УДК 616.12-008.331.1-092:616.124.2-007.61

Е.А. Савинкова, В.В. Заварин, Е.С. Мазур

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (обзор литературы)

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздравсоцразвития России

В настоящее время представляется существенной роль генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) и гипертрофии левого желудочка. Предрасположенность к АГ и гипертрофия левого желудочка реализуются через различные группы генов. В настоящем обзоре суммируются данные, полученные при изучении полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, рецепторов к ангиотензину 1-го и 2-го типов, альдостеронсинтетазы), β1-адренорецепторов, бета-3 субъединицы G-белка и эндотелиальной NO-синтазы у больных АГ. Анализ результатов современных работ показал, что существующие данные разрозненны, часто противоречивы и не могут дать целостного представления о роли наследственности в развитии АГ и гипертрофии левого желудочка.

Ключевые слова: *генетический полиморфизм, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка.*

GENETIC POLYMORPHISMIN PATOGENESIS OF HYPERTENSION AND LEFT VENTRICULAR HYPERTROFY (review of literature)

E.A. Savinkova, V.V. Zavarin, E.S. Mazur

Tver State Medical Academy

In present time the role of genetic polymorphism in pathogenesis of arterial hypertension (AH) and left ventricular hypertrophy appears to be significant. Predisposition to AH and left ventricular hypertrophy is implemented by different groups of genes. In this review we summarized data obtained through the study of renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensinogen, angiotensin converting enzyme, angiotensin II type 1 and type 2 receptors, aldosterone synthase), β1-adrenoreceptor, G-protein beta-3 subunit and endothelial NO-synthase gene polymorphisms in hypertension. Analysis of the results of modern studies demonstrated, that existing data are disembodied, often contradictory and can not give a holistic view about a role of heredity in development of AH.

Key words: *genetic polymorphism, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy.*

Генетический полиморфизм – это присутствие в популяции разных вариантов одного гена – аллелей. При этом аллель может считаться полиморфизмом, если частота его встречаемости в популяции не менее 1%. Аллели, встречающиеся реже, принято называть мутациями. От варианта аллеля может зависеть структура и активность белковых продуктов гена. Считается, что примерно 30% генов, кодирующих белки, полиморфны.

В настоящее время существенная роль в патогенезе многофакторных полигенных заболеваний, в частности артериальной гипертензии (АГ), отводится генетическому полиморфизму. В ряде исследований выявлена связь между многочисленными полиморфными маркерами генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпато-адреналовой системы (САС), эндотелиальные и другие факторы с развитием АГ. Кроме того, большое значение придается изучению влияния генетических факторов на развитие гипертрофии левого желудочка при АГ. Гипертрофия левого желудочка – типичное проявление АГ, однако несмотря на однотипное гемодинамическое воздействие на миокард левого желудочка при повышении артериального давления (АД), у разных индивидов развиваются неодинаковые морфологические изменения в сердце [1]. Накопленные результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наследовании предрасположенности к гипертрофии левого желудочка у больных АГ [2, 3]. Подтверждена роль наследственных факторов гипертрофии левого желудочка и в экспериментах на животных [4]. Кроме того, в ряде случаев показано, что гипертрофия левого желудочка может предшествовать развитию АГ [5]. По последним данным, одновременно с гипертрофией левого желудочка при ГБ начинается ремоделирование правого желудочка и межжелудочковой перегородки [1].

Считается, что в патогенезе гипертрофии левого желудочка задействованы те же гуморальные и генетические факторы, что и в развитии самой АГ. Их влияние на сердце реализуется двумя путями – опосредованно, через изменение параметров гемодинамики, и путем непосредственного воздействия на миокард. Более того, ряд генов, белковые продукты которых принимают участие в гипертрофии сердца при АГ, экспрессируются в тканях самого миокарда.

