

## Эффективность эпросартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией с учетом ремоделирования миокарда и полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензина II

Б.Ш. Каримова, М.Р. Елисеева, Д.Р. Курбанова, Н.З. Сирожиддинова, Г.Ж. Абдуллаева, Ф.М. Хасанова

Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз. Ташкент, Республика Узбекистан

## Anti-remodeling efficacy of eprosartan in patients with essential hypertension, and gene polymorphism of angiotensin II type 1 receptors.

B.Sh. Karimova, M.R. Eliseeva, D.R. Kurbanova, N.Z. Sirozhiddinova, G.Zh. Abdullaeva, F.M. Khasanova

Republic Specialized Cardiology Center, Ministry of Health, Uzbek Republic. Tashkent.

**Цель.** Изучить влияние длительной терапии эпросартаном на структурно-функциональное состояние миокарда у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ), зависимость этого эффекта от структурного полиморфизма гена рецептора (тип 1) ангиотензина II (AT2RI).

**Материал и методы.** Обследован 121 больной ЭАГ II-III степеней (ВОЗ/МОГ, 1999) мужчин, средний возраст  $49,09 \pm 8,34$  лет, с длительностью заболевания от 2 до 15 лет. Параметры центральной гемодинамики и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивались с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ). Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) определялась на основании расчета ММЛЖ и индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). За ГЛЖ принимался критерий ИММЛЖ  $>134$  г/м<sup>2</sup>. Методом доплер-ЭхоКГ оценивалось диастолическое наполнение ЛЖ по величинам пиковых скоростей раннего и позднего наполнения и их отношению. Функция эндотелия исследовалась методом доплерографии. Изучались распределения частот аллелей и генотипов полиморфного участка (A1166C) гена сосудистого рецептора (тип 1) ангиотензина II, ассоциация AC-полиморфизма с параметрами гемодинамики, маркерами ГЛЖ и функцией эндотелия (ФЭ) у больных ЭАГ, эффективностью монотерапии эпросартаном.

**Результаты.** Отмечено значительное преобладание A-аллеля и AA-генотипа A1166C-полиморфного маркера гена AT1RII. Обнаружена ассоциация AC+CC-генотипов с высокой степенью ГЛЖ, нарушением ФЭ, выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ. При сопоставимо высокой антигипертензивной эффективности эпросартаном только у больных с AA-генотипом достигнуты выраженная регрессия ГЛЖ и полная нормализация вазорегуляторной ФЭ при 3-месячной терапии.

**Заключение.** Эпросартан обладал высокой антигипертензивной эффективностью у всех больных. Однако только в группе больных с AA-генотипом достигнуты выраженная регрессия ГЛЖ и полная нормализация вазорегуляторной ФЭ при 3-месячной терапии.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизм гена AT1RII, эпросартан

**Aim.** To study the effects of long-term eprosartan treatment efficacy on myocardial structure and function in patients with essential arterial hypertension (EAH), and the association of these effects with structural polymorphism of angiotensin II type 1 receptors (AT2RI).

**Material and methods.** The study included 121 males with Stage II-III EAH (WHO/ISH, 1999), mean age  $49.09 \pm 8.34$  years, with disease duration of 2-15 years. Central hemodynamics parameters and left ventricular myocardial mass (LVMM) were assessed by echocardiography (EchoCG) method.

Left ventricular hypertrophy (LVH) was identified, according to the values of LVMM and LVMM index (LVMMI). LVH was diagnosed in LVMMI  $>134$  g/m<sup>2</sup>. LV diastolic filling was assessed with Doppler EchoCG, by peak rates of early and late filling, and their ratio. Endothelial function was investigated with Doppler ultrasound. Prevalence of alleles and genotypes of polymorphic fragments (A1166C) of angiotensin II type 1 receptor gene was studied.

© Коллектив авторов, 2005

e-mail: cardio@sarcor.com

Ташкент, Узбекистан, ул. Муртазаева, 4

The association of A/C polymorphism with hemodynamic parameters, LVH markers, endothelial function (EF), and eprosartan monotherapy efficacy, was also investigated.

**Results.** A significant prevalence of A-allele and AA-genotype of AT1RII gene A1166C-polymorphic marker was observed. AC+CC genotypes were associated with more severe LVH, LV diastolic dysfunction, and EF disturbances. With equally high antihypertensive efficacy of 3-month eprosartan therapy, only AA-genotype patients demonstrated substantial LVH regression and complete normalization of vasoregulatory EF.

