

Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии

Н.В.Дроботья^{✉1}, Л.В.Арутюнян¹, А.А.Пироженко²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница №2» Минздрава России. 344029, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33

[✉]drobotya@yandex.ru

Цель – изучить частоту распределения генотипов и аллелей полиморфизмов некоторых генов у больных артериальной гипертензией (АГ) и оценить возможность подбора антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных генотипических особенностей.

Материал и методы. В основу работы положены результаты исследования 44 больных АГ и 20 здоровых лиц. Изучение полиморфизма генов AGT, ADD1, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3 проводилось путем амплификации соответствующих участков генов методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Обнаружена ассоциация более высокого риска развития АГ с полиморфизмом генов AGT, AGTR2 и NOS3. С учетом выявленного полиморфизма генов проведена оценка возможности назначения в качестве начальной антигипертензивной терапии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Выводы. Наиболее часто у пациентов с АГ встречается носительство полиморфных вариантов генов, контролирующих разные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Своевременное назначение препарата, подавляющего активность ангиотензинпревращающего фермента, оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование, уменьшает риск развития осложнений на фоне гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Для цитирования: Дроботья Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 26–30.

Original Article

The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy

N.V.Drobotya^{✉1}, L.V.Arutyunyan¹, A.A.Pirozhenko²

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29;

²Rostov region federal state budget institution regional clinical hospital №2 of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344029, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. 1-i Konnoi Armii, d. 33

[✉]drobotya@yandex.ru

Abstract

Aim: to research the frequency of genotypes and alleles of the polymorphisms some genes distribution in patients with arterial hypertension (AH) and to assess the possibility of antihypertension therapy with regard to individual genotypic features.

Materials and methods. The basis of work is investigation of 44 patients with AH and 20 healthy individuals. The investigation of AGT, ADD1, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3 genes polymorphism was carried out by amplification the relevant parts of genes with the method of polymerase chain reaction.

Results. It was found the association of higher risk of AH development and AGT, AGTR2 and NOS3 genes polymorphism.

Conclusion. More frequently patients with AH may be carrier of polymorphic genes, which control different units of the renin-angiotensin-aldosterone system. Duly medicine prescriptions, which depress the activity of angiotensin-converting enzyme, affects on cardiovascular remodeling, reduces the risk of AH complications development.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, inhibitor of angiotensin-converting enzyme.

For citation: Drobotya N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A. The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 26–30.

Артериальная гипертензия (АГ) является многофакторным заболеванием, существенную роль в патогенезе которого наряду с экзогенными факторами в настоящее время отводят генетическому полиморфизму.

Генетический полиморфизм – это результат мутации, вследствие которого происходит замена одного нуклеотида на другой, это так называемые точечные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – SNPs). К настоящему времени выявлено более 1500 генов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в сложном патогенезе АГ.

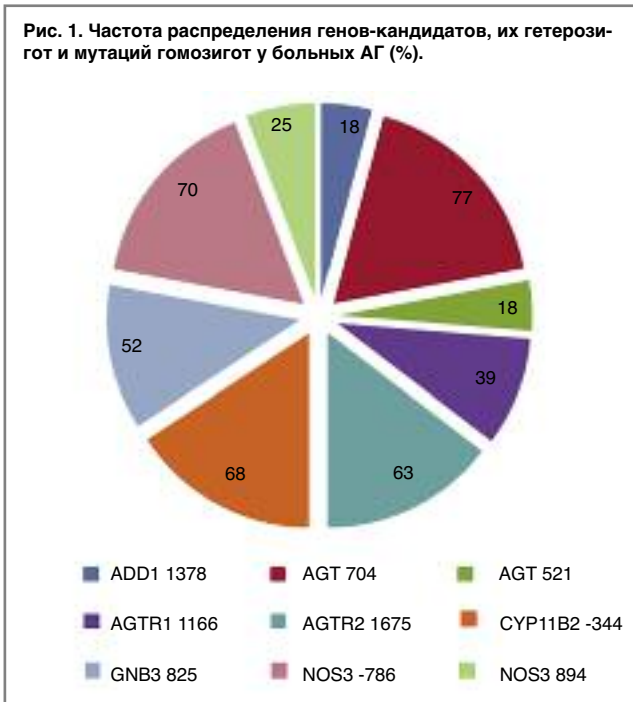
Известно, что в большинстве случаев многофакторная природа АГ обусловлена генетическим полиморфизмом

ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и брадикининовой систем. Эти заключения основываются на многочисленных исследованиях по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответствующих генов [1].