Большинство авторов [7, 12, 15–19, 23–29, 34, 35, 37, 39, 42, 45, 47] показывают, что предрасположен-

ность к гипертрофии левого желудочка реализуется через различные группы генов, регулирующих гемодинамику (гены РААС, САС, эндотелиальных и натрийуретических факторов), участвующих в мембранном ионном транспорте и передаче рецепторного сигнала в клетку (гены G-белков и ферментов пути каскадного фосфорилирования в клетке), генов факторов роста (ген трансформирующего фактора роста-бета) и транкрипции (гены рецепторов активаторов пролиферации пероксисом).

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является ведущим звеном патогенеза АГ и ремоделирования миокарда. В настоящее время известно о существовании двух компонентов РАС: системного (циркулирующего) и тканевого (местного).

Все компоненты РАС (ренин, ангиотензиновые рецепторы I типа, ангиотензиновые рецепторы II типа, ангиотензин-превращающий фермент), экспрессируемые непосредственно в тканях миокарда, сосудов, почек, головного мозга, надпочечников, образуют местную (тканевую) РАС. Особенностью тканевой РАС является наличие альтернативных путей синтеза ангиотензина II под влиянием ферментов химаз, катепсина, тканевого активатора плазминогена, тонина, независимых от ангиотензин-превращающего фермента. Именно тканевая РАС играет важнейшую роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы (сердца и сосудов) при АГ.

Ряд исследований [6, 7, 12, 15–19, 22–29, 34, 35, 37] подтверждает связь полиморфных маркеров генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) и альдостеронсинтетазы (CYP11B2) с наследственной отягощенностью по ГБ. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизма этих генов с развитием гипертрофии левого желудочка.

Ангиотензиноген

Анигиотензиноген (АГТ) – это белок, синтезируемый в печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I.

Ген ангиотензиногена локализован в первой хромосоме (локус 1 q42–43). В 1992 году X. Jeunemaitre и соавт. впервые подтвердили взаимосвязь полиморфизма гена AGT с АГ среди европейцев и американцев. Были идентифицированы 15 вариантов гена AGT, однако ассоциация с плазменным уровнем АГТ и АГ была выявлена только для двух точечных мутаций с заменой треонина на метионин и метионина на треонин в 174 и 235 кодонах гена – T174M и M235T соответственно [6]. Позже среди больных АГ китайской популяции было показано, что гомозиготы по Т-аллелю имеют значительно больший индекс массы миокарда левого желудочка, чем гетерозиготы и гомозиготы по М-аллелю M235T полиморфизма [7]. В то же время другие авторы [8–10], в том числе российские [11], не подтвердили ассоциацию между Т-аллелем M235T полиморфизма с гипертрофией левого желудочка. При исследовании T174M полиморфизма Ж.Д. Кобалавой и соавт. [12] была показана более высокая распространенность М-аллеля и его гомозиготного генотипа у больных АГ с гипертрофией левого желудочка.

Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)

Ангиотензин, превращающий фермент (АПФ) – это фермент под влиянием которого происходт отщепление двух концевых аминокислот от ангиотензина I с образованием ангиотензина II.

Ген ACE (17q23) был исследован одним из первых. Был выявлен его полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки (insertion/deletion – I/D) фрагмента из 287 пар нуклеотидов в 16 интроне. B. Rigat и соавт. [13], а также L. Tiret и соавт. [14], обследуя группу здоровых лиц, установили, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE определяет плазменный уровень АПФ, причем наиболее высокий уровень этого фермента обнаруживается у гомозигот по D-аллелю (DD). В 1994 году H. Schunkert и соавт. [15], используя ЭКГ-критерии, выявили взаимосвязь DD-генотипа с гипертрофией левого желудочка преимущественно среди нормотензивных лиц и мужчин. Несколько позже другие авторы [16], используя эхокардиографию, подтвердили ассоциацию DD-генотипа с повышенной массой миокарда левого желудочка. Аналогичные результаты были получены при исследованиях в различных этнических группах, в том числе в многоцентровом исследовании на 1919 японских женщинах с АГ [17, 18]. В российской популяции, по данным В.С. Моисеева и соавт. [19], среди больных АГ по сравнению со здоровыми лицами преобладает генотип ID. Частота генотипа DD достоверно увеличена при наличии сопутствующей гипертрофии левого желудочка. Более того, частота аллеля D и гомозигот по этому аллелю в российской популяции значительно выше, чем в других европейских популяциях. Были опубликованы и противоположные результаты, указывающие на отсутствие корреляции между полиморфизмом ACE и массой миокарда левого желудочка [20, 11]. Результаты проведенного мета-анализа продемонстрировали наличие высокого риска развития гипертрофии левого желудочка у носителей DD-генотипа, однако также было показано, что антигипертензивная терапия нарушает эту взаимосвязь, чем и могут быть обусловлены полученные противоречивые данные [21].

