

(до $2,13 \pm 0,008$ у женщин и до $1,39 \pm 0,002$ мм. рт. ст. у мужчин), так и ДАД (до $1,93 \pm 0,005$ у женщин и до $1,17 \pm 0,003$ мм рт. ст. у мужчин); рис. 5.

Таким образом, амлодипин в дозе 5–10 мг уже через 1 мес лечения достоверно снижает внутривизитную вариабельность САД и ДАД у лиц обоего пола. Его влияние на краткосрочную вариабельность ДАД имеет дозозависимый характер.

Сведения о побочных эффектах, приведенные в амбулаторных картах, позволяют констатировать наличие отеков нижних конечностей в 2,1% случаев (32 больных, все – на дозе 10 мг амлодипина), сведений о других побочных эффектах в медицинской документации не представлено.

Литература

1. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.

2. Sever PS, Dabholkar B, Poulter NR et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 6: 1139–47.

3. Dabholkar B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

4. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906–15.

5. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke* 2011; 42: 2860–5.

6. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.

Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка

Д.А. Яхонтов¹, Д.А. Деришева¹, Л.Ф. Гуляева²

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

²ФГБУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН, Новосибирск

Резюме

Цель исследования – оценка взаимосвязи уровней альдостерона и натрийуретического пептида (НУП) плазмы с вариантами полиморфизма гена альдостеронсинтазы у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) при различной массе миокарда левого желудочка.

Материалы и методы. Обследованы 63 мужчины с АГ в сочетании с ИБС; в том числе 32 с признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца и 31 мужчина с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Оценивали концентрации альдостерона и НУП плазмы во взаимосвязи с характером полиморфизма гена альдостеронсинтазы.

Результаты. Установлено, что генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ. Уровень НУП плазмы в группе больных с ГЛЖ было в 2,1 раза выше, чем в группе лиц с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка. Для больных с ГЛЖ характерны: генотип CYP11B2 T/C (62,5% случаев), выявление аллели T (в 1,3 раза чаще, чем у пациентов без ГЛЖ) и более редкие, чем при нормальной массе миокарда, вариант CYP11B2 T/T, а также выявление аллели C.

Заключение. У пациентов с АГ и ИБС целесообразным представляется внедрение в практику популяционного генетического анализа для оценки вероятности формирования ГЛЖ на ранних этапах заболевания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, натрийуретический пептид, альдостерон, полиморфизм генов, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Aldosterone synthase gene polymorphism in patients with hypertension combined ischemic heart disease with in various left ventricular mass

DA.Yahontov, DA.Derisheva, LF.Gulyaeva

Summary

Study purpose – assessment of the relationship of levels of aldosterone and natriuretic peptide plasma aldosterone synthase gene polymorphism variants in patients with coronary heart disease (CHD) in combination with arterial hypertension (AH) at different left ventricular mass.

Materials and methods. The study involved 63 male with hypertension and CHD; there were 32 men with signs of left ventricular hypertrophy (LVH) and 31 men with coronary artery disease with hypertension with a normal index of left ventricular mass. Evaluated the concentrations of aldosterone and plasma natriuretic peptide (NUP) in the relationship with characteristic of aldosterone synthase gene polymorphism.

Results. It is established that the genotype CYP11B2 T/C is associated with increased levels of aldosterone and signs of left ventricular hypertrophy. The level of LVC in the signs of LVH group was 2,1 fold higher than in patients without LVH. For patients with evidence of left ventricular hypertrophy is characterized by: the genotype of CYP11B2 T/C (62,5% of cases), the identification of the T allele (1,3 times more likely than patients without evidence of LVH) and more rarely than with normal index of left ventricular mass occurs variant CYP11B2 T/T and more rarely prevalent allele C.

Conclusion. In patients with coronary artery disease and hypertension, it is reasonable to implement in practice population genetic analysis to assess the probability the formation of left ventricular hypertrophy in the early stages of the disease.

Key words: coronary heart disease, arterial hypertension, natriuretic peptide, aldosterone, gene polymorphism, heart left ventricle myocardial hypertrophy.

