

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, ФОКУС НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВУЮ СИСТЕМУ

Н.В. Буквальная, Л.В. Якубова, В.А. Снежицкий

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
E-mail: yankovliuda@yandex.ru

УДК 616.12-008.331:616.12-008.313:575

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, I/D полиморфизм гена ACE, A1166C полиморфизм гена AGTR1, C/T (-344) полиморфизм гена альдостерон-синтазы (CYP11B2), полиморфизм G/C (+915) гена TGF β 1.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. Н.В. Буквальная, Л.В. Якубова, В.А. Снежицкий. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий: молекулярно-генетические аспекты патогенеза и комплексной терапии, фокус на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. *Неотложная кардиология и кардиооваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 2, С. 986–993.

Обзор посвящен влиянию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на развитие и поддержание фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией. Отмечено, что неблагоприятные эффекты конечных продуктов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ангиотензина II и альдостерона, реализуются не только за счет их гиперпродукции, но и через активацию ими трансформирующего фактора роста $\beta 1$. Данный цитокин инициирует в левом предсердии процесс фиброза, который является субстратом аритмии. Приведены результаты многоцентровых клинических исследований, демонстрирующих

эффективность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидных рецепторов в профилактике фибрилляции предсердий. Проанализировано влияние полиморфных вариантов гена ангиотензин-превращающего фермента (I/D) ACE, гена рецептора ангиотензина II 1 типа (A1166C) AGTR1, гена альдостерон-синтазы (C/T (-344) CYP11B2), гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (G/C (+915) TGF β 1) на развитие артериальной гипертензии и фибрилляции предсердий, а также на эффективность терапии препаратами, блокирующими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

ARTERIAL HYPERTENSION AND ATRIAL FIBRILLATION: MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF PATHOGENESIS AND COMPLEX THERAPY, FOCUS ON THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM

N.V. Bukvalnaya, L.V. Yakubova, V.A. Snezhitskiy

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, transforming growth factor $\beta 1$, ACE gene I/D polymorphism, AGTR1 gene A1166C polymorphism, aldosterone synthase gene (CYP11B2) C/T (-344) polymorphism, TGF β 1 gene G/C (+915) polymorphism.

FOR REFERENCES. N.V. Bukvalnaya, L.V. Yakubova, V.A. Snezhitskiy. Arterial hypertension and atrial fibrillation: molecular genetic aspects of pathogenesis and complex therapy, focus on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardioovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 2, pp. 986–993.

This article is devoted to the effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the development and maintenance of atrial fibrillation on patients with arterial hypertension. It is noted that the adverse effects of the renin-angiotensin-aldosterone system end products, angiotensin II and aldosterone, can be caused not only by their hyperproduction, but also by the activation of the transforming growth factor β 1 initiated by them. This cytokine initiates the process of fibrosis in the left atrium, which is a substrate of arrhythmia. The article features the results of multicenter clinical trial demonstrating

the effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in the prevention of atrial fibrillation. The review includes the analysis of the effect of polymorphic variants of the angiotensin-converting enzyme gene ((I/D) ACE), the angiotensin II receptor gene type 1 ((A1166C) AGTR1), the aldosterone synthase gene (C/T (-344) CYP11B2) and the gene of the transforming growth factor β 1 (G/C (+915) TGF β 1) on the development of arterial hypertension and atrial fibrillation, as well as on the effectiveness of therapy with renin-angiotensin-aldosterone system blocking drugs.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный вид аритмий и главный фактор риска возникновения ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и смертности в целом [1; 2; 3]. Распространенность ФП достигает 1–2% в популяции и увеличивается с возрастом [1]. По прогнозам Европейской ассоциации ритма сердца к 2030 году число пациентов с ФП увеличится вдвое, что связано с постарением населения и улучшением диагностики бессимптомных форм [4]. Среди лиц моложе 55 лет данное нарушение ритма составляет 0,1%, а у пациентов старше 80 лет – 9% [5].

В настоящее время причины возникновения ФП претерпели значительные изменения, так уменьшилась доля пациентов с ревматическими пороками сердца, и увеличилась доля пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [1; 6]. Относительный риск развития ФП при АГ составляет 1,4–2,1 и не столь высок, как при хронической сердечной недостаточности или пороках сердца – 6,1–17,5 и 2,2–8,3 соответственно [1]. Вместе с тем АГ является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием, которым в мире страдает более 1,4 миллиарда человек [7]. Согласно исследованию FAPRES, включавшему 1068 пациентов с АГ в возрасте старше 65 лет (средний возраст 72,8 года), распространенность ФП составила 10,3% [8]. В настоящее время АГ рассматривают как определяющий, независимый, потенциально обратимый фактор развития ФП [1; 9].

Патогенетические взаимосвязи АГ и ФП

АГ способствует структурному ремоделированию левого желудочка (ЛЖ), которое характеризуется развитием гипертрофии, фиброза миокарда, его диастолической дисфункции с дальнейшим формированием диастолической сердечной недостаточности. Изменения, происходящие в ЛЖ, приводят к структурному ремоделированию левого предсердия (ЛП), основными проявлениями которого является интерстициальный фиброз и дилатация камеры [1; 3; 6]. Фиброз предсердий может развиваться как часть структурного ремоделирования, связанно-

