

УДК 616.12-008.46-036.12-07

Калинкина Т.В., Ларёва Н.В., Горбунов В.В., Чистякова М.В.

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ФОРМИРОВАНИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

Цель исследования: проанализировать распределение частот аллелей и генотипов: рецептора типа 1 ангиотензина-2 в гене AGTR1: A1166C; A>C, ACE (Alu Ins/ Del I>D), ангиотензиногена 1 в гене AGT:521 C>T (Thr 174 Met), ангиотензиногена 2 в гене AGT:704 T>C (Met 235 Thr) у больных гипертонической болезнью 1-2 стадии при наличии или отсутствии диастолической дисфункции и в контрольной группе.

Материалы и методы. Обследованы 54 больных (18 женщин и 36 мужчин) с гипертонической болезнью 1-2 стадии, средний возраст пациентов составил 42±9,4 года. Исследуемые были разделены на 2 группы по признаку наличия диастолической дисфункции (ДД): с нормальной диастолой левого желудочка (23 пациента, 43%) и с диастолической дисфункцией ЛЖ (31 больной, 57%). В контрольную группу вошли 65 здоровых людей (32 женщины и 33 мужчины, средний возраст 38±5,4 год) без сердечно-сосудистых заболеваний. Для молекулярно-генетического изучения было отобрано 119 образцов ДНК. Определение амплификации выполнялось с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромида этидия. Для обработки полученных данных применялся пакет программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, USA), Microsoft Office Excell 2010 for Windows 7.

Результаты. В группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией обнаружена тенденция увеличения частот аллеля AGT:521 C>T (Thr 174 Met), ($p=0,05$). Также в группе пациентов гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией более частое наблюдение генотипа AGTR1: A1166C CC аллеля ($\chi^2=16,53$; $p=0,0003$, OR 28,39).

Выводы. Данные неблагоприятные аллельные варианты ассоциированы с развитием более выраженной гипертрофии миокарда и появлением диастолической дисфункции у данной категории больных.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция

Kalinkina T. V., Lareva N. V., Gorbunov V. V., Chistyakova M. V.

GENE POLYMORPHISMS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN HYPERTENSIVE PATIENTS IN THE FORMATION OF DIASTOLIC DYSFUNCTION

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Purpose of research. In patients with hypertensive disease (stage 1-2) at presence or absence of diastolic dysfunction as well as in test group, the distribution of the following genotypes and allele frequencies was analyzed: type 1 receptor (of) angiotensin -2 in gene AGTR1: A1166C; A>C, ACE (Alu Ins/Del I>D), angiotensinogen 1 in gene AGT:521 C>T (Thr 174 Met), angiotensinogen 2 in gene AGT:704 T>C (Met 235 Thr).

Materials and methods. 54 patients (18 women and 36 men) with stage 1-2 hypertension were examined, the average age of patients was 42±9.4 years. The subjects were divided into 2 groups based on the presence of diastolic dysfunction (DD): with normal left ventricular diastole (23 patients, 43%) and with LV diastolic dysfunction (31 patients, 57%). The control group included 65 healthy people (32 women and 33 men, mean age 38±5.4 years) without cardiovascular diseases. 119 DNA samples were selected for molecular genetic study. The amplification was determined by electrophoresis in 3% agarose gel with the addition of ethidium bromide. Software package "STATISTICA 6.0" (StatSoft, USA) "Microsoft office Excel 2010 for Windows 7" was used for data processing.

Results. It was discovered, that the frequency of allele AGT:521 C>T (Thr 174 Met) increased ($p=0,05$) in the group of patients with hypertensive disease combined with diastolic dysfunction. Also in the group of patients with essential hypertension in combination with diastolic dysfunction is more frequent observation of the AGTR1 genotype AGTR1: A1166C.

Summary These unfavorable allelic variants may lead to florid myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction for patients in the above group.

Key words: hypertension, myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction.

По данным Фремингемского исследования, артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным предвестникам хронической сердечной недостаточности. У 91% больных с клинически выраженным синдромом сердечной недостаточности в анамнезе регистрируется АГ [1, 5, 6, 14]. Формирование диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) происходит на ранних этапах нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с гипертонической болезнью [5]. Диастолические расстройства ЛЖ нередко предшествуют гипертрофии ЛЖ, снижению его систолической функции и могут развиваться при отсутствии симптомов сердечной недостаточности [15].

