

Генетические маркеры эффективности некоторых гипотензивных препаратов

Н.Р. Хасанов

ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет Росздрава», кафедра пропедевтики внутренних болезней, Казань, Россия

Хасанов Н.Р. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Казанского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук.

Контактная информация: ул. Бултерова, д. 49, Казань, Россия, 420012. Тел.: 8 (987) 290–60–21. E-mail: ybzp@mail.ru (Хасанов Нияз Рустемович).

Резюме

Целью исследования явилось изучение динамики артериального давления (АД) в ответ на гипотензивную монотерапию эналаприлом, нифедипином ретард и метопрололом с учетом полиморфизма генов, ассоциированных с метаболизмом липидов, генов ренин-ангиотензиновой системы, β -адренорецептора, апоптозного каскада у больных гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии. **Материалы и методы.** 150 больным ГБ татарской национальности проводилось суточное мониторирование АД, определение полиморфизма генов методом полимеразной цепной реакции. Длительность монотерапии составляла 1 месяц. **Результаты.** Установлены ассоциации ответа на антигипертензивную терапию больных ГБ с рядом генетических маркеров. Можно предположить участие белковых продуктов, кодируемых генами GluR2, HIF-1A, CASP9 и Ephrin-B3 либо в системе регуляции АД в организме, либо в соответствующем механизме снижения АД при лечении нифедипином или эналаприлом или метопрололом. **Выводы.** Полиморфные маркеры генов ACE, GluR2, HIF-1A, CASP9 и Ephrin-B3 могут быть применены для прогноза эффективности терапии нифедипином, эналаприлом и метопрололом у больных ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипотензивная терапия, генетический полиморфизм.

Genetic markers of antihypertensive drug efficacy

N.R. Khasanov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author: 49 Butlerov st., Kazan, Russia, 420012. Phone: 8 (987) 290–60–21. E-mail: ybzp@mail.ru (Niyaz R. Khasanov, MD, PhD, a Docent at the Department of the Internal Diseases Propedeutics of Kazan State Medical University).

Abstract

Objective. To assess the antihypertensive efficacy of monotherapy with Nifedipine Retard, Enalapril and Metoprolol in view of polymorphism of genes associated with lipid metabolism, renin-angiotensin system, β -adrenoreceptor and apoptosis cascade in patients with essential hypertension. **Design and methods.** 150 Tatar hypertensive patients were included, and blood pressure monitoring and gene polymorphism determination were performed. Antihypertensive therapy was prescribed for one month. **Results.** There are associations between antihypertensive efficacy and the number of genetic markers in hypertensive patients. We suppose that protein products encoded by GluR2, HIF-1A, CASP9, Ephrin-B3 genes play a role either in blood pressure regulation or in the mechanism of blood pressure decrease under therapy with Nifedipine Retard, Enalapril or Metoprolol. **Conclusion.** GluR2, HIF-1A, CASP9, Ephrin-B3 genes polymorphisms can be used to predict the efficacy of treatment with Nifedipine Retard, Enalapril and Metoprolol in hypertensive patients.

Key words: essential hypertension, antihypertensive therapy, genetic polymorphism.

Статья поступила в редакцию: 02.07.10. и принята к печати: 04.08.10.

Введение

Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу наиболее часто встречающихся и опасных своими осложнениями заболеваний сердечно-сосудистой системы. По данным С.А. Шальной (2006), распространенность ГБ в России составляет 39,5 % (37,2 % у мужчин и 40,4 % у женщин), но только 21,5 % больных лечатся эффективно [1]. Нередко ГБ остается не диагностированной вплоть до развития таких осложнений,

как мозговой инсульт и ишемическая болезнь сердца, в 50 % случаев являющихся причиной летального исхода [2]. Большинство авторов ГБ определяется как мультифакториальное заболевание, в развитии которого имеют значение как генетические, так и средовые факторы. Еще в 1965 г. А.Л. Мясников писал о патогенетической близости ГБ и атеросклероза и их взаимном влиянии друг на друга [3]. Более 30 лет ведется изучение роли выявленного Ю.В. Постновым