Сведения об авторах

Яхонтов Давид Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. курсом доказательной медицины каф. госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ

Деришева Дарья Александровна – аспирант каф. госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО НГМУ

Гуляева Людмила Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. молекулярных механизмов канцерогенеза ФГБУ НИИМБ СО РАН

Введение

В настоящее время в Российской Федерации складывается неблагоприятная ситуация в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, коэффициенты смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в нашей стране в 3 раза превышают среднеевропейские показатели [1, 2]. Важнейшим фактором, повышающим риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при ИБС и артериальной гипертензии (АГ), является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [3, 4].

Сложность определения прогноза при ИБС в сочетании с АГ вынуждает к разработке новых моделей стратификации риска у данной категории больных. Ценную информацию в отношении прогноза при этом может дать определение уровня натрийуретического пептида (НУП) и альдостерона в плазме крови данной категории больных, что было подтверждено в ряде клинических исследований [5–7]. Необходимо отметить, что в многочисленных исследованиях показана связь повышения уровня НУП и клинико-функциональных показателей у больных с ИБС. Продемонстрирована взаимосвязь тяжести поражения коронарных артерий и уровня НУП в крови [8]. Установлено, что уровень НУП может свидетельствовать не только о тяжести атеросклеротического поражения у больных со стабильной ИБС, но и дает возможность прогнозировать неблагоприятные исходы у этой группы больных [9]. Ключевую роль в развитии и прогрессировании ГЛЖ играет гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышением уровня ее основных гормонов, в том числе альдостерона, которому как независимому фактору развития и прогрессирования кардиоваскулярных повреждений стали уделять внимание сравнительно недавно, когда были открыты минералокортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов сердца [10]. Также общепризнанным является то, что в возникновении ГЛЖ при АГ и ИБС велика роль генов-модификаторов, генов симпатoadrenalовой системы, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена, образующего альдостерон, гена НУП [1, 11, 12]. Несмотря на то что среди больных с повышенной массой миокарда ЛЖ большинство составляют лица с сочетанием ИБС и АГ, взаимосвязь этих особенностей с определенными генетическими маркерами окончательно не установлена и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования – оценка взаимосвязи уровней альдостерона и НУП плазмы с вариантами полиморфизма гена альдостеронсинтазы у больных с ИБС в сочетании с АГ при разной массе миокарда ЛЖ.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Обследованы 63 больных (мужчины в возрасте 40–65 лет; средний возраст $55,8 \pm 0,9$ года) с АГ в сочетании со стабильной стенокардией I–III функционального класса. У всех больных имела место III стадия гипертонической болезни. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании в соответствии с международными этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения (Женева, 1993).

Критерии исключения: сахарный диабет типа 2, нарушение функции щитовидной железы, острый коронарный синдром давностью до 6 мес, постинфарктная аневризма ЛЖ, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая сердечная недостаточность более II функционального класса NYHA, ожирение выше 2-й степени, выраженная анемия, тяжелая легочная гипертензия и другие клинически значимые сопутствующие заболевания.

Больные были разделены на 2 группы: 1-ю составили 32 пациента с признаками ГЛЖ (средний возраст $56,3 \pm 0,5$ года), среднее значение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) – $165 \pm 3,5$ г/м²; во 2-ю группу был включен

31 мужчина с ИБС и АГ (средний возраст – $55,4 \pm 0,6$ года) с нормальным ИММЛЖ ($113,8 \pm 0,8$ г/м²).

Было выполнено комплексное клиническое обследование с применением инструментальных и лабораторных методов, в том числе оценены концентрации альдостерона и мозгового НУП плазмы. Концентрацию N-терминального фрагмента предшественника мозгового НУП (NT-proBNP) и альдостерона крови определяли иммуноферментным методом. Генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма гена альдостеронсинтазы с помощью метода полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ Statistica для Windows 7.0. Определение достоверности различий между качественными показателями сравниваемых групп проводили с помощью критерия χ^2 для оценки различий значений количественных показателей в разных группах применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок (после проверки распределения признаков на соответствие закону нормального распределения по критерию Колмогорова–Смирнова) или непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Количественная характеристика выраженности связи клинических показателей с характером генотипа определялась путем проведения корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму C-344T гена CYP11B2 показал, что из общей выборки 63 больных 30 (47,6%) имели генотип T/C, 11 (17,4%) – генотип C/C и 22 (34,9%) – генотип T/T. Аллель T встречалась в 58,7%, аллель C – 41,3% случаев (табл. 1).

