

Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии

Е.В. Реброва, Е.В. Ших

ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)”, Москва

Для корреспонденции:
Е.В. Реброва. 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2. katri-na1987@rambler.ru

Для цитирования:
Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия* 2024;33(1): 59-66 [Rebrova EV, Shikh EV. The effect of genetic polymorphism of genes encoding the target of action on the variability of the response to antihypertensive therapy. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):59-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-59-66.

Артериальная гипертензия является одним из главных модифицируемых факторов сердечно-сосудистых событий, от которого страдает все большее число людей во всем мире. Помимо низкой приверженности пациентов к медикаментозному лечению, неправильного выбора лекарственных средств, наличия сопутствующих заболеваний и нездорового образа жизни, эффективность антигипертензивной терапии может быть связана с генетическим полиморфизмом. Генетический полиморфизм может оказывать влияние на результаты лечения через гены, участвующие в патогенезе артериальной гипертензии, кодирующие метаболические ферменты и переносчики лекарственных средств. В обзоре литературы представлены результаты отечественных и зарубежных исследований, в которых изучались взаимосвязи полиморфных аллелей генов, ответственных за фармакодинамический ответ на терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II.

Ключевые слова. *Артериальная гипертензия, I/D полиморфизм, ген АПФ, M235T полиморфизм, G-6A полиморфизм, ген ангиотензиногена, A1166C полиморфизм, ген рецептора к ангиотензину II 1 типа, C-344T-полиморфизм, ген альдостеронсинтазы.*

В последние годы активно изучаются ассоциации между вариативностью генов-маркеров и осложнениями артериальной гипертензии (АГ), а также фармакологическим ответом на терапию разными классами антигипертензивных препаратов. Изменение фармакологического ответа может быть связано с полиморфизмом генов, влияющих как на фармакодинамику, так и фармакокинетику антигипертензивных

средств (табл. 1). Наибольшую актуальность приобретает выявление генетических полиморфизмов в генах ключевых факторов регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), таких как гены, кодирующие ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ангиотензиноген, рецепторы к ангиотензину II и альдостеронсинтазу.

Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность антигипертензивной терапии

АПФ преобразует ангиотензин I в вазоактивный ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Для гена АПФ наиболее значимым является не одиночный нуклеотидный полиморфизм (SNP), а инделы (инсерции и делеции), вставки и выпадения нуклеотидов в геноме при мутагенезе. В 16-м интроне гена АПФ возможны вставка (*insertion* – I) или выпадение (*deletion* – D) определенной ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Полиморфизм вставки/делеции (I/D) полиморфизм, обозначение по референсному сиквенсу человека *rs4340*, *rs4341*, *rs4343*, *rs4646994* гена АПФ приводит к вариативности уровня АПФ в сыворотке крови [46,47]. По данным мета-анализа 57 исследований (32 862 пациента), наличие D-аллеля ассоциировалось с большей активностью АПФ и более высоким риском развития АГ [48] и могло служить причиной вариативной эффективности блокаторов РААС у пациентов с АГ.

Хорошо известны расовые различия полиморфизма гена АПФ. В США у афроамериканцев частота аллеля D (89%) выше, чем у индейцев (69%) и представителей европеоидной расы (69%) [49]. В Европе частота этого аллеля высокая в Италии,