Ангиотензиновые рецепторы 1-го типа

Основные гипертензивные и пролиферативные эффекты РАС опосредуются через ангиотензиновые рецепторы 1-го типа (АТ1-рецепторы), которые располагаются на мембранах гладкомышечных клеток сердечно-сосудистой системы, почечных сосудов,

клеток мезангия, в коре надпочечников. Активация АТ1-рецепторов сосудов приводит к вазоспазму, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению медии сосудистой стенки.

Ген AGTR1 расположен в локусе 3q21-q25. В настоящее время известно около 50 полиморфных маркеров гена AGTR1. Наиболее клинически значимым из них считается полиморфизм, локализованный в 3'-нетранслируемом регионе гена, приводящий к замене в 1166-й позиции аденина на цитозин (A1166C). Впервые связь полиморфизма A1166C гена AGTR1 с АГ в европейской популяции была показана A. Bonnardeaux и соавт. в 1994 году [22]. По данным исследователей, частота аллеля С достоверно коррелирует с риском возникновения АГ, в то время как у здоровых лиц преобладает аллель А и генотип АА. S. Takami [23] выявил ассоциацию аллеля С с увеличением толщины стенки левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка среди лиц с нормальным АД. Другие авторы [24, 25] подтвердили связь наличия в генотипе этого аллеля с массой левого желудочка у лиц с АГ. Кроме того, по данным российских авторов [12, 26], наличие аллеля С является фактором риска развития гипертрофии левого желудочка в московской и новосибирской популяциях.

Ангиотензиновые рецепторы 2-го типа

Ангиотензиновые рецепторы 2-го типа (АТ2-рецепторы) представлены во многих тканях, но преимущественно в матке, яичниках, головном мозге, почках, мозговом и корковом слоях надпочечников. Преобладающими эффектами стимуляции АТ2-рецепторов являются вазодилатация, повышение натрийуреза, а также усиление апоптоза, сдерживающего пролиферативный эффект стимуляции АТ1-рецепторов. Таким образом, через АТ2-рецепторы реализуются депрессорные и антипролиферативные эффекты ангиотензина.

Ген AGTR2 расположен на Х-хромосоме. Регуляторная зона транскрипции этого гена находится в промотерном регионе и в области первого интрона. В первом интроне был выявлен полиморфизм G1675A, G-аллель которого, вероятно, связан с усилением транскрипции гена, а следовательно, и с увеличением экспрессии АТ2-рецепторов. Изучению возможной ассоциации данного полиморфизма с гипертрофией левого желудочка было посвящено несколько исследований. R. Schmieder и соавт. [27] установили, что у носителей G-аллеля с АГ масса миокарда левого желудочка ниже, чем у носителей А-аллеля, по причине меньшей толщины стенки ЛЖ. В то же время S. Herrmann и соавт. [28] наблюдали большую распространенность G-аллеля у жителей Шотландии без ЭКГ-признаков гипертрофии левого желудочка в сравнении с мужчинами с наличием гипертрофии левого желудочка. В рамках международного проекта EPOGH (European Project On Genes in Hypertension) было проведено исследование с участием 815 лиц польской, российской и итальянской популяций, где была выявлена взаимосвязь между носительством G-аллеля гена AGTR2, уровнем натрийуреза и индексом массы миокарда левого желудочка у мужчин. Авторы показали, что у мужчин – носителей G-аллеля – индекс массы миокарда левого желудочка тем больше, чем выше уровень экскреции натрия, и напротив, у мужчин – носителей А-аллеля – с повышением уровня натрийуреза наблюдается тенденция к снижению индекса массы миокарда левого желудочка. Более того, среди мужчин со средним уровнем экскреции натрия индекс массы миокарда левого желудочка был больше у носителей А-аллеля в сравнении с носителями G-аллеля [29]. У женщин такой взаимосвязи выявлено не было, возможно, из-за влияния эстрогенов на экспрессию АТ2-рецепторов [30].