го с ФП, а также как следствие АГ, которая приводит к перегрузке и растяжению ЛП [10]. Фиброз повышает триггерную активность кардиомиоцитов и создает предпосылки для циркуляции волн возбуждения по предсердиям, то есть способствует появлению и стабилизации ФП. В свою очередь увеличение степени фиброза миокарда ЛП способствует прогрессированию аритмии, развитию осложнений и снижению эффективности антиаритмического лечения [11; 12]. Важная роль в развитии и прогрессировании интерстициального фиброза принадлежит гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая является ключевым звеном патогенеза АГ [13]. Развитие ФП на фоне гиперактивности РААС может быть обусловлено тем, что плотность рецепторов ангиотензин II (АТ II) в предсердиях больше, чем в желудочках [1]. В настоящее время известно о существовании двух компонентов РААС: системного (циркулирующего) и тканевого (местного). Все компоненты данной системы (ренин, ангиотензин превращающий фермент (АПФ), АТ II, ангиотензиновые рецепторы I типа, ангиотензиновые рецепторы II типа, альдостерон), экспрессируемые непосредственно в тканях миокарда, сосудов, почек, головного мозга, надпочечниках, образуют местную РААС. Именно она играет важнейшую роль в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при АГ [1; 13]. АТ II – это вазоактивный пептид, влияющий на ремоделирование левых отделов сердца при АГ [1; 14]. АТ II оказывает стимулирующее действие на кору надпочечников, активируя секрецию альдостерона. Действие альдостерона проявляется только после связывания со специализированными протеиновыми структурами – минералокортикоидными рецепторами (МКР) [13]. Данный гормон обладает мощным профибротическим действием, а повышенный его уровень ассоциируется со значительным увеличением риска развития ФП [1]. Так у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции [1; 15; 16].

АТ II и альдостерон обладают способностью активировать ростовые факторы, в том числе и трансформирующий ростовой фактор бета 1 (TGF- β 1), который изначально синтезируется в неактивной форме и находится во внеклеточном матриксе [1;

13; 17; 18]. Активный TGF- β 1 является многофункциональным профибротическим цитокином, который связывается со своими рецепторами и активирует Smad 2 и Smad 3 (Small mother against decapentaplegic 2 and 3) молекулы, регулирующие такие клеточные процессы как клеточная пролиферация и апоптоз [17; 18]. Фибробласты, которые были активированы AT II и TGF- β 1, сами синтезируют и высвобождают эти же медиаторы [11]. Установлена тесная взаимосвязь между уровнем TGF- β 1 и активностью РААС. Так, AT II стимулирует синтез TGF- β 1, который является мощным стимулятором активности фибробластов. И, наоборот, активность TGF- β 1 усиливает синтез AT II [11]. Следует отметить, что альдостерон потенцирует действие AT-II [13]. Таким образом, формируется цикл прямой связи между профибротическим цитокином и РААС [11].

В исследовании Wu Z.L. and all уровень TGF- β 1 имел положительную корреляционную связь с индексом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пожилых пациентов с АГ ($p < 0,01$) [19]. Мета-анализ 13 исследований, включивший 3354 пациента, выявил зависимость между высоким уровнем TGF- β 1 и развитием ФП [2; 20]. Lin X. Et al. проанализировали уровень TGF- β 1 у пациентов с АГ с наличием либо отсутствием ФП. Наиболее высокие значения TGF- β 1 были у пациентов с постоянной формой ФП, несколько ниже в группе с пароксизмальной формой ФП, еще ниже у пациентов с АГ без ФП и самый низкий в группе здоровых [21]. В тоже время, по данным проспективного когортного исследования Cardiovascular Health Study – уровень TGF- β 1 не был статистически значимо взаимосвязан с риском развития ФП у лиц старше 65 лет [22]. Полученные результаты могут быть обусловлены наличием сопутствующей патологии у лиц пожилого и старческого возраста, а также приемом препаратов, блокирующих РААС.

Результаты отдельных исследований указывают на наличие взаимосвязи между уровнем TGF- β 1 в крови и процентом фиброза ЛП. По данным российского исследования установлена положительная корреляционная связь между TGF- β 1 и степенью фиброза, который оценивали с помощью вольтажного картирования, у пациентов с пароксизмальной формой ФП и метаболическим синдромом ($r = 0,539$, $p = 0,04$) [12]. В другом исследовании по данным многофакторного регрессионного анализа только уровень TGF- β 1 в плазме крови был прогностически значим для фиброза ЛП, определенного методом магнитно-резонансной томографии, у пациентов с пароксизмальной формой ФП перед выполнением катетерной абляции (ОШ 1,0; 95% ДИ 1,004–1,016; $p = 0,008$). Данными ROC-анализ было установлено, что при уровне TGF- β 1 в плазме > 15894 пг/мл можно с чув-

ствительностью 70,37% и специфичностью 100% прогнозировать наличие фиброза ЛП. При фиброзе ЛП $> 20\%$ прогнозировать рецидив ФП после катетерной абляции можно с чувствительностью 100% и специфичностью 93,75% (площадь под кривой ROC = 0,96; 95% ДИ 0,85–0,99; $p = 0,001$) [23].

Блокада РААС и TGF- β 1 в профилактике ФП

В настоящее время ингибиторы АПФ (и-АПФ), блокаторы рецепторов AT II 1 типа (БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (МКР) включены в современные рекомендации по лечению ФП в качестве препаратов, направленных на первичную и вторичную профилактику ФП [1; 4; 16]. Такая стратегия получила название «Upstream therapy» и обоснована результатами ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствующих, что блокада РААС способна отсрочить момент возникновения первого пароксизма ФП и повторных эпизодов аритмии. Результаты исследования LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), в котором участвовали 9193 пациента с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) показали большую эффективность применения БРА (лозартан) по сравнению с β -адреноблокатором (атенолол). Так, впервые возникшая ФП была выявлена у 150 пациентов, принимавших лозартан (6,8 на 1000 пациентов в год), и у 221 пациента, принимавшего атенолол (10,1 на 1000 пациентов в год) ($p < 0,001$). У пациентов, принимавших лозартан, синусовый ритм сохранялся дольше, чем у пациентов, принимавших атенолол [16; 17]. В другом многоцентровом исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation) включившем более 15000 пациентов с АГ высокого риска показана большая эффективность БРА (валсартан) по сравнению с антагонистом кальция (амлодипин) по возникновению новых случаев ФП. Так, в течение 4,2 года частота впервые зарегистрированных эпизодов ФП составила 3,67% в группе пациентов, получавших валсартан, и 4,34% в группе, получавших амлодипин (ОР = 0,8; $p = 0,045$). Частота постоянной формы ФП составила 1,35% в группе валсартана и 1,97% в группе амлодипина (ОР = 0,68; $p = 0,00046$) [1]. Вместе с тем в ряде исследований не было установлено достоверных различий в частоте появления новых случаев ФП при приеме и-АПФ или БРА [1]. Так, в исследовании CAPP (Captopril Prevention Project), STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients With Hypertension-2), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) и TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease) не наблюдалось сни-

жение риска развития первого эпизода фибрилляции предсердий при приеме и-АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и БРА (телмисартан) по сравнению с антигипертензивными препаратами других групп или плацебо.