генетически детерминированного нарушения способности мембранного аппарата клеток поддерживать в цитоплазме константные величины градиента ионных концентраций в патогенезе ГБ [4]. Исследования последних лет показали, что обнаруженные при этом изменения преобразования энергии в митохондриях с уменьшением продукции аденозин-трифосфата (АТФ) могут являться возможной универсальной причиной повышения артериального давления (АД), ускорения апоптоза и, как следствие, ремоделирования сердечно-сосудистой системы и поражения органов-мишеней [5]. В результате завершено в 2000 г. исследования человеческого генома открываются новые возможности не только определения ключевых генетических механизмов возникновения болезни, но и прогнозирования эффекта лекарственной терапии. Появляются уникальные условия создания принципиально новых методов выбора лечения. В крупных многоцентровых исследованиях, таких как ALLHAT и LIFE [6–7], была показана связь эффективности различных классов антигипертензивных препаратов с расовой принадлежностью [8], что указывает на большую значимость генетической составляющей ответа пациентов на лекарственную терапию, хотя идентифицировать какие-либо генетические маркеры на тот момент не удалось. В других исследованиях были определены ассоциации полиморфных маркеров большого числа генов с поражением органов-мишеней, степенью снижения АД, частотой побочных эффектов при лечении в первую очередь ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и β -блокаторами [9–11]. Однако многие из них были изучены недостаточно или оказались недооценены [12]. Таким образом, на первый план выходят задачи по выяснению значения целого ряда кандидатных генов в развитии ГБ и прогнозировании ответа на лекарственную терапию, поэтому большой интерес представляет дальнейшее изучение связи полиморфизма не только традиционно изучаемых генов ренин-ангиотензиновой системы, β -адренорецепторов, но и генов, ассоциированных с метаболизмом липидов, а также генов апоптозного каскада с эффективностью антигипертензивной терапии в целях максимальной индивидуализации подбора лекарственных препаратов.

Цель исследования

Целью нашего исследования явилось изучение динамики АД в ответ на гипотензивную монотерапию эналаприлом, нифедипином ретард и метопрололом с учетом полиморфизма генов ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, β -адренорецептора, эндотелиальной NO-синтазы, аполипопротеина A5, АТФ-зависимого транспортера холестерина, нейронального транспортера глутамата, субъединиц GluR1 и GluR2 ионотропного рецептора глутамата, апоптозиндуцирующего фактора, индуцируемого гипоксией фактора, каспазы 9, медиатора глутаматовой токсичности, мембранного лиганда рецептора тирозинкиназы у больных ГБ I–II стадии.

Материалы и методы

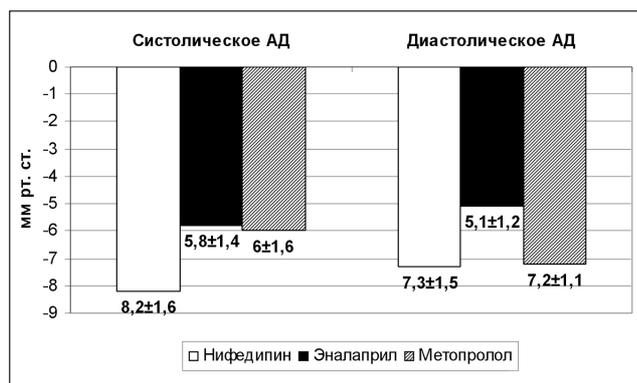
Важным подходом к подбору больных служит способ формирования групп по наличию у них общего признака, и наиболее традиционным является принцип расовой или этнической однородности. В исследование было включено 150 больных ГБ татарской национальности старше 18 лет. Все пациенты, в соответствии с примененной терапией, были разделены на 3 группы: в 1-й группе больные получали нифедипин пролонгированного действия, во 2-й — эналаприл (эналаприла малеат), в 3-й — метопролол (метопролола тартрат). Лица с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца и тяжелыми сопутствующими заболеваниями (острые нарушения мозгового кровообращения, онкологические заболевания и другие) в исследование не включались. Для определения исходного уровня среднего систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) и оценки эффективности лечения проводилось суточное мониторирование АД. Через две недели после начала терапии, в случае необходимости, производилась коррекция дозы препарата, а через месяц, если не был достигнут целевой уровень АД, больной переводился на комбинированную терапию.

