

doi : 10.52485/19986173_2022_3_9

УДК 616– 092 : 616.1

Большакова О.В., Пушкарёв Б.С., Покоева З.А., Витковский Ю.А.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА КАЛЬЦИЕВЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ RYR2, CACNA1H, CACNA1C В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования: Изучить взаимосвязи полиморфизма генов кальциевых ионных каналов RYR2, CACNA1H, CACNA1C с гипертрофией миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Исследование проведено в группе больных эссенциальной артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда, подтвержденной эхокардиографически (n=84), и больных эссенциальной гипертензией без гипертрофии миокарда (n=80). Определение SNP генов кальциевых каналов RYR2 (rs2490389), CACNA1H (rs11865472), CACNA1C (rs1006737) проводили методом ПЦР в реальном времени. Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди-Вайнберга, χ^2 -тест, а также оценен показатель отношения шансов (OR).

Результаты. Установлено, что у больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией миокарда частота минорной аллели и генотипа TT SNP G237115840T (rs2490389) гена RYR2 выше, чем у пациентов с эссенциальной гипертензией без эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда. Шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели T (OR=2,10[95% CI: 1,34 – 3,27], $p<0,001$) и генотипа TT (OR=2,85 [95% CI: 1,44 – 5,61], $p<0,01$) SNP G237115840T (rs2490389) гена RYR2. Аллель G и генотип GG полиморфизма G2236129A гена CACNA1H (rs11865472) встречалась чаще в группе больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией миокарда. Шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели G (OR=2,06[95% CI: 1,33 – 3,20], $p<0,001$) и генотипа GG (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02], $p<0,01$) SNP G1134967A (rs11865472) гена CACNA1H молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов. При этом частота минорной аллели SNP G2236129A (rs1006737) гена CACNA1C кальциевых ионных каналов в обеих группах не отличалась между собой.

Заключение. Носительство аллели T и генотипа TT SNP G237115840T (rs2490389) гена RYR2, аллели G и генотипа GG SNP G1134967A (rs11865472) гена CACNA1H является факторами риска развития гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, SNP, кальциевые ионные каналы, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда.

Bolshakova O.V., Pushkarev B.S., Pokoeva Z.A., Vitkovsky Yu.A.

CORRELATION OF GENETIC POLYMORPHISM OF CALCIUM ION CHANNELS RYR2, CACNA1H, CACNA1C WITH THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Chita State Medical Academy, 39a Gorky Street, Chita, 672000

Aim. The correlation of genetic polymorphism of calcium-ion channels RYR2, CACNA1H, CACNA1C with the development of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension was studied.

Methods. The study was performed in 84 patients with essential arterial hypertension with myocardial hypertrophy confirmed by echocardiography, and 80 patients with essential hypertension without myocardial hypertrophy. The detection of the SNP of calcium channel RYR2 (rs2490389), CACNA1H (rs11865472), CACNA1C (rs1006737), CACNA1 (rs11079919) genes was carried out by PCR by real-time PCR. Genotype frequencies were verified to concordance of Hardy-Weinberg equilibrium. The χ^2 -test were done, and the odds ratio (OR) are estimated.

Results. It was established that the frequency of the minor allele and the TT genotype of SNP G237115840T (rs2490389) of the RYR2 gene in patients with essential hypertension with myocardial hypertrophy is higher than in patients with essential hypertension without hypertrophy. The risk of the left ventricular myocardial

hypertrophy development in patients with essential hypertension was higher in carriers of the T allele (OR=2,10[95% CI: 1,34 – 3,27], $p<0,001$) and the TT genotype (OR=2,85 [95% CI: 1,44 – 5,61], $p<0,01$) SNP G237115840T (rs2490389) SNP G237115840T (rs2490389) of the RYR2 gene.

The G allele and the GG genotype of the G2236129A polymorphism of the CACNA1H gene (rs11865472) were more common in the group of patients with essential hypertension and the left ventricular myocardial hypertrophy. The risk of developing myocardial hypertrophy in patients with essential arterial hypertension was higher in carriers of the G allele (OR=2,06[95% CI: 1,33 – 3,20], $p<0,001$) and the GG genotype (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02], $p<0,01$) SNP G1134967A (rs11865472) of the CACNA1H gene of the potentially-gated calcium channel molecule. At the same time, the frequency of the minor allele SNP G2236129A (rs1006737) of the CACNA1C gene is not differ from each other.

