

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ольга Васильевна Булашова, Елена Владимировна Хазова*, Владимир Николаевич Ослопов

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

В обзоре представлен анализ исследований по вопросу влияния полиморфизма генов на фенотипические проявления, а также прогностическое значение определения генотипа для больных с хронической сердечной недостаточностью. Приведены результаты исследований, предпринятых для анализа влияния полиморфизма генов ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента, β_2 -адренорецептора на развитие артериальной гипертензии, поражение миокарда и сонных артерий, прогноз хронической сердечной недостаточности. Однако, несмотря на большое количество работ по исследованию ассоциаций полиморфных маркеров кандидатных генов с особенностями фенотипа, единого мнения о влиянии генов-кандидатов основных систем, участвующих в патогенезе хронической сердечной недостаточности, получено не было. Ввиду вариабельности частот распределения генов в разных популяциях остаётся актуальным исследование этнических и географических особенностей ассоциации кандидатных генов с развитием сердечной недостаточности, а также изучение фенотипических маркеров патологии.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда, полиморфизм генов.

ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CONGESTIVE HEART FAILURE O.V. Bulashova, E.V. Khazova, V.N. Osloпов. Kazan State Medical University, Kazan, Russia. The article reviews studies of gene polymorphisms effects on the phenotype and the prognostic value of the genotype determination in patients with congestive heart failure. The results of studies analyzing the impact of angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme, β_2 -adrenoreceptor genes polymorphism on the development of hypertension, myocardial and carotid arteries damage, and congestive heart failure prognosis are surveyed. However, despite the large number of studies addressing the association of polymorphic markers of candidate genes and phenotype, no consensus on the impact of candidate genes on the major systems involved in the pathogenesis of congestive heart failure has been achieved so far. Due to gene distribution variability in different populations, the studies of ethnic and geographical association of candidate genes with congestive heart failure development, as well as studies of phenotypic markers of the disease, are still relevant. **Keywords:** congestive heart failure, coronary heart disease, myocardial hypertrophy, gene polymorphism.

В последние годы активно ведутся исследования генетической предрасположенности к хронической сердечной недостаточности (ХСН), выявлено множество полиморфизмов, претендующих на роль генетических маркеров. Изучение распространённости полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем актуально, поскольку нейроэндокринный каскад рассматривают в качестве важного аспекта формирования и прогрессирования ХСН.

Ген ангиотензиногена

Наиболее изучен ген ангиотензиногена (AGT – от англ. angiotensinogen), который находится в локусе q42-43 хромосомы 1 и кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена. В настоящее время описано несколько структурных полиморфизмов этого гена, среди которых физиологически значима мутация в 235-м кодоне, приводящая к замене кодируемой аминокислоты метионина на треонин (M235T). Международный код полиморфизма – rs699. В доступной отечественной и зарубежной литературе широко представлены данные о связи полиморфизма гена AGT с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при исследовании полиморфизма M235T было обнаружено, что наличие одного или двух аллелей T приводит к существенному повышению содержания ангиотензина II. Найдена ассоциация этого

полиморфизма с артериальной гипертензией [42].

Большое количество исследований проведено по идентификации вариабельности генотипа у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), которые можно рассматривать как предшественники ХСН. Результаты исследований отличаются противоречивостью выводов в зависимости от расовых и популяционных особенностей. Так, в работах А. Sethi и соавт. (2003) отмечена связь полиморфизма M235T гена AGT с развитием АГ. В то же время, другие авторы не подтверждают ассоциацию полиморфизма M235T с АГ и поражением органов-мишеней при АГ у представителей европеоидной расы [24]. Проведённый мета-анализ европейской популяции в количестве 45 267 человек показал, что содержание ангиотензиногена в плазме крови у представителей европеоидной расы выше на 11% при наличии аллеля T в гомозиготном состоянии и на 5% – в гетерозиготном, в отличие от людей с полиморфизмом M235M. У представителей монголоидной и негроидной рас такой закономерности получено не было [42].

Роль полиморфизма M235T как независимого фактора риска ИБС была установлена в исследованиях Т. Katsuya и соавт. (1995) у пациентов с генотипом TT [30]. Было также показано, что генотип M235M имеет отрицательную корреляцию с риском развития ИБС [19]. В исследовании PROCAGENE, проведённом в странах Европы (n=619), было обнаружено больше случаев значимого атеросклероза венечных артерий сердца, чем

Адрес для переписки: hazova_elena@mail.ru

у пациентов с генотипом TT [40].