**Conclusion.** Eprosartan demonstrated high antihypertensive efficacy in all participants. But only among AA-genotype patients, substantial LVH regression and complete normalization of vasoregulatory EF was observed during 3-month eprosartan therapy.

**Key words:** Essential arterial hypertension, AT1RII gene polymorphism, eprosartan

Эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ) остается одной из самых актуальных проблем кардиологии в связи с высокими сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [1]. Она характеризуется широкой распространенностью и отсутствием адекватного контроля на популяционном уровне.

В настоящее время выбор антигипертензивной терапии основан на оценке сердечно-сосудистого риска с учетом поражения органов-мишеней (ПОМ) [2]. Доказано, что увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них при ЭАГ ассоциируется с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). ГЛЖ и нарушение диастолической функции (ДФ) сердца служат самостоятельными предикторами неблагоприятного течения заболевания у больных ЭАГ. Одним из перспективных лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных ЭАГ, являются блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа (АГ<sub>1</sub>-рецепторов) ангиотензина II (АII) — (БАР). Эта группа антигипертензивных средств уже заняла определенные лидирующие позиции в лечении ЭАГ, что, прежде всего, связано с их высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Накапливается все больше данных о перспективе использования БАР у больных с сопутствующими факторами риска (ФР) и осложнениями ЭАГ. Это связано с более полной и селективной блокадой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при их применении. Ряд данных свидетельствует о том, что блокирование эффектов АII может обеспечить дополнительные преимущества этой группе препаратов в реализации кардиопротективного действия [3]. Доказано, что влияние антигипертензивной терапии на степень выраженности ГЛЖ зависит от многих факторов, в т.ч. и от генетических [4]. Известно, ЭАГ относится к мультифакториальным заболеваниям, на развитие которых влия-

ют как внешнесредовые, так и генетические факторы. За последние 10 лет проведены многочисленные исследования в области генетики ЭАГ. Количество изученных генов-кандидатов для ЭАГ у человека постоянно увеличивается. Сегодня оценка полиморфных маркеров генов-кандидатов служит основным подходом к генетической предрасположенности при неблагоприятном течении ССЗ [5-7]. Среди большого числа генов-кандидатов привлекает внимание ген рецептора I типа АII (AT2RI).

Целью данного исследования явилось изучение распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера A1166C гена AT2RI, ассоциации этого маркера с параметрами гемодинамики, маркерами ГЛЖ и дисфункции эндотелия (ДЭ) у больных ЭАГ узбекской национальности; изучение влияния длительной терапии эпросартаном (Теветен®, Солвей-фарма, Германия) на структурно-функциональное состояние миокарда у больных ЭАГ, зависимости данного эффекта от структурного полиморфизма гена AT2RI.

## Материал и методы

Обследован 121 больной ЭАГ II-III степеней (ВОЗ/МОГ, 1999) мужчин, средний возраст 49,09±8,34 лет, с длительностью заболевания от 2 до 15 лет. Все больные были узбекской национальности. Артериальное давление (АД) измеряли по методу Н.С.Короткова. Показатели внутрисердечной гемодинамики определяли методом эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «SIEMENS VERSUS PRO» (Германия) с использованием М-режима. ГЛЖ оценивали на основании расчета массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ее индексированной к площади поверхности тела величине — индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) [8]. За ГЛЖ был принят критерий ИММЛЖ > 134 г/м<sup>2</sup> [9]. ДФ ЛЖ анализировали по показателям доплер-ЭхоКГ. Допплер-ЭхоКГ выполняли в импульсно-волновом режиме. Оценивалось диастолическое наполнение ЛЖ по величинам пиковых скоростей раннего (РЕ) и позднего (РА) наполнения и их отношения (РЕ/РА). Эндотелиальную функцию (ЭФ) определяли методом доплерографии путем изучения потокозависимой дилатации (ДД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией [10].

Методом Born G 1962 оценивали агрегационную

активность тромбоцитов (ААТ), индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), выраженную в мкМ АДФ.

За критерий эффективности терапии принималось достижение целевого АД <140/90 мм рт.ст. при отсутствии побочных явлений.