Особенно значимы результаты датского исследования с точки зрения выбора антигипертензивных препаратов для профилактики ФП [4; 9]. В исследовании оценивался риск ФП при монотерапии АГ и-АПФ, БРА, β -адреноблокатором, антагонистом кальция либо диуретиком. Результаты анализа показали, что монотерапия и-АПФ и БРА у пациентов с АГ без сердечной недостаточности, ИБС, сахарного диабета, гипертиреоза ассоциирована со сниженным риском ФП по сравнению с β -блокаторами и диуретиками. Следует отметить, что оба класса препаратов, блокирующих РААС, сравнивались между собой. При этом БРА показали преимущество перед и-АПФ ($p = 0,03$) [9]. Вероятно, это связано с тем, что и-АПФ не всегда полностью блокируют образование АТ II в тканях, так как в его превращениях в тканях могут участвовать другие ферменты, не связанные с АПФ, прежде всего эндопептидазы, на которые действие и-АПФ не распространяется. Это подтверждает ряд исследований, в которых было установлено, что, несмотря на временное снижение уровня АТ-II при назначении и-АПФ, при их длительном применении концентрация АТ-II возвращается к прежнему уровню [17]. Таким образом, следует предположить, что БРА, как класс антигипертензивных препаратов, имеет преимущество перед и-АПФ в профилактике ФП у пациентов с АГ.

При длительном приеме и-АПФ и БРА уровень альдостерона в крови возвращается к исходному уровню или превышает его (феномен «ускользани» концентрации альдостерона от действия указанных средств) [13]. Учитывая это, обоснованным является назначение антагонистов МКР для устранения эффектов альдостерона, включая стимулирование фиброза. Данный класс препаратов представлен спиронолактоном (эплереноном) и неселективным (спиронолактоном) антагонистом МКР [16]. В двухлетнем проспективном исследовании EMPHASIS-HF изучалось применение эплеренона у больных с подтвержденной ХСН II функционального класса со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), находившихся на терапии блокаторами РААС (96,5%) и β -адреноблокаторами (β -АБ) (86,7%). Применение эплеренона в качестве третьего нейrogормонального модулятора в течение в среднем 21 месяца сопровождалось снижением частоты новых случаев ФП на 42 % ($p = 0,034$) [16].

Разработка и испытания нового класса препаратов анти-TGF- β 1 моноклональные антитела представляется перспективной, однако внедрение данной терапии в реальную

клиническую практику требует дополнительных исследований и будет дорогостоящим [18]. В исследовании Wu Z.-L. et al. изучалось влияние БРА (лозартан) на уровень TGF- β 1 у пациентов с АГ. После 6 месяцев терапии лозартаном уровень TGF- β 1 достоверно снизился в группе с ГЛЖ ($p < 0,01$) [19].

Генетика компонентов РААС и TGF- β 1

Известно, что активность РААС и уровень TGF- β 1 генетически детерминированы, поэтому изучение полиморфизмов генов, кодирующих рецепторы, ферменты и гормоны РААС и TGF- β 1, представляет большой интерес. Одним из ключевых звеньев РААС является АПФ. Полиморфизм гена ACE типа I/D ((I/D) ACE) в 16-м интроне 17 хромосомы связан с активностью АПФ в крови. Так носители генотипа II имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с DD генотипом он максимален [24; 25; 26]. Таким образом, наличие аллеля D приводит к повышенному содержанию АТ II и может являться фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Так в исследовании GenHAT (Genetic of Hypertension Associated Treatmentstudy) распространенность инфаркта миокарда, инсульта, аортокоронарного шунтирования, ГЛЖ была самой низкой при генотипе II гена ACE [27]. При обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фремингемского исследования выявлено, что наличие D аллеля гена ACE ассоциируется с более высоким уровнем артериального давления (АД) у мужчин. Для женщин таких закономерностей не было обнаружено [24]. В то же время огромное число работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE с АГ. Японские ученые, обследуя большую (1919 человек) популяцию – 762 пациента с АГ и 1157 здоровых лиц – не выявили связи между I/D полиморфизмом гена ACE с уровнем АД [24]. У пациентов с АГ и диастолической дисфункцией аллель D встречался достоверно чаще у лиц с ГЛЖ по сравнению с контрольной группой без ГЛЖ ($p = 0,0007$) [28]. В исследовании Махкамовой Н.У. и соавт. носительство ID и DD генотипов гена ACE достоверно ассоциировалось с более высокими цифрами АД у пациентов с АГ, также генотип DD ассоциировался с выраженными нарушениями суточного профиля АД: высокой вариабельностью АД, недостаточным ночным снижением АД или его ночным повышением, что соответствует суточному профилю АД типа «нон-диппер» или «найт-пикер» [29]. Однако по результатам другого исследования, включавшего 88 пациентов с АГ I, II степени, суточный профиль АД типа «диппер» достоверно чаще встречался у носителей аллеля D и генотипа DD гена ACE ($p = 0,0142$

и $p = 0,0003$ соответственно). У «нон-дипперов» же, напротив, отмечается достоверно большая встречаемость аллеля I и генотипа II гена ACE ($p = 0,0142$ и $p = 0,0149$ соответственно) [30]. Мета-анализ 23 исследований с участием 9262 пациентов подтвердил связь между генотипом DD гена ACE I/D и риском возникновения ФП [25]. Установлена достоверная связь DD-генотипа гена ACE с ФП у пациентов с АГ [3]. Эту связь авторы исследования объясняли тем, что при DD-генотипе активность АПФ может увеличиваться, приводя, соответственно, к большей продукции АТ II, что вызывает фиброз предсердий, который способствует развитию ФП.