O. Oliveri и соавт. установили, что гомозиготность гена AGT по аллелю T увеличивает риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с многососудистым поражением венечных артерий [38]. В исследовании испанских учёных (n=392) продемонстрировано, что аллель M является независимым фактором риска развития ИМ в отличие от аллеля T, который ассоциируется с ИМ только при коморбидности с АГ, курением и гиперхолестеринемией [22].

Часть исследований посвящено изучению генетических детерминант поражения органов-мишеней при АГ, ИБС, дилатационной кардиомиопатии. При анализе влияния полиморфизма гена AGT на патологию миокарда и сонных артерий результаты оказались весьма противоречивыми и существенно различались в обследованных популяциях. Так, по некоторым данным, аллель T полиморфизма M235T ассоциирован с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) сердца: в исследовании J. Karjalainen (1999) показана роль этого аллеля в развитии ГЛЖ у атлетов; в исследовании A. Ishanov (1997) — у больных гипертрофической кардиомиопатией [27, 33]. В работе J.R. Jeng (1999) у больных АГ с генотипом TT отмечен значительно больший индекс массы миокарда левого желудочка, при этом поражение сонных артерий по толщине комплекса «интима-медиа» от генотипа AGT не зависело [29]. В исследовании R. Vrugada какой-либо генотип AGT не был ассоциирован с выраженностью ГЛЖ у больных гипертрофической кардиомиопатией [15].

Исследований, направленных на изучение роли гена AGT у больных с ХСН, значительно меньше, и они отличаются противоречивостью результатов. M. Goldbergoва и соавт. (2003) отметили больший риск развития ХСН у лиц с генотипом MT гена AGT [23]. M. Zakrzewski-Jakubiak и соавт. (2008) выявили, что у больных с ХСН превалирует аллель T в гомозиготном состоянии [51]. Существует мнение и об отсутствии влияния того или иного варианта гена AGT на течение и прогноз больных с данной патологией [46].

O.A. Краснова с соавт. (2010) не выявили ассоциации полиморфизма M235T с факторами риска развития ХСН в российской популяции. Однако было замечено, что у больных, имеющих аллель T, ИМ развивался в более молодом возрасте. В группе пациентов с аллелем M была зарегистрирована большая степень ГЛЖ, а также выявлена корреляция летальности с наличием аллеля M [5].

Ген ангиотензин-превращающего фермента

Другой достаточно изученный полиморфизм относится к гену ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, англ. *angiotensin converting enzyme* — ACE), который расположен в 16-м интроне и заключается в отсутствии (D — от англ. *deletion*) либо в наличии (I — от англ. *insertion*) фрагмента дезоксирибонуклеиновой кислоты из 287 пар нуклеотидов — аллели I и

D, генотипы II, ID, DD. Международный код полиморфизма rs4646994. B. Rigat и соавт. установили, что полиморфизм гена ACE влияет на содержание АПФ в крови: у носителей генотипа DD активность АПФ выше на 14–50%, чем у носителей генотипа II [39]. По мнению же С. Kramers (2001), полиморфизм гена ACE не влияет на риск развития сердечно-сосудистой патологии [34].

Ещё при проведении первого этапа Фрамингемского исследования была предпринята попытка изучения распространённости аллеля D у больных с АГ, однако связь была обнаружена только у мужчин [50]. Связь между аллелем D и высокой частотой АГ была установлена в китайской популяции [47]. Для людей с генотипом II признаны характерными частое бессимптомное течение АГ и более поздний возраст её клинических проявлений. Наличие аллеля D ассоциировано с более высоким уровнем артериального давления (как систолического, так и диастолического) [13]. Изучение связи полиморфизма I/D гена ACE с риском развития АГ у лиц русско-татарской популяции показало отсутствие ассоциации в целом, однако отмечена тенденция к увеличению частоты гомозиготного генотипа DD [10].

Изучение инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE у пациентов с ИБС позволило установить связь аллеля D и генотипа DD с предрасположенностью к фатальному ИМ, а генотипов ID и II — с благоприятным течением заболевания [6]. При остром коронарном синдроме у больных с генотипом DD интервал между первым ангинозным приступом и развитием ИМ значительно короче, чем у носителей генотипов II и ID [7].