Определение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) крови выполнено у 121 больного ЭАГ II-III ст. и 50 здоровых мужчин узбекской национальности. Для определения аллелей полиморфного участка (A1166C) гена AT2R1 выделялась геномная ДНК из лимфоцитов венозной крови обследуемых методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфный участок гена AT2R1 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в 50 мкл буфера, содержащего 67 мМ трис-HCl pH 8,8; 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% твин-20, 2 мМ хлорид магния, 0,2 мМ каждого dNTP, по 66 нг праймеров: AT1R-L (5'-CCCTGCACCAT-GTTTGGAGGTTGAGTGAC-3) и AT1R-R (5'-AAAATAACAGGACA-AAAGCAGGCTAGGGAG-3), 2,5 ед. ДНК-полимеразы Tag, 50-100 нг геномной ДНК.

Амплификацию полиморфного участка гена осуществляли на амплификаторе PNC-2 по следующей программе: первый цикл — 94°C/3 мин, 35 циклов — 94°C/1 мин, 65°C/1 мин, 72°C/2 мин, последний цикл — 72°C/6 мин.

Для идентификации аллелей к 15 мкл амплификационной смеси добавляли 2 мкл 10-кратного буфера G содержащего 10 мМ трис-HCl pH 7,5, 10 мМ хлорид магния, 2 мкл БСА (1 мг/мл) и 1 мкл рестриктазы BstDEI (2 ед/мкл). Продукты расщепления разделяли с помощью электрофореза в 2% агарозном либо в 6% полиакриламидном геле. Агарозный гель окрашивали бромистым этидием, полиакриламидный — серебром [11].

При статистической обработке результатов использована программа BIOSTATICS для Windows (версия 4,03). Определяли выборочное среднее (X) и выборочное стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ частоты генотипов и аллелей гена AT2R1 проводили с использованием критерия . Достоверность межгрупповых различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях малочисленности выборки использовались критерии Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически значимым считали значения  $p < 0,05$ .

Контрольный период предусматривал отмену предшествующей антигипертензивной терапии (при необходимости назначался дибазол) и обследование пациента согласно протоколу. В последующем больным ЭАГ назначалась монотерапия эпросартаном, начиная с 600 мг/сут однократно. При неэффективности каждые 2 недели доза препарата корректировалась с увеличением по 300 мг до достижения целевого АД при отсутствии побочных эффектов. Максимальная доза эпросартана составила 1200 мг/сут.

## Результаты исследований

Распределение частот полиморфного маркера A1166C гена AT1R в обследованной группе было следующим: AA — 72,9%, AC — 24,3%, CC — 2,8% ( $\chi^2=113,3$ ;  $p=0,000$ ), A-аллель — 83,6%, C-аллель — 31,8% ( $\chi^2=196,4$ ;  $p=0,000$ ). У 44 здоровых лиц соотношение AA, AC, CC-генотипов составило 68,2%; 31,8%; 0 соответственно ( $\chi^2=46,1$ ;  $p=0,000$ ), а частоты

A и C-аллелей 84%; 16% ( $\chi^2=79,1$ ;  $p=0,000$ ). Таким образом, у больных ЭАГ и здоровых лиц имело место достоверное накопление AA-генотипа и A-аллеля; CC-генотип встречался только у больных. Описанное распределение частот аллелей и генотипов по исследуемому гену у больных ЭАГ и здоровых мужчин узбеков соответствует таковому у европеоидов [7]. Эмпирическое распределение частот генотипов гена AT1R соответствовало теоретически ожидаемым равновесным распределениям Харди-Вайнберга.

Для последующего анализа были образованы 2 подгруппы больных: с AA-генотипом ( $n=54$ ) и с AC+CC-генотипами ( $n=20$ ). Учитывая малочисленность больных с AC-генотипом и CC-генотипом, эти больные были объединены в одну 2 подгруппу. У всех больных по результатам исследования внутрисердечной гемодинамики диагностирована ГЛЖ.