Ген, кодирующий рецептор типа 1 АТ-II (A1166C AGTR1), расположен на 3 хромосоме (3q24). Замена аденина (A) на цитозин (C) в 1166 положении гена AGTR1 влияет на функциональную активность рецептора АТ-II [24; 31; 32]. Гомозиготы по аллельному варианту C этого гена имеют более высокое сродство к АТ-II. Частота аллеля A1166C полиморфизма достоверно выше в группах пациентов с АГ (в белой европейской и китайской популяциях) и здоровых людей, имеющих родственников, пациентов с АГ [24]. Мета-анализ 56 исследований с участием 28952 субъектов показал, что аллель C гена AGTR1 связан со статистически повышенным риском АГ в азиатской и кавказской популяциях, не обнаружено связи с полиморфизмом данного гена у африканского населения [33]. Однако не все работы подтверждают такую зависимость, так в белорусском исследовании изучался полиморфизм гена AGTR1 у жителей Беларуси. Было обследовано 266 пациентов с АГ, группу контроля составили 82 здоровых респондента. По носительству патологического C-аллеля между пациентами с АГ и здоровыми лицами достоверных различий не выявлено [31]. Носители генотипа CC имеют более высокий индекс ММЛЖ по сравнению с носителями аллеля A [34]. В китайской популяции при наличии аллеля C риск возникновения ФП увеличивается в 1,43 раза ($OR = 1,43$, $p < 0,05$) [35]. Однако в российском исследовании не было выявлено статистически значимых данных о взаимосвязи между аллелем C гена AGTR1 и ФП [36].

Ключевым ферментом, участвующим в синтезе альдостерона, является альдостерон-синтаза, за первичную структуру которой отвечает ген альдостерон-синтазы (CYP11B2). Наиболее подробно изучен полиморфизм пятого участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина (C) на тимин (T) в 344-м положении нуклеотидной последовательности [13; 15; 24]. По данным ряда авторов, наличие T аллели ассоциировано с повышением уровня альдостерона в плазме, что связывают с усилением активности альдостеронсинтазы [13]. Однако имеются работы, в которых установлено, что присутствие аллеля C спо-

собствует гиперпродукции альдостерона [3]. В белорусском исследовании не было выявлено достоверных отличий уровня альдостеронсинтазы в зависимости от генотипа гена CYP11B2 [15]. Большинство исследований показывает, что аллель T связана с АГ. В тоже время другие работы подтверждают роль аллеля C в развитии АГ [37]. Павловой О.С. и соавт. проведено исследование ассоциации полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 с развитием эссенциальной АГ у 585 этнических белорусов (391 пациент с АГ и 194 человека с оптимальным АД). Распределение генотипов полиморфизма C(-344)T гена CYP11B2 не отличалось между группами пациентов с АГ и здоровыми [37; 38]. Данные о взаимосвязи полиморфизма C(-344)T с развитием ФП также остаются противоречивыми. Amir R.E. et al. изучили связь между различными генотипами этого фермента и риском развития ФП у 178 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Аритмию диагностировали у 57 (32%) больных. При генетическом исследовании было обнаружено, что генотип -344 CC является мощным предиктором развития ФП: почти половина (45%) пациентов с этим генотипом имели аритмию, в то время как у лиц с типами -344 TT и TC она встречалась в совокупности лишь в 27% случаев ($p = 0,02$) [13]. В исследовании Huang M. et al. не обнаружено связи между C/T (-344) CYP11B2 полиморфизмом и ФП у пациентов с АГ [3]. В белорусском исследовании у пациентов с ФП, возникшей на фоне ИБС и/или АГ, частота встречаемости генотипа TT гена CYP11B2 составила 37,8%, что было в 2,5 раза выше, чем у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Также в группе с ФП аллель T встречался в 53,3% случаев, то есть достоверно чаще, чем в группе здоровых (36%; $p < 0,05$) [15]. Данные результаты подтверждает и недавний крупный мета-анализ 12 исследований с участием 5466 пациентов, в ходе которого было установлено, что при наличии аллели T возрастает риск ФП в общей популяции (ОШ 1,29; 95% ДИ 1,081,54; $p = 0,005$) [13].

Ген TGFB1 локализован в 19q13.2 хромосомном участке. Полиморфные варианты G/C (+915) TGFB1, приводящие к замене аргинина на пролин в 25-м кодоне, участвуют в регуляции транспорта синтезированного протеина TGF- β 1 через мембраны эндоплазматической сети и активации синтеза этого белка. Установлено, что уровень TGF- β 1 у обследованных с GG генотипом выше, чем у носителей CC генотипа [2]. В исследовании Wang Y. с соавторами (2010) выявлено, что GG генотип G/C (+915) гена TGFB1 ассоциирован с высоким риском развития ФП и уровнем TGF- β 1 у пациентов с АГ [2; 39]. В исследовании И. Ма впервые установлена ассоциация GG генотипа G/C (+915) гена TGFB1 с вероятностью ФП у пациентов

с метаболическим синдромом, а носительство аллеля С (генотипы СС и СG) является протективным фактором, снижающим вероятность развития ФП у данной категории пациентов в 5,3 раза [2].

Неудачные попытки целого ряда исследователей связать развитие какой-либо сердечно-сосудистой патологии с полиморфизмом одного гена привели к пониманию важной роли ген-генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию. Так в 2002 году J.N. Hirschhorn с соавт. было показано, что при отсутствии достоверных различий в распределении генотипов (I/D) ACE и (A1166C) AGTR1 у пациентов АГ и здоровых лиц, одновременно присутствие в геноме аллеля D гена ACE и аллеля С гена AGTR1 достоверно ассоциировано с уровнем АД у пациентов с АГ [40]. При изучении сочетаний генотипов I/D ACE и A1166C AGTR1 у женщин фертильного возраста с АГ было обнаружено, что при одновременном носительстве D- и С-аллелей отмечался достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень суточного индекса систолического и диастолического АД [40].