Conclusions. *Carrying the T allele and the TT genotype SNP G237115840T (rs2490389) of the RYR2 gene, the G allele and the GG genotype SNP G1134967A (rs11865472) of the CACNA1H gene are risks for development of the left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential arterial hypertension.*

Key words: *genetic polymorphism, SNP, calcium channels, hypertension, myocardial hypertrophy.*

В настоящее время широко изучаются молекулярно-генетические основы многих заболеваний, выявление предикторов которых позволяет по-новому рассмотреть их патогенез. Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенная патология среди сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что в регуляции тонуса артериальной стенки и артериального давления ключевую роль играют кальциевые каналы [1].

Кальциевые каналы являются неоднородной группой сложных белковых образований, имеющих селективность для ионов Ca^{2+} . Каналы различных групп значительно отличаются друг от друга по локализации, строению и физиологическим функциям [2, 3]. Как правило, все Ca^{2+} -каналы состоят из нескольких белковых субъединиц со своими специфическими функциями. Субъединицы каналов имеют генетическую детерминированность. Различные комбинации субъединиц формируют каналы с многообразными механизмами открытия, активации и инактивации, а также такими свойствами, как скорость и период открытия. Это обуславливает особенности физиологических функций. Изменения в генах, кодирующих структуру белковых субъединиц, могут вызывать значимые отличия в физиологии одного и того же типа каналов, что в результате может привести к патологическому состоянию.

Исследования последних лет выявили взаимосвязь SNP генов кальциевых каналов RYR3 (гена, кодирующего белок рианодиновых рецепторов 3-го типа), CACNA1G (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{G}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов), CACNA1C (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{C}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов), CACNA1A (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{A}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа) с развитием эссенциальной гипертензии (ЭГ) [4, 5, 6, 7].

Прогноз пациентов с АГ определяется не только степенью повышения артериального давления (АД), но и, в значительной мере, поражением органов-мишеней, в частности наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В настоящее время практически отсутствуют исследования, описывающих взаимосвязь полиморфизма генов кальциевых каналов с развитием ГЛЖ. В литературе описан случай корреляции между полиморфизмом гена RYR2 (p.R169L) и структурными сердечными аномалиями, в особенности ГЛЖ, у 8-летнего ребенка [8].

В нашем исследовании впервые проведена сравнительная оценка частот генотипов и аллелей полиморфизма кальциевых каналов RYR2 (гена, кодирующего белок рианодиновых рецепторов 2-го типа), CACNA1H (гена, кодирующего белок $\alpha 1\text{H}$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа), CACNA1C у больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией и без гипертрофии миокарда.

Известно, что отдельные SNP кальциевых каналов отличаются различной пропускной способностью для транспортируемых ионов кальция [5]. Это сказывается на тонусе резистивных сосудов, повышение которого усиливает гомеометрическую регуляцию сердца. Увеличение конечного систолического объема крови в желудочках приводит к рабочей гипертрофии миокарда. В основе этого явления лежит возрастание выхода кальция из

эндоплазматического ретикулума через рианодиновые каналы. Отдельные полиморфные варианты субъединиц каналов обуславливают различную величину потока ионов кальция. Хроническая повышенная концентрация кальция способствует биосинтезу белков, участвующих в формировании посттрансляционных конформационных изменений сократительных микрофиламентов. Таким образом, мы выдвинули гипотезу о взаимосвязи SNP генов кальциевых каналов с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АГ.

Молекулярно-генетические исследования молекул кальциевых ионных каналов помогут расширить представления о возможности прогнозирования течения заболевания. В перспективе это могло бы стать основой для разработки комплекса мероприятий по профилактике и лечению артериальной гипертензии в условиях развивающейся персонализированной медицины.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи полиморфизма генов кальциевых ионных каналов *RYR2*, *CACNA1H*, *CACNA1C* с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования. Все исследования проведены с информированного согласия испытуемых. При выполнении работ с обследуемыми людьми соблюдались этические принципы в соответствии с Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации [9] и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утверждённым Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЧГМА (государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия») от 13.01.2015 г., протокол № 5.