Альдостеронсинтетаза

Под влиянием ангиотензина II в коре надпочечников синтезируется альдостерон – минералокортикоидный гормон, регулирующий гомеостаз калия и натрия, объем внеклеточной жидкости. Альдостерон синтезируется из дезоксикортикостерона под влиянием альдостеронсинтетазы. Секреция альдостерона стимулируется двумя механизмами: снижением концентрации ионов натрия в крови и активацией РАС. Альдостерон усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что влечет за собой увеличение объема внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови, а также повышение артериального давления. Кроме того, в настоящее время известно, что альдостерон синтезируется не только в коре надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, ткани головного мозга и оказывает свое действие непосредственно в месте синтеза. Альдостерон увеличивает экспрессию мессенджерной РНК АПФ в миокардиоцитах, повышая локальный синтез ангиотензина II в миокарде [31]. Под влиянием альдостерона повышается количество AGTR1 в сердечно-сосудистой системе и потенцируются эффекты РАС. Рецепторы к альдостерону экспрессируются на эндотелиальных клетках сосудов, миокардиоцитах и фибробластах сердца. В миокарде под влиянием активации рецепторов к ангиотензину II и альдостерону развивается интерстициальный и периваскулярный фиброз [31–33].

Ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2) расположен в локусе 8q22. Описано несколько вариантов полиморфизма данного гена, которые могут участвовать в патогенезе АГ, однако наиболее изучен полиморфизм -344C/T, который, вероятно, влияет на экспрессию гена. Изучение роли этого полиморфного маркера в развитии ремоделирования миокарда представляет большой интерес, однако результаты, полученные разными авторами, противоречивы. M. Kupari и соавт. [34] установили наличие достоверной взаимосвязи С-аллеля с увеличением массы левого желудочка. Исследование, проведенное среди молодых больных в немецкой популяции, продемонстрировало, что размеры левого желудочка у лиц с СС-генотипом больше за счет формирования экс-

центрической гипертрофии левого желудочка [35]. Однако в большей выборке эти закономерности не подтвердились [36]. Напротив, в недавнем исследовании M. Isaji и соавт. [37] была выявлена достоверная положительная корреляция массы миокарда левого желудочка с 24-часовой экскрецией натрия в моче, которая наблюдалась только у носителей CC-генотипа.

Бета-3-субъединица белка G

G-белки служат универсальным посредником передачи сигнала от рецептора (в том числе от β-адренорецепторов, рецепторов эндотелина, ангиотензина) в клетку. G-белок состоит из 3 субъединиц: Gα, Gβ, Gγ. Структурные различия субъединиц обеспечивают специфику функции G-белков в разных тканях и при стимуляции разных рецепторов. Так, α-субъединицы делятся на два класса – стимулирующие Gαs и ингибирующие Gαi, которые, в свою очередь, делятся на подклассы. Разными исследователями подтверждена связь полиморфизма гена GNB3, кодирующего бета-3-субъединицу G-белка, с АГ [38, 40, 41] и гипертрофией левого желудочка [39]. Замена цитозина на тимин в 825-й позиции гена GNB3 приводит к альтернативному сплайсингу в 9-м экзоне с потерей 41-го нуклеотида. Впервые отчетливая корреляция T-аллеля этого полиморфизма с АГ была продемонстрирована W. Siffert и соавт. [38] в 1998 году. В 2000 году E. Poch [39] в своем исследовании на больных АГ показал, что T-аллель значительно чаще встречается у больных с гипертрофией левого желудочка.