Сравнительный анализ в подгруппах выявил определенную тенденцию к большей выраженности ГЛЖ у больных с AC+CC-генотипами по сравнению с пациентами с AA-гомозиготами: больные с AC+CC-генотипами имели более высокую ММЛЖ —  $300,25 \pm 58,64$  г vs  $320,77 \pm 77,18$  г соответственно ( $p=0,12$ ) и достоверно высокий ИММЛЖ —  $164,8 \pm 39,3$  г/м<sup>2</sup> vs  $177,9 \pm 27,8$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,026$ ). Это позволяет предположить наличие ассоциации C-аллеля со степенью выраженности ГЛЖ. Систолическая функция миокарда оставалась сохраненной у больных обеих групп. При этом гипертрофический тип диастолической дисфункции (ДД) несколько преобладал у лиц с AA-генотипом в сравнении с AC+CC-генотипами: 40,8% vs 38,2% соответственно, однако без статистически значимых различий ( $p=0,96$ ). При этом у больных с AC+CC-генотипами выявлена более высокая степень нарушения вазорегуляторной ЭФ: эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) в группе с AC+CC генотипами составила  $1,78 \pm 7,4\%$  vs  $3,15 \pm 7,7\%$  у AA-гомозигот ( $p < 0,05$ ). Следует подчеркнуть, что больные с C-аллелем гена AT2R1 характеризовались большей частотой парадоксальной вазоконстрикции — 75% случаев по сравнению с больными с A-аллелем 25% ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить также, что в этой группе была обнаружена обратная корреляционная связь между нарушенной ЭЗВД и значениями АДср ( $r=-0,3$ ,  $p < 0,05$ ) и относительной толщи-

ной стенок ЛЖ ( $r=-0,58$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о высоком накоплении А-аллеля (83,6%), а также АА-генотипа (72,9%) гена AT2R1 у больных ЭАГ узбекской национальности. Показана негативная роль С-аллеля в формировании ГЛЖ и ДЭ у больных ЭАГ.

Из общего количества больных 41 пациентом была проведена монотерапия эпросартаном. Больные были отобраны методом случайной выборки. Анализ исходных генетических данных показал, что 65,9% больных составили пациенты с АА-генотипом, и 34% — пациенты с АС+СС-генотипами. Среднесуточная доза эпросартана составила  $516\pm 49,1$  мг/сут; начальная доза у всех больных была 600 мг/сут однократно. В процессе лечения доза эпросартана титровалась с добавлением каждые 2 недели по 300 мг препарата. Необходимо отметить, что к концу 1 месяца у 21 больного (51,2%) доза эпросартана была снижена до 300 мг/сут однократно в связи с выраженной антигипертензивной эффективностью препарата. Причем больные с АС+СС-генотипами не нуждались в снижении доз препарата, и среднесуточная доза у этих пациентов составила 900 мг/сут, в то время как в группе с АА-генотипом этот показатель составил  $442\pm 173$  мг/сут.

Исходно у всех больных диагностирована ГЛЖ. При изучении A1166С полиморфизма гена отмечено преобладание аллеля А. Пациенты, выделенные в зависимости от генотипа, достоверно не различались по уровню АД и величине ИММЛЖ: у больных с АА-генотипом АД<sub>ср</sub> составило  $124,9\pm 8,5$  мм рт.ст. vs  $123,8\pm 10,2$  мм рт.ст. ( $p>0,05$ ) с АС+СС-генотипами; ИММЛЖ —  $173,05\pm 36,7$  г/м<sup>2</sup> vs  $182,1\pm 30,7$  г/м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ) соответственно.

Исходно у больных, находившихся на монотерапии эпросартаном, гипертрофический тип ДД ЛЖ был выявлен у 63% в группе с АА-генотипом и 75% больных с АС+СС-генотипами, при этом Е/А составило  $0,95\pm 0,36$  у.е. и  $0,93\pm 0,09$  у.е. соответственно ( $p>0,05$ ). При анализе исходных данных в группе с АС+СС-генотипами была обнаружена корреляционная связь ММЛЖ с Е/А ( $r=-0,456$ ) и Е/А с ДД ( $r=0,3$ ;  $p>0,05$ ).