В настоящее исследование включено 164 пациента с эссенциальной гипертензией (ЭГ) I – III стадии, 1-3 степени, риск 1-4 (по МКБ-10 – I10). Верификацию диагноза проводили на основании клинико-anamnestических данных, соответственно версии совместных рекомендаций по ведению АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ, учитывающих уровень артериального давления; определение стадии АГ; установление общего сердечно-сосудистого риска по SCORE [10]. При общей численности сравниваемых объектов – 164, степени свободы равной 1 и при ожидаемом среднем эффекте в различиях групп, расчетная величина мощности статистического критерия составляет 0,97, что превышает минимально допустимый уровень в 0,8. Это позволяет произвести перенос полученных результатов на генеральную совокупность – население Забайкальского края (930017 человек, согласно данным Федеральной службы государственной статистики).

Наблюдаемые больные были разделены на 2 группы. В первую группу были включены 84 пациента с ЭГ, у которых диагностирована гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ): 67 мужчин и 17 женщин) с учетом эхокардиографических критериев. Вторую группу составили 80 больных с ЭГ (65 мужчин и 15 женщин) без ГЛЖ, её отсутствие подтверждено эхокардиографически. Группы соответствовали друг другу по возрасту, полу, массе тела, росту, ППТ (площади поверхности тела), ИМТ (индексу массы тела), длительности ЭГ, возрасту дебюта ЭГ, низкой приверженности к антигипертензивной терапии и отличались наличием гипертрофии миокарда по трём эхокардиографическим критериям, величиной АД (Таблица 1) [11].

Таблица 1

Возраст и антропометрические показатели в группах, терапия, стаж и дебют ГБ
(Медиана [25%; 75%])

Показатель	ЭГ с ГЛЖ (n=84)	ЭГ без ГЛЖ (n=80)	Значимость
Пол	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p>0,05
Возраст	45 [39; 51]	44 [37; 50]	p>0,05
Вес	84,0 [74,5; 96,5]	80,0 [72,0; 92,0]	p>0,05
Рост	175,0 [169,0; 178,0]	173,0 [168,0; 178,0]	p>0,05
ИМТ	28,9 [24,7; 31,7]	26,7 [24,1; 30,0]	p>0,05

ППТ	2,0 [1,9; 2,2]	1,98 [1,88; 2,14]	p>0,05
Пол	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p>0,05
Терапия	0 [0; 0]	0 [0; 0]	p>0,05
Стаж ГБ	4,0 [1; 8]	2 [0; 7]	p>0,05
Дебют ГБ	40 [33; 47]	39 [30; 44]	p>0,05

Все участники исследования являлись представителями европеоидной расы, проживающими на территории Забайкальского края (Россия).

Критериями исключения из обеих групп явились: вторичная гипертензия (в том числе: реноваскулярная гипертензия; гипертензия вторичная по отношению к другим поражениям почек; гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям; другая вторичная гипертензия; вторичная гипертензия неуточнённая); хронические инфекционные заболевания; беременность; наличие сахарного диабета; онкологические заболевания.

Трансторакальная эхокардиография с доплерографией проводилась с помощью ультразвуковой системы ARTIDA (компания «Toshiba Medical Systems», Япония) по стандартной методике с определением комплекса общепринятых показателей в положении исследуемого лёжа на левом боку. Для оценки наличия и степени гипертрофии миокарда левого желудочка использовался показатель индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитанного по формуле, предложенной G. de Simone и соавт. [12]. За эхокардиографические критерии ГЛЖ приняты данные Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г.: ИММЛЖ >115 (для мужчин) и >95 (для женщин) [11].

Полимеразная цепная реакция. Анализ подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови больных ЭГ с ГЛЖ и без таковой. Определение генетического полиморфизма осуществляли при помощи наборов реагентов: *CACNA1C* G2236129A (rs1006737), *CACNA1H* G1134967A (rs11865472), *RYR2* G237115840T (rs2490389) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с инструкцией производителя реактивов («Синтол», Москва).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США) с определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. Частоты генотипов в группах больных, а также соответствие наблюдаемых распределений генотипов закону Харди-Вайнберга оценивали с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциаций полиморфных маркеров с заболеванием рассчитывали относительный риск OR.