β1-адренорецепторы

Влияние САС на сердечно-сосудистую систему опосредуется через адренорецепторы – класс рецепторов, сопряженных с G-белками и активируемых катехоламинами. Хроно- и инотропный эффект влияния САС на сердце опосредуется через β1-адренорецепторы, которые наиболее распространены в миокарде. Ген β1-адренорецепторов (ADRB1) локализован на 10-й хромосоме. Обсуждается участие двух полиморфизмов этого гена в патогенезе АГ и ремоделировании миокарда – Gly389Arg и Ser49Gly. Интересные данные получены Л.О. Минушкиной и соавт. [42] при исследовании в 2001 г. среди жителей г. Москвы. У больных с концентрической и эксцентрической гипертрофией левого желудочка была отмечена достоверно большая частота генотипа Arg/Arg по сравнению с больными с нормальной геометрией левого желудочка и концентрическим ремоделированием левого желудочка.

Эндотелиальная NO-синтаза

Значительная роль в патогенезе АГ и гипертрофии левого желудочка отводится эндотелиальной дисфункции. В частности, при АГ нарушается синтез эндотелиального релаксирующего фактора – оксида азота NO. Его физиологическая роль заключается в снижении активности таких факторов развития АГ и гипертрофии левого желудочка, как сократительный тонус гладкомышечных клеток сосудов и миокардиоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток, повышенная активность ангиотензина II, повышенная агрегация тромбоцитов, экспрессия молекул адгезии и т. д.

Синтез оксида азота в эндотелии обеспечивает эндотелиальная NO-синтаза. Ген эндотелиальной NO-синтазы NOS3 расположен в локусе 7q35-36. Обнаружено несколько полиморфных участков гена NOS3 [43]. Миссенс-мутация Glu298Asp вызывает конформационные изменения молекулы эндотелиальной NO-синтазы. Хотя на молекулярном уровне не было показано различий в активности фермента в зависимости от генотипа по полиморфизму Glu298Asp, у носителей варианта 298Asp был достоверно зарегистрирован более низкий уровень eNOS [44]. Л.О. Минушкина и соавт. [45] обнаружили связь аллеля Glu298 с гипертрофией левого желудочка у больных с АГ. В интроне 4 обнаружен полиморфизм тандемных повторов с изменяющимся числом копий (NOS3 4a/4b полиморфизм). Аллель 4a включает 4 повтора по 27 пар нуклеотидов, а аллель 4b – 5 повторов по 27 пар нуклеотидов. X. Wang и соавт. [46] показали в исследовании на европейских жителях Австралии и японцах, что у гомозигот по аллелю 4a уровень оксида азота достоверно выше, чем у лиц с генотипом 4b/4b. Кроме того, в японской популяции в группе больных АГ и гипертрофией левого желудочка частота встречаемости аллеля 4a была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц [47]. В российской популяции Л.О. Минушкина и соавт. [45, 48] установили связь аллеля 4a с диастолической дисфункцией левого желудочка и развитием гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией.

Таким образом, анализ современных исследований показывает, что полиморфизм генов участвует в патогенезе АГ и гипертрофии левого желудочка. Однако в настоящее время накопленные данные разрозненны, часто противоречивы и не могут дать целостного представления о роли наследственности в развитии АГ и гипертрофии левого желудочка. Поэтому необходимо дальнейшее изучение ассоциации полиморфных генных маркеров с развитием разных патогенетических вариантов АГ и ремоделированием миокарда. Можно предположить, что дальнейшее изучение генетического полиморфизма у больных АГ позволит объяснить особенности течения заболевания в различных поло-возрастных группах.

Литература

1. *Мазур В.В.* Ремоделирование правого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью. Клиническая медицина. – 2009. – № 2. – С. 24–27.

2. *Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C. et al.* Familial predisposition of left ventricular hypertrophy // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1685–1691.

3. *Post W.S., Larson M.G., Myers R.H. et al.* Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study // Hypertension. – 1997. – Vol. 30, № 5. – P. 1025–1028.

4. *Tanase H., Yamori Y., Hansen C. et al.* Heart size in inbred strains of rats. Part 1. Genetic determinants of the development of cardiovascular enlargement in rats // Hypertension. – 1982. – Vol. 4, № 6. – P. 864–872.