Особый интерес, на наш взгляд, представляет изучение полиморфизма гена ACE в контексте формирования ГЛЖ как одного из критериев дисфункции миокарда и прогноза при сердечной недостаточности. Достаточное количество исследований посвящено поиску связи генотипа ACE с предрасположенностью к ГЛЖ, но их результаты весьма противоречивы и существенно различаются в отдельных популяциях [36]. Существует гипотеза о возможной роли полиморфизма гена ACE в обратном развитии ГЛЖ. Носители генотипа DD, возможно, имеют более стойкую, плохо поддающуюся регрессу при лечении ГЛЖ [32]. В.А. Алмазов и соавт. (2000) не обнаружили связи генетического полиморфизма генов ACE и AGT с развитием ГЛЖ, но констатировали ассоциацию генотипа DD с нарушением диастолической функции миокарда левого желудочка [14]. У больных с генотипом DD наблюдалась преимущественно концентрическая ГЛЖ, в то время как при генотипе II у половины пациентов отмечена нормальная геометрия сердца [13]. Другими авторами у больных АГ с ГЛЖ была выявлена ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с толщиной межжелудочковой перегородки, генотип II у больных с АГ встречался исключительно редко и не ассоциировался с ГЛЖ [11]. Также были выявлены гендерные различия в реализации влияния гемодинамической нагрузки на величину индекса

массы миокарда левого желудочка в зависимости от генотипа. При генотипе ID ассоциации были определены преимущественно у мужчин, при генотипе DD — как у мужчин, так и у женщин [2].

У пациентов с ХСН по результатам многоцентрового контролируемого исследования ECTIM (Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde) была установлена высокая частота генотипа DD гена ACE, что в последующем подтвердили и другие исследователи [41]. Полиморфизм ID гена ACE в ассоциации с полиморфизмом M235T гена AGT не был связан с риском развития ХСН у пациентов с ИБС и АГ [3]. Мета-анализ 145 многоцентровых исследований с общим количеством 49 959 человек, проведённый в 1997 г. J. Steassen и соавт., показал, что риск развития ХСН у людей с генотипом DD в сравнении с ID был выше на 45% [45]. R. Butler и соавт., анализируя базу данных системы Medline с 1990 по 1997 гг., показали результаты, подтверждающие влияние генотипа DD на увеличение риска формирования ХСН, но только в подгруппах пациентов без классических факторов риска ИБС [16].

С.А. Бойцов и соавт. (2003) сравнили распространённость полиморфных вариантов гена ACE у пациентов с ХСН на фоне ИБС с ИМ в анамнезе с частотой у людей, страдавших другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, и не выявили существенных различий [1]. Аналогичные данные были получены G.P. Candy и соавт. у пациентов с ХСН на фоне дилатационной кардиомиопатии [18].

В последние десятилетия опубликованы результаты исследований, раскрывающих связи генотипов ACE с эффективностью применения различных препаратов кардиологической направленности. Было показано, что носители аллеля D лучше реагируют на лечение, снижающее активность симпатической нервной системы, — терапию β-адреноблокаторами [4]. В исследовании Н.Р. Хасанова и В.Н. Ослопова у больных АГ эналаприл менее эффективно снижал систолическое артериальное давление у пациентов с генотипом DD [12].

Ген β₂-адренорецептора

Особое внимание привлекает полиморфизм генов, которые влияют на семейство β-адренорецепторов, в том числе ген β₂-адренорецептора (ADRB2, область 5q31-q32 хромосомы 5). Существуют данные, что пять полиморфизмов данного гена (Gly16Arg, Gln27Glu, Val134Met, Thr164Ile, Ser220Cys) могут быть связаны с функциональными свойствами β-адренорецепторов. Наиболее широко изучены полиморфизмы Gly16Arg — замена нуклеотида аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аргинина на глицин в белке (международный код rs1042713), и Gln27Glu — замена нуклеотида цитозина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты глутамина на глутаминовую кислоту в белке (международный код rs1042714). S.M. Wallerstedt и соавт. показали связь генотипа

Gln27Glu с повышением систолического артериального давления у лиц европейской популяции [49]. Авторы подчёркивали, что возможным патогенетическим механизмом выявленной взаимосвязи могли быть быстрая десенситизация ADRB2 и сниженный вазодилататорный ответ на катехоламины у Gln27Glu-гомозигот. Сходные данные приводят и другие авторы [25, 43]. А. Busiahn и соавт. выявили на здоровых близнецах, что полиморфизмы данного гена (Arg16Gly, Gln27Glu) связаны не только с уровнем артериального давления, но и с размерами сердца [17].