Сравнительная оценка распределения больных с ИБС и АГ по этим генотипам в сравниваемых группах показала, что в 1-й группе у абсолютного большинства больных выявлен генотип CYP11B2 T/C – в 62,5% случаев, а во 2-й группе частота встречаемости данного генотипа была значительно ниже – 32,3% ($p < 0,05$). В то же время во 2-й группе больных достоверно чаще ($p < 0,05$) встречался вариант CYP11B2 T/T – у 48,4%, а среди больных с ГЛЖ данный генотип встречался в 3 раза реже – только у 15,6% обследованных ($p < 0,005$). Частота обнаружения генотипа CYP11B2 C/C существенно не различалась в сравниваемых группах и составила у пациентов с ГЛЖ 21,9%, а в группе больных без ГЛЖ – 19,3% ($p > 0,005$); также в группе лиц с ГЛЖ по сравнению с больными без признаков ГЛЖ чаще встречалась аллель T (64,5% против 46,8%; $p < 0,05$), в то время как аллель C достоверно чаще встречалась в группе больных с нормальным индексом массы миокарда по сравнению с больными с ГЛЖ (53,2% и 35,5% соответственно; $p < 0,05$); табл. 2.

Оценка зависимости уровней систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) от нуклеотидного полиморфизма показала, что пациенты с генотипом CYP11B2 T/C имеют достоверно более высокий уровень САД и ДАД по сравнению с лицами с генотипом CYP11B2 C/C и CYP11B2 T/T независимо от наличия ГЛЖ (табл. 3).

Был проведен анализ ассоциаций полиморфизма C-344T гена альдостеронсинтазы с учетом основных эхокардиографических параметров. Так, у больных с ГЛЖ с генотипом CYP11B2 T/C диаметр аорты был значимо ($p < 0,05$) больше, чем у больных с другими генотипами. Также у пациентов данной группы отмечалось увеличение от-

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей C-344T полиморфного гена CYP11B2 у больных с ИБС в сочетании с АГ

Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)		
C	T	T/C	C/C	T/T
52 (41,3%)	74 (58,7%)	30 (47,6%)	11 (17,4%)	22 (34,9%)

носителем больных с иным генотипом значений фракции выброса (ФВ) и фракции укорочения ($p<0,05$) и достоверно увеличение значений показателей ММЛЖ и ИММЛЖ.

Сопоставление концентраций альдостерона и НУП с ИММЛЖ показало, что уровень альдостерона у лиц с ГЛЖ был на 39,4% выше ($p=0,007$), чем при нормальном ИММЛЖ, хотя абсолютные значения уровня альдостерона оставались в пределах нормы в обеих группах больных. Концентрация НУП в группе лиц с ГЛЖ была в 2,1 раза выше ($p=0,001$), чем у пациентов без ГЛЖ. Несмотря на то что средние значения данного показателя в группах укладывались в рекомендуемый референсный интервал, у 16,1% больных с ГЛЖ был установлен повышенный НУП более 200 пг/мл, а среди пациентов без ГЛЖ было выявлено аналогичное увеличение показателя лишь в 6,25% случаев (см. рисунок).

Изучение зависимости концентраций альдостерона у больных АГ от генотипа позволило выявить его существенное увеличение при генотипе CYP11B2 T/C до $140,5\pm 3,9$ пг/мл (табл. 4), что было значимо ($p<0,05$) выше, чем при генотипах CYP11B2 C/C – $90,0\pm 1,3$ пг/мл и CYP11B2 T/T – $93,8\pm 0,7$ пг/мл. В то же время достоверных отличий по уровню альдостерона между группами больных с генотипами CYP11B2 C/C и CYP11B2 T/T выявлено не было (независимо от ИММЛЖ), к тому же данные взаимосвязи не зависели от ИММЛЖ.