При исследовании связи генетических факторов при АГ с особенностями течения, развитием осложнений и эффективностью терапии было показано, что наибольшее значение имели гены, кодирующие компоненты РААС [2].

Многочисленные исследования [3–9] подтверждают связь полиморфных маркеров генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1),

Рис. 1. Частота распределения генов-кандидатов, их гетерозигот и мутаций гомозигот у больных АГ (%).



ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) с наследственной отягощенностью по АГ. Однако ассоциация тех или иных полиморфных маркеров с АГ, выявленная в небольших популяциях, не всегда совпадает с данными, полученными в больших группах. Наблюдаются значительные расовые и этнические различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей, что делает значимым исследование в различных популяционных группах.

Выявление генов-кандидатов, кодирующих определенные звенья РААС, поможет оптимизировать выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах лечения АГ в пользу препаратов, подавляющих активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Ряд исследований доказывают эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом роли полиморфизма генов [10, 11].

Учитывая данные крупных метаанализов, ингибиторы АПФ (ИАПФ) вызывают доказанное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ и больных высокого риска [12, 13]. В России наиболее принимаемые пациентами антигипертензивные препараты относятся к классам ИАПФ (27,8%), β -адреноблокаторов (21,7%), диуретиков (15,7%), антагонистов кальция (11,3%) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (10,7%), фиксированным комбинациям – 10,8% [14]. По данным фармакоэпидемиологических исследований АГ, наиболее широко применяемой является комбинация ИАПФ с диуретиком [15]. Тем не менее выбор антигипертензивного препарата для конкретного пациента нередко носит эмпирический характер. В связи с этим остается актуальным поиск новых маркеров, которые помогут в понимании механизмов развития заболевания и в выборе наиболее эффективной и индивидуальной терапии на начальном этапе лечения с целью уменьшения риска развития ССО в будущем.

Цель исследования: изучить частоту распределения генотипов и аллелей SNPs 704 T>C и 521 C>T гена AGT, 1166 A>C гена AGTR1 и 1675 G>A гена AGTR2, 825 C>T гена GNB3, 786 T>C и 894 G>T гена NOS3 у пациентов при АГ и у здоровых лиц и оценить возможность подбора антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных генотипических особенностей.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты исследования 44 больных АГ: 18 (40,9%) мужчин и 26 (59%) женщин, проходивших обследование и лечение в стационаре. Средний возраст больных составил $54,4 \pm 1,7$ года, средняя длительность заболевания – $8,5 \pm 1,1$ года. Диагноз АГ, степень и группа сердечно-сосудистого риска установлена на основании рекомендаций по АГ Всероссийского научного общества кардиологов. В настоящее исследование не включались лица с подозрением на вторичный характер АГ, с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или инсультом, перенесенным менее 3 мес назад, клапанными пороками сердца, выраженной патологией печени и почек, а также с онкологическими заболеваниями.

Контрольную группу составили 20 человек, не имеющих клинических проявлений АГ.

Определение уровня артериального давления (АД) у больных АГ производили несколькими способами: в стационаре или во время контрольных визитов к врачу (клиническое АД), в условиях самоконтроля АД пациентами в течение дня (СКАД) и методом суточного мониторирования АД с помощью прибора «VpLab», Россия (СМАД). В комплекс динамического обследования больных были включены ультразвуковое исследование сердца (прибор Acuson-128X фирмы «Acuson Corporation», США) и определение жесткости стенки артерий (диагностический прибор VIASYS plus PCA2).