ТАБЛИЦА 1. Гены-маркеры вариабельности ответа на антигипертензивные препараты

Ген	Кодируемый белок	Функция белка	Препараты
ФАРМАКОДИНАМИКА			
<i>Гены, кодирующие мишень действия антигипертензивных препаратов</i>			
<i>ACE</i>	АПФ	Образование ангиотензина II, инаktivация брадикинина	Ингибиторы АПФ, БРА [1]
<i>AGTR1</i>	Рецептор к ангиотензину II	Вазоконстрикция, высвобождение альдостерона	БРА, ингибиторы АПФ, гидрохлортиазид, атенолол [2]
<i>SACNA1C</i> <i>SACNA1D</i> <i>SACNB2</i>	Вольтажзависимые кальциевые каналы IC, $\alpha 1D$, β_2	Сокращение гладких мышц сосудов, регуляция ЧСС, атрио-вентрикулярного проведения и силы сердечных сокращений	БКК, ингибиторы АПФ, БРА [3-8]
<i>ADRB1</i>	β_2 -адренорецептор	Повышение ЧСС, силы сердечных сокращений	Бета-блокаторы [9,10]
<i>Гены, определяющие патофизиологические процессы, связанные с формированием АГ</i>			
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	Вазоконстрикция, предшественник ангиотензина	Ингибиторы АПФ, БРА [11,12]
<i>NP</i>	Натрийуретический пептид	Вазодилатация, снижение выработки ренина и альдостерона	Ингибиторы АПФ, БРА, тиазиды [13]
<i>NEDD4L</i>	-	Подавляет эпителиальный натриевый канал в собирательных протоках почки, противодействуя альдостерону и увеличивая экскрецию соли	Тиазиды [14-17]
<i>NOS3</i>	NO-синтаза 3	Катализирует продукцию вазодилатора NO	Ингибиторы АПФ и БРА [9,18,19]
<i>SAMK1D</i>	Ca/кальмодулинзависимая протеинкиназа D	Участвует в синтезе альдостерона	Лозартан [20]
<i>FUT4</i>	Фукозилтрансфераза 4	Гликозилирование белков, ассоциирован с развитием АГ	Кандесартан [21]
<i>SCNN1G</i>	γ -Субъединица невольтаж зависимого Na канала 1	Транспорт натрия в почечных канальцах	Кандесартан, гидрохлортиазид [21]
<i>CYP11B2</i>	Изофермент CYP450 11B2, альдостеронсинтаза	Конечный этап синтеза альдостерона	БРА [22-25]
<i>NPHS1</i>	Ген врожденного нефротического синдрома	Белок, необходимый для функционирования почечного фильтрационного барьера	Лозартан [9,26]
<i>PRKCA</i>	Протеинкиназа C альфа	Фосфорилирует субстраты сигнальных путей, в том числе связанных с контролем АД (ангиотензин II и NO)	Эналаприл [27-29]
<i>BDKRB2</i>	Рецептор брадикинина B2	Вазодилатация	Эналаприл [19,29]
<i>GRK4</i>	Киназа 4G-протеинсвязанного рецептора	Фосфорилирование многих субстратов, ассоциирована с развитием АГ	Бета-блокаторы [30]
<i>SLC25A31</i>	АДФ/АТФ транслоказа 4	Ингибирует апоптоз, катализируя АДФ/АТФ обмен через митохондриальные мембраны	Метопролол, атенолол [31]
<i>ADD1</i>	Альфа-аддуцин 1	Способствует прикреплению спектрина к актину, связывается с кальмодулином, является субстратом для протеинкиназ C и A, регулирует активность Na-K аденозинтрифосфатазы	Гидрохлортиазид [32,33]
<i>GNB3</i>	Гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3	Дифференцировка лимфоцитов и фибробластов, пролиферативная активность, передача сигналов внутрь клетки, ассоциирован с развитием АГ, ожирения, диабета	Гидрохлортиазид [34]
<i>CLIC5</i>	Хлоридный внутриклеточный канал 5	Подоциты мембраны клубочка, необходим для фильтрации	Диуретики [1]
<i>HSD3B1</i>	3-Бета гидроксистероиддегидрогеназа I типа	Участвует в надпочечниковом стероидогенезе, ассоциирован с развитием АГ	Диуретики [35-38]
<i>Гены, опосредованно влияющие на фармакодинамику антигипертензивных препаратов</i>			
<i>KCNMB1</i>	β_1 -субъединица больших Ca-зависимых K каналов	Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , выход K^+ из клетки, гиперполяризация мембраны, что ведет к инаktivации потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и релаксации гладких миоцитов	БКК [3,39]
<i>KCNH2</i>	Калиевые каналы	Мишень действия антиаритмиков III класса	БКК [1]
ФАРМАКОКИНЕТИКА			
<i>Гены, кодирующие ферменты метаболизма антигипертензивных препаратов</i>			
<i>CYP3A5</i>	Изофермент CYP450 3A5	Окисление лекарственных средств в печени и других органах, перевод их в более гидрофильную форму	БКК [1]
<i>CYP2D6</i>	Изофермент CYP450 2D6		Бета-блокаторы, каптоприл [40,41]
<i>CYP1A2</i>	Изофермент CYP450 1A2		Пропранолол [1]
<i>CYP2C8</i>	Изофермент CYP450 2C8		Торасемид, верапамил [1]
<i>CYP2C9</i>	Изофермент CYP450 2C9		Карведилол, ирбесартан, лозартан, торасемид [42,43]
<i>CYP2C19</i>	Изофермент CYP450 2C19		Пропранолол [1]
<i>Гены, кодирующие транспортеры антигипертензивных препаратов</i>			
<i>ABCB1/MDR1</i>	Ген 1 множественной лекарственной устойчивости	Гликопротеин P (транспорт липофильных лекарственных в просвет кишечника, из плазмы в мочу, в желчь, через ГЭБ)	Амлодипин [44]
<i>OATP1B1</i>	Органический анионный транспортный пептид B1	Транспорт гидрофильных лекарственных средств	Ингибиторы АПФ, БРА, тиазиды, торасемид [45]

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЭБ – гематоэнцефалический барьер,

Испании и Франции (82-87%) [50]. Напротив, у китайцев, корейцев, тайваньцев и японцев частота аллеля I гена ACE оказалась выше, чем у европеоидов (33-51% и 13-27%, соответственно) [51].

Количество исследований, в которых изучалось влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность антигипертензивных препаратов, ограничено, а результаты их оказались противоречивыми. F. Heidari и соавт. [52] оценивали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии эналаприлом или лизиноприлом у 72 пациентов с АГ. Носители генотипа *D/D* лучше отвечали на терапию ингибиторами АПФ, чем носители генотипов *I/I* и *I/D*. Так, систолическое АД (САД) в этих группах пациентов снизилось на $18,5 \pm 8,1$, $4,1 \pm 3,3$ и $3,0 \pm 0,2$ мм рт. ст., соответственно, а диастолическое АД (ДАД) – на $15,29 \pm 7,1$, $9,1 \pm 3,5$ и $0,11 \pm 6,1$ мм рт. ст.