У всех обследованных проводили определение M235T полиморфизма гена ангиотензиногена ANG, I/D полиморфизма гена АПФ ACE, G49S полиморфизма гена β -адренорецептора ADRB1, 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы NOS3, T5C полиморфизма гена аполипопротеина A5 APOAV, R2197K полиморфизма гена связанного с мембраной АТФ-зависимого транспортера холестерина ABCA1, полиморфизма G603A гена нейронального транспортера глутамата EAAT2, полиморфизма G/A rs545098 гена субъединицы GluR1 ионотропного рецептора глутамата (AMPA1), полиморфизма C/T rs9307959 гена субъединицы GluR2 ионотропного рецептора глутамата (AMPA2), полиморфизма C/T rs189994 гена апоптозиндуцирующего фактора AIF, полиморфизма C/A rs2301113 гена индуцируемого гипоксией фактора HIF-1A, полиморфизма G/A rs1052576 гена каспазы 9 CASP9, полиморфизма A/G rs3219023 гена медиатора глутаматовой токсичности PARP-1, полиморфизма A/G rs7141 гена мембранного лиганда рецептора тирозинкиназы Ephrin-B3.

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из клеток крови пациентов проводилось стандартным методом фенол-хлороформной экстракции [13]. Определение полиморфизма генов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе фирмы «ДНК-технология» (Россия) в пробирках «Eppendorf» по 0,5 мл. Для анализа фрагментов ДНК, получаемых в ходе ПЦР, проводили вертикальный электрофорез в 6 % полиакриламидном геле. Сайт рестрикции определяли при помощи рестрикционного анализа соответствующими рестриктазами. Исследование генетического полиморфизма проводилось на базе отдела молекулярных основ генетики человека Института молекулярной генетики РАН (Москва).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных про-

Рисунок 1. Снижение систолического и диастолического артериального давления в группах лечения



Примечание: АД — артериальное давление.

грамм Statistika 6.0. Для сравнения изучавшихся показателей применялся непараметрический тест Манна-Уитни для двух независимых выборок. Результаты исследования представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение показателя, m — стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты и обсуждение

В 1-ю группу вошли 39 пациентов (средний возраст — $42,2 \pm 1,8$ года), получавших в качестве монотерапии нифедипин пролонгированного действия. Группу составили 16 мужчин (41 %), средний возраст $37,0 \pm 2,9$ года и 23 женщины (59 %), средний возраст $45,7 \pm 2,1$ года. Средняя продолжительность артериальной гипертензии (АГ) в группе, по анамнестическим данным, составила $8,4 \pm 1,1$ года ($8,3 \pm 1,8$ года у мужчин и $8,5 \pm 1,2$ года у женщин). Нифедипин ретард в группе назначался в дозе 20–40 мг один раз в сутки (в среднем суточная доза — $35,5 \pm 1,4$ мг). Пациентам 2-й группы ($n = 61$, средний возраст составил $43,2 \pm 1,3$ года; из них 25 мужчин (41 %) в возрасте $38,7 \pm 2,3$ года и 36 женщин (59 %) в возрасте $46,30 \pm 1,4$ года) в качестве монотерапии был назначен эналаприл. Средняя продолжительность АГ во

