

ГЕНЕТИЧНА СТРАТИФІКАЦІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ОСНОВІ ОЦІНКИ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ-КАНДИДАТІВ

к. мед. н., асоційований професор *Бондар Вадим Миколайович*,
клінічний ординатор *Чернишова Катерина Сергіївна*

Україна, Одеса, Одеський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини

ARTICLE INFO

Received 17 January 2018
Accepted 02 February 2018
Published 10 February 2018

KEYWORDS

arterial hypertension,
gene polymorphism,
cardiovascular risk,
genetic stratification

ABSTRACT

240 patients with arterial hypertension (AH) were examined and stratified according to prognostic cardiovascular risk according to the traditional criteria (ESC 2013). The patients were divided into 4 groups: with low, moderate, high or very high cardiovascular risk. Then the analysis of polymorphisms of the following candidate genes (ADD1:1378, AGT:704, AGT: 521, AGTR1:1166, AGTR2: 1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894) was performed by PCR and gene modification index was formed, which is based on total evaluation of pathological genotypes. Gene modification index from 0 to 20 % was considered as low genetic risk, from 21 to 40 % - moderate risk, from 41 to 70 % - high risk, from 71 to 100 % - very high risk. The statistical analysis of correlations was made between the traditional and genetic stratification scores.

Analyzing obtained data of research, it is shown that proposed genetic risk stratification score has a significantly high correlation with traditional stratification score of cardiovascular risk and can be used with prognostic purpose in patients with AH. Additionally, genetic stratification risk score can have obvious benefits for the purposes of primary prevention of arterial hypertension.

© 2018 The Authors.

Артеріальна гіпертензія є однією із найважливіших медико-соціальною проблем охорони здоров'я в усьому світі. Поширеність АГ більше 20 % і з кожним десятиліттям є тенденція до її зростання. Відомо, що у пацієнтів з АГ в 4-6 разів підвищується ризик розвитку таких ускладнень як інфаркт, інсульт, серцева недостатність, що в подальшому формує високі показники серцево-судинної смертності та інвалідизації [1].

Стратифікація ССР у пацієнтів з АГ є важливим компонентом їх тривалого лікувального та профілактичного менеджменту. Відома на даний час методика стратифікації ССР у хворих на АГ, яка базується на оцінці факторів ризику, таких як вік, стать, рівень артеріального тиску, рівень холестерину, куріння, ураження органів-мішеней і наявність супутніх захворювань, не враховує генетичні фактори, які, будучи незмінними, можуть бути визначені до розвитку АГ як захворювання і розвитку серцево-судинних ускладнень [1, 2].

До теперішнього часу використовується традиційний спосіб стратифікації ССР у пацієнтів з АГ, який запропонований

Європейським товариством кардіологів та Міжнародним товариством гіпертензіологів у Рекомендаціях по лікуванню артеріальної гіпертензії 2013 року, в якому стратифікація ССР у пацієнтів з АГ проводиться на підставі оцінки систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), наявності факторів ризику, безсимптомного ураження органів-мішеней, цукрового діабету, стадії ХХН або клінічно маніфестних серцево-судинних захворювань з визначенням категорій низького, помірного, високого та надвисокого ризику. При цьому поняття низького ризику визначає вірогідність виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж 10 років менше, ніж 10 %. Помірний ризик - вірогідність виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж 10 років від 10 % до 20 %. Високий ризик - від 20 % до 30 % та надвисокий ризик - більше 30 % вірогідності виникнення серцево-судинних ускладнень впродовж 10 років [1].

Недоліком цього способу стратифікації ССР є те, що в більшій мірі використовуються змінні фактори ризику, серед яких найбільш суттєвого значення набуває вік. Тому, більшість молодих пацієнтів потрапляє в

категорію низького та середнього ризику і не отримує достатніх лікувальних та профілактичних заходів. Крім того, у традиційному підході до стратифікації СС відсутнє врахування впливу генетичних факторів, що також є суттєвим недоліком, оскільки в багатьох сучасних дослідженнях доведений їх значний вплив на розвиток, перебіг та прогноз АГ.