Сравнение уровней НУП показало, что у больных с генотипом CYP11B2 T/C значение данного показателя составило $131\pm 7,4$ пг/мл, а у пациентов с генотипами CYP11B2 C/C и CYP11B2 T/T было достоверно ниже ($p<0,05$), соответственно $57,8\pm 5,1$ и $59,3\pm 4,9$ пг/мл независимо от ИММЛЖ.

Полученные данные позволили сделать предположение о наиболее неблагоприятном сочетании параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с генотипом CYP11B2 T/C.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие ряда взаимосвязей концентраций НУП и альдостерона с клиническими и лабораторными параметрами. Так, прослежена значимая отрицательная корреляция индекса массы тела с уровнем альдостерона ($R=-0,21$), положи-

тельная связь альдостерона с параметрами эхокардиографии: ударный ($R=0,25$) и конечно-диастолический ($R=0,50$) объемы. Выявлены значимые положительные корреляции концентрации НУП с индексом массы тела, показателями САД ($R=0,35$) и ДАД ($R=0,28$), стажем АГ ($R=0,26$), ударным ($R=0,53$) и конечно-диастолическим объемами ЛЖ ($R=-0,50$). Закономерным представляется и обнаружение значимых коэффициентов корреляции Спирмена умеренной силы с показателями, свидетельствующими о наличии признаков ГЛЖ у больных с ИБС и АГ: межжелудочковая перегородка ($R=0,32$), ММЛЖ ($R=0,36$) и ИММЛЖ ($R=0,33$).

Результаты корреляционного анализа свидетельствовали также о наличии ряда значимых связей показателей клинического обследования больных с ИБС и АГ с вариантами полиморфизма генов. Так, при генотипе CYP11B2 T/C обнаружена положительная связь с наличием признаков ГЛЖ ($R=0,30$) и концентрацией альдостерона ($R=0,31$). Корреляция наличия генотипа CYP11B2 T/C со значением ФВ была менее выраженной ($R=0,26$), но коэффициент Спирмена был достоверным ($p<0,05$).

Наличие генотипа CYP11B2 C/C было отрицательно связано с уровнем ФВ, хотя эта связь оказалась слабой ($R=-0,25$), но значимой. Более выраженной, также отрицательной, была корреляция уровня фракции укорочения с данным генотипом ($R=-0,34$).

Генотип CYP11B2 T/T был связан с наличием ГЛЖ; корреляция отрицательная, коэффициент корреляции значимый и максимальный среди всех выявленных корреляционных связей ($R=-0,41$). Также данный генотип был отрицательно ассоциирован с такими показателями эхокардиографического исследования, как задняя стенка ЛЖ, межжелудочковая перегородка и ИММЛЖ, однако сила связи была в этих случаях несколько меньше, хотя значения R были достоверными и составили соответственно $-0,27$, $-0,27$ и $-0,31$.

Обсуждение результатов

Проведенные исследования показали, что распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса C-344T гена альдостеронсинтазы в группах больных с

Таблица 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса C-344T гена альдостеронсинтазы у больных с ИБС и АГ с разной массой миокарда

Генотип/аллель	1-я группа (n=32)		2-я группа (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
CYP11B2 T/C	20	62,5	10	32,3*
CYP11B2 T/T	5	15,6	15	48,4*
CYP11B2 C/C	7	21,9	6	19,3*
CYP11B2 T	40	64,5	30	46,8
CYP11B2 C	22	35,5	34	53,2

*Различия достоверны ($p<0,05$) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по критерию χ^2 .