5. *Devereux R.B., de Simone G., Koren M.J. et al.* Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension // Amer. J. Hypertens. – 1991. – Vol 4, № 11. – P. 603S–607S.

6. *Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al.* Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // Cell. – 1992. – Vol. 71, № 1. – P. 169–180.

7. *Jeng J.-R.* Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // Am. J. Hypertens. – 1999. – Vol. 12, № 5. – P. 443–450.

8. *Wong K.K., Summers K.M., Burslow D.J. et al.* Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen genes in patterns of left ventricular hypertrophy and in diastolic dysfunction // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1995. – Vol. 22, № 6–7. – P. 438–440.

9. *Kauma H., Ikäheimo M., Savolainen M.J. et al.* Variants of renin-angiotensin system genes and echocardiographic left ventricular mass // Eur. Heart. J. – 1998. – Vol. 19, № 7. – P. 1109–1117.

10. *Fernández-Llama P., Poch E., Oriola J. at al.* Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension. Relation with target organ damage // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol. 11, № 4. – P. 439–444.

11. *Shlyakhto E.V., Shwartz E.I., Neferova Y.B. et al.* Lack of Association of the Renin-angiotensin System Genes Polymorphisms and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension // Blood Pressure. – 2001. – Vol. 10, № 3. – P. 135–141.

12. *Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и др.* Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией // Кардиология. – 2001. – Том 41, № 7. – С. 39–44.

13. *Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 86, № 4. – P. 1343–1346.

14. *Tiret L., Rigat B., Visvikis S. et al.* Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // Am. J. Hum. Genet. – 1992. – Vol. 51, № 1. – P. 197–205.

15. *Schunkert H., Hense H.-W., Holmer S.R. et al.* Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330, № 23. – P. 1634–1638.

16. *Iwai N., Ohmichi N., Nakamora Y. et al.* DD Genotype of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene is a Risk Factor for Left Ventricular Hypertrophy // Circulation. – 1994. – Vol. 90, № 6. – P. 2622–2628.

17. *Gharavi A.G., Lipkowitz M.S., Diamond J.A. et al.* Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene is Independently Associated with Left Ventricular Mass and Geometric Remodeling in Systemic Hypertension // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77, № 15. – P. 1315–1319.

18. *Kimura M., Yokota M., Fujimura T. et al.* Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension: multicenter study of 1919 subjects // Cardiology. – 1997. – Vol. 88, № 4. – P. 309–314.

19. *Моисеев В.С., Демуров Л.М.* Полиморфизм гена АПФ у больных с гипертонией, гипертрофией левого желудочка и развивающимся инфарктом миокарда в молодом возрасте // Тер. архив. – 1997. – Том 69, № 9. – С. 18–23.

20. *Gomez-Angelats E., Enguto M., Oriola J. et al.* Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 47–49.

21. *Kuznetsova T., Staessen J.A., Wang J.G. et al.* Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis // J. Hum. Hypertens. – 2000. – Vol. 14, № 7. – P. 447–454.

22. *Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertension. – 1994. – Vol. 24, № 1. – P. 63–69.

23. *Takami S., Katsuya T., Rakugi H. et al.* Angiotensin II type1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension // Am. J. Hypertens. – 1998. – Vol. 11, № 3. – P. 316–321.

24. *Castellano M., Muiesan M.L., Beschi M. et al.* Angiotensin II type 1 receptor A/C 1166 polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular structure // Hypertension. – 1996. – Vol. 28, № 6. – 1076–1080.

25. *Hamon M., Amant C., Bauters C. et al.* Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries // Heart. – 1997. – Vol. 77, № 6. – P. 502–505.

26. *Макеева О.А., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др.* Полиморфизм генов ACE и AGTR1 в патогенезе гипертрофии левого желудочка у человека // Молек. биология. – 2004. – Том 46, № 6. – С. 990–996.

27. *Schmieder R.E., Erdmann J., Delles C. et al.* Effect of the Angiotensin II type 2-Receptor Gene (+1675 G/A) on Left Ventricular Structure in Humans // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 1. – P. 175–182.