Анализ исходных данных показал, что нарушение ЭЗВД было более выражено у больных с АС+СС-генотипами (100%), составив

$\Delta D=-1,19\pm 6,7\%$ , причем у 75% этих больных наблюдалась парадоксальная вазоконстрикция  $\Delta D=-5,6\pm 1,27\%$ ). У пациентов с АА-генотипом ЭФ была нарушена у 80% больных, составив  $\Delta D 4,3\pm 8,08\%$ . Эти изменения были достоверными. Следует отметить, что у больных с АС+СС-генотипами частота парадоксальной вазоконстрикции была равна 64,3% vs 37,0% в группе с АА-генотипом, однако достоверность различий отсутствовала ( $p>0,05$ ). ААТ у пациентов с повреждающим С-аллелем была значительно ниже и составила  $1,54\pm 1,25$  мкМ АДФ, по сравнению с больными, имеющими А-аллель —  $2,25\pm 1,39$  мкМ АДФ ( $p>0,05$ ).

На фоне монотерапии эпросартаном наблюдалась высокая антигипертензивная эффективность. Достигли целевого АД 71,9% больных. Снижение АД происходило как за счет снижения систолического АД (САД), так и за счет диастолического АД (ДАД). САД до лечения составляло  $166,2\pm 16,6$ ; ДАД —  $102,8\pm 7,7$  мм рт.ст. у пациентов с АА-генотипом, а с АС+СС-генотипами эти показатели были несколько выше —  $171,3\pm 11,3/104,3\pm 4,8$  мм рт.ст. После лечения АД у больных с АА-генотипом составило  $129,8\pm 8,4/80,3\pm 3,3,9$  ( $p<0,05$ ), а у пациентов с АС+СС-генотипами АД снизилось до  $130,8\pm 7,2/80,6\pm 2,4$  мм рт.ст. ( $p<0,05$ ). Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью наблюдалось значительное улучшение внутрисердечной гемодинамики, выражающееся в регрессе ГЛЖ, коррекции ДД ЛЖ и ДЭ. Необходимо отметить, что у пациентов с АА-генотипом регресс ИММЛЖ составил  $7,1\pm 6,7\%$ , а с АС+СС-генотипами только  $3,8\pm 2,9\%$  ( $p>0,05$ ). Подобные изменения происходили в основном за счет снижения толщины стенок ЛЖ.

На фоне монотерапии эпросартаном отмечалось значительное улучшение ЭФ. У больных с АА-генотипом ЭЗВД достигла нормальных значений;  $\Delta D\%$  составила  $10,72\pm 5,8\%$  ( $p<0,05$ ). Одновременно у пациентов с наличием повреждающего С-аллеля, не удалось достичь даже нормальных значений ЭЗВД, при этом  $\Delta D\%$  была  $5,35\pm 2,9\%$ . Необходимо отметить, что парадоксальная вазоконстрикция и у тех, и у других больных после проведенной терапии отсутствовала.

### Обсуждение

БАР, несмотря на довольно короткий срок применения, заняли лидирующую позицию в

лечении ЭАГ, что связано, прежде всего, с их хорошими эффективностью и переносимостью. Помимо влияния на жесткие конечные точки, такие как летальность, частота инсультов, острых коронарных синдромов, при оценке эффективности препарата уделяется большое внимание структурно-функциональному состоянию миокарда, в частности, степени выраженности ГЛЖ, ДЭ, ДД [12]. Согласно результатам Фремингемского исследования и ряда других смертность от ССЗ у больных ЭАГ при наличии ГЛЖ в 25 раз выше, чем при ее отсутствии, а при увеличении толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) на 0,1 см — в ~7 раз. Учитывая бесспорную роль АП в становлении и прогрессировании ГЛЖ, БАР представляются одной из наиболее перспективных групп препаратов. Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют об отчетливом регрессе ГЛЖ, улучшении ДЭ и ДД при длительной терапии эпросартаном у больных ЭАГ. Основной задачей выполненного исследования явилась попытка проанализировать влияние генетической предрасположенности на возможность регрессии ГЛЖ, ДЭ, ДД. Связь A1166C полиморфизма гена AT2RI с риском развития ЭАГ и сердечно-сосудистых осложнений в литературе представлена неоднозначно. В исследованиях [13,14] продемонстрирована связь A1166C полиморфизма с ЭАГ, которая подтверждена также данными, полученными в московской популяции [15]. Аллель А и генотип AA ослабляет риск развития ЭАГ, в то время как присутствие аллеля С ассоциируется с повышением этого риска. Имеется разноречивая информация о влиянии полиморфизма A1166C на развитие ГЛЖ. Достоверно большие ММЛЖ, ТЗСЛЖ обнаружены у пациентов с С-аллелем гена AT1RII. У французов-носителей генотипа СС также отмечено усиление развития коронарного атеросклероза и болезни коронарных сосудов сердца [16]. В настоящем исследовании в процессе лечения степень регресса ГЛЖ была менее выражена у больных с наличием повреждающего С-аллеля. Высокая степень ГЛЖ ассоциировалась с нарушением ЭФ и ДД ЛЖ у больных с АС+СС-генотипами. Корреляционный анализ выявил связь ИММЛЖ с Е/А ( $r=-0,45$ ) у больных с наличием повреждающего С-аллеля. Проведенные