Фармакогенетические подходы к терапии АГ и ФП

Внимание к полиморфизму выше перечисленных генов обусловлено не только их прогностической значимостью в развитии АГ и ФП, но и возможным влиянием данных генетических полиморфизмов на эффективность лекарственной терапии этих заболеваний. С позиций фармакогенетики и персонализированной медицины медикаментозное лечение любой патологии должно учитывать генетические особенности пациентов. Можно предположить, что полиморфизмы выше указанных генов влияют на индивидуальный ответ при приеме антигипертензивных препаратов. В литературе существуют различные мнения относительно роли полиморфизма гена ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), C/T(-344)CYP11B2, G/C(+915) гена TGFBI в прогнозировании эффективности лечения препаратами, блокирующими РААС. В исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) было показано, что I/D полиморфизм гена ACE влиял на ответ при терапии БРА (ирбесартан). Так носители I аллеля отвечали на терапию ирбесартаном в 89% случаев, а у носителей D аллеля терапия была эффективной лишь в 42% случаев [41]. В другом исследовании, напротив, отмечена ассоциация I аллеля с эффективностью и-АПФ (лизиноприл), а D аллеля – с БРА (лозартан). Об этом свидетельствовало достижение целевого АД через 6 мес. у 89% пациентов с АГ при гомозиготном типе наследования I аллеля гена ACE, против 50% у носителей

DD генотипа. При монотерапии лозартаном целевое АД было достигнуто у 83,3% носителей D-аллели гена ACE, а у носителей генотипа II в 64 % случаев [42]. Аналогичные данные получены в работе С.А. Турдалиевой с соавт., где генотип DD полиморфизма гена ACE был предиктором эффективной терапии БРА (валсартан) у женщин фертильного возраста [43]. Однако крупное исследование GenHAT, проведенное с участием почти 38 тысяч респондентов, опровергает мнение о I/D полиморфизме гена ACE, как о маркере индивидуального ответа на антигипертензивную терапию у пациентов с АГ [27]. Так при сравнении таких классов препаратов как диуретик (хлорталидон), антагонист кальция (амлодипин), и-АПФ (лизиноприл) и α -адреноблокатор (доксазозин) выяснилось, что I/D полиморфизм гена ACE не влияет на эффективность лечения ни одним из четырех классов препаратов.

Нет точности и в понимании влияния A1166C полиморфизма гена AGTR1 на эффективность терапии и-АПФ и БРА. В выше упомянутом исследовании SILVHIA не было установлено взаимосвязи между полиморфизмом гена и эффективностью БРА. Схожие результаты были получены J. Gluszek и K. Jankowska, где не нашли связи между гипотензивной эффективностью и-АПФ и полиморфизмом гена AGTR1 [44]. В исследовании Лозинского С. Э. носители аллеля С лучше достигали целевых уровней АД при использовании БРА (олмесартан), а носители аллеля А – и-АПФ (рамиприл) [45]. Это подтверждено и другими авторами. Так, в исследовании под руководством В.И. Целуйко, у гипертоников при наличии аллеля С в ответ на терапию БРА (олмесартан) регистрировалось высоко достоверное снижение среднесуточного систолического АД (на 12,1 мм рт. ст.; $p < 0,001$) и диастолического АД (на 7,7 мм рт. ст.; $p < 0,01$), индекса времени нагрузки систолическим и диастолическим АД (соответственно на 19,7 и 19,2 мм рт. ст.; $p < 0,01$) по результатам СМАД, в отличие от носителей генотипа АА [32]. Наряду с этим, имеются работы, в которых получены прямо противоположные результаты. Так в исследовании Л. П. Сидорчук и Е. Н. Амосова у носителей генотипа СС лучший ответ был на и-АПФ, а при генотипе АА – на БРА [45].

В изученной нами литературе имеются немногочисленные исследования по влиянию полиморфизма гена CYP11B2 на эффективность терапии и-АПФ, БРА. У пациентов АГ снижение диастолического АД после 6 недель терапии и-АПФ (беназеприл или имидиприл) было достоверно выше у носителей генотипа ТТ или СТ гена CYP11B2 по сравнению с генотипом СС [46]. Полиморфизм альдостерон синтазы -344 C/T был связан с антигипертензивной терапией БРА (телми-сартан) у пациентов с АГ. Снижение диасто-

лического АД было значительно выше у пациентов с аллелем С (СС + СТ) по сравнению с пациентами с генотипом ТТ [47].

Эффективность терапии АГ заключается не только в достижении целевых цифр АД, но и способности антигипертензивного препарата вызывать обратное развитие изменений в органах-мишенях. Наибольший интерес вызывает влияние полиморфизма изучаемых генов на регресс ГЛЖ при приеме препаратов блокирующих РААС. В выше упомянутом исследовании Лозинского С.Э. у носителей аллеля С гена AGTR1 наблюдалось более выраженное уменьшение ММЛЖ, чем у носителей аллеля А в ответ на терапию БРА [45]. В работе Conrady A. Et al. проанализирована динамика ИММЛЖ в ответ на терапию БРА (телмисартан) у пациентов АГ с ГЛЖ. Через 24 недели наибольшее снижение индекса ММЛЖ наблюдалось у носителей генотипа ID гена ACE, менее выраженное снижение было у носителей II генотипа и отсутствовало в группе генотипа DD [48]. Полиморфизм гена ACE не влиял на регрессию ГЛЖ у пациентов АГ в ответ на терапию и-АПФ [49]. В исследовании SILVHIA было установлено влияние полиморфизма гена G/C (+915) TGFB1 на регрессию ГЛЖ у пациентов АГ, получавших в качестве антигипертензивной терапии БРА (ирбесартан). Через 48 недель терапии носители аллеля С, ответили более значительным снижением индекса ММЛЖ, чем субъекты с генотипом GG (-44,7 г/м² против -22,2 г/м²; $p = 0,007$) [50]. Что касается влияния полиморфизма выше описанных генов на эффективность терапии препаратами, блокирующими РААС, у пациентов с АГ и ФП, то в доступной нам литературе не обнаружено таких исследований.

