
| Максимальное ДАД, мм рт.ст.             | 108,2±0,79         | 105,0±1,84               | 109,2±0,86             | 0,027 |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл\мин | 76,5±1,43          | 80,5±2,63                | 75,1±1,69              | нд    |
| Цистатин С                              | 1281±57,6          | 1114±80,04               | 1338±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<br>CRP-3872-R — TCTTCTTGCTGCTGGATTTC  |
| G(-5237)A гена <i>CRP</i>   | BstBAI      | CRP-5237 — FGGCTAAATGCTTAAATCTAAACATC<br>CRP-5237-R — TCCATCCATCCTCACATTGAG  |
| C(-2667)G гена <i>CRP</i>   | Bbv12I      | CRP-2667-F — CAAGATAGATGGTGTAAATC<br>CRP-2667-R — GGTCTAAGGATATAGGATAC   |
| G(-174)C гена <i>IL-6</i>   | BssT11      | IL6-174-F 5' — AAG GAA GAG TGG TTC TGC TTC TTA GCG-3'<br>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'<br>IL10-1082-R 5' — CCC AAC TGG CTC CCC TTA CCT TCT A-3' |
| C(-252)T гена <i>LTA-C</i>  | BstFI       | LTA-252-F — AGACAGGAAGGGAACAGAGAGGGA<br>LTA-252-R — GCCTGGGCCTTGGTGGGTTT   |
| A(-308)G гена <i>TNFA</i>   | BstDEI      | TNF-308-F2 — GCAATAGGTTTTGAGGGGCCTG<br>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  $\chi^2$  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/м<sup>2</sup> и  $129,0 \pm 3,15$  г/м<sup>2</sup>,  $p = 0,037$ ). 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                |
|--|--------------------|------------------|-------------------|----|-------------------|
| <b>Полиморфный маркер C(-3014)T гена <i>CRP</i></b>  |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер A(-3872)G гена <i>CRP</i></b>  |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер A(-5237)G гена <i>CRP</i></b>  |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер G(-2667)C гена <i>CRP</i></b>  |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер C(-174)G гена <i>IL6</i></b>   |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер G(-1082)A гена <i>IL10</i></b> |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер C(252)T гена <i>LTA</i></b>    |                    |                  |                   |    |                   |
| 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]  |
| <b>Полиморфный маркер A(-308)G гена <i>TNFA</i></b>  |                    |                  |                   |    |                   |
| 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 <sub>max</sub> , м/с  | 63,6±1,90                | 64,4±1,11         | нд     |
| A <sub>max</sub> , 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 <sup>2</sup> | 140,3±2,12               | 129,0±3,15        | 0,037  |

**Сокращения:** E<sub>max</sub> — максимальная скорость раннего наполнения, A<sub>max</sub> — 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.

*IL-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. *IL-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 *IL-6* [7]. Выявлена ассоциация между экспрессией *IL-6* и активностью ангиотензина II. Значимое увеличение экспрессии *IL-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 *IL-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 А 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 бр23-q12. Носительство редкого аллеля А 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]. Продемонстрировать 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, Khara 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, Jabbar 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, Pittock 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.