В настоящее время наблюдается увеличение количества пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [7]. Это связано не только с тем, что при сердечно-сосудистых заболеваниях снижается насосная функция сердца (систолическая дисфункция), но также развивается нарушение расслабления миокарда (диастолическая дисфункция). При этом данные изменения являются более ранними, часто определяют прогноз таких пациентов и тактику ведения данной категории больных [5].

Получены убедительные доказательства того, что показатели диастолической функции в большей степени, чем снижение сократимости, коррелируют с клиническими и инструментальными маркерами декомпенсации, и могут быть использованы как надежные гемодинамические параметры для оценки эффективности лечебных мероприятий и качества жизни больного, страдающего гипертонической болезнью [5, 7]. Поэтому ранняя диагностика диастолической дисфункции будет способствовать выявлению группы пациентов, у которых наиболее велика вероятность последующего развития систолической сердечной недостаточности.

Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных гипертонической болезнью колеблется от 30 до 87% [6]. Показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ имеет самостоятельное прогностическое значение, поскольку ее прогрессирование сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска на 80% [16]. Однако процессы, которые являются наиболее уязвимыми и имеют важное патогенетическое значение для формирования нарушения диастолической функции при гипертонической болезни, до сих пор не до конца изучены, что служит причиной проведения новых исследований. При исследовании причин нарушения диастолы отмечается вклад ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в формирование и последующее развитие диастолической дисфункции левого желудочка сердца [5]. Так, выявлено, что ангиотензин-конвертирующий фермент (АСЕ) гидролизует цепочку декапептида ангиотензин-I в вазопрессорангиотензин-II [4]. Эта система оказывает влияние на поддержание сосудистого сопротивления и электролитного баланса [3, 12]. Также показано, что СС генотип ангиотензиногена I при наличии DD генотипа ангиотензин-превращающего фермента увеличивает риск развития смертельных осложнений у больных с хронической сердечной недостаточностью [8, 9, 10].

Активность фермента в крови связана с наличием варианта D – делеции (отсутствии) Alu-последовательности внутри интрона гена АСЕ. Носители I/I генотипа имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с D/D генотипом он максимален. Генотип I/D характеризуется промежуточными уровнями АСЕ. Наличие варианта D является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Частота встречаемости варианта D - 45-55% в европейских популяциях [2, 11].

В последние годы интерес исследователей возрос к функции рецепторов 2-го типа ангиотензина II, которые локализуются не только в репродуктивной системе, как полагали раньше, но и во всех тканях, в частности? в эндотелии сосудов. Предположительно эффекты активации рецепторов 2 типа АГII противоположны эффектам активации рецепторов 1 типа АГ I, и их активация может явиться существенным прорывом в развитии диастоличе-

ской дисфункции у больных гипертонической болезнью. Полиморфизм гена альдостерона влияет на уровень альдостерон-ренинового соотношения. [13].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости полиморфизмов генов: ACE (AluIns/ Dell>D), мутацию ангиотензиногена 1 в гене AGT:521 C>T (Thr 174 Met), мутацию ангиотензиногена 2 в гене AGT:704 T>C (Met 235 Thr), мутацию рецептора типа I ангиотензина-2 в гене AGTR1:A1166C; A>C у больных гипертонической болезнью 1-2 стадии, в зависимости от наличия диастолической дисфункции.