В исследовании H. Yu и соавт. [53] были включены 517 пациентов с АГ. *DD* генотип определялся у 132 (25,5%) из них, *I/D* – у 255 (49,3%) и *I/I* – у 130 (25,2%). Авторы не выявили достоверного влияния *I/D* полиморфизма гена АПФ на степень снижения АД при лечении имидаприлом или беназеприлом.

В исследовании SILVHIA, в котором сравнивали эффекты ирбесартана и атенолола на гипертрофию левого желудочка, среди 86 пациентов, получавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), наоборот, было отмечено более выраженное снижение ДАД у носителей генотипа *I/I* по сравнению с таковым у носителей *D*-аллеля [54].

Возможное влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность антигипертензивной терапии и долгосрочные исходы у пациентов с АГ изучалось в рамках известного исследования ALLHAT [55]. В дополнительной части исследования (GenHAT) оценивали влияние генетических факторов на результаты лечения у 37 939 пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше, рандомизированных в группы хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. По сравнению с европеоидами у представителей негроидной расы генотип *D/D* встречался значительно чаще, чем генотипы *I/D* и *I/I* ($p < 0,0001$). Через 6 месяцев от начала терапии более выраженное снижение АД у пациентов с генотипом *D/D* по сравнению таковым у пациентов с генотипами *I/D* и *I/I* было выявлено только в группе доксазозина. Пациенты с генотипами *I/D* и *I/I* лучше отвечали на терапию лизиноприлом, однако эти данные не были статистически достоверными. Во время периода наблюдения длительностью от 4 до 8 лет продемонстрировано отсутствие статистически значимого влияния *I/D* полиморфизма гена АПФ на риск развития сердечно-сосудистых исходов (фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, развитие ИБС).

H. Parving и соавт. [56] изучали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии лозартаном и плацебо у 1435 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Оценивали риск двукратного повышения сывороточной концентрации креатинина по сравнению

с исходной, развития терминальной почечной недостаточности и смерти. В группе плацебо риск достижения комбинированной конечной точки среди пациентов с генотипами *I/D* и *D/D* был значимо выше, чем с генотипом *I/I* (на 17,5% и 38,1%, соответственно, $p=0,029$). По сравнению с плацебо среди пациентов, получающих лозартан, было отмечено значимое влияние генотипов *I/I*, *I/D* и *D/D* на риск достижения комбинированной конечной точки – на 5,8% (95% доверительный интервал [ДИ] 3,3-28,0), 17,6% (95% ДИ 3,8-29,4) и 27,9% (95% ДИ 7,0-44,1) [56].

M. Rohman и соавт. [57] оценивали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ и *T/C* полиморфизма гена рецептора брадикинина *B2* на риск развития сухого кашля на фоне применения ингибиторов АПФ. В исследование были включены 85 пациентов, принимавших препараты этой группы, у 18 из которых лечение осложнилось кашлем. Кроме того, авторы провели мета-анализ 5 клинических исследований, в которые были включены 267 пациентов, жаловавшихся на кашель при лечении ингибиторами АПФ, и 346 пациентов, у которых кашель отсутствовал. Как собственные данные авторов, так и результаты мета-анализа не подтвердили влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ на риск развития кашля при применении ингибиторов АПФ. Однако по данным мета-анализа, *T*-аллель гена рецептора брадикинина *B2* была ассоциирована с 1,82-кратным увеличением риска развития сухого кашля на фоне лечения ингибиторами АПФ ($p=0,031$).

В российской популяции в небольшом исследовании у 35 пациентов с АГ (24% – *D/D* генотип, 55% – *I/D* и 10% – *I/I*) показана более высокая эффективность терапии телмисартаном, которую оценивали по влиянию на индекс массы миокарда левого желудочка, среди пациентов с *I/D* генотипом [58]. Т.Ю. Реброва и соавт. [59] изучали *I/D* полиморфизм гена АПФ у 173 больных, перенесших инфаркт миокарда, и 153 здоровых людей того же возраста (24,5% – генотип *I/I*, 53,1% – *I/D* и 22,4% – *D/D*). У мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе частота генотипа *D/D* была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц ($p=0,038$).

Влияние полиморфизма гена ангиотензиногена на эффективность антигипертензивной терапии

Ангиотензиноген является предшественником вазоконстрикторов ангиотензинов I и II. Генетические вариации гена ангиотензиногена (*AGT*) могут влиять на концентрацию белка в плазме и, соответственно, на уровень других компонентов РААС. Описано более 40 полиморфизмов гена *AGT*. Наиболее значимые с клинической точки зрения варианты гена *AGT* характеризуются точечными нуклеотидными полиморфизмами (SNP), приводящими к замене нуклеотида тимидина на цитозин в положении 1166 (*T1166C*) и замене нуклеотида цитозин на тимидин в положении 1015 (*C1015T*). В результате синтезируется ангиотензиноген с заменой аминокислоты метионин на треонин в 235 кодоне (*M235T* полиморфизм, *rs699*) и заменой аминокислоты

треонин на метионин в 174 кодоне (*T174M* полиморфизм, *rs4762*), соответственно. Также заслуживают внимания мутации в промоторной зоне гена *AGT*, влияющие на транскрипцию (синтез матричной РНК) гена, такие как замена гуанина на аденин в положении -6 (*G-6A* полиморфизм, *rs5051*) или замена аденина на цитозин в положении -20 (*A-20C* полиморфизм, *rs5050*). Полиморфизм в промоторной зоне *G-6A* сцеплен с полиморфизмом *M235T*, что объясняет возможное значение последнего в изменении экспрессии *AGT* и концентрации ангиотензиногена в плазме крови [60].