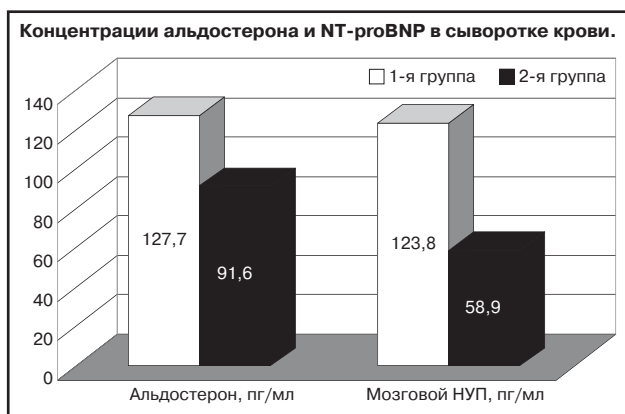
Таблица 3. Уровень САД и ДАД в зависимости от генотипа у больных с ИБС в сочетании с АГ, $M\pm m$

Показатель, мм рт. ст.	CYP11B2 T/C (n=30)	CYP11B2 C/C (n=11)	CYP11B2 T/T (n=22)
САД	$142,8\pm 2,3$	$134,5\pm 2,1^*$	$133,4\pm 2,2^{**}$
ДАД	$91,5\pm 1,2$	$86,2\pm 1,4$	$81,3\pm 1,6$

Здесь и далее в табл. 4: *различия достоверны ($p<0,05$) по U-критерию Манна–Уитни между группами больных с генотипом CYP11B2 T/C и генотипом CYP11B2 C/C; **различия достоверны ($p<0,01$) между группами больных с генотипом CYP11B2 T/C и генотипом CYP11B2 T/T.

Таблица 4. Концентрации альдостерона и НУП в зависимости от генотипа, $M\pm m$, Me (Q25; Q75)

Показатели	CYP11B2 T/C (n=30)	CYP11B2 C/C (n=11)	CYP11B2 T/T (n=22)
Альдостерон, нг/мл (N=14-193)	$140,5\pm 3,9$ 117,8 (96,7; 157,5)	$90,0\pm 1,3^*$ 90,0 (64,0; 107,4)	$93,8\pm 0,7^{**}$ 87,4 (65,3; 118,8)
НУП, пг/мл (N=0-200)	$131,0\pm 7,4$ 104,6 (92,8; 149,3)	$57,8\pm 5,1^*$ 56,1 (42,0; 71,5)	$59,3\pm 4,9^{**}$ 57,3 (44,1; 76,2)



ИБС в сочетании с АГ соответствовало таковому у европеоидов [4]. Ген альдостеронсинтазы отнесен к генам-кандидатам в развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Предпосылками к поиску генетических маркеров ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований. Было установлено, что ГЛЖ достаточно часто распространена среди лиц, у которых нет гемодинамических причин к ее развитию [13]; у нормотензивных лиц с отягощенной по АГ наследственностью наблюдаются более высокие значения ММЛЖ, чем в контроле [14], у больных АГ, так же как и в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к ГЛЖ [15]. Полученные данные свидетельствовали о том, что генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона и признаками ГЛЖ, в то время как при генотипе CYP11B2 T/T, напротив, эти сдвиги отмечаются значительно реже.

В настоящее время установлено, что альдостерон и ангиотензин II вызывают гиперпродукцию коллагена в миокарде, а катехоламины и ангиотензин I способствуют развитию вазоконстрикции, в свою очередь, все эти сдвиги участвуют в патогенезе как ИБС, так и АГ [11, 17]. Результаты исследований последних десятилетий позволили в 1991 г. Dzau и Braunwald предложить схему «сердечно-сосудистого континуума», представляющую из себя цепь связанных между собой событий, начиная от факторов риска (включающих и АГ) и заканчивающихся терминальной хронической сердечной недостаточностью [2].

Экспрессия совокупности генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы реализуется в фенотипе высоким уровнем АД, ГЛЖ, электрокардиографическими изменениями, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [16]. Полученные нами данные подтверждают, что использование генетических маркеров у больных с ИБС и АГ поможет выделить группу лиц, требующих более «агрессивного» ведения и более пристального последующего наблюдения. Следует согласиться с М.А.Евдокимовой (2011 г.), что такой подход эффективнее учета одиночных параметров, при этом возможность включения генетических факторов в модели стратификации риска необходимо подтвердить исследованиями, проведенными с участием больных российской популяции [17].