Враховуючи, що АГ належить до полігенних спадкових захворювань, використання одиночних генетичних поліморфізмів з прогностичною метою не є перспективним. На теперішній час накопичені різноманітні дані поширеності поліморфізмів генів-кандидатів АГ в різних популяційних середовищах, проте їх використання з прогностичною метою дотепер не вирішене. За даними останніх мета-аналізів, використання поодиноких поліморфізмів з метою прогнозування АГ має суттєві недоліки та визнано неефективним. Виникло насущне завдання розглядати генні поліморфізми в їх взаємодії та взаємопосиленні. Тому перспективним є формування генетичних шкал з урахуванням множинних генних поліморфізмів, що є новим інноваційним напрямком в прогнозуванні перебігу серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [2, 3, 4].

Накопичені дані поліморфізмів генів-кандидатів при артеріальній гіпертензії формують обґрунтовану перспективу використання генетичних шкал ризику, що дозволить використовувати як для первинної, так і для вторинної профілактики. Найчастіше в клінічній практиці використовується наступні поліморфізми генів-кандидатів: ADD1:1378, AGT:704, AGT:521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894 [3, 4].

Ген ADD1 кодує аддуцин – гетеродімерний білок цитоскелета клітини, який регулює активність (Na⁺, K⁺)-АТФази, що бере участь в перенесенні іонів натрія і калія через мембрану епітелія нирок. Заміна нуклеотиду Гуаніну (G) в кодуючій ділянці гену ADD1 в позиції 1378 на Тимін (T) позначається як генетичний маркер G1378T (ADD1:1378). Змінений білок активує (Na⁺, K⁺)-АТФази в ниркових каналцях і тим самим сприяє затриманню натрія в організмі, що є пусковим механізмом розвитку артеріальної гіпертензії, тобто підвищеного артеріального тиску. [5].

Асоціація з розвитком гіпертонії показана для заміни тиміну (T) на цитозин (C) у позиції 704 послідовності ДНК гену AGT – дана ділянка зветься генетичним маркером

T704C (AGT:704). В результаті такої заміни в білку ангіотензиногену в позиції 235 амінокислотної послідовності відбувається заміщення амінокислоти Метіоніну на Триптофан (Met235Thr), а також підвищується базальний рівень транскрипції гену. Внаслідок цього наявність генотипу СС обумовлює збільшення в плазмі концентрації ангіотензиногена на 10-20 %, порівняно з генотипом ТТ. Частота народження С-алеля в європейській популяції становить 41 %, він найбільш поширений в африканській популяції (87 %) [6].

Ще один поліморфізм у гені AGT, асоційований з ризиком гіпертензії – поліморфізм T174M, коли замість Треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 стоїть Метіонін. Причиною заміни є точкова мутація в позиції 521 – заміна Цитозину на Тимін (AGT:521). Фактором ризику гіпертензії вважається фенотип Т/Т. В результаті заміни також підвищується рівень ангіотензиногена в плазмі, що призводить до розвитку АГ і гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [6].

Ген AGTR1 знаходиться на довгому плечі 3-ї хромосоми (3q21-25). Причиною посилення експресії гена AGTR1 в результаті заміни Аденіну (A) на Цитозин (C) у позиції 1166 у регуляторній області (AGTR1:1166) є зміна характеру регуляції трансляції гена за допомогою мікроРНК miR155. МікроРНК miR155 негативно регулює експресію гена AGTR1, але зв'язуватися вона може тільки з мРНК, що синтезується з алелі А, тому при заміні А на С порушується регуляція трансляції, білка синтезується більше, підвищується чутливість рецептора до ангіотензину II. Це і є причиною асоціації алелі С з артеріальною гіпертензією. Численні дослідження показали, що частота генотипів АС і СС по маркеру A1166C гена AGTR1 достовірно вище в групах пацієнтів, що страждають гіпертонією, ніж у контрольній групі здорових людей. Ген AGTR1 і його алель 1166C є факторами, що призводять до розвитку ГЛШ [7].