Определение полиморфизма АГ осуществлялось на амплификаторе ДТ-96 (производство компании «ДНК-Технология», Россия) на основании полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В результате исследования определяли 9 вариантов SNPs: ADD1 (G1378T) – кодирует α -субъединицу белка аддуцина, который регулирует активность (Na^+ , K^+)-аденозинтрифосфатазы (натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы), участвующую в переносе ионов натрия и калия через мембрану эпителия почек. AGT (T704C), AGT (C521T) – кодируют белок ангиотензиногена, регулирующий образование ангиотензина II (АТ II), который является основным компонентом в реализации факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. AGTR1 (A1166C) – кодирует белок-рецептор к АТ II 1-го типа, активация которого приводит к вазоспазму, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению меди сосудистой стенки. AGTR2 (G1675A) – кодирует белок – рецептор к АТ II 2-го типа, активация которого приводит к вазодилатации, повышению натрийуреза, усилению апоптоза, сдерживающего пролиферативный эффект стимуляции АТ₁-рецепторов. CYP11B2 (C344T) – ген альдостеронсинтазы – контролирует уровень альдостерона, который в свою очередь усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови. GNB3(C825T) – кодирует гуанин нуклеотидсвязывающий белок β_3 (GNB3), β -субъединицу G-белка, который служит посредником передачи сигнала, контролирующего тонус сосудов и пролиферацию многих типов клеток, от рецептора в клетку. NOS3 (T786C), NOS3 (G894T) – ген эндотелиальной NO-синтазы – обеспечивает синтез оксида азота (NO) в эндотелии, который участвует в регуляции сосудистого тонуса, в процессах тромбообразования и атерогенезе.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

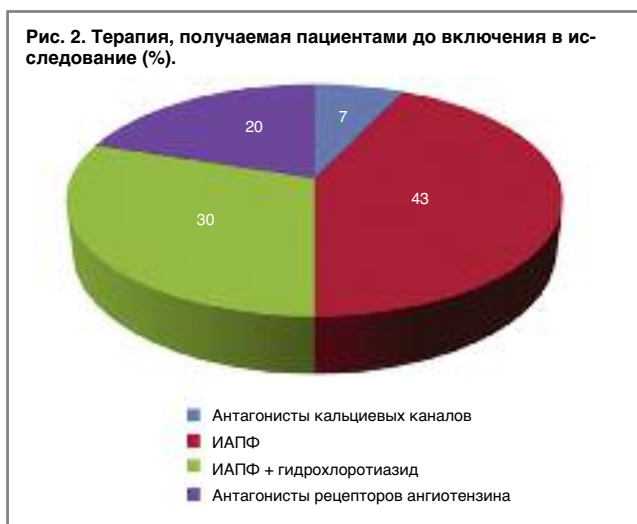
Полученные результаты и их обсуждение

Для оценки ассоциации соответствующих генов-кандидатов с повышением АД были обследованы 44 больных, из них 1-я степень АГ была выявлена у 7 (16%) человек, 2-я – у 20 (45%) человек, 3-я – у 17 (39%) человек. На фоне АГ у 12 (27%) больных имела место ишемическая болезнь серд-

Таблица 1. Частота распределения генов-кандидатов, их гетерозигот и мутаций гомозигот у больных АГ и в контрольной группе

Ген	Больные АГ (n=44)		Контрольная группа (n=20)		p
	абс.	%	абс.	%	
ADD1 1378	8	18	2	10	НД
AGT 704	34	77	12	60	0,0005
AGT 521	8	18	10	50	НД
AGTR1 1166	17	39	15	75	НД
AGTR2 1675	28	64	12	60	0,0026
CYP11B2 -344	30	68	13	65	НД
GNB3 825	27	61	16	80	НД
NOS3 -786	31	70	7	35	0,0015
NOS3 894	11	25	9	45	НД

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 4 НД – различия не достоверны.



ца, у 5 (11%) – постинфарктный кардиосклероз, ранее перенесенное нарушение мозгового кровообращения наблюдалось у 2 (4,5%) пациентов. Многие пациенты имели отягощенный семейный анамнез по АГ (59%).

Нами проведен анализ частоты встречаемости генов-кандидатов, их гетерозигот и мутаций гомозигот среди больных АГ. При оценке частоты распределения изученных нами генов (рис. 1) оказалось, что гены, кодирующие разные звенья РААС (AGT: 704, AGT: 521, AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344), встречались чаще генов-кандидатов, регулирующих эффекты эндотелиальных факторов (NOS3: -786, 894), участвующих в мембранном ионном транспорте и передаче рецепторного сигнала в клетку (гены GNB3: 825, ADD1: 1378). При этом у одного и того же пациента имело место сочетание нескольких полиморфных вариантов соответствующих генов, что, по мнению ряда авторов, является причиной резистентности к антигипертензивной терапии.