Материалы и методы. Клиническая характеристика больных. Обследованы 54 больных (18 женщин и 36 мужчин) с гипертонической болезнью 1-2 стадии, без признаков систолической дисфункции, находящихся на лечении и обследовании в кардиологическом отделении Дорожной клинической больницы ст. Чита II. Средний возраст пациентов составил $42 \pm 9,4$ года. Диагноз был выставлен на основании клинического анализа данных, а также клинико-инструментальных обследований, включавших суточное мониторирование артериального давления (СМАД), эхокардиографию, ЭКГ по общепринятым методикам. Выполняли доплер-эхокардиографию по стандартной методике в положении больного на левом боку на аппарате «VIVIDE 95», мультислотным (1,5-4,6 МГц) матричным датчиком M5S в режиме второй гармоники. Определяли КДР, КСР, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗСЛЖ), массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле «Cube», индекс ММЛЖ определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, рассчитывали относительную толщину стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ). Объемные показатели левого желудочка и предсердия получали в В-режиме при обведении границ эндокарда в апикальных 4- и 2-камерных позициях в систолу и диастолу (метод дисков), индекс объема левого предсердия рассчитывали как отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела. Диастолическую функцию левого желудочка (ДФ ЛЖ) определяли по скорости трансмитрального потока: изучали пики E (см/с), A (см/с), E/A (усл.ед.), время изоволюметрического расслабления миокарда IVRT (мс), время замедления первого потока DT (мс). ДФ ЛЖ также оценивали с помощью импульсно-волнового режима доплеровской визуализации тканей, проводили из апикального доступа на уровне четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от медиального и латерального отделов фиброзного кольца митрального клапана, оценивали скорость Em, отношение E/Em. Для получения максимальных значений скоростей при доплеровской визуализации тканей угол между направлением луча и продольным движением структур старались сделать минимальным [9, 11]. У всех пациентов оценивали ДФ ЛЖ в соответствии со старыми рекомендациями АОЭ/ЕОЭ-2009 и новыми АОЭ/ЕАССВ-2016. По рекомендациям АОЭ/ЕОЭ-2009 нормальная ДФ ЛЖ считается, если скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (МК) в импульсном режиме доплеровской визуализации тканей $E_m \geq 8$ см/с, латеральная $E_m \geq 10$ см/с, индекс объема левого предсердия < 34 мл/м². Если у пациентов ВЦП скорость медиальной части фиброзного кольца МК в импульсном режиме доплеровской визуализации тканей $E_m < 8$ см/с, латеральная $E_m < 10$ см/с, индекс объема левого предсердия ≥ 34 мл/м² – то диагностировали диастолическую дисфункцию (ДД ЛЖ). В соответствии с рекомендациями АОЭ/ЕАССВ 2016 г. для суждения о наличии ДД ЛЖ оценивали отношение $E/Em > 14$, скорость медиальной части фиброзного кольца МК $E_m < 7$ см/с, латерального $E_m < 10$ см/с, индекс объема левого предсердия > 34 мл/м², максимальная скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с. Выявление 3 критериев и более расценивали как наличие ДД ЛЖ, при наличии 1 признака устанавливали нормальную ДФ ЛЖ, обнаружение 2 из перечисленных критериев расценивали как неопределенный результат.

Исследуемые были разделены на 2 группы по признаку наличия диастолической дисфункции (ДД): с нормальной диастолой левого желудочка (23 пациента, 43%) и с диастолической дисфункцией ЛЖ (31 больной, 57%). В контрольную группу вошли 65 здоровых людей (32 женщины и 33 мужчины, средний возраст $38 \pm 5,4$ год) без сердечно-сосудистых заболеваний.

Для молекулярно-генетического изучения были отобраны 119 образцов ДНК. Исследование полиморфизма генов проводили с помощью методики полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма участков рестрикционных фрагментов ДНК. В работе использовались праймеры «Литех» – «SNP-экспресс». Определение амплификации выполнялась с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромида этидия.

Для обработки полученных данных применялся пакет программ «STATISTICA 6.0» (StatSoft, USA). "Microsoft Office Excell 2010 for Windows 7. Для определения соответствия распределения количественных величин нормальному закону распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Все количественные признаки в нашем исследовании были распределены ненормально, поэтому при сравнении показателей использовался критерий Манна-Уитни. При парном сравнении частот генотипов и аллелей в исследуемых группах и контроле использовался критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе клинических данных и параметров ЭхоКГ были выявлены следующие закономерности (табл. 1).

Таблица 1

Клинические и эхокардиографические характеристики больных артериальной гипертензией.

| Параметр | 1-я группа без ДД (n=23) | 2-я группа с ДД (n=31) | 3-я группа контроль (n=65) | p |
|-------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|----------------|
| Возраст, годы | 40,0[38,1;43,8] | 39,2[36,9;41,5] | 35,4[31,4;32,8] | >0,5 |
| Длительность АГ, годы | 2,0[1,1; 4,8] | 5,0[3,0;5,0] | - | <0,05 |
| Курение, годы | 12,0[0,0; 20,0] | 0,5[0,0;0,8] | - | <0,05 |
| ИМТ, кг/см ² | 30,0[24,0;32,0] | 31,5 [30,0;33,0] | 21,2[19,7;23,6] | 2-3 < 0,05 |
| ИММЛЖ, г/м ² | 95,1[88,5;107,2] | 108,3[73,5;109,8] | 59,1[56,3;63,7] | 1-3,2-3 <0,05 |
| КДР, мм | 45,0[41,1; 48,0] | 50,0[47,0;52,0] | 39,5[37,5; 40,0] | 2-3 <0,05 |
| КДО, мм ³ | 81,1[65,9;97,3] | 107,3[98,8;129,5] | 70,0[66,9;70,8] | 1-3,2-3 <0,05 |
| Минутный объем, мл\мин | 4,8[4,3;6,8] | 5,3[4,7;7,1] | 6,1[5,9;6,2] | >0,05 |
| ЗСЛЖ, мм | 10,5[9,8;11,1] | 10,7[10,0;12,0] | 7,4[7,1;7,7] | 1-3,2-3 <0,05 |
| ОТЗЛЖ | 0,3 [0,2; 0,3] | 0,3 [0,3; 0,4] | 0,2 [0,1; 0,2] | 1-3 <0,05 |
| Р ср ЛА, мм.рт.ст | 14,9 [13,1; 4,8] | 15,7[10,7;19,0] | 9,4[8,0;11,6] | 1-3,2-3 < 0,05 |