Ген AGTR2 (Xq23) – ділянка в регуляторній області послідовності ДНК гена AGTR2, в якому Гуанін (G) замінюється на Аденін (A) у позиції 1675, називається генетичним маркером G1675A (AGTR2:1675). У результаті такого заміщення змінюється характер регуляції експресії гена. Алель G асоційований з активацією транскрипції і збільшенням на поверхні клітини кількості рецепторів ангіотензину II 2-го типу. Алель А, навпаки, асоційований із зменшенням кількості AGTR2 на поверхні клітин, а також з відносною

гіперстимуляцією AGTR1 ангиотензином II. У зв'язку з цим підвищується ризик розвитку АГ, ускладнень під час вагітності та ішемічної хвороби серця [8].

Останню стадію синтезу гормону альдостерону каталізує фермент альдостеронсинтаза (CYP11B2). Найбільш повно досліджено поліморфізм, що проявляється в заміні Цитозину на Тимін в 344-му положенні нуклеотидної послідовності, в регуляторній області гена (CYP11B2:-344). Ця ділянка є сайтом зв'язування стероїдогенного фактора транскрипції SF-1, регулятора експресії гена альдостеронсинтази. Апель Т призводить до посилення продукції альдостерону, що в свою чергу пов'язано з артеріальною гіпертонією, а також з фіброзом і гіпертрофією міокарда та з ризиком гіпертензивних ускладнень вагітності. Крім того, гіперпродукція альдостерону сприяє посиленню експресії інгібітору активатора плазміногену-1, що тягне за собою розвиток ендотеліальної дисфункції, що є причиною кардіоваскулярних ускладнень [9].

Останнім часом великого значення надають вивченню нещодавно описаного С825Т-поліморфізму гена β -3 субодиниці G-протеїну (GNB3). G-протеїн – універсальний мембранний трансдуктор, що передає сигнали більш ніж від 1000 рецепторів до багатьох внутрішньоклітинних ефекторів, включаючи ферменти та іонні канали. За його участю здійснюється передача сигналів більшості нейромедіаторів і біологічних речовин, таких як інсулін, тромбоцитарний і епідермальний фактори росту. У результаті мутації в 10-м екзоні гена, яка полягає в заміні Цитозину на Тимін в позиції 825 (GNB3:825), відбувається синтез функціонально більш активного варіанту G-протеїну, що в свою чергу призводить до підвищення концентрації кальцію в цитозолі, збільшенню внутрішньоклітинної передачі сигналів, і, як наслідок, до посиленої реакції клітин на гормональне збудження. Генетично фіксована підвищена активність G-протеїну може привести до підвищення АТ, гіпертрофічним змінам серця і судин. Крім того, дослідження показують асоціацію наявності Т-алеля і підвищеного ризику розвитку ЦД 2-го типу та ожиріння [10].

Ген eNOS локалізований в 7-й хромосомі (7q35 – 36) і складається з 26 екзонів. У екзонах і інтронах гена eNOS виявлено кілька поліморфних ділянок, серед яких найбільш значущими є поліморфізми G894T (Glu298Asp) 7-го екзона та T(-786)C промотора гена eNOS. Останній поліморфізм полягає у заміні азотистої основи тиміну (Т) на цитозин (С) в 5'-кінці гена NOS3

призводить до значного пригнічення промоторної активності гена і відповідно до зниження синтезу ендотеліального NO (NOS3:-786). У хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) в 3 рази частіше, ніж у здорових донорів, виявляють гомозиготи з патологічним генотипом CC промотора гена NOS3, що вказує на роль поліморфізму T (-786) C в патогенезі ОКС, особливо у чоловіків з передчасним розвитком атеросклерозу [11].

Поліморфізм G894T екзона 7 гена eNOS є структурним і полягає в заміні G/T в позиції 894 нуклеотидної послідовності гена eNOS, що призводить до заміни глутаміну аспарагіном в 298-й позиції (NOS3:894). За даними метаналізу залежності різних поліморфізмів гена eNOS з наявністю АГ та ІХС, гомозиготи TT асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку цих захворювань [12].

Метою дослідження була розробка способу стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на основі аналізу генетичних факторів, а саме наявності або відсутності генних поліморфізмів, з урахуванням генетичних факторів пацієнта, що дозволить з високим ступенем вірогідності персоналізовано прогнозувати виникнення серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ з урахуванням генетичних факторів.