2-й группе $8,8 \pm 0,9$ года, у мужчин — $10,5 \pm 1,8$ года, у женщин — $7,6 \pm 1,2$ года. Эналаприл назначался в дозе 10–20 мг/сутки в 2 приема (в среднем — $13,3 \pm 0,6$ мг/сутки). 3-я группа была сформирована 50 пациентами (средний возраст — $44,0 \pm 1,4$ года), находившимися на монотерапии метопрололом. В эту группу вошли 20 мужчин (40 %), средний возраст — $40,3 \pm 2,5$ года, и 30 женщин (60 %), средний возраст — $46,2 \pm 1,5$ года. Средняя продолжительность АГ во всей группе $9,7 \pm 1,2$ года, у мужчин — $10,5 \pm 1,9$ года, у женщин — $7,6 \pm 1,3$ года. Пациенты получали метопролол дважды в день в дозе 50–100 мг/сутки (в среднем в группе $63,5 \pm 3,4$ мг/сутки). Эффективность лечения в группах оказалась одинаковой: в первой группе целевого АД достигли 54 %, во второй — 54,1 % и в третьей — 52 % больных. До начала терапии в первой группе среднее САД составляло $144,4 \pm 2,3$ мм рт. ст., среднее ДАД было на уровне $92,1 \pm 1,8$ мм рт. ст. Через 1 месяц лечения наблюдалось достоверное снижение АД: САД достигло $136,2 \pm 2,0$ мм рт. ст., ДАД — $84,8 \pm 1,4$ мм рт. ст. Снижение САД составило $8,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. ($p = 0,008$), снижение ДАД — $7,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p = 0,024$). Во второй группе САД исходно составляло $142,4 \pm 1,4$ мм рт. ст., ДАД — $91,26 \pm 1,2$ мм рт. ст. Через месяц терапии САД снизилось на $5,8 \pm 1,4$ мм рт. ст., достигнув $136,6 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p = 0,006$), а ДАД — на $5,1 \pm 1,2$ мм рт. ст. до уровня $86,1 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p = 0,0029$). В третьей группе лечения САД снизилось с $144,1 \pm 1,9$ до $138,1 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p = 0,034$), среднее снижение САД составило $6,0 \pm 1,6$ мм рт. ст.; а ДАД снизилось с $92,0 \pm 1,5$ до $84,38 \pm 1,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0005$), среднее снижение ДАД — $7,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. (рис. 1). Достоверных различий в исходном уровне и степени снижения АД между группами лечения не наблюдалось.

Анализ степени снижения АД у больных ГБ с учетом генетического полиморфизма показал наличие как общих закономерностей для всех групп лечения, так и характерных особенностей гипотензивной реакции на определенный препарат. Больные ГБ, находившиеся на монотерапии нифедипином, продемонстрировали

Таблица 1

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ 1-Й ГРУППЫ (ЛЕЧЕНИЕ НИФЕДИПИНОМ)

Ген	Генотип	Снижение среднего САД (мм рт. ст.)	Снижение среднего ДАД (мм рт. ст.)
ACE	DD	$7,2 \pm 0,8$ ($p = 0,001$)	$11 \pm 2,4$ ($p = 0,01$)
	ID	$1,7 \pm 1,5$	$0,7 \pm 2,4$
	II	$15,2 \pm 1,1$ ($p = 0,047$)	$10,5 \pm 3,3$ ($p = 0,049$)
GluR2	TT	$4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
	TC	$14,3 \pm 3,1$ ($p = 0,048$)	$13 \pm 2,7$ ($p = 0,008$)
	CC	$2,4 \pm 1,5$	$1,3 \pm 2,1$
Ephrin-B3	GG	$13,7 \pm 2,2$ ($p = 0,043$)	$12 \pm 2,5$ ($p = 0,005$)
	AG	$1,6 \pm 1,9$	$0,5 \pm 2,0$
	AA	$-0,8 \pm 2,0$	$-2,2 \pm 1,6$
CASP9	GG	$6,1 \pm 1,9$	$6,1 \pm 1,6$
	AG	$3,2 \pm 2,7$	$-2,7 \pm 2,2$
	AA	$21,3 \pm 2,6$ ($p = 0,041$)	$25,3 \pm 1,6$ ($p = 0,007$)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ 2-Й ГРУППЫ (ЛЕЧЕНИЕ ЭНАЛАПРИЛОМ)

Ген	Генотип	Снижение среднего САД (мм рт. ст.)	Снижение среднего ДАД (мм рт. ст.)
	DD	3,7 ± 2,0	0,9 ± 1,9
ACE	ID	5,3 ± 2,0	4,1 ± 1,9
	II	16,4 ± 3,6 (p = 0,006)	10,9 ± 2,9 (p = 0,01)
	TT	1,5 ± 0,3	-10,5 ± 2,8 (p = 0,049)
GluR2	TC	16,1 ± 3,1 (p = 0,005)	11,7 ± 2,3 (p = 0,001)
	CC	4,2 ± 1,8	4,0 ± 1,5
HIF-1A	CC	12,7 ± 2,9 (p = 0,015)	10,1 ± 2,1 (p = 0,002)
	AC	4,6 ± 2,3	1,8 ± 1,8
	GG	7,0 ± 2,3 (p = 0,046)	3,9 ± 1,9
CASP9	AG	3,3 ± 2,0	3,7 ± 2,1
	AA	28,6 ± 3,8 (p = 0,035)	26,3 ± 3,1 (p = 0,012)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3

СНИЖЕНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОГО И ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ 3-Й ГРУППЫ (ЛЕЧЕНИЕ МЕТОПРОЛОЛОМ)

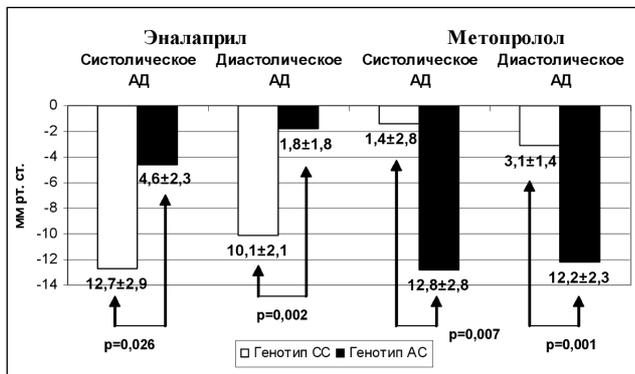
Ген	Генотип	Снижение среднего САД (мм рт. ст.)	Снижение среднего ДАД (мм рт. ст.)
	DD	3 ± 1,9	7,6 ± 2,1 (p = 0,048)
ACE	ID	0,2 ± 2,3	4,9 ± 1,9
	II	18,3 ± 3,9 (p = 0,006)	12,3 ± 3,1 (p = 0,004)
GluR2	TC	18,7 ± 3,9 (p = 0,02)	12,2 ± 3,7 (p = 0,014)
	CC	1,1 ± 1,8	4,7 ± 1,3
HIF-1A	CC	1,4 ± 2,8	3,1 ± 1,4
	AC	12,8 ± 2,8 (p = 0,001)	12,2 ± 2,3 (p = 0,0002)
	GG	15,0 ± 3,4 (p = 0,024)	12,5 ± 2,6 (p = 0,008)
Ephrin-B3	AG	1,7 ± 3,5	4,9 ± 2,2
	AA	2,0 ± 1,9	3,2 ± 1,4

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

максимальное снижение САД и ДАД при генотипах II и DD гена ACE. Практически не наблюдалось снижения АД у носителей гетерозиготного генотипа ID гена ACE. Достоверно наибольшее снижение САД и ДАД в этой группе также выявлено у носителей генотипов TC гена GluR2, GG гена Ephrin-B3 и AA гена CASP9 (табл. 1). У больных ГБ, получавших эналаприл, достоверно наибольшее снижение САД и ДАД наблюдалось у носителей генотипа II гена ACE, генотипа TC гена GluR2, генотипа CC гена HIF-1A, генотипа AA гена CASP9 (табл. 2). В третьей группе больных, находившихся на монотерапии метопрололом, присутствовали как общие с двумя другими группами закономерности, так и существенные различия. САД и ДАД в большей мере снижалось у носителей генотипа II гена ACE и генотипа TC гена GluR2 (табл. 3). У носителей генотипа GG гена Ephrin-B3 результат сопоставим с больными 1 группы. Вместе с тем, в отличие от больных 2 группы, у носителей генотипа CC гена HIF-1A оказалось достоверно меньшее снижение АД по сравнению с носителями генотипа AC (рис. 2). Большее снижение АД у больных ГБ с генотипом II гена ACE и минимальное у больных с генотипом DD с промежуточным результатом у носителей генотипа ID

при лечении эналаприлом в определенной мере может рассматриваться как ожидаемое. По литературным данным известно, что у носителей генотипа DD вдвое больший уровень АПФ по сравнению с носителями генотипа II при промежуточных его значениях у гетерозигот [14]. Таким же образом может быть объяснена и большая эффективность метопролола у больных ГБ с генотипом II гена ACE: известна роль ангиотензина II в повышении симпатической активности при активации пресинаптических АТ₁-рецепторов [15]. Вместе с тем нами впервые установлено значительное снижение САД и, в особенности, ДАД у носителей генотипа DD наравне с носителями генотипа II при практически полном отсутствии снижения АД у гетерозигот на фоне терапии нифедипином. Также весьма интересным представляется выявление выраженных ассоциаций между характером гипотензивного ответа и определенными полиморфными маркерами, относящимися к системе апоптоза. Дифференциация гипотензивного ответа у больных ГБ с различными генотипами гена субъединицы GluR2 ионотропного рецептора глутамата, индуцируемого гипоксией фактора, каспазы 9 и гена мембранного лиганда рецептора тирозинкиназы оказалась более значимой,

Рисунок 2. Снижение систолического и диастолического артериального давления у носителей генотипов СС и АС гена индуцируемого гипоксией фактора HIF-1A



Примечание: АД — артериальное давление.