P. Jaillon и T. Slimon, наблюдая в течение 3 лет за 597 больными, перенёсшими ИМ, обнаружили, что смертность у гомозиготных носителей аллелей Arg16 и Gln27 гена ADRB2 была в 5,4 раза выше, чем у гетерозиготных и гомозиготных носителей Gly16 и Glu27 [28].

В исследовании 775 больных с АГ в итальянской популяции была изучена взаимосвязь между выраженностью ГЛЖ и полиморфизмом гена ADRB2 и определены генотипы трёх полиморфных маркёров этого гена: Arg16Gly, Gln27Glu и Ile164Tyr. Ни один из исследованных маркёров не был связан с уровнем артериального давления. При этом носительство аллеля Glu27 ассоциировалось с увеличением риска ГЛЖ в 1,4 раза [26]. В другом исследовании, проведённом в России на 177 больных с АГ, генотипы полиморфных маркёров Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 не были ассоциированы с развитием ГЛЖ [8].

L. Covolo и соавт. изучили полиморфизмы гена ADRB2 Arg16Gly и Gln27Glu в 256 случаях сердечной недостаточности и не нашли значительной корреляции полиморфизма одного нуклеотида и ХСН [20]. С. Forleo и соавт. исследовали детерминацию гена ADRB2 у итальянцев с идиопатической дилатационной кардиомиопатией. В ходе одномерного и мультивариационного анализа они обнаружили, что аллели Arg16 и Gln27 гена ADRB2 связаны с низким риском развития ХСН [21].

L.E. Wagener и соавт. изучили переносимость физических нагрузок у пациентов с ХСН и нашли, что больные с Arg16/Glu27 обладали большей выносливостью, в то время как пациенты с Gly16/Gln27 — меньшей [48]. Авторы обратили внимание на снижение толерантности к физическим упражнениям, предшествующее декомпенсации ХСН. Было отмечено, что полиморфизмы аминокислот 16 и 27 не влияют на прогноз застойной сердечной недостаточности [37].

N. Sotoodehnia и соавт. опубликовали данные, согласно которым гомозиготные по Gln27 пациенты входили в группу повышенного риска внезапной смерти в отличие от пациентов с генотипом Arg16Gly [44]. Сравнились результаты проспективного и популяционного исследований: риск развития внезапной сердечной смерти по гомозиготам Gln27 составил 58 и 64% соответственно. В исследовании D.M. Kaye и соавт. изучали влияние сочетанного полиморфизма генов ADRB1 (полиморфные локусы 49 и 389) и ADRB2 (Arg16Gly

и Gln27Glu) у 56 пациентов европейского происхождения на развитие ХСН. Было установлено, что у людей, гомозиготных по Arg в позиции 16 гена ADRB2, высвобождение сердечного норадреналина и частота сердечных сокращений были значительно больше по сравнению с Arg/Gly и Gln/Gln [31].

Таким образом, неоднородность полученных данных предполагает существование для каждой популяции определённого набора генов-кандидатов. Значение может иметь и неоднородность самих больных с ХСН по этиологическим и клиническим характеристикам. По этой причине в настоящее время целесообразно, по-видимому, исследовать вариабельность генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на основе определённого фенотипа. Актуальным в данном контексте может быть тезис: «Если бы мы лучше оценивали фенотип, мы бы лучше распознавали гены» [35].

В заключение отметим, что на пленарном заседании II Съезда Российского общества медицинских генетиков (Курск, 2000) активно обсуждали проблему взаимоотношения «генотип-фенотип» как проблему молекулярной генетики человека, и сейчас продолжаются исследования, расширяющие понимание фенотипа за пределы маркёров определённых патофизиологических механизмов, близких к эффектам генов предрасположенности.

Значимость преимущественного использования промежуточных фенотипов и классических факторов риска для улучшения прогноза риска сердечно-сосудистых событий в сравнении с использованием генетических маркёров кардиоваскулярной патологии была также недавно продемонстрирована в рамках проекта «Women's Health Study». Было показано, что после корректировок по классическим факторам риска генетический риск не имел предсказательной ценности и не коррелировал с сердечно-сосудистым риском. Определение полиморфизма генов-кандидатов позволит выделить группы высокого риска и персонализировать терапию у данной категории больных. Исследования относительно вклада полиморфизма генов в формирование и прогноз ХСН необходимо продолжить в сочетании с другими показателями в целях оптимизации профилактики, терапии и улучшения прогноза больных с ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Кириллова М.В., Кириченко П.Ю. и др. Исследование I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента и A/C полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов, развившейся на фоне ИБС // Сердечн. недост. — 2003. — №2. — С. 98–102.
2. Дзяк Г.В., Горovenko Н.Г., Колесник Т.В. и др. Роль полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Украин. кардиол. ж. — 2007. — №6. — С. 31–39.
3. Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы

у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью // Артериальн. гипертенз. — 2005. — Т. 11, №4. — С. 235–239.