28. *Herrmann S.M., Nicaud V., Schmidt-Petersen K. et al.* Angiotensin II type 2 receptor gene polymorphism and cardiovascular phenotypes: the GLAECO and GLAOLD studies. Eur // J. Heart Fail. – 2002. – Vol 4, № 6. – p. 707–712.

29. *Kuznetsova T., Staessen J.A., Thijs L. et al.* Left Ventricular Mass in Relation to Genetic Variation in Angiotensin II Receptors, Renin System Genes, and Sodium Excretion // Circulation. – 2004. – Vol. 110, № 17. – P. 2644–2650.

30. *Armando I., Jezova M., Juorio A.V. et al.* Estrogen upregulates renal angiotensin II AT2 receptors // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2002. – Vol. 283, № 5. – P. F934 – F943.

31. *Weber K.T., Brilla C.G.* Myocardial fibrosis and the renin-angiotensin-aldosterone system // J. Cardovasc. Pharmacology. – 1992. – Vol. 20, № 1. – P. 48–54.

32. *Brilla C.G., Zhou G., Weber K.T.* Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts // J. Hypertension. – 1992. – Vol. 10, Supl. 4. – P. S125–S130.

33. *Samuel J.L., Barrieux A., Dufour S. et al.* Accumulation of fetal fibronectin mRNAs during the development of rat hypertrophy induced by pressure overload // J. Clin. Invest. – 1991. – Vol. 88, № 5. – P. 1737–1746.

34. *Kupari M., Hautanena A., Lankinen L. et al.* Associations between the human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass, and function // Circulation. – 1998. – Vol. 97, № 6. – P. 569–575.

35. *Delles C., Erdmann J., Jacobi J. et al.* Aldosterone Synthase (CyP11B2) -344 C/T Polymorphism is Associated With Left Ventricular Structure in Human Arterial Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P. 878–884.

36. *Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al.* Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // Circulation. – 1999. – Vol. 99, № 17. – P. 2255–2260.

37. *Isaji M., Mune T., Takada N. et al.* Correlation between left ventricular mass and urinary sodium excretion in specific genotypes of CYP11B2 // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23, № 6. – P. 1149–1157.

38. *Siffert W., Rosskopf D., Siffert G. et al.* Association of a human G protein beta3 subunit variant with hypertension // Nat. Genet. – 1998. – Vol. 18, № 1. – P. 45–49.

39. *Poch E., González D., Gómez-Angelats E. et al.* G-Protein β3 Subunit Gene Variant and Left Ventricular Hypertrophy in Essential Hypertension // Hypertension. – 2000. – Vol. 35, № 1. – P. 214–218.

40. *Brand E., Herrmann S.M., Nicaud V. et al.* The 825C/T polymorphism of the G-protein subunit β3 is not related to hypertension // Hypertension. – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 1175–1178.

41. *Kato N., Sugiyama T., Morita H. et al.* G protein β3 subunit variant and essential hypertension in Japanese // Hypertension. – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 935–938.

42. *Минушкина Л.О., Никитин А.Г., Бражник В.А. и др.* Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болез-

нью: роль генетического полиморфизма β-адренореактивных структур // Кардиология. – 2010. – Том 50, № 1. – С. 9–14.

43. *Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N. et al*. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Positively Associated With Essential Hypertension // Hypertension. – 1998. – Vol. 32, № 1. – P. 3–8.

44. *Hingorani A.D.* Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension // Curr. Hypertens. Rep. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 19–25.

45. *Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Затейщикова А.А. и др.* Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2002. – Том 42, № 1. – С. 30–34.

46. *Wang X.L., Mahaney M.C., Sim A.S. et al.* Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. Arterioscler // Thromb. Vasc. Biol. – 1997. – Vol. 17, № 11. – P. 3147–3153.

47. *Nakayama T., Soma M., Takahashi Y. et al.* Association analysis of CA repeat polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Essential Hypertension // Clin. Genet. – 1997. – Vol. 51, № 1. – P. 26–30.

48. *Минушкина Л.О., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А.* Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертонии // Кардиология. – 2000. – Том 40, № 3. – С. 69–77.

Мазур Евгений Станиславович (контактное лицо) – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Тверской ГМА. Раб. тел. 77-54-22.