В исследовании Copenhagen City Heart Study приняли участие 9100 жителей Копенгагена, у 54% из которых отмечалось повышенное АД [61]. Т-аллель в кодоне 235 был связан с повышенными уровнями ангиотензиногена в плазме и 30% увеличением риска развития АГ.

А. Sethi и соавт. [62] изучали влияние полиморфизмов *M235T*, *T174M*, *G-6A* и *A(-20)C* на риск развития АГ, ИБС и хронической ишемии головного мозга. У лиц с генотипами *-6AA*, *174MM* или *235TT* уровень ангиотензиногена в плазме крови был на 80 нг/мл выше, чем у лиц с генотипами *-6GG*, *174TT* или *235MM* ($p=0,01$), что приводило к достоверно более высокому риску развития АГ. При этом не было выявлено значимого влияния на риск развития ИБС и хронической ишемии мозга.

Л. Kurland и соавт. [63] в двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA изучали влияние *I/D* полиморфизма гена АПФ, *C-344T* полиморфизма альдостеронсинтетазы, *M235T*, *G-6A* и *A-20C* полиморфизма гена ангиотензиногена на эффективность терапии ирбесартаном 150 мг/сут (48 пациентов) и ателололом 50 мг/сут (49 пациентов) в течение 12 недель. В группе ателолола наблюдалось достоверно более выраженное снижение САД у пациентов с генотипами *235MM*, *235MT*, *-6GG* и *-6GA*, в то время как в группе ирбесартана более выраженное снижение ДАД выявлено у пациентов с генотипом *235MT*.

Л. Frazier и соавт. [64] показали, что аллель А гена *AGT* (*G-6A*, *rs5051*) у афроамериканок оказывает значимое влияние на снижение САД в ответ на прием 25 мг гидрохлортиазида. В исследовании у 1447 китайцев с АГ было установлено, что у пациентов с минорным аллелем А гена *AGT* (*rs7079*) эффективность ингибитора АПФ была выше, чем у пациентов с диким аллелем [65]. С. Huang и соавт. [66] не выявили статистически значимого влияния полиморфизма *rs7079* гена *AGT* на эффективность гидрохлортиазида. В когортное исследование Н. Schelleman и соавт. [67] были включены 4097 пациентов с АГ. У пациентов с минорным аллелем Т гена ангиотензиногена (*M235T* полиморфизм, *rs699*), получавших ингибиторы АПФ, риск развития инфаркта миокарда и инсульта был выше, чем у носителей дикого аллеля, не принимавших ингибиторы АПФ. Проспективное исследование THROMBO [68] не подтвердило значимое влияние генетического полиморфизма гена *AGT* на риск развития тромботических событий.

В исследовании GenHAT [69], помимо *I/D* полимор-

физма гена АПФ, изучалось и влияние 7 вариантов полиморфизма гена *AGT* (*rs3789678*, *rs11122576*, *rs2493133*, *rs2478544*, *rs2493129*, *rs5051*, *rs7079*) на эффективность антигипертензивных препаратов. Значимые и наиболее яркие результаты были получены среди афроамериканцев. Риск развития ИБС у афроамериканцев с минорным аллелем *rs11122576* при применении хлорталидона или лизиноприла был более чем в два раза выше, чем при лечении амлодипином.

Т.А. Мулерова и соавт. [70] оценивали влияние полиморфизма генов РААС, включая *AGT* (*M235T* полиморфизм, *rs699*), на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, проживающих в Горной Шории (156 коренных жителей и 97 некоренных). Пациентам назначали стандартную стартовую терапию АГ ингибиторами АПФ/БРА (монотерапия эналаприлом или лозартаном или их комбинация с индапамидом, амлодипином и/или метопрололом). Коренные жители, являющиеся носителями минорного генотипа *C/C* (или *235TT*) и гетерозиготами (*T/C* или *235MT*), отвечали на назначенную терапию значимо лучше, чем носители генотипа *T/T* (*235MM*). У некоренных жителей снижение средних показателей АД не зависело от полиморфизма гена ангиотензиногена [70].

Таким образом, полиморфизм гена *AGT* может оказывать влияние на эффективность антигипертензивной терапии, однако остается много вопросов по поводу роли отдельных вариантов полиморфизма гена *AGT* и их ассоциаций с другими генами-кандидатами.