REFERENCES

1. Baranova E.I. Fibrillacija predserdij u bol'nyh arterial'noj gipertenzij [Atrial fibrillation in patients with arterial hypertension]. *Arterial'naja gipertenzija*, 2011, vol. 17, no. 4, pp. 293-304. (in Russian).
2. Ma L., Ionin V.A., Zaslavskaja E.L., Ulitina A.S., Panteleeva A.A., Beljaeva O.D., Pchelina S.N., Baranova E.I. Polimorfnye varianty G/C +915 transformirujushhego faktora rosta beta 1 i fibrillacija predserdij u pacientov s metabolicheskim sindromom [Polymorphic variants of G/C +915 transforming growth factor beta 1 and atrial fibrillation in patients with metabolic syndrome]. *Arterial hypertension*, 2018, vol. 1, no. 24, pp. 93-100. (in Russian).
3. Huang M., Gai X., Yang X., Hou X., Lan X., Zheng W., Chen F., He J. Functional polymorphisms in ACE and CYP11B2 genes and atrial fibrillation in patients with hypertensive heart disease. *Clin Chem Lab Med*, 2009, vol. 47, no 1, pp. 32-37. doi:10.1515/CCLM.2009.023.
4. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., Castellá M., Diener H.Ch., Heidbuchel H., Hendricks J., Hindricks G., Manolis A.S., Oldgren J., Popescu B.A., Schotten U., Putte B.P., Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2016, vol. 37, pp. 2893-2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Drapkina O.M., Kostjukovich M.V. Vlijanie blokatorov renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy na processy remodelirovaniya miokarda i risk fibrillacii predserdij u bol'nyh arterial'noj gipertenzij [Influence of renin-angiotensin-aldosterone system blockers on the processes of myocardial remodeling and the risk of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension]. *Kliničest*, 2012, vol. 3, no. 4, pp. 73-79. (in Russian).
6. Miller O.N., Skurikhina O.N., Gusjatnikova T.A., Subrakov G.E. Inhibitory angiotenzin-prevrashajushhego fermenta v remodelirovanii miokarda u bol'nyh arterial'noj gipertenzij i fibrillacii predserdij [Inhibitors of angiotensin-converting

Закключение

Таким образом, участие РААС в развитии и поддержании ФП у пациентов с АГ не вызывает сомнений, а блокада данной системы является сдерживающим фактором аритмии. В настоящем обзоре мы взглянули на РААС через ось АПФ - АТ II - альдостерон - TGF-β1 и рассмотрели роль генетических полиморфизмов соответствующих генов ((I/D) ACE, (A1166C) AGTR1, C/T (-344) CYP11B2 и G/C (+915) TGFB1) в развитии АГ и ФП. Если роль полиморфизмов выше перечисленных генов в развитии данных заболеваний более или менее понятна, то вопрос влияния носительства тех или иных генотипов и аллелей на выбор препаратов блокирующих РААС остается открытым. Результаты имеющихся исследований неоднозначны, большинство из них проводилось на небольшой группе пациентов, часто исследовался лишь один полиморфизм гена или эффективность только одного класса препаратов. Требуется дополнительные исследования, в которых была бы проведена комплексная оценка полиморфизмов генов с последующим выявлением групп риска по развитию ФП у пациентов с АГ и назначением адекватной терапии. Это позволит повысить эффективность терапии и уйти от эмпирического подхода в выборе препарата у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

- enzyme in myocardial remodeling in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation]. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal*, 2007, vol. 12, no. 5, pp. 74-78. (in Russian).
7. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-based Studies from 90 Countries. *Circulation*, 2016, vol. 134, no. 6, pp. 441-450. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
8. Morillas P., Pallarés V., Listerri J.L., Sanchis C., Sánchez T., Fácila L., Pérez-Alonso M., Castillo J., Redón J., Bertomeu V., Researchers F.R. Prevalence of atrial fibrillation and use of antithrombotics in hypertensive patients aged >or = 65 years. The FAPRES trial. *Rev Esp Cardiol*, 2010, vol. 63, no. 8, pp. 943-950. doi:10.1016/s1885-5857(10)70188-2.
9. Marott S.C., Nielsen S.F., Benn M., Nordestgaard B.G. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*, 2014, vol. 35, no. 18, pp. 1205-1214. doi:10.1093/eurheartj/ehu507.
10. Dzeshka M.S., Lip G., Snezhitskiy V., Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*, 2015, vol. 66, no. 8, pp. 943-959. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
11. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, vol. 3, no. 5, pp. 425-435. doi:10.1016/j.jacep.2017.03.002.
12. Zaslavskaja E.L., Morozov A.N., Ionin V.A., Ma L., Nifontov S.E., Baranova E.I., Jashin S.M., Shljaheto E.V. Rol transformirujushhego faktora rosta-beta1 i galektina-3 v formirovanii fibroza levogo predserdija u pacientov s paroksizmal'noj formoj fibrillacii predserdij i metabolicheskim sindromom [The role of transforming growth factor-beta1 and galectin-3 in the formation of left atrial fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome]. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal*, 2018, vol. 23, no. 2, pp. 60-66. (in Russian).
13. Vatutin N.T., Shevelev A.N., Kravchenko I.N. Rol al'dosterona v razvitii fibrillacii predserdij: sovremennij vzgljad na problemu [The role of aldosterone in the development of atrial fibrillation: a modern view of the problem]. *Arhiv vnutrennej mediciny*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 107-116. (in Russian).