Результаты исследования и обсуждение.

Распределение частот *RYR2* G237115840T (rs2490389). Для полиморфизма *RYR2* G237115840T (rs2490389), кодирующего белок рианодиновых рецепторов 2-го типа, получены все искомые генотипы и аллели у пациентов обеих групп. Распределение частот аллелей полиморфизма *RYR2* G237115840T (rs2490389) у пациентов с ЭГ и +HPTR (ГЛЖ) оказалось следующим: *G* – 0,345, *T* – 0,655, при этом в группе больных ЭГ и -HPTR (без ГЛЖ): *G* – 0,525, *T* – 0,475 ($\chi^2=10,79$; $p<0,001$) (таблица 1). Встречаемость генотипов *RYR2* G237115840T (rs2490389) у пациентов с ГЛЖ составила: *GG* – 0,143, *GT* – 0,405, *TT* – 0,452, в группе без гипертрофии: *GG* – 0,275, *GT* – 0,500, *TT* – 0,225 ($\chi^2=10,48$; $p<0,01$) (таблица 1). Частотное соотношение генотипов как у пациентов с гипертрофией ($\chi^2=0,46$), так и в группе без гипертрофии ($\chi^2=0,00$) соответствует HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium) ($p>0,05$) (таблица 2).

Установлено, что аллель *G* полиморфизма G237115840T гена *RYR2* у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и ГЛЖ встречалась в 1,52 раза реже, чем в группе пациентов с АГ без гипертрофии миокарда, и её частота составила 0,345 против *G* – 0,525 соответственно ($\chi^2=10,79$; $p<0,001$). У больных ЭГ и ГЛЖ аллель *T* выявлялась чаще в 1,38 раза (с частотой 0,655 $\chi^2=10,79$; $p<0,001$) по сравнению с больными без гипертрофии (0,475; $p<0,001$).

Выявлено, что генотип *GG* в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречался в 1,92 раза реже, чем у больных ЭГ без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,143 и 0,275 соответственно ($\chi^2=10,48$; $p<0,01$). Генотип *TT* в группе пациентов с АГ и ГЛЖ встречался в 2 раза чаще, чем у пациентов с артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,452 и 0,225 соответственно ($\chi^2=10,48$; $p<0,01$).

Исходя из полученных данных, шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели *T* (OR=2,10 [95% CI: 1,34 – 3,27], $p<0,001$) и генотипа *TT* (OR=2,85 [95% CI: 1,44 – 5,61], $p<0,01$) SNP G237115840T (rs2490389) гена *RYR2* молекулы рианодиновых каналов 2-го типа (таблица 3).

Таблица 2

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма *RYR2* G237115840T (rs2490389) у больных эссенциальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели, генотипы	ЭГ с ГЛЖ (n=84)	ЭГ без ГЛЖ (n=80)	χ^2 10,79 df=1	p<0,001	OR	
	n = 84	n = 80			знач.,	95% CI
Аллель <i>G</i>	0,345	0,525	χ^2 10,48 df=2	p<0,01	0,48	0,31 – 0,74
Аллель <i>T</i>	0,655	0,475			2,10	1,34 – 3,27
Генотип <i>GG</i>	0,143	0,275			0,44	0,20 – 0,96
Генотип <i>GT</i>	0,405	0,500			0,68	0,37 – 1,26
Генотип <i>TT</i>	0,452	0,225			2,85	1,44 – 5,61

Таблица 3

Соответствие частот генотипов *RYR2* G237115840T (rs2490389) у больных эссенциальной гипертензией равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2)

Генотипы	ЭГ без ГЛЖ	HWE	χ^2 0,00 df=1	p 1	ЭГ с ГЛЖ	HWE	χ^2 0,46 df=1	p 0,5
	n = 80				n = 84			
Генотип <i>GG</i>	0,275	0,276	χ^2 0,00 df=1	p 1	0,143	0,119	χ^2 0,46 df=1	p 0,5
Генотип <i>GT</i>	0,500	0,499			0,405	0,452		
Генотип <i>TT</i>	0,225	0,226			0,452	0,429		