Эффективность терапии АГ в зависимости от одиночных полиморфизмов гена рецептора ангиотензиногена II 1-го типа и их сочетаний

Рецептор ангиотензина II 1-го типа, расположенный в эндотелии сосудов, отвечает за сигнальную трансдукцию вазоконстрикторного стимула основного эффекторного гормона ангиотензина II. Его ген *AGTR1* локализован в 3-й хромосоме (3q21-3q25). Известно около 20 точечных нуклеотидных полиморфизмов данного гена (SNP), из которых наиболее изученным является точечная замена аденина на цитозин в 3'-нетранслирующем регионе гена в 1166 позиции (*A1166C* полиморфизм, *rs5186*). Полиморфизм *A1166C* оказывает влияние на экспрессию рецепторов, так как микроРНК-155 взаимодействует с участком гена, где локализован указанный полиморфный сайт, модулируя при этом экспрессию рецепторов. Однако в присутствии мутантного аллеля С подобное взаимодействие отсутствует, вследствие чего увеличивается экспрессия рецепторов. Многочисленные исследования показали, что частота генотипов *A/C* и *C/C* по маркеру *A1166C* гена *AGTR1* у пациентов с АГ значительно выше, чем у здоровых людей. Опубликованный в 2019 году метаанализ 45 исследований (11 911 пациентов) показал, что С-аллель на 18% повышает риск развития АГ (отношение шансов 1,18; 95% ДИ 1,04-1,34, $p=0,013$) [71].

В исследовании Т.А. Мулеровой и соавт. [70] при изучении клинического значения *A1166C* полиморфиз-

ма гена *AGTR1* (*rs5186*) у жителей Горной Шории было выявлено, что целевого уровня АД достигали носители гомозиготного генотипа *A/A*.

В исследовании W. Spiering и соавт. [72] изучалось влияние острой блокады рецептора ангиотензиногена II I типа активным метаболитом лозартана EXP3174 после 7 дней низко и высокосолевой диеты у пациентов в зависимости от *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1* (*rs5186*). У пациентов с высоким потреблением соли реакция АД на введение активного метаболита лозартана была значимо ниже для пациентов с *C/C* генотипом.

S. Sookoian и соавт. [73] определяли зависимость эффективности фармакотерапии лозартаном от *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1* у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. У пациентов, гомозиготных по *A*-аллелю гена *AGTR1*, исходное давление в легочной артерии и портальной вене было выше, чем у пациентов с генотипами *A/C* и *C/C*, а лечение привело к более выраженному снижению давления в воротной вене. На лечение лозартаном ответили 10 из 15 пациентов с генотипом *A/A* и только 1 из 8 пациентов с генотипами *A/C* и *C/C* ($p < 0,002$).

Помимо *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1*, другие варианты полиморфизма и их сочетания, также могут оказывать влияние на эффективность антигипертензивной терапии. Так, в исследовании SILVHIA [74] изучалось влияние пяти полиморфизмов гена *AGTR1* на эффективность терапии ирбесартаном и ателололом (*A49954G* полиморфизм *rs5183*, *A50058C* (*A1166C*) полиморфизм *rs5186*, *T4955A* полиморфизм *rs275651*, *T5052G* полиморфизм *rs275652* и *C5245T* полиморфизм *rs1492078*). Среди носителей *C5245T* полиморфизма *AGTR1* концентрация ирбесартана в плазме у лиц с генотипом *C/C* была выше (279,0 [129,5; 355,3] нг/мл), чем у лиц с генотипом *C/T* (106,5 [72,1; 170,0] нг/мл и *T/T* (121,0 [83,3; 222,3] нг/мл). Полиморфизм гена *AGTR1* *C5245T* сам по себе не был связан с изменениями САД или ДАД. Тем не менее, у пациентов с генотипом *T/T* была выявлена отрицательная обратная связь между концентрацией ирбесартана и изменением САД ($r = -0,56$, $p = 0,03$). Эта связь отсутствовала у носителей аллели *C* ($r = 0,44$, $p = 0,091$ для генотипа *CT* и $r = 0,065$, $p = 0,85$ для генотипа *C/C*).

В китайском исследовании у 1447 пациентов с АГ, принимавших беназеприл в течение 3 лет, изучалось влияние 4 полиморфизмов гена ангиотензина *AGT*, 7 полиморфизмов гена рецептора к ангиотензину II I типа и 3 полиморфизмов гена рецептора к ангиотензину II 2 типа *AGTR2* на эффективность фармакотерапии [65]. При изучении 7 полиморфизмов гена *AGTR1* (*rs1492078*(*T/C*), *rs2638362*(*C/T*), *rs2640543*(*G/A*), *rs389566*(*T/A*), *rs275649*(*G/A*), *rs5182*(*T/C*) и *rs5186*(*A/C*)) было выделено 6 наиболее встречающихся гаплотипов (*H1* – *CCGTGTA*, *H2* – *CCGTGCA*, *H3* – *TTAAGCA*, *H4* – *TTATGTA*, *H5* – *TTATGCA* и *H6* – *CCGAGCA*), которые наблюдались у 85% пациентов. Хотя не было выявлено значимой связи между отдельными одиночными нуклеотидными полиморфизмами в гене *AGTR1* и

ответом на терапию беназеприлом, наблюдалась значимая разница в снижении АД для гаплотипов *H2* и *H3* (*H2/не H3* – 13,6 мм рт. ст., *не-H2/не-H3* – 10,9 мм рт. ст., *H3/не-H2* – 6,6 мм рт. ст., $p = 0,004$).

Таким образом, для исследователей могут представлять интерес не только одиночные полиморфизмы по отдельности, но и их сочетания.

Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтетазы на эффективность антигипертензивной терапии

Альдостерон – основной минералокортикостероидный гормон коры надпочечников, который синтезируется из холестерина в ответ на увеличение уровня ангиотензина II или уровня ионов калия в плазме крови. Альдостерон стимулирует канальцевую реабсорбцию катионов натрия, анионов хлора и экскрецию катионов калия, повышает способность тканей удерживать воду, что способствует переходу жидкости и натрия из сосудистого русла в ткани. Синтез альдостерона осуществляется под действием фермента альдостеронсинтетазы, кодируемой геном *CYP11B2* на 8-й хромосоме.

Для гена *CYP11B2* было обнаружено около 227 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые могут быть связаны с усилением транскрипции гена, повышением продукции альдостерона и прогрессированием многих сердечно-сосудистых заболеваний, однако в настоящее время изучено только несколько SNP. Лучше всего изучен *C-344T* полиморфизм (*rs1799998*; замена цитозина на тимидин в 5'-промотерной зоне гена *CYP11B2* в положении -344) [75]. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулирующего экспрессию гена альдостеронсинтетазы. Аллель *T* приводит к усилению продукции альдостерона, что в свою очередь способствует развитию АГ, гипертрофии и фиброза левого желудочка, эндотелиальной дисфункции, что приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек [75-77].

В уже упомянутом исследовании SILVHIA [25] после 3 месяцев лечения ирбесартаном у пациентов с *T/T* генотипом по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2* было отмечено более выраженное снижение САД по сравнению с таковым у пациентов с *C/C* и *T/T* генотипами. Полиморфизм *C-344T* не был связан с антигипертензивным ответом на терапию ателололом. В проспективном исследовании R. Ortlerp и соавт. [78] пациенты с повышенным ДАД (>95 мм рт. ст.) получали кандесартан в высоких (16 мг) или низких (8 мг) дозах в дополнение к стандартным препаратам. Генотипирование было выполнено у 116 пациентов. Генотипы промоторного полиморфизма *CYP11B2* позволяли предсказать ответ на лечение БРА: снижение ДАД <85 мм рт. ст. было достигнуто у 67% пациентов с генотипом *C/C*, 34% – с генотипом *T/C* и 21% – с генотипом *T/T* ($p = 0,005$).

В китайское исследование были включены 502 участника, у 345 из которых имелась АГ [79]. Частота генотипов *C/C* и *C/T* по *C-344T* полиморфизму гена *CYP11B2*,

ТАБЛИЦА 2. Наиболее изученные генетические полиморфизмы, влияющие на эффективность ингибиторов АПФ/БРА

Ген	Полиморфизм (примеры)	Результат
Ген АПФ	<i>I/D</i> (<i>D</i> – deletion – выпадение последовательности нуклеотидов)	<i>D</i> -аллель – более высокая активность АПФ
Ген ангиотензиногена	<i>M235T</i> (замена метионина на треонин в 235 кодоне)	<i>T</i> -аллель – более высокая концентрация ангиотензиногена в плазме
	<i>G-6A</i> (замена гуанина на аденин в положении -6 промоторного центра (регуляция транскрипции))	<i>A</i> -аллель – более высокая концентрация ангиотензиногена в плазме
Ген рецептора ангиотензина II 1-го типа	<i>A1166C</i> (замена аденина на цитозин в положении 1166; регуляция экспрессии гена)	<i>C</i> -аллель – более высокая экспрессия рецептора ангиотензина II 1-го типа
Ген альдостеронсинтетазы	<i>C-344T</i> (замена цитозина на тимин в положении -344; промоторная зона, регуляция экспрессии гена)	<i>T</i> -аллель – усиление продукции альдостерона

а также частота *C*-аллеля у пациентов с АГ была достоверно выше, чем у пациентов без АГ ($p < 0,05$). В проспективной части исследования 98 пациентов с АГ получали терапию валсартаном в течение 4 недель. Снижение офисного АД, а также параметров АД при 24-часовом его мониторинговании в группе пациентов с генотипами *C/C* и *C/T* было значимо более выраженным, чем в группе пациентов с генотипом *T/T* ($p < 0,05$).

Д.Р. Курбанова и соавт. [80] изучали влияние *I/D* полиморфизма гена *ACE*, *M235T* полиморфизма гена *AGT*, *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1*, *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность терапии эпросартаном у 48 узбеков с АГ. Авторы не выявили зависимости антигипертензивной эффективности эпросартана от носительства изученных полиморфных генов, однако, возможно, это связано с недостаточным размером выборки.

Все вышеперечисленные полиморфизмы могут менять ответ на антигипертензивную терапию в первую очередь при назначении наиболее часто применяющихся препаратов, модулирующих активность РААС, т.е. ингибиторов АПФ и БРА. В связи с этим, изучение этих генов-кандидатов (табл. 2) представляет собой интерес для развития персонализированной медицины.

Заключение

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о более высокой эффективности персонализированной антигипертензивной терапии, что определяет необходимость дальнейших исследований в этой области, анализа возможных ассоциаций и формулировки рекомендаций по лечению АГ на основе генома.

Конфликт интересов: нет.