Для оценки ассоциации полиморфных маркеров с АГ в рамках нашего исследования проведен анализ частоты встречаемости генов в выборке и у здоровых лиц. В табл. 1 представлены данные о частоте распределения генов-кандидатов, ассоциированных с АГ.

При сравнении частоты распределения полиморфных маркеров соответствующих генов в исследуемых группах оказалось, что развитие АГ статистически достоверно ассоциировано с носительством генов, регулирующих различные звенья РААС: AGT 704, AGTR2 1675 и гена, регулирующего эффекты эндотелиальных факторов: NOS3 -786.

В процессе исследования нами также проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов, ассоциированных с АГ (табл. 2).

Таблица 2. Частота распределения генотипов и аллелей генов AGT 704, AGTR2 и NOS3 -786

	Больные АГ (n=44)		Контрольная группа (n=20)		p	Отношение рисков (ДИ)
<i>Полиморфный маркер T704C гена AGT</i>						
Генотипы						
	абс.	%	абс.	%		
ТТ	10	23	7	35	НД	0,54 (0,28–0,71)
ТС	11	25	10	50	НД	
СС	23	52	3	15	0,019	
Аллели						
	абс.	%	абс.	%		
Т	31	35	24	60	НД	1,54 [1,30–2,55]
С	57	65	16	40%	0,0003	
<i>Полиморфный маркер G1675A гена AGTR2</i>						
Генотипы						
	абс.	%	абс.	%		
GG	16	36	8	40	НД	1,30 (1,23–3,44)
GA	8	18	9	45	НД	
AA	20	45	3	15	0,023	
Аллели						
	абс.	%	абс.	%		
G	40	45	25	62	НД	1,87 (1,29–2,69)
A	48	54	15	38	0,00015	
<i>Полиморфный маркер T786C гена NOS3</i>						
Генотипы						
	абс.	%	абс.	%		
ТТ	13	30	8	40	НД	0,89 (0,30–2,46)
ТС	23	52	11	55	НД	
СС	8	18	1	5	0,014	
Аллели						
	абс.	%	абс.	%		
Т	49	56	27	67	НД	1,67 (1,45–2,98)
С	39	44	13	32	0,0002	

При сравнении частоты распределения генотипов и аллелей соответствующих генов оказалось, что достоверно более часто у больных АГ встречаются аллель С полиморфного маркера T704C гена AGT, генотип AA и аллель А полиморфного маркера G1675A гена AGTR2 и аллель С полиморфного маркера T786C гена NOS3.

Таблица 3. Динамика показателей клинического АД и СКАД на фоне антигипертензивной терапии			
Показатель, мм рт. ст.	Исходно	Через 6 мес	<i>p</i>
Клиническое САД	163,7±2,1	132,3±1,7*	0,003
Клиническое ДАД	92,1±2,0	73,0±2,9*	0,002
СКАД (САД среднее)	162,4±3,1	133,3±2,1*	0,045
СКАД (ДАД среднее)	90,6±1,2	76,0±1,3*	0,04
СКАД (САД утро)	164,6±3,4	137,8±2,0*	0,002
СКАД (ДАД утро)	90,8±1,3	80,0±1,0*	0,05
СКАД (САД вечер)	160,0±2,8	128,7±1,8*	0,001
СКАД (ДАД вечер)	90,3±1,1	72,0±1,2*	0,002

*Здесь и далее в табл. 4 – значимость различий по сравнению с исходным значением $p < 0,05$.
Примечание. Здесь и далее в табл. 4 САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

При анализе частот распределения генотипов и аллелей других генов-кандидатов достоверных различий в рамках данного исследования получить не удалось.

Доказанное патогенетическое участие РААС в развитии АГ является обоснованием к применению ИАПФ как препаратов основного класса. Поскольку определение генетического полиморфизма у обследованных нами больных АГ позволило выявить носительство генов AGT, AGTR2, их гетерозигот и мутантных гомозигот, для последующего лечения был выбран комбинированный препарат периндоприл А 10 мг + индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Лаборатории Сервье», Франция), который наряду с антигипертензивным действием восстанавливает и улучшает эндотелиальную функцию. Учитывая данное свойство, больным АГ – носителям мутантного гена NOS3 -786 также был назначен данный препарат.

В дальнейшее исследование были включены 30 больных АГ – 11 (37%) мужчин и 19 (63%) женщин. Их средний возраст составил $53,2 \pm 2,0$ года. Предшествующая терапия представлена на рис. 2.