14. Jankovskaja L.V., Snezhickij V.A., Novogorod V.I. Vzaimosvjaz' urovnja vitamina D s aktivnost'ju renina plazmy u pacientov s arterial'noj gipertenziej. [Correlation of vitamin D level with plasma renin activity in patients with arterial hypertension]. *Klin Medica*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 803–809. (in Russian).
15. Jackevich E.S., Snezhickij V.A. Asociacija polimorfizma –C/344T gena al'dosteronsintazy (CYP11B2) s gipertrofiej levogo zheludochka i urovnem al'dosteronsintazy plazmy u pacientov s neklapannoju fibrillaciej predserdij [Association of polymorphism –C/344T of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) with left ventricular hypertrophy and plasma aldosterone synthase level in patients with non-valve atrial fibrillation]. *Meditsinskij zhurnal*, 2015, vol. 2, no. 52, pp. 118–123. (in Russian).
16. Vatutin N.T., Shevelek A.N., Taradin G.G., Kravchenko I. N. Perspektivy primeneniya antagonizov mineralokortikoidnyh receptorov v profilaktike fibrillacii predserdij (obzor literatury i sobstvennye dannye) [Prospects for the use of mineralocorticoid receptor antagonists in the prevention of atrial fibrillation (literature review and own data)]. *Arhiv vnutrennej mediciny*, 2019, vol. 9, no. 4 (48), pp. 260–268. (in Russian).
17. Drapkina O.M., Drapkina Ju.S. Fibroz i aktivnost' renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy. Realii i perspektivy [Fibrosis and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Realities and prospects]. *Arterial'naja gipertenzija*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 449–458. (in Russian).
18. Drapkina O.M., Emel'janov A.V. Predserdnyj fibroz morfologicheskaja osnova fibrillacii predserdij [Atrial fibrosis morphological basis of atrial fibrillation]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*, 2013, vol.9, no. 4, pp. 417–419. (in Russian).
19. Wu Z.L., Xu D.L., Li Y., Yan W., Huang P., Bai S., Su L. Effects of Losartan on Left Ventricular Hypertrophy and Plasma Transforming Growth factor- β 1 in Elderly Patients With Hypertension. *J Southern Med University*, 2009, vol. 29, no. 3, pp. 531–533.
20. Li J., Yang Y., Ng C.Y., Zhang Z., Liu T., Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor- β 1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5, p. e0155275. doi:10.1371/journal.pone.0155275.
21. Lin X., Wu N.Q., Shi Y., Wang Sh., Tan K., Shen Y., Dai H., Zhong J. Association between transforming growth factor β 1 and atrial fibrillation in essential hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*, 2015, vol. 37, no. 1, pp. 82–87. doi:10.3109/10641963.2014.913600.
22. Rosenberg M.A., Maziarz M., Tan A.Y., Glazer N.L., Ziemann S.J., Kizer J.R., Ix J.H., Djousse L., Siscovick D.S., Heckbert S.R., Mukamal K.J. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am Heart J*, 2014, vol. 167, no. 5, pp. 723–728.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.01.010.
23. Canpolat U., Oto A., Hazrolan T., Sunman H., Yorgun H., Şahiner L., Kaya E.B., Aytemir K. A prospective DE-MRI study evaluating the role of TGF- β 1 in left atrial fibrosis and implications for outcomes of cryoballoon-based catheter ablation: new insights into primary fibrotic atrioventricularopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, vol. 26, no. 3, pp. 251–259. doi:10.1111/jce.12578.
24. Shevchenko O.V. Geneticheskie osnovy patogeneza jessencial'noj arterial'noj gipertenzii (obzor) [Genetic bases of pathogenesis of essential arterial hypertension (review)]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*, 2011, vol. 7, no. 1, pp. 83–87. (in Russian).
25. Ma R., Li X., Su G., Hong Y., Wu X., Wang J., Zhao Z., Song Y., Ma Sh. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 793–800. doi:10.1177/1470320315587179.
26. Liu T., Korantzopoulos P., Xu G., Shehata M., Li D., Wang X., Li G. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 346–354. doi:10.1093/eurpace/euq407.
27. Arnett D.K., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leineweber-Foster C., Miller M.B., Black H., Eckfeldt J.H. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation*, 2005, vol. 111, no. 25, pp. 3374–3383. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504639.
28. Bahramali E., Rajabi M., Jamshidi J., Mousavi S.M., Zarghami M., Manafi A., Firouzabadi N. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open*, 2016, vol. 6, no. 2, p. e010282. doi:10.1136/bmjopen-2015-010282.
29. Mahkamova N.U., Hamidullaeva G.A. Osobennosti sutochnogo profilja arterial'nogo davlenija v zavisimosti ot polimorfizma gena APF u bol'nyh s cerebrovaskuljarnymi zabolevanijami [Features of the daily profile of blood pressure depending on the ACE gene polymorphism in patients with cerebrovascular diseases]. *Evrasijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2016, vol. 3, pp. 118–119. (in Russian).
30. Chugunova D.N. Geneticheskie osobennosti formirovaniya sutochnogo profilja arterial'nogo davlenija [Genetic features of the formation of the daily profile of blood pressure]. *Prakticheskaja medicina*, 2010, vol. 5, no. 44, pp. 127–129. (in Russian).
31. Pavlova O.S., Korobko I.J.U., Livenceva M.M., Chernjak S.V., Kovsh E.V., Ogurcova S.J.E., Afonin V.J.U., Nechesova T.A., Mrochek A.G. Polimorfizm A1166C gena receptora 1 tipa angiotenzina II u belorusskijh pacientov s arterial'noj gipertenziej. [A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene in Belarusian patients with arterial hypertension]. *Kardiologija*, 2013, vol. 1, no. 26, pp. 4–12. (in Russian).