- Rysz J, Franczyk J, Rysz-Górczyńska M, et al. Pharmacogenomics of hypertension treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21(13):4709.
- Kim HK, Lee H, Kwon JT, et al. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(4):712-9.
- Eadon MT, Kanuri SH, Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2018;3(1):33-47.
- Beitelshes AL, Navare H, Wang D, et al. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2(4):362-70.
- Bremer T, Man A, Kask K, et al. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics* 2006;7(3):271-9.
- Cusi D, Barlassina C, Azzani T, et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet* 1997;349(9062):1353-7.
- Kamide K, Yang J, Matayoshi T, et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium

channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 2009;73(4):732-40.

- Kamide K, Asayama K, Katsuya T, et al. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study. *Pharmacogenomics* 2013;14(14):1709-21.
- Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, et al. Pharmacogenomics and hypertension: current insights. *Pharmacogenomics Pers Med* 2019;12:341-59.
- Johnson JA, Liggett SB. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(3):366-78.
- Fajar JK, Pikir BS, Sidarta EP, et al. The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis. *Gene Reports* 2019;16:100421.
- Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics* 2003;13(1):7-17.
- Yang Y, Zmuda JM, Wojczynski MK, et al. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One* 2021;16(3):e0248726.
- Johnson JA. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics. *Ann Med* 2012;44:17-22.
- Johnson R, Dlugda P, Mabhida S, et al. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. *Heart Fail Rev* 2019;24(3):343-357.
- Svensson-FKrbom P, Wahlstrand B, Almgren P, et al. A functional variant of the NEDD4L gene is associated with beneficial treatment response with β -blockers and diuretics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2011;29(2):388-95.
- McDonough CW, Burbage SE, Duarte JD, et al. Association of variants in NEDD4L with blood pressure response and adverse cardiovascular outcomes in hypertensive patients treated with thiazide diuretics. *J Hypertens* 2013;31:698-704.
- Mason RP, Jacob RF, Kubant R, et al. Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: the role of eNOS variants. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(1):141-6.
- Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Luizon MR, et al. Endothelial nitric oxide synthase tagSNPs influence the effects of enalapril in essential hypertension. *Nitric Oxide* 2016;55-56:62-9.
- Frau F, Zaninello R, Salvi E, et al. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: the SOPHIA study. *Pharmacogenomics* 2014;15(13):1643-52.
- Turner ST, Bailey KR, Schwartz GL, et al. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension* 2012;59(6):1204-11.
- Freel EM, Ingram M, Friel EC, et al. Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGHT Study. *Clin Endocrinol* 2007;67: 832-8.
- Davies E, Holloway CD, Ingram MC, et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension* 1999;33(2):703-7.
- Lacchini R, Sabha M, Coeli FB, et al. T allele of -344 C/T polymorphism in aldosterone synthase gene is not associated with resistant hypertension. *Hypertens Res* 2009;32(2):159-62.
- Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: Result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am. J. Hypertens* 2002;15:389-93.
- Hiltunen TP, Donner KM, Sarin AP, et al. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *J Am Heart Assoc* 2015;4(1):e001521.
- Oliveira-Paula GH, Luizon MR, Lacchini R, et al. Gene-gene interactions among PRKCA, NOS3 and BDKRB2 polymorphisms affect the antihypertensive effects of enalapril. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017;120(3):284-91.
- Turner ST, Boerwinkle E, O'Connell JR, et al. Genomic association analysis of common variants influencing antihypertensive response to hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2013;62(2):391-7.
- Silva PS, Fontana V, Luizon MR, et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(2):167-77.
- Vandell AG, Lobbmeyer MT, Gawronski BE, et al. G protein receptor kinase 4 polymorphisms: β -blocker pharmacogenetics and treatment-related outcomes in hypertension. *Hypertension* 2012;60(4):957-64.
- Gong Y, Wang Z, Beitelshes AL, et al. Pharmacogenomic genome-wide meta-analysis of blood pressure response to β -blockers in hypertensive african ameri-