Несмотря на то что до включения в исследование пациенты получали антигипертензивную терапию, исходный уровень клинического (офисного) АД был выше целевого.

Через 6 мес антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида значения клинического АД, СКАД и показатели СМАД достоверно снизились (табл. 3, 4), а целевого уровня АД достигли (в зависимости от условий измерения) 77–80% больных.

Через 6 мес терапии Нолипрелом А Би-форте по данным ультразвукового исследования сердца у больных АГ регистрировалось статистически достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 8,7% ($p=0,002$), задней стенки на 5,4% ($p=0,002$) и индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в среднем на $18,2 \pm 2,4$ г/м² ($p=0,003$).

При оценке диастолической функции ЛЖ была выявлена положительная динамика показателей трансмитрального кровотока на фоне проводимой терапии. Так, у больных после лечения достоверно увеличивались скорость раннего наполнения ЛЖ на 6,4% ($p=0,04$) и отношение пиковых скоростей на митральном клапане на 6,3% ($p=0,045$) по сравнению с их исходными значениями, что свидетельствовало об улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне терапии.

Одним из важных аспектов патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ является повышение жесткости артериальной стенки. Классический маркер артериальной жесткости – скорость пульсовой волны (СПВ) – является независимым предиктором риска ССО. С этих позиций клинически значимым является факт снижения СПВ в группе больных АГ с $9,5 \pm 0,56$ м/с до $8,0 \pm 1,05$ м/с ($p=0,002$) через 6 мес терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида.

Таблица 4. Динамика показателей САД на фоне антигипертензивной терапии.			
Показатель, мм рт. ст.	Исходно	Через 6 мес	p
САД среднее (день)	157,0±2,5	132,0±1,8*	0,03
ДАД среднее (день)	88,1±1,7	85,1±1,7*	0,04
САД среднее (ночь)	142,0±2,4	117,8±1,8*	0,029
ДАД среднее (ночь)	74,1±1,6	64,8±0,85*	0,028
Максимальное САД	178,0±4,1	140,2±2,1*	0,002
Максимальное ДАД	98,5±2,9	83,4±1,9*	0,03
Вариабельность САД (день)	17,3±0,85	13,4±0,36	0,05
Вариабельность ДАД (день)	11,0±0,6	10,0±0,36	НД
Вариабельность САД (ночь)	11,7±0,7	10,1±0,4	НД
Вариабельность ДАД (ночь)	9,9±0,63	8,9±0,47	НД
Среднее пульсовое АД	69,8±1,8	47,8±1,1*	0,04

Таким образом, определение SNPs, ассоциированных с риском развития АГ, может быть использовано для адекватного, патогенетически обоснованного подбора антигипертензивной терапии, что в свою очередь открывает новые возможности индивидуализации лечения больных АГ с целью повышения его эффективности.

Выводы

1. У больных АГ наиболее часто встречается носительство полиморфных вариантов генов, контролирующих разные звенья РААС.
2. Носительство аллеля С полиморфного маркера T704C гена AGT, генотипа AA и аллеля А полиморфного маркера G1675A гена AGTR2 и носительство аллеля С полиморфного маркера T786C гена NOS3 ассоциировано с развитием АГ.
3. Выбор фиксированной комбинации периндоприла и индапамиды по результатам определения генетического полиморфизма позволил обеспечить максимально выраженный антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты в исследуемой группе больных АГ.
4. Определение генетического полиморфизма у больных АГ дает возможность подбора максимально эффективной антигипертензивной терапии.