Матеріали та методи. Було обстежено 240 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які проживають у Південному регіоні України. Діагноз артеріальної гіпертензії встановлювався на підставі рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC 2013). Всім пацієнтам була проведена традиційна стратифікація серцево-судинного ризику згідно критерій ESC 2013. Обстежувана група пацієнтів (n=240) з артеріальною гіпертензією була достатньо однорідною: середній вік склав (51,7±3,9) років, співвідношення чоловіків до жінок - 112/128 відповідно, тривалість артеріальної гіпертензії - (7,3±1,4) років, середнє значення систолічного артеріального тиску (САТ) склало (156,5 ± 3,0) мм рт.ст., середнє значення діастолічного артеріального тиску (ДАТ) склало (93,8 ± 1,8) мм рт.ст., середнє значення окружності талії - (98,2±3,4) см та індексу маси тіла - (29,6±1,6) кг/м².

Була проведена оцінка серцево-судинного ризику за традиційною шкалою з урахуванням рівня АТ, наявності факторів ризику, супутніх клінічних станів та захворювань. Пацієнти були розподілені на

4 групи: з низьким, помірним, високим та надвисоким ССР. Після цього всім пацієнтам був проведений аналіз поліморфізмів 9 генів-кандидатів методом ПЛР: ADD1:1378, AGT:704, AGT: 521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894.

Використовували традиційну методику полімеразної ланцюгової реакції, яку виконували в ампліфікаторі в режимі реального часу «real time» з використанням флуоресцентно-помічених праймерів. Обробка клінічного матеріалу включала виділення ДНК із зразків венозної крові пацієнта. Виконували автоматично шляхом магнітної сепарації клітин у забраній венозній крові.

Після виділення ДНК із венозної крові пацієнта проводили ампліфікацію отриманого ДНК-матеріалу та одночасну детекцію продуктів ампліфікації з використанням флуоресцентно-помічених праймерів у режимі реального часу «real time» за стандартною методикою. Для кожного досліджуваного генного поліморфізму використовували специфічний праймер.

Була проведена бальна оцінка генотипу кожного гена-кандидата: «патологічний» гомозиготний поліморфізм одного гену складав 1,5 бали, гетерозиготний поліморфізм – 1 бал, «нормальний» гомозиготний поліморфізм – 0 балів (табл. 1).

В подальшому проводився розрахунок генно-модифікаційного індексу (ГМІ) за формулою:

$$ГМІ = \frac{N}{13,5} \times 100, \quad (1)$$

де: N – сума балів наявних генетичних поліморфізмів,

$$N = n1 + n2 + n3 + n4 + n5 + n6 + n7 + n8 + n9;$$

13,5 – максимальна кількість балів наявних поліморфізмів.

Далі, на основі отриманого ГМІ проводили генетичну стратифікацію ССР. При значеннях генно-модифікаційного індексу від 0 до 20 % констатували низький генетичний серцево-судинний ризик, від 21 до 40 % - помірний ризик, від 41 до 70 % - високий ризик, від 71 до 100 % - надвисокий генетичний серцево-судинний ризик.

Був виконаний статистичний аналіз кореляційних зв'язків з використанням коефіцієнту кореляції r між традиційною та генетичною стратифікацією ССР у пацієнтів з АГ.

Таблиця 1. Бальна оцінка поліморфізмів генів-кандидатів артеріальної гіпертензії

Поліморфний генетичний маркер	Генотип	Бали
ADD1:1378 (альфа-аддуктин)	G/G	0
	G/T	1
	T/T	1,5
AGT:704 (ангіотензиноген)	T/T	0
	T/C	1
	C/C	1,5
AGT:521 (ангіотензиноген)	C/C	0
	C/T	1
	T/T	1,5
AGTR1:1166 (рецептор 1-го типу до ангіотензину II)	A/A	0
	A/C	1
	C/C	1,5
AGTR2:1675 (рецептор 2-го типу до ангіотензину II)	G/G	0
	G/A	1
	A/A	1,5
CYP11B2:-344 (цитохром 11b2-альдостерон-синтаза)	C/C	0
	C/T	1
	T/T	1,5
GNB3:825 (гуанін-зв'язуючий блок)	C/C	0
	C/T	1
	T/T	1,5
NOS3:-786 (синтаза оксиду азоту)	T/T	0
	T/C	1
	C/C	1,5
NOS3:894 (синтаза оксиду азоту)	G/G	0
	G/T	1
	T/T	1,5