- cans. *Hypertension* 2016;67(3):556-63.
32. Choi HD, Suh JH, Lee JY, et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(9):718-24.
 33. Sciarone MT, Stella P, Barlassina C, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003;41(3):398-403.
 34. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, et al. *C825T* polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001;37:739-43.
 35. Salvi E, Wang Z, Rizzi F, et al. Genome-wide and gene-based meta-analyses identify novel loci influencing blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2017;69(1):51-9.
 36. Speirs HJ, Katyk K, Kumar NN, et al. Association of G-protein-coupled receptor kinase 4 haplotypes, but not HSD3B1 or PTP1B polymorphisms, with essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(5):931-6.
 37. Tripodi G, Citterio L, Kouznetsova T, et al. Steroid biosynthesis and renal excretion in human essential hypertension: association with blood pressure and endogenous ouabain. *Am J Hypertens* 2009;22(4):357-63.
 38. Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, et al. Association of *HSD3B1* and *HSD3B2* gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure. *Eur J Endocrinol* 2010;163(4):671-80.
 39. Beitelshes AL, Gong Y, Wang D, et al. *KCNMB1* genotype influences response to verapamil SR and adverse outcomes in the International Verapamil SR/Trandolapril STudy (INVEST). *Pharmacogenet Genomics* 2007;17(9):719-29.
 40. Shahin MH, S3 AC, Webb A, et al. Genome-wide prioritization and transcriptomics reveal novel signatures associated with thiazide diuretics blood pressure response. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10(1):e001404.
 41. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):662-73.
 42. Sekino K, Kubota T, Okada Y, et al. Effect of the single *CYP2C9*3* allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(8-9):589-92.
 43. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The *CYP2C9* genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002;20(10):2089-93.
 44. Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, et al. ABCB1 polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29(4):305-11.
 45. Burckhardt G. Drug transport by organic anion transporters (OATs). *Pharmacol Ther* 2012;136(1):106-30.
 46. Sabir JSM, Omri AE, Ali Khan I, et al. ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2019;20(3):1470320319870945.
 47. Krishnan R, Sekar D, Karunanithy S, et al. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes Dis* 2016;3(2):159-163.
 48. Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2021;22(1):1470320321995074.
 49. Mathew J, Basheeruddin K, Prabhakar S. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in different ethnic groups. *Angiology* 2001;52(6):375-9.
 50. Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25(6):1002-8.
 51. Saab YB, Gard PR, Overall AD. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet Res* 2007;89(4):259-67.
 52. Heidari F, Vasudevan R, Mohd Ali SZ, et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(4):872-9.
 53. Yu H, Zhang Y, Liu G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2003;26(11):881-6.
 54. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(10):1783-7.
 55. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005;111(25):3374-83.
 56. Parving HH, de Zeeuw D, Cooper ME, et al. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(4):771-9.
 57. Rohman MS, Fajar JK, Kuncahyo BH, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2018;19(4):307-313.
 58. Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI, et al. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *J Int Med Res* 2005;33(1):30A-38A.
 59. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В. и др. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста. *Росс кардиол журнал* 2014;10:77-8 [Rebrova TYu, Muslimova EF, Panova NV, et al. I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme in CHD patient of different age and gender. *Russian Journal of Cardiology* 2014;10(10):77-81 (In Russ.)].
 60. Левицкий СН, Первухина ОА, Бебякова НА. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. *Журнал медико-биологических исследований* 2016;4:30-9 [Levicikij SN, Pervuhina OA, Bebyakova NA. The role of renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of cardiovascular diseases. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij* 2016;4:30-9 (In Russ.)].
 61. Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension* 2001;37(3):875-81.
 62. Sethi AA, Nordestgaard BG, Gronholdt MM, et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension* 2003;41:1202-11.
 63. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens* 2004;17(1):8-13.
 64. Frazier L, Turner ST, Schwartz GL, et al. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. *Pharmacogenomics J* 2004;4(1):17-23.
 65. Su X, Lee L, Li X, et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation* 2007;115(6):725-32.
 66. Huang CC, Chung CM, Hung SI, et al. Genetic variation in renin predicts the effects of thiazide diuretics. *Eur J Clin Invest* 2011;41(8):828-35.
 67. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JC, et al. Angiotensinogen *M235T* polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. *Eur J Hum Genet* 2007;15:478-84.
 68. Goldenberg I, Moss AJ, Ryan D, et al. Polymorphism in the angiotensinogen gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events. *Hypertension* 2006;48:693-699.
 69. Do AN, Irvin MR, Lynch AI, et al. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study. *Front Pharmacol* 2014;5:210.
 70. Мулдерова Т.А., Морозова Н.И., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR1) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории. *Системные гипертензии* 2020;4:49-54 [Mulerova TA, Morozova NI, Maksimov VN, i dr. Polymorphism of genes-candidates of renin-angiotensin-aldosterone system (ACE, AGT, AGTR1) and effectiveness of treatment of arterial hypertension. Results of research in Mountain Shoria. *Sistemnyye gipertenzii* 2020;4:49-54 (In Russ.)].
 71. Fajar JK, Susanti M, Pikir BS, et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet* 2019;20(14):1-13.
 72. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJ, et al. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens* 2005;23(4):753-8.
 73. Sookoian S, Castaño G, GarcTa SI, et al. *A1166C* angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):636-42.
 74. Kurland L, Hallberg P, Melhus H, et al. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial. *Am J Hypertens* 2008;21(7):836-9.
 75. Vamsi UM, Swapna N, Padma G, et al. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients. *Clin Exp Hypertens* 2016;38(8):659-65.
 76. Bezerra KRV., Tanaka SCSV, Silva VRS et al. Contribution of *rs1799998* polymorphism in *CYP11B2* gene in susceptibility to preclampsia. *Rev Bras Saude Mater Infant* 2020;20(2):467-71.
 77. Bantis C, Heering PJ, Siekierka-Harreis M, et al. Impact of aldosterone synthase gene *C-344T* polymorphism on IgA nephropathy. *Ren Fail* 2011;33(4):393-7.
 78. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, et al. Variants of the *CYP11B2* gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol* 2002;445(1-2):151-2.
 79. Ji X, Qi H, Li DB, et al. Associations between human aldosterone synthase *CYP11B2 (-344T/C)* gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(1):1173-7.
 80. Курбанова Д.Р., Срождинова Н.З., Турсунова Н.Б. и др. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009;8(3):41-6 [Kurbanova DR, Srozhidinova NZ, Tursunova NB, et al. Pharmacogenetic aspects of eprosartan therapy and polymorphic markers of renin-angiotensin-aldosterone system genes in Uzbek patients with essential arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009;8(3):41-6 (In Russ.)].