32. Celujko V.I., Bregvadze T.R., Mishuk N.E., Vashakidze Z.S. Polimorfizm gena receptora angiotenzina II 1-go tipa i ego vlijanie na jeffektivnost' terapii olmesartanom u pacientov s gipertonicheskoi bolezn'ju [Polymorphism of the angiotensin II receptor gene type 1 and its effect on the effectiveness of olmesartan therapy in patients with hypertension]. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal*, 2013, vol. 4, pp. 21–27. (in Russian).
33. Liu D.X., Zhang Y.Q., Hu B., Zhang J., Zhao Q. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 898–909. doi:10.1177/1470320315584096.
34. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L., Schmitz B., Liu Y., Asayama K., Brand S.M., Heymans S., Brand E., Fagard R.H., Staessen J.A. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens*, 2012, vol. 4, pp. 472–478. doi:10.1038/ajh.2011.244.
35. Hou S., Lu Y., Huang D., Luo X., Yue D., Zhang J. Association of atrial fibrillation with gene polymorphisms of connexin 40 and angiotensin II receptor type 1 in Chongming adults of Shanghai. *Int J Clin Exp Med*, 2015, vol. 8, no. 7, pp. 11803–11810.
36. Kuskaeva A.V., Nikulina S.Ju., Chernova A.A., Aksjutina N.V., Kuskaev A.P., Cherkashina I.I. Rol' polimorfizma A/C gena AGTR1 v razvitii fibrillacii predserdij [The role of a/c polymorphism of the AGTR1 gene in the development of atrial fibrillation]. *Terapevticheskij arhiv*, 2017, vol. 89, no. 9, pp. 48–52. (in Russian).
37. Miloslavskij D.K., Koval' S.N., Snegurskaja I.A., Bozhko V.V., Shhenjavskaja E.N. Al'dosteronsintaza, polimorfizm ee gena CYP11B2 pri arterial'noj gipertenzii i asociirovannyh s neju kardiovaskuljarnyh zabolevanijah (Obzor literatury) [Aldosterone synthase, polymorphism of its CYP11B2 gene in arterial hypertension and associated cardiovascular diseases (Literature review)]. *Arterial'naja gipertenzija*, 2017, vol. 4, no. 54, pp. 18–28. (in Russian).
38. Pavlova O.S., Ogurcova S.Je., Livenceva M.M., Kovsh E.V., Afonin V.Ju., Mrochek A.G. Polimorfizm S(-344)T gena al'dosteronsintazy i jessencial'naja arterial'naja gipertenzija [A Polymorphism (-344)T gene aldosterone synthase and essential arterial hypertension]. *Evrasijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2016, vol. 4, pp. 42–47. (in Russian).
39. Wang Y. Association between transforming growth factor β -1 polymorphisms and atrial fibrillation in essential hypertensive subjects. *J Biomed Sci*, 2010, vol. 17, p. 23.
40. Safronenko A.V. Geneologicheskie i molekularno-geneticheskie aspekty arterial'noj gipertenzii [Geneological and molecular genetic aspects of arterial hypertension]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*, 2012, vol. 1, pp. 28–34. (in Russian).
41. Kurland L., Melhus H., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nyström F., Hägg A., Lind L., Irbesartan S. Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2001, vol. 19, no. 10, pp. 1783–1787. doi:10.1097/00004872-200110000-00012.
42. Celujko V.I., Peleckaja O.V. Vlijanie I/D polimorfizma gena APF na antigipertenzivnuju jeffektivnost' ingibitorov APF i sartanov u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej. [Influence of I / D polymorphism of the ACE gene on the antihypertensive effectiveness of ACE inhibitors and sartans in patients with arterial hypertension]. *Serdce i sosudy*, 2008, vol. 4, no. 24, pp. 47–53. (in Russian).
43. Turdialieva S.A., Linchak R.M., Svistov A.S., Bojcov S.A., Karpenko M.A. Rol' blokatorov angiotenzinovyh receptorov tipa 1 v korekcii arterial'noj gipertenzii u zhen-shin fertil'nogo vozrasta [The role of type 1 angiotensin receptor blockers in the correction of arterial hypertension in women of childbearing age]. *Arterial'naja gipertenzija*, 2003, vol. 9, no. 5, pp. 164–166. (in Russian).
44. Gluszek J., Yankowska K. Is there relationship between the A1166C polymorphism of the angiotensin II receptor AT1 and plasma renin activity, insulin resistance and reduction of blood pressure after angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy? *Polskie Arch Med Wewnierzey*, 2008, vol. 118, pp. 194–200.
45. Lozinskij S.Je. Prognozirovanie jeffektivnosti antigipertenzivnoj terapii u bol'nyh s uchetoj roli polimorfizma receptora angiotenzina ATR1 [Prediction of the effectiveness of antihypertensive therapy in patients taking into account the role of ATP1 angiotensin receptor polymorphism]. *Kardiologija*, 2013, vol. 53, no.11, pp. 49–54. (in Russian).
46. Yu H.M., Lin S.G., Liu G.Z., Zhang Y.Q., Ma W.J., Deng C.Y. Associations between CYP11B2 gene polymorphisms and the response to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, vol. 79, no. 6, pp. 581–589. doi:10.1016/j.clpt.2006.02.007.
47. Gong H., Mu L., Zhang T., Xu X., Du F. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene –344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *J Genet*, 2019, vol. 98, no.1.
48. Conrady O. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *J Int Med Res*, 2005, vol. doi:10.1177/147323000503305105.
49. Rugale C., Cailar G., Ribstein J., Mimran A. [I/D gene polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and left ventricular hypertrophy. Response to converting enzyme inhibitors]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2003, vol. 96, no. 7–8, pp. 772–775.
50. Hallberg P., Lind L., Billberger K., Michaelsson K., Karlsson J., Kurland L., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nyström F., Liljedahl U., Syvänen A., Melhus H. Transforming growth factor β 1 genotype and change in left ventricular mass during antihypertensive treatment – results from the swedish irbesartan left ventricular hypertrophy investigation versus atenolol (SILVHIA). *J Clin Cardiol*, 2004, vol. 27, no. 3, pp. 169–173.