исследования позволяют предположить существование отчетливой связи полиморфизма гена AT1RII с ДЭ. Это предположение находит свое подтверждение при корреляционном анализе. Исходно у больных с С-аллелем при значительном нарушении ЭФ (75% больных с парадоксальной вазоконстрикцией), наблюдается корреляционная связь ДД с ИММЛЖ ( $r=-0,66$ ), и ДД с Е/А ( $r=0,3$ ), которая исчезает после лечения. Необходимо учесть, что у пациентов с С-аллелем хотя и наблюдалось некоторое улучшение ЭФ, но показатель ЭЗВД — ДД не достиг нормальных значений, составив  $6,36 \pm 2,9\%$ . Подобные изменения наблюдались и при изучении сосудодвигательной функции эндотелия и ее связи с геном AT2RI *in vivo* и *in vitro*. При изучении реакции фрагментов внутренней грудной артерии пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, выявлено, что у больных с СС и АС генотипами достоверно более выражена констрикция артерии на введение фенилэпинефрина, чем у больных с АА генотипом [17]. При исследовании реакции коронарных артерий на в/в введение метилэргоновина по данным количественной ангиографии у лиц с нормальными коронарными артериями зафиксирована более выраженная вазоконстрикция у пациентов с СС-генотипом [18].

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о выраженности процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у лиц с аллелем С гена AT2RI и об органопротективной эффективности эпросартана у лиц с А аллелем AT2RI.

## Выводы

- У больных ЭАГ и здоровых мужчин узбекской национальности обнаружено значительное преобладание А-аллеля и АА-генотипа A1166C полиморфного маркера гена AT2RI; СС-генотип встречался только среди больных.
- Наличие С-повреждающего аллеля гена AT2RI ассоциируется с более выраженной ГЛЖ и высокой степенью ЭД.
- При одинаково высокой антигипертензивной эффективности эпросартана только у больных с АА-генотипом нормализовалась ЭЗВД при 3-месячной монотерапии больных ЭАГ.

## Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000: ключевые аспекты диагностики и дифференцированной диагностики, профилактики, клиники и лечения. Метод реком. Под ред проф Моисеева В.С. Москва 2001; 208 с: 17-24.
2. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Тер архив 1997; 69: 12-5.
3. Лазебник Л.Б., Милюкова О.М., Комисаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Метод реком. Москва 2001; 56-62.
4. Бражник В.А., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка. Кардиология 2000; 3: 68-73.
5. Затеишиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова и др. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II I-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 11: 28-32.
6. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.Н. и др. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии. Кардиология 2000; 3: 68-76.
7. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты ГЛЖ у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2001; 7: 39-44.
8. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613-8.
9. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? Am J Cardiol 1995; 75: 489-503.
10. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
11. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Кудряшова О.Ю. и др. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000; 1: 20-5.
12. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
13. Gemil RM, Drabkin HA. Report of the Second International Work shop on human chromosome 3 mapping. Cytogen Cell Genet 1991; 57: 162-6.
14. Hingorani AD, Brown MJ. A simple molecular assay for the 1166 variant of angiotensin II type 1 receptor gene. Biochem Biophys Res Commun 1995; 231: 725-9.
15. Носиков В.В., Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д. и др. Изучение вклада генов ренин-ангиотензиновой системы в предрасположенность к артериальной гипертензии в московской популяции. Москва 1999; 130-3.
16. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuij LA, et al. AT1 receptor gene A/C polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophy cardiomyopathy. Hypertension 1998; 32: 825-30.
17. Henrion D, Amant C, Benessiano J, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. J Vascular Res 1998; 35: 356-62.
18. Escudero X, Lablanche JM, Amouyel P, et al. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. JACC 1997; 129: 486-90.

Поступила 22/12-2004