Примечание: данные представлены в виде медианы (25-й перцентиль, 75-й перцентиль); p – статистическая значимость различий между группами; ИМТ – индекс массы тела, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КДО – конечный диастолический объем, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ОТЗЛЖ – относительная толщина задней стенки левого желудочка, Р ср ЛА – среднее давление в легочной артерии.

Больные ГБ практически не различались по возрасту и полу. В группе с диастолической дисфункцией отмечалось увеличение конечного диастолического объема на 24,4% по сравнению с группой пациентов без ДД и на 34,8% - с контрольной группой. Также наблюдалось увеличение конечного диастолического размера левого желудочка на 21% во 2 группе по сравнению с контролем и увеличение индекса массы миокарда во 2 группе наблюдения по сравнению с больными без ДД на 12,8%, в то время как по сравнению с контрольной группой этот показатель был выше практически в 2 раза (на 54,6%) . В то же время размер задней стенки левого желудочка и относительная толщина задней стенки левого желудочка в группах больных не отличались.

Для изучения влияния генетического полиморфизма на морфофункциональные параметры сердца больные ГБ вначале были разделены на группы в зависимости от варианта аллелей и/или генотипов полиморфизмов РААС. Однако при анализе полученных групп значимые ассоциации не выявлены (данные не показаны), что заставило нас использовать другой подход.

В проведенных ранее исследованиях было выявлено, что ряд генотипов РААС можно считать неблагоприятными, поскольку они сопряжены с развитием выраженной гипертрофии миокарда. К ним были отнесены мутация ACE (AluIns/ DelI>D), мутация ангиотензиногена I в гене AGT:521 C>T (Thr 174 Met), мутация ангиотензиногена 2 в гене AGT:704 T>C (Met 235 Thr), мутация рецептора типа I ангиотензина-2 в гене AGTR1:A1166C; A>C [10, 14]. Основываясь на результатах этих исследований, мы разделили больных в зависимости от наличия ДД, т.к. показано, что развитие гипертрофии миокарда сопровождается нарушением диастолы левого желудочка [28, 29].

Были проанализированы распределения частот аллелей и генотипов: ACE (AluIns/ DelI>D), ангиотензиногена I в генетическом участке AGT:521 C>T (Thr 174 Met), ангиотензиногена 2 в гене AGT:704 T>C (Met 235 Thr), рецептора типа I ангиотензина-2 в гене AGTR1: A1166C; A>C у больных с 1-2 стадией гипертонической болезни при наличии или отсутствии диастолической дисфункции и в контрольной группе. Распределение генотипов в контрольной группе проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. Наблюдаемая частота аллелей генов в контрольной группе полностью соответствовала ожидаемой, они также рассчитывались по уравнению Харди-Вайнберга ($p=0,085$). В группе больных гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией, обнаружена тенденция к увеличению частот аллеля AGT:521 C>T (Thr 174 Met), ($p=0,05$). Однако, в группе без ДД наблюдалось увеличение частоты аллелей AGT:704 T>C (Met 235 Thr) и AGTR1: A1166C; A>C (таб 2).

Таблица 2

Частота полиморфизмов РААС у больных гипертонической болезнью.

| Аллель/генотип | 1-я группа без ДД (n=23) | 2-я группа с ДД (n=31) | 3-я группа контроль (n=65) | p |
|---------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------|---|
| ACE (Alu Ins/Del I>D) | 67% | 54% | 12% | $_{2-3} <0,05$, $_{1-2} >0,05$ |
| AGT:521 C>T (Thr 174 Met) | 16% | 29% | 6% | $_{2-3, 1-3} <0,05$, $_{1-2} >0,05$ |
| AGT:704 T>C (Met 235 Thr) | 48% | 62% | 32% | $_{1-2, 2-3, 1-3} <0,05$ |
| AGTR1: A1166C; A>C | 52% | 30% | 21% | $_{1-3} <0,05$ $_{1-2} >0,05$ |

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами

Эти изменения могут быть значимыми для развития диастолической дисфункции у больных с гипертонической болезнью носительства мутации AGT:521 C>T (Thr 174 Met).