Результати дослідження. Результати дослідження представлені в таблиці 2, де показаний взаємозв'язок традиційної та генетичної стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Оцінюючи серцево-судинний ризик згідно традиційної шкали, група пацієнтів з низьким ризиком складала 24 особи, з помірним ризиком - 96 пацієнтів, з високим ризиком – 72 особи та з надвисоким – 48 пацієнтів. Низький генетичний ризик був визначений у 26 пацієнтів, помірний генетичний ризик – у 91 особи, високий генетичний ризик – у 79 пацієнтів та надвисокий генетичний ризик - у 44 осіб.

Оцінюючи взаємозв'язок між традиційною стратифікацією серцево-судинного ризику та генетичною були виявлені наступні закономірності. Так, у групі з низьким ризиком за традиційною стратифікацією, що складала 24 особи, у 75 % визначався аналогічний низький серцево-судинний генетичний ризик згідно розрахованого ГМІ ($r=0,72$, $p<0,01$). У групі з помірним серцево-судинним ризиком, що складала 96 пацієнтів, у 75 % спостерігався помірний генетичний серцево-судинний ризик

($r=0,71$, $p<0,01$). У групі з високим серцево-судинним ризиком за традиційною стратифікацією, що склала 72 пацієнта, у 72 % спостерігався аналогічний високий генетичний серцево-судинний ризик ($r=0,71$, $p<0,05$). У групі з визначеним традиційно надвисоким серцево-судинним ризиком, що склала 48 пацієнтів, у 67 % відмічався надвисокий генетичний серцево-судинний ризик згідно розрахованого ГМІ ($r=0,70$, $p<0,05$).

Таблиця 2. Взаємозв'язок традиційної та генетичної стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Генетична шкала ризику	Традиційна шкала ризику			
	Низький n=24	Помірний n=96	Високий n=72	Над-високий n=48
Низький	18 (75 %), $r=0,72$, $p<0,01$	6 (6 %), $r=0,09$, $p>0,05$	2 (3 %), $r=0,07$, $p>0,05$	0
Помірний	5 (21 %), $r=0,20$, $p>0,05$	72 (75 %), $r=0,71$, $p<0,01$	8 (11 %), $r=0,10$, $p>0,05$	6 (12 %), $r=0,11$, $p>0,05$
Високий	1 (4 %), $r=0,08$, $p>0,05$	16 (17 %), $r=0,14$, $p>0,05$	52 (72 %), $r=0,71$, $p<0,05$	10 (21 %), $r=0,19$, $p>0,05$
Над-високий	0	2 (2 %), $r=0,06$, $p>0,05$	10 (14 %), $r=0,12$, $p>0,05$	32 (67 %), $r=0,70$, $p<0,05$

Примітка: r – коефіцієнт кореляції; p – коефіцієнт достовірності.

Наводимо приклад використання генетичної стратифікації для визначення серцево-судинного ризику.

Хворий О., на момент обстеження вік склав 41 рік, вага – 90 кг, зріст – 1,70 м, ІМТ – 31 кг/м², АТ – 166/106 мм рт.ст. Скарги на періодичні головні болі, запаморочення, серцебиття, порушення сну, болі в ділянці серця, пов'язані з підйомом АТ. Вперше діагноз АГ був встановлений у 33 роки. Спадковий анамнез обтяжений з боку матері (АГ, інсульт) та батька (ІХС). За результатами ЕКГ та ехокардіоскопії була виявлена концентрична гіпертрофія лівого шлуночка. При обстеженні очного дна – ознаки гіпертонічної ангіопатії. З додаткових факторів ризику – гіперхолестеринемія,

куріння, ожиріння 1 ст., метаболічний синдром.

На підставі проведених обстежень був встановлений діагноз: Артеріальна гіпертензія 2 стадії, 2 ступеню. Гіпертензивне серце. Дуже високий серцево-судинний ризик.