Распределение частот *CACNA1H* G1134967A (rs11865472). Для полиморфизма G1134967A (rs11865472) гена *CACNA1H*, кодирующего белок $\alpha 1H$ -субъединицы потенциал-управляемых кальциевых каналов Т-типа, получены все искомые генотипы и аллели у пациентов обеих групп. Установлено, что аллель *G* SNP G2236129A (rs11865472) гена *CACNA1H* у пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречалась в 1,47 раза чаще, чем в группе ЭГ без гипертрофии, и её частота составила 0,560 против *G* – 0,381 соответственно ($\chi^2=10,45$; $p<0,001$; CI=2,06). У больных артериальной гипертензией и ГЛЖ аллель *A* выявлялась реже в 1,4 раза, чем среди пациентов с ЭГ и без гипертрофии, и её частота составила 0,440 против 0,619 соответственно ($\chi^2=10,45$; $p<0,001$, CI=0,49) (таблица 3).

Выявлено, что генотип *GG* в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ встречался в 2,2 раза чаще, чем у больных АГ без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,357 и 0,163 соответственно ($\chi^2=9,41$; $p<0,01$). Генотип *AA* в группе пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ встречался в 1,68 раза реже, чем у пациентов с артериальной гипертензией без гипертрофии миокарда, и его частота составила 0,238 и 0,400 соответственно ($\chi^2=9,41$; $p<0,01$) (таблица 3).

Частотное соотношение генотипов в группе больных ЭГ с гипертрофией ($\chi^2=1,38$) и в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии ($\chi^2=0,17$) соответствует HWE ($p>0,05$) (таблица 4).

Исходя из полученных данных, шанс развития гипертрофии миокарда при эссенциальной артериальной гипертензии оказался выше у носителей аллели *G* (OR=2,06 [95% CI: 1,33 – 3,20], $p<0,001$) и генотипа *GG* (OR=2,86 [95% CI: 1,36 – 6,02],

$p < 0,01$) SNP G1134967A (rs11865472) гена CACNA1H молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов (таблица 5).

Таблица 4

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма CACNA1H G1134967A (rs11865472) у больных эссенциальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели, генотипы	ЭГ с ГЛЖ	ЭГ без ГЛЖ	χ^2 10,45 df=1	$p < 0,001$	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Аллель G	0,560	0,381	χ^2 9,41 df=2	$p < 0,01$	2,06	1,33 – 3,20
Аллель A	0,440	0,619			0,49	0,31 – 0,75
Генотип GG	0,357	0,163			2,86	1,36 – 6,02
Генотип GA	0,405	0,438			0,87	0,47 – 1,63
Генотип AA	0,238	0,400			0,47	0,24 – 0,92

Таблица 5

Соответствие частот генотипов CACNA1H G1134967A (rs11865472) у больных эссенциальной гипертензией равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2)

Генотипы	ЭГ без ГЛЖ	HWE	χ^2 0,17 df=1	p 0,68	ЭГ с ГЛЖ	HWE	χ^2 1,38 df=1	p 0,24
	n = 80				n = 84			
Генотип GG	0,163	0,145			0,357	0,313		
Генотип GA	0,438	0,472			0,405	0,493		
Генотип AA	0,400	0,383			0,238	0,194		

Распределение частот CACNA1C G2236129A (rs1006737). Не выявлено различий частот аллелей и генотипов полиморфизма CACNA1C G2236129A (rs1006737) у пациентов с АГ с гипертрофией и без гипертрофии миокарда левого желудочка ($p > 0,05$). Распределение частот аллелей полиморфизма CACNA1C G2236129A (rs1006737) в группе пациентов с ЭГ и ГЛЖ оказалось следующим: G – 0,595, A – 0,405, у пациентов с ЭГ без гипертрофии: G – 0,600, A – 0,400 ($\chi^2 = 0,01$; $p > 0,1$) (таблица 5). Встречаемость генотипов CACNA1C G2236129A (rs1006737) у пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ составила: GG – 0,321, GA – 0,548, AA – 0,131, в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии миокарда левого желудочка: GG – 0,375, GA – 0,450, AA – 0,175 ($\chi^2 = 1,64$; $p > 0,1$) (таблица 6). Частотное соотношение генотипов в группе пациентов с ЭГ без гипертрофии ($\chi^2 = 0,11$, $p = 0,74$) и в группе больных ЭГ и ГЛЖ ($\chi^2 = 0,94$, $p = 0,33$) подчиняется HWE (таблица 7).