Согласно исследованию G. Nickenig, активация рецептора I типа ангиотензина II определяет эффекты данного соединения, обуславливая не только повышение артериального давления [8]. Поэтому в нашем исследовании мы изучили распределение аллелей и генотипов полиморфизмов РААС у больных гипертонической болезнью в зависимости от наличия ДД.

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов РААС у больных гипертонической болезнью.

| Полиморфизм | Генотипы | 1-я группа без ДД | 2-я группа с ДД | χ^2 | p | OR | 95% CI |
|---------------------------|----------|-------------------|-----------------|----------|------|------|------------|
| ACE (Alu Ins/Del I>D) | D/D | 0,60 | 0,51 | 1,3 | 0,1 | 6,39 | 3,37-12,13 |
| | I/D | 0,28 | 0,23 | | | | |
| | I/I | 0,12 | 0,26 | | | | |
| AGT:521 C>T (Thr 174 Met) | T/T | - | - | 8,51 | 0,39 | 11,0 | 0,02-50,89 |
| | T/C | 0,06 | 0,30 | | | | |
| | C/C | 0,94 | 0,70 | | | | |
| AGT:704 T>C | T/T | 0,18 | 0,10 | 12,53 | 0,12 | 0,51 | 0,22-1,16 |

| | | | | | | | |
|-----------------------|-----|------|------|-------|--------|-------|-----------|
| (Met 235 Thr) | T/C | 0,56 | 0,40 | | | 0,52 | 0,30-0,92 |
| | C/C | 0,26 | 0,50 | | | 2,85 | 1,57-5,16 |
| AGTR1: A1166C; A>C | A/A | 0,70 | 0,50 | 16,27 | 0,0003 | 0,43 | 0,24-0,77 |
| | A/C | 0,30 | 0,38 | | | 1,43 | 0,79-2,58 |
| | C/C | - | 0,12 | | | 28,39 | 1,66-48,4 |

В таблице 3 представлены результаты анализа распределения аллелей изучаемого нами полиморфизма генов у наблюдаемых пациентов. Анализ ассоциации носительства отдельных аллелей полиморфизмов генов ACE (AluIns/DelI>D), AGT:521 C>T (Thr 174 Met), AGT:704 T>C (Met 235 Thr) в группах сравнения пациентов с гипертонической болезнью показал отсутствие значимых отличий по данным показателям.

Согласно данным литературы, ген, кодирующий рецептор типа I ангиотензина II расположен на 3 хромосоме (3q24). Наиболее изучен полиморфизм 1166C, приводящий к замене аденина (A) на цитозин (C) в 1166 положении гена AGTR1 [10]. A. Bonnardeaux и соавт. доказали, что именно мутация в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена ATP1 влияет на функциональную активность рецептора и ангиотензина II [14]. Данные о влиянии генов AGT и AGTR1 малочисленны и противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что данные полиморфизмы являются детерминантами повышенного риска развития ХСН у больных ИБС [16]. В то же время другие авторы не выявили значимых отличий в развитии и прогрессировании ХСН [17]. В нашем исследовании, в группе пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с диастолической дисфункцией обнаружено более частое наблюдение генотипа AGTR1:A1166C CC аллеля ($\chi^2=16,53$; $p=0,0003$, OR 28,39).

Выводы. Выявлена связь между наличием диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и генотипа AGTR1:A1166C аллеля CC. Данные неблагоприятные аллельные варианты ассоциированы с развитием более выраженной гипертрофии миокарда и появлению диастолической дисфункции у данной категории больных.

Литературы:

1. Алехин М.Н. Значение эхокардиографии у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология. 2018; 1: 90-100.
2. Медицинская генетика. В кн: Учебник для студентов медицинских вузов и слушателей последипломного образования. Санкт-Петербург.: СПбГПУ; 2012: 282.
3. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции. Кардиология СНГ. 2006; 4: 267-270
4. Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2005; 4: 235-238.
5. Калинин Т.В., Ларёва Н.В., Чистякова М.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Забайкальский медицинский вестник. 2016; 2: 115-120.
6. Кириченко П.Ю. Роль гемодинамических, конституционных и генетических факторов в формировании хронической недостаточности кровообращения. Автореферат диссертации канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2001: 137.
7. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 157.
8. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. В кн. Учебное пособие. СПб.: СПбГПМА; 2004: 1-21.
9. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Корсунова Е.Н., Соколов И.М. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3:25.

10. Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции. *Фундаментальные исследования*. 2010; 3: 114-121.
11. Новиков П.В. ДНК-тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни. *РМЖ*. 2011; 12. Ссылка активна на 10.12.2017. [Novikov PV DNA testing: monogenic and multifactorial diseases. *Russian Medical Journal*. 2011; 12 Accessed December 10, 2017 (In Russian)] http://www.rmj.ru/articles_7715.htm
12. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В. Диагностическая ценность и клиническая значимость метода оценки артериальной жесткости сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. *Терапевтический архив*. 2010; 8(29) 68-72.
13. Шаханова А.Т., Аукунов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизмы генов при артериально гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновая система. *Обзор литературы*. *Наука и здравоохранение*. 2018; 1: 116-130.
14. Ferrario C.M, Mullick A.E. Reninangiotensinaldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacological Research*. 2017; 125: 57-71.
15. Lyamina NP, Lyamina S, Senchikhin VN, Bizyaeva E, Lipchanskaya TP. Frequency of masked hypertension in midlife women in screening. *Journal of Hypertension*. 2014; 32(1): 608.
16. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277-314 DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011

References:

1. Alekhin M. N. The value of echocardiography in patients with hypertension. *Cardiology*. 2018; 1: 90-100. in Russian.
2. Medical genetics. In. *The textbook for medical colleges*. Saint Petersburg.: SPbGPU; 2012: 282. in Russian.
3. Ivanov SG, Sitnirova MYu, Shlyakhto EV. The role of oxidative stress in the development and progression of chronic heart failure: the urgency and the possibility of its correction CIS. *Cardiology*. 2006; 4: 267-270. in Russian.
4. Dorofeyeva NP, Kastanayan AA, Shlyk SV. Polymorphism of genes of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension and coronary heart disease complicated by chronic heart failure. *Arterial hypertension*. 2005; 4: 235-238. in Russian.
5. Kalinkina T. V., Lareva N. In. Chistyakova M. V. Modern methods of diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertension. *Trans-Baikal medical Bulletin*. 2016; 2: 115-120. in Russian.
6. Kirichenko PYu. The role of hemodynamic, constitutional and genetic factors in the formation of chronic circulatory insufficiency. Auto abstract of PhD thesis. St-Petersburg; 2001: 137. in Russian.
7. Mareyev VYu, Ageyev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations of the VNOK and OSSN for the diagnosis and treatment of CHF (III revision). *Heart failure*. 2010; 157. in Russian.
8. Molecular basis of a pathogenesis of cardiovascular diseases the educational benefit. In. *Tutorial*. SPb.: SPbGPMA; 2004: 1-21. in Russian.
9. Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E.A., Korsunova E. N., Sokolov I. M. analysis of gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cardiovascular diseases. *Modern problems of science and education*. 2015; 3: 25. in Russian.
10. Nguyen Tkhi Chang. The study of the association T174M and M235T of the angiotensinogen gene with coronary heart disease in the Rostov population. *Fundamental research*. 2010; 3: 114-121. in Russian.
11. Novikov PV DNA testing: monogenic and multifactorial diseases. *Russian Medical Journal*. 2011; 12 Accessed December 10, 2017 http://www.rmj.ru/articles_7715.htm. in Russian.

12. Oleynikov VE, Matrosova IB, Yastrebova EI, Fadeyeva SS. The effect of hypertension and metabolic syndrome on the structure and function of arteries. International medical journal. Clinic. Diagnostics. Treatment. 2008;156. in Russian.
13. Shakhanova A. T., Aukenov N. E. Nurtazina A.D. gene Polymorphisms in arterial hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system. Literature review. Science and health. 2018; 1: 116-130. in Russian.
14. Ferrario CM, Mullick AE. Reninangiotensinaldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. Pharmacological Research. 2017; 125: 57-71.
15. Lyamina NP, Lyamina S, Senchikhin VN, Bizyaeva E, Lipchanskaya TP. Frequency of masked hypertension in midlife women in screening. Yournal of Hypertension. 2014; 32(1): 608.
16. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016;29(4):277-314 DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011