4. Кравченко Н.О., Львова А.Б., Виноградова С.В., Шуть И.В. Клинічні та біохімічні особливості прояву солечутливої та резистентної гіпертензії в залежності від поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту // Медична хімія. — 2004. — №3. — С. 69–71.

5. Краснова О.А., Иванов С.Г., Ситникова М.Ю. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензиногена M235T с клиникофункциональными показателями и 5-летним прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // Сердечн. недост. — 2010. — Т. 11, №3. — С. 153–156.

6. Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Криводубская Т.Ю. и др. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией // Кардиология. — 2000. — №4. — С. 19–22.

7. Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделирование, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента // Рос. кардиол. ж. — 2006. — №3. — С. 6–16.

8. Мишушкина Л.О., Горшкова Е.С., Бровкин А.Н. и др. Ассоциация генов бета-адренорецепторов, коннексина-40 и калиевого канала kcnh2 с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кремлевс. мед. Клин. вестн. — 2010. — №2. — С. 26–30.

9. Мишушкина Л.О., Никитин А.Г., Затеищikov Д.А. и др. Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма β-адренореактивных структур // Кардиология. — 2010. — №1. — С. 9–14.

10. Ослопов В.Н., Федосеева Т.С., Кальчева Е.Ю. и др. Различия полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных гипертонической болезнью в квартилях скорости Na⁺-Li⁺-противотранспорта в мембране эритроцита // Практ. мед. — 2011. — №4. — С. 42–45.

11. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Хасанова З.Б. и др. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем // Рос. кардиол. ж. — 2009. — №2. — С. 65–69.

12. Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н. Эффективность монотерапии эналаприлом, нифедипином и метопрололом у больных с эссенциальной гипертензией различной скоростью облегчённой ионной диффузии // Казан. мед. ж. — 2010. — Т. 91, №6. — С. 755–758.

13. Целуйко В.И., Пелецкая О.В. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией // Сердце и сосуды. — 2008. — №4. — С. 47–53.

14. Almazov V.A., Shlyakhto E.V., Shwartz E. et al. Lack of association of the RAS gene polymorphism and left ventricular hypertrophy // Eur. J. Heart Failure. — 2000. — Vol. 2, suppl. 2. — P. 11.

15. Brugada R., Kelsey W., Lechin M. et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy // J. Investig. Med. — 1997. — Vol. 45. — P. 542–551.

16. Butler R., Morris A.D., Struthers A.D. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease // Clin. Sci. — 1997. — Vol. 93. — P. 391–400.