Таблица 6

Встречаемость аллелей и генотипов полиморфизма CACNA1C G2236129A (rs1006737) у больных эссенциальной гипертензией (тест χ^2)

Аллели, генотипы	ЭГ с ГЛЖ	ЭГ без ГЛЖ	χ^2 0,01 df=1	$p > 0,1$	OR	
	n = 84	n = 80			знач,	95% CI
Аллель G	0,595	0,600	χ^2 1,64 df=2	$p > 0,1$	0,98	0,63 – 1,52
Аллель A	0,405	0,400			1,02	0,66 – 1,59
Генотип GG	0,321	0,375			0,79	0,41 – 1,50
Генотип GA	0,548	0,450			1,48	0,80 – 2,74
Генотип AA	0,131	0,175			0,71	0,30 – 1,67

Таблица 7

Соответствие частот генотипов *CACNA1C* G2236129A (rs1006737) у больных эссенциальной гипертензией равновесию Харди-Вайнберга (тест χ^2)

Генотипы	ЭГ без ГЛЖ	HWE	χ^2 0,11 df=1	P 0,74	ЭГ с ГЛЖ	HWE	χ^2 0,94 df=1	P 0,33
	n = 80				n = 84			
Генотип <i>GG</i>	0,375	0,360			0,321	0,354		
Генотип <i>GA</i>	0,450	0,480			0,548	0,482		
Генотип <i>AA</i>	0,175	0,160			0,131	0,164		

Таким образом, полученные новые данные отражают взаимосвязь генетических полиморфизмов *G237115840T* (rs2490389) гена *RYR2* и *G1134967A* (rs11865472) гена *CACNA1H* и гипертрофии миокарда левого желудочка у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Выводы

1. У больных эссенциальной гипертензией с гипертрофией миокарда чаще встречается аллель *T* и генотип *TT* гена *RYR2* *G237115840T* (rs2490389) молекулы рианодиновых каналов 2-го типа, что предрасполагает к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией.
2. Носительство аллели *G* и генотипа *GG* SNP *G1134967A* (rs11865472) гена *CACNA1H*, молекулы потенциал-управляемых кальциевых каналов является факторами риска в отношении развития гипертрофии миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией.

Вклад авторов

Большакова О.В. – 45 % (сбор коллекции образцов, работа с документацией, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, научное редактирование).

Пушкарев Б.С. – 45% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор коллекции образцов, работа с документацией, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных).

Покоева З.А. – 5% (сбор данных, работа с документацией, техническое редактирование).

Витковский Ю.А. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пушкарев Б.С. Роль генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов в патогенезе эссенциальной артериальной гипертензии [диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Чита.: ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. 2020.
2. Пушкарев Б.С., Витковский Ю.А. Кальциевые ионные каналы. Часть I. Забайкальский медицинский журнал. 2015. 4. 175–182. [дата обращения 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/4/31.pdf>.
3. Пушкарев Б.С., Витковский Ю.А. Кальциевые ионные каналы. Часть II. Забайкальский медицинский журнал. 2016. 1. 93–104. [дата обращения 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/15.pdf>.