Результаты проведенных исследований со всей очевидностью подтверждают необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению больных с ИБС и АГ с использованием расширенного арсенала современных диагностических методов. Этот аспект следует учитывать при создании стандартов медицинской помощи и протоколов ведения больных.

Заключение

Генотип CYP11B2 T/C гена альдостеронсинтазы имеют 46,7% больных с ИБС в сочетании с АГ независимо от величины ИММЛЖ. Для больных с ГЛЖ характерны: генотип CYP11B2 T/C (62,5%) и наличие аллели Т, выявленной в 1,3 раза чаще, чем у больных с нормальным ИММЛЖ. При этом у больных с ГЛЖ в 3 раза реже встречается вариант генотипа CYP11B2 T/T и в 1,5 раза реже выявляется аллель С.

У больных АГ в сочетании с ИБС с генотипом CYP11B2 T/C концентрация НУП в 2,5 раза выше, чем у больных с генотипами CYP11B2 T/T и CYP11B2 C/C; генотип CYP11B2 T/C ассоциирован с повышением уровня альдостерона независимо от ИММЛЖ.

Внедрение в практику популяционного генетического анализа представляется актуальным для оценки вероятности формирования ГЛЖ у больных с сочетанием ИБС и АГ, в связи с тем что регресс ГЛЖ связан с улучшением прогноза.

Литература

1. Бойцов СА, Уриновский АМ, Кузнецов РЛ, Поздняков ЮМ. Структура факторов риска, поражений органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Кардиология. 2009; 4: 19–24.
2. Оганов РГ, Калинина АМ, Поздняков ЮМ. Профилактическая кардиология. Руководство для врачей. М, 2007; с. 213.
3. Минушкина ЛО, Бражник ВА, Затеишиков ДА и др. Генетические предикторы гипертрофии левого желудочка: играет ли роль полиморфизм генов ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом. Кардиология. 2003; 12: 71–5.
4. Kumar R, Nejatizadeh A, Gupta M et al. The epistasis between vascular homeostasis genes is apparent in essential hypertension. Atherosclerosis 2012; 220 (2): 418–24.
5. Беленков ЮН, Привалова ЕВ, Чекнева ИС. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2008; 6: 62–9.
6. Шрейдер ЕВ, Шахнович РМ, Босых ЕГ, Руда МЯ. Особенности динамики и прогностическая ценность определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2010; 2: 15–20.
7. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 345–53.
8. Sakai H, Tsutamoto T, Ishikawa C et al. Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease. Circ J 2007; 71 (4): 499–505.
9. Ndrepepa G, Braun S, Niemoller K et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Stable Angina. Circulation 2005; 112: 2102–7.
10. Weber KT, Sun Y, Wodi LA et al. Toward a broader understanding of aldosterone in congestive heart failure. JRAAS 2003; 4: 155–63.
11. Дзяк ГВ, Колесник ТВ. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью. Укр. кардиол. журн. 2008; 2: 37–43.
12. Xin Y, Song X, Xue H et al. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. Clin Sci (Lond) 2009; 117 (2): 67–73.
13. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in general population. The Tomso Study. Eur Heart J 1999; 20: 429–38.
14. Mo R, Nordrebaug JE, Omvik P et al. Prehypertensive changes in cardiac structure and function in offsprings of hypertensive families. Blood pressure 1995; 4: 16–22.
15. Schunkert H, Bryckel U, Hengstenberg C et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1685–91.
16. Klonczan T, Suponsilchai V, Wacharasinlhu S et al. Novel CYP11B2 mutation causing aldosterone synthase (P450c11AS) deficiency. Eur J Pediatr 2012; 171 (10): 1559–62.
17. Евдокимова МА, Асейчева ОЮ, Бакланова ТМ. Прогностическая значимость уровня мозгового натрийуретического пептида и генетических факторов у больных, перенесших острый коронарный синдром. Кардиология. 2011; 2: 26–33.

— * —