17. Busiahn A., Li G.H., Faulhaber H.D. et al. Beta-2-adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heart

- size in normal twins // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35. — P. 555-603.
18. *Candy G.P., Skudicky D., Mueller U.K. et al.* Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 1999. — Vol. 83. — P. 740-744.
19. *Cong N.D., Hamaguchi K., Saikava T. et al.* Angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen polymorphisms and early myocardial infarction in Turkish population // *Am. J. Med. Sci.* — 1998. — Vol. 316. — P. 339-344.
20. *Covolo L., Gelatti U., Metra M. et al.* Role of β_1 - and β_2 -adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 1534-1541.
21. *Forleo C., Resta N., Sorrentino S. et al.* Association of β -adrenergic receptor polymorphisms and progression to heart failure in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 117. — P. 451-458.
22. *Fernandez-Arcas N., Dieguez-Lucena J.L., Munoz-Moran E. et al.* Both alleles of the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene can be a risk factor for myocardial infarction // *Clin. Genet.* — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 52-57.
23. *Goldbergova M., Spinarova L., Spinar J. et al.* Association of two angiotensinogen gene polymorphisms, M235Y and G (-6) A, with chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 89, N 2-3. — P. 267-272.
24. *Glavnic N., Petrovic D.* M237T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensinogen-I converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians // *Folia Biol. (Praha)*. — 2007. — Vol. 53, N 2. — P. 69-70.
25. *Heckbert S.R., Hindorf L.A., Edwards K.L. et al.* β_2 -Adrenergic receptor polymorphisms and risk of incident cardiovascular events in the elderly // *Circulation*. — 2003. — Vol. 107. — P. 2021-2024.
26. *Iaccarino G., Lanni F., Cipolletta E. et al.* The Glu27 allele of the β_2 -adrenergic receptor increases the risk of cardiac hypertrophy in hypertension // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, N 11. — P. 2117-2122.
27. *Ishanov A., Okamoto H., Yoneya K. et al.* Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Am. Heart J.* — 1997. — Vol. 133. — P. 184-189.
28. *Jaillon P., Simon T.* Genetic polymorphism of β_2 -adrenergic receptor and mortality in ischemic heart disease // *Therapie*. — 2007. — Vol. 62. — P. 1-7.
29. *Jeng J.R.* Left ventricular mass, carotid wall thickness and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 443-450.
30. *Katsuya T., Koike G., Yee T.W. et al.* Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 1600-1603.
31. *Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al.* β [beta]-Adrenoceptor genotype influences the response to carvedilol in patients with congestive heart failure // *Pharmacogenetics*. — 2003. — Vol. 3. — P. 379-382.
32. *Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al.* Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 106. — P. 544-549.
33. *Karjalainen J., Kujala U.M., Stolf A. et al.* Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1999. — Vol. 34, N 2. — P. 494-499.
34. *Kramers C., Danilov S.M., Deinum J. et al.* Point mutation in the stalk of angiotensin-converting enzyme causes a dramatic increase in serum angiotensin-converting enzyme but no cardiovascular disease // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104. — P. 1236-1240.
35. *Kruglyak L.* Protects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes // *Nat. Genet.* — 1999. — Vol. 22. — P. 139-144.
36. *Kusnetsova T., Staessen J.A., Wang J. et al.* D/I polymorphism of the ACE gene and left ventricular hypertrophy // *J. Hypertension*. — 1999. — Vol. 3. — P. 250.
37. *Liggett S.B., Wagoner L.E., Craft L.L. et al.* The Ile164 β_2 -adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1534-1539.
38. *Oliveri O., Sranieri C., Girelli D. et al.* Homozygosity for angiotensinogen 235T variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19. — P. 879-884.
39. *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. — P. 1343-1346.
40. *Rodriguez-Perez J.C., Rodriguez-Esparragon F., Hernandez-Perera O. et al.* Association of angiotensinogen M235T and A (-6) G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROGENE study. Prospective cardiac gene // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2001. — Vol. 37, N 6. — P. 1536-1542.
41. *Samani N.J., Thompson J.R., O'Toole L. et al.* A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction // *Circulation*. — 1996. — Vol. 94. — P. 708-712.
42. *Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. et al.* Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 6. — P. 102-111.
43. *Snieder H., Dong Y., Barbeau P. et al.* β_2 -adrenergic receptor gene and resting hemodynamics in European and African American youth // *J. Hypertens.* — 2002. — Vol. 5, N 11. — P. 73-79.
44. *Sotoodehnia N., Siscovick D.S., Vatta M. et al.* β_2 -Adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1842-1848.
45. *Staessen J.A., Ginocchio G., Wang J.G. et al.* Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes // *J. Cardiovasc. Risk*. — 1997. — Vol. 4. — P. 401-422.
46. *Tiret L., Maller C., Poirier O. et al.* Lack of association between polymorphisms of eight candidate genes and idiopathic dilated cardiomyopathy: the CARDIGENE study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, N 1. — P. 29-35.
47. *Tsai C.T., Fallin D., Chiang F.T.* Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41, N 1. — P. 9-15.
48. *Wagoner L.E., Craft L.L., Singh B. et al.* Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor determine exercise capacity in patients with heart failure // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 86. — P. 834-840.
49. *Wallerstedt S.M., Eriksson A.-L., Ohlsson C. et al.* Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic 2-receptor in a Swedish hypertensive population // *J. Hum. Hypertens.* — 2005. — Vol. 19. — P. 705-708.
50. *Willich S.N., Levy D., Rocco M.B. et al.* Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population // *Am. J. Cardiol.* — 1987. — Vol. 60. — P. 801-806.
51. *Zaczewski-Jakubiak M., de Denus S., Dube M.P. et al.* Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in heart failure // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 65, N 5. — P. 742-751.