Литература/References

1. Naber CK, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. *Minerva Med* 2004; 5 (5): 346–56.
2. Минушкина Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Minushkina L.O. Geneticheskie faktory pri gipertonicheskoi bolezni: svyaz' s osobennostiami techeniya, razvitiem oslozhenii, effektivnost'iu terapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. *Кардиология*. 2001; 41 (7): 39–44. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju.V., Chistiakov D.A. i dr. Kliniko-geneticheskie determinanty gipertrofii levogo zheludochka u bol'nykh essentsial'noi gipertenziei. *Kardiologiya*. 2001; 41 (7): 39–44. [in Russian]
4. Обыденникова О.Н. Исследование роли полиморфизма M235T гена ангиотензиногена в развитии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад. *Аспирант. вестн. Поволжья*. 2011; 1–2: 37–9. / Obydennikova O.N. Issledovanie roli polimorfizma M235T gena angiotenzinogena v razvitiu gipertonicheskoi bolezni u rabotnikov lokomotivnykh brigad. *Aspirant. vestn. Povolzh'ia*. 2011; 1–2: 37–9. [in Russian]
5. Плугина М.Ю., Третьякова Т.Б. Опыт применения результатов молекулярно-генетического анализа в лечении артериальной гипертензии. *Урал. мед. журн.* 2010; 5: 123–5. / Plugina M.Iu., Tre't'jakova T.B. Opyt primeneniia rezul'tatov molekuliarno-geneticheskogo analiza v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Ural. med. zhurn.* 2010; 5: 123–5. [in Russian]
6. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Рыбачкова Ю.В. и др. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2012; 3–4: 41–4. / Khokhlov A.L., Lileeva E.G., Rybachkova Ju.V. i dr. Znachenie opredeleniia polimorfizmov genov, otvечающих за aktivnost' angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu dlia optimizatsii standartov lecheniia bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Problemy standartizatsii v zdравоохранenii*. 2012; 3–4: 41–4. [in Russian]
7. Сорокина В.Н., Павлющик Е.А., Чак Т.А. и др. Ассоциации полиморфизма M235T гена AGT с артериальной гипертензией у мужчин. *Воен. медицина*. 2016; 39 (2): 56–9. / Sorokina V.N., Pavliushchik E.A., Chak T.A. i dr. Assotsiatsii polimorfizma M235T gena AGT s arterial'noi gipertenziei u muzhchin. *Voen. meditsina*. 2016; 39 (2): 56–9. [in Russian]
8. Котловский М.Ю., Котловская О.С., Якименко А.В. и др. Исследование взаимосвязи мутации M235T гена ангиотензиногена с гипертонической болезнью. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2016; 3: 197. / Kotlovskii M.Iu., Kotlovskaja O.S., Iakimenko A.V. i dr. Issledovanie vzaimosvyazi mutatsii M235T gena angiotenzinogena s gipertonicheskoi bolezniu. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniia*. 2016; 3: 197. [in Russian]
9. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе и гипертрофии левого желудочка. *Верхневолж. мед. журн.* 2012; 10 (2): 16–21. / Savinkova E.A., Zavarin V.V., Mazur E.S. Geneticheskii polimorfizm v patogeneze i gipertrofii levogo zheludochka. *Verkhnevolzh. med. zhurn.* 2012; 10 (2): 16–21. [in Russian]
10. Лозинский С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина ATP1. *Кардиология*. 2013; 53 (11): 49–54. / Lozinskii S.E. Prognozirovanie effektivnosti antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh s uchetom roli polimorfizma retseptorov angiotenzina ATP1. *Kardiologiya*. 2013; 53 (11): 49–54. [in Russian]
11. Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б., Трутнева Е.И. и др. Антимоделирующая эффективность индапамида, ассоциированная с C344T полиморфизмом гена CYP11B2, у пациентов с артериальной гипертензией узбекской национальности. *Кардиология в Беларуси*. 2015; 39 (2): 117–27. / Abdullaeva G.Zh., Tursunova N.B., Trutneva E.I. i dr. Antiremodeliruiushchaya effektivnost' indapamida, assotsiirovannaia s C344T polimorfizmom gena CYP11B2, u patsientov s arterial'noi gipertenziei uzbecksokoi natsional'nosti. *Kardiologiya v Belarusi*. 2015; 39 (2): 117–27. [in Russian]
12. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131–42.
13. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 4–10.
14. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Ju.B., Shteinberg L.L. et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
15. Леонова М.В., Чурилин Ю.Ю., Чапурин С.А. и др. Фармакоэкономическая оценка влияния терапии нолипрелом на бремя артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (2): 208–14. / Leonova M.V., Churilin Ju.Iu., Chapurin S.A. i dr. Farmakoeconomicheskaja otsenka vliianiia terapii noliprelom na bremia arterial'noi gipertenzii. *Arterial'naia gipertenzia*. 2010; 16 (2): 208–14 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дробота Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: drobotya@yandex.ru

Арутюнян Лиана Варужановна – аспирант каф. кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: arutyunyan-1983@bk.ru

Пироженко Анна Александровна – канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУ РО ОКБ №2