чем у больных с различными генотипами таких широко и небезосновательно изучаемых при АГ генов, как ген ангиотензиногена или ген β -адренорецептора. Таким образом, по результатам исследования можно предположить участие белковых продуктов, кодируемых генами GluR2, HIF-1A, CASP9 и Ephrin-B3, либо в системе регуляции АД в организме, либо в соответствующем механизме снижения АД в ответ на прием назначавшихся больным ГБ антигипертензивных препаратов. Возможно, полученные данные обусловлены влиянием механизма апоптоза на функцию эндотелия, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. В то же время уже сейчас определение полиморфных маркеров генов ACE, GluR2, HIF-1A, CASP9 и Ephrin-B3 может быть применено, по крайней мере в изучавшейся популяции, для прогноза эффективности терапии нифедипином, эналаприлом и метопрололом у больных ГБ.

Выводы

1. Установлены ассоциации ответа на антигипертензивную терапию больных ГБ с рядом генетических маркеров.

2. Наибольшее снижение САД и ДАД у больных ГБ при лечении эналаприлом наблюдалось у носителей генотипа II гена ACE, генотипа TC гена GluR2, генотипа CC гена HIF-1A.

3. Генотип II гена ACE, генотип TC гена GluR2 и генотип AC гена HIF-1A у больных ГБ ассоциируются с наибольшим снижением САД и ДАД при лечении метопрололом.

4. Достоверно наибольшее снижение САД и ДАД у больных ГБ, получавших нифедипин, наблюдается при носительстве генотипов II и DD гена ACE, генотипа TC гена GluR2, генотипа GG гена Ephrin-B3, генотипа AA гена CASP9.

5. Полиморфные маркеры генов ACE, GluR2, HIF-1A, CASP9 и Ephrin-B3 могут применяться в качестве индикаторов эффективности терапии нифедипином, эналаприлом и метопрололом.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // Рос. кардиол. журн. — 2006. — № 4. — С. 45–50.
2. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2002. — № 1. — С. 5.
3. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. — М.: Медицина, 1965. — 615 с.
4. Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики // Кардиология. — 1998. — Т. 38, № 12. — С. 41–48.
5. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю. и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления // Кардиология. — 2008. — Т. 48, № 8. — С. 49–58.
6. Weber M.A. The ALLHAT report: a case of information and misinformation // J. Clin. Hypertens. — 2003. — Vol. 5, № 1. — P. 9–13.
7. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. — 2002. — Vol. 359, № 9311. — P. 995–1003.
8. Ferdinand K.C. Recommendations for the management of special populations: racial and ethnic populations // Am. J. Hypertens. — 2003. — Vol. 16, № S3. — P. 50S–54S.
9. Ueda S., Meredith P.A., Morton J.J. et al. ACE (I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans // Circulation. — 1998. — Vol. 98, № 20. — P. 2148–2153.
10. Schwartz G.L., Turner S.T. Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses // Am. J. Pharmacogenomics. — 2004. — Vol. 4, № 3. — P. 151–160.
11. Манушкина Л.О., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 7. — С. 58–65.
12. Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е., Хаспеков Г.Л. и др. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертензией // Кардиол. вестн. — 2007. — Т. 2, № 1. — С. 5–12.
13. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. — 2nd ed. — N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. — 1659 p.
14. Danser A.H.J., Schalekamp M.A.D.H., Bax V.A. et al. Angiotensin converting enzyme in the human heart: Effect of the deletion/insertion polymorphism // Circulation. — 1995. — Vol. 92, № 6. — P. 1387–1388.
15. Rump L.C. The role of sympathetic nervous activity in chronic renal failure // J. Clin. Basic Cardiol. — 2001. — Vol. 4, № 3. — P. 179–182.