4. Gong S., Bin Su B., Tovar H., Mao C., Gonzalez V., Liu Y., Lu Y., Wang K., Xu C. Polymorphisms within RYR3 gene are associated with risk and age at onset of hypertension, diabetes, and Alzheimer's disease. 2018 Jun 11. 31(7). 818-826. DOI:10.1093/ajh/hpy046.
5. Пушкарёв Б.С., Терешков П.П., Витковский Ю.А. Влияние генетического полиморфизма кальциевых ионных каналов на внутриклеточную концентрацию ионов кальция у здоровых и больных артериальной гипертензией. Забайкальский медицинский журнал. 2019. 3. 158–168. [дата обращения 20.03.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/3/8.pdf>.
6. Zhang H., Zhou J., Mu Y., Shrestha S., Wang N., Jian B., Jin M., Zhang K., Cong M., Liu J., Qiu C., Pushkarev B., Bolshakova O., Vitkovsky Y. CACNA1C (rs1006737) SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. Medicine (Baltimore). 2021. 10(8). e24825. DOI 10.1097/MD.00000000000024825. – EDN MHNFI.
7. Zhang L., Sun Y., Zhang X., Shan X., Li J., Yao Y., Shu Y., Lin K., Huang X., Yang Z., Chu J., Huang L., Sun H. Three novel genetic variants in the FAM110D, CACNA1A, and NLRP12 genes are associated with susceptibility to hypertension among Dai people. American journal of hypertension. 2021 Aug 9. 34(8). 874-879. DOI: 10.1093/ajh/hpab040.
8. Kohli U., Kuntz L., Nayak H. RYR2 p.R169L mutation and left ventricular hypertrophy in a child with emotion-triggered sudden death. Cardiology in the Young. 2020 Jun 9. 30(7). 1039-1042. DOI: 10.1017/S1047951120001316.
9. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. British Medical Journal. 1996 Dec 7. 313(7070). 1448-1449. (File revised 1998 Dec 20, 2000 June 7). [cited 20.03.2022]. Available from: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki>.
10. Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021. 42 (34). 3227–3337. DOI.org/10.1093/eurheartj/ehab484.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI 10.5603/KP.2019.0018.
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 1992 Jun. 19(7). 1550-8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.

References:

1. Pushkarev B.S. The role of genetic polymorphism of calcium ion channels in the pathogenesis of essential hypertension [dissertation]. Chita. Chita state medical academy. 2020. in Russian.
2. Pushkarev B.S., Vitkovsky Y.A. Calcium ion channels. Part I. Transbaikal medical journal. 2015. 4. 175–182. [cited 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2015/4/31.pdf>.
3. Pushkarev B.S., Vitkovsky Y.A. Calcium ion channels. Part II. Transbaikal medical journal. 2016. 1. 93–104. [cited 15.04.2022]. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2016/1/15.pdf>.
4. Gong S., Bin Su B., Tovar H., Mao C., Gonzalez V., Liu Y., Lu Y., Wang K., Xu C. Polymorphisms within RYR3 gene are associated with risk and age at onset of hypertension, diabetes, and Alzheimer's disease. 2018 Jun 11. 31(7). 818-826. DOI:10.1093/ajh/hpy046.

5. Pushkarev B.S., Tereshkov P.P., Vitkovsky Yu.A. The influence of genetic polymorphism of calcium ion channels on the intracellular concentration of calcium ions both in healthy people and patients with hypertension. *Transbaikal medical journal*. 2019. 3. 158–168. [cited 20.03.2022]. in Russian. Available from: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/3/8.pdf>.
6. Zhang H., Zhou J., Mu Y., Shrestha S., Wang N., Jian B., Jin M., Zhang K., Cong M., Liu J., Qiu C., Pushkarev B., Bolshakova O., Vitkovsky Y. CACNA1C (rs1006737) SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine (Baltimore)*. 2021. 10(8). e24825. DOI 10.1097/MD.00000000000024825. – EDN MHNFI.
7. Zhang L., Sun Y., Zhang X., Shan X., Li J., Yao Y., Shu Y., Lin K., Huang X., Yang Z., Chu J., Huang L., Sun H. Three novel genetic variants in the FAM110D, CACNA1A, and NLRP12 genes are associated with susceptibility to hypertension among Dai people. *American journal of hypertension*. 2021 Aug 9. 34(8). 874-879. DOI: 10.1093/ajh/hpab040.
8. Kohli U., Kuntz L., Nayak H. RYR2 p.R169L mutation and left ventricular hypertrophy in a child with emotion-triggered sudden death. *Cardiology in the Young*. 2020 Jun 9. 30(7). 1039-1042. DOI: 10.1017/S1047951120001316.
9. World Medical Organization. Declaration of Helsinki. *British Medical Journal*. 1996 Dec 7. 313(7070). 1448-1449. (File revised 1998 Dec 20, 2000 June 7). [cited 20.03.2022]. Available from: <http://www.cirp.org/library/ethics/helsinki>.
10. Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021. 42 (34). 3227–3337. DOI.org/10.1093/eurheartj/ehab484.
11. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S, Lip GYH., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. 39 (33). 3021–3104. DOI 10.5603/KP.2019.0018.
12. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J.H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992 Jun. 19(7). 1550-8. DOI: 10.1016/0735-1097(92)90617-v.