У пацієнта проводили забір венозної крові, в отриманому матеріалі методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу «real time» з використанням флуоресцентно-помічених праймерів вивчаємо поліморфізми генів-кандидатів: ADD1:1378, AGT:704, AGT:521, AGTR1:1166, AGTR2:1675, CYP11B2:-344, GNB3:825, NOS3:-786, NOS3:894. Були отримані наступні генотипи з подальшою бальною оцінкою: ADD1:1378 – G/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; AGT:704 – C/C генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали; AGT:521 – C/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; AGTR1:1166 – A/A генотип («нормальна гомозигота») – 0 балів; AGTR2:1675 – A/A генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали; CYP11B2:-344 – C/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; GNB3:825 – C/T генотип («патологічна гетерозигота») – 1 бал; NOS3:-786 – C/C генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали; NOS3:894 – T/T генотип («патологічна гомозигота») – 1,5 бали.

ГМІ = $10/13,5 \times 100 = 74\%$, що формує надвисокий генетичний ризик серцево-судинних ускладнень.

У наведеному клінічному прикладі показано співпадіння високого клінічного ризику серцево-судинних ускладнень з генетичним ризиком. Враховуючи обтяжений сімейний анамнез, у обстежуваного пацієнта можливо було б провести генетичний аналіз у ранньому віці з визначенням генетичного ризику, що дозволило б своєчасно провести превентивні заходи для попередження розвитку захворювання та ураження органів-мішеней. Таким чином, в проведеному нами дослідженні був виявлений значний кореляційний зв'язок між серцево-судинним ризиком, визначеним за традиційною шкалою, та ризиком, визначеним за генетичною шкалою.

Висновки. Запропонований спосіб генетичної стратифікації серцево-судинного ризику, що заснований на застосуванні генно-модифікаційного індексу шляхом оцінки питомої ваги «патологічних» генотипів генів-кандидатів, має достовірно високий кореляційний зв'язок з традиційною клінічною стратифікацією серцево-судинного ризику та може бути використаний з

прогностичною метою в пацієнтів з використана для прогнозування серцево-артеріальною гіпертензією. судинного ризику ще на ранньому

На відміну від клінічної стратифікації, донозологічному етапі та в цілях як генетична стратифікація може бути первинної, так і вторинної профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Mancia, G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti, A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi, M. et al. *Journal of Hypertension*: July 2013 - Volume 31 - Issue 7 - p 1281–1357.

2. Дзяк Г. В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертонической болезнью / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник // *Український кардіологічний журнал*.— 2008.— № 2.— С. 37–43.

3. Милославский Д. К. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболического синдрома / Д. К. Милославский, И. А. Снегурская, О. Н. Литвинова, О. В. Мысниченко, Е. Н. Щенявская // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2010. - №2–3. – С.99-106.

4. Kuznetsova T. Sodium excretion as a modulator of genetic associations with cardiovascular phenotypes in the European Project Genes in Hypertension / T. Kuznetsova // *J Hypertens*, 2006. – 24(2). – P. 235-42.

5. Torielli L. Alpha-adducin mutations increase Na/K pump activity in renal cells by affecting constitutive endocytosis: implications for tubular Na reabsorption / L. Torielli//*Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – P. 478-487.

6. Watkins W. S. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes / W. S. Watkins, S. C. Hunt, G. H. Williams [et al.] // *J. Hypertens.*—2010. — V. 28 (1). — P. 65–75.

7. Sethupathy, P. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3-prime untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P. Sethupathy, C. Borel, M. Gagnebin, G. R. Grant, S. Deutsch, T. S. Elton, A. G. Hatzigeorgiou, S. E. Antonarakis // *Am. J. Hum. Genet.* 81. – 2007. – P. 405-413.

8. Thandapilly S. J. Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure /S.J. Thandapilly, P. Wojciechowski, J. Behbahani [et al.] // *Am. J. Hypertens.*— 2010.— V. 23 (2).— P. 192–196.

9. Ramirez-Salazar M. Relationship of aldosterone synthase gene (C-344T) and mineralocorticoid receptor (S810L) polymorphisms with gestational hypertension Text. / M. Ramirez-Salazar [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* 2011. – Vol.25. – P.320-326.

10. Kiani J. G. Association of G-protein beta-3 subunit gene (GNB3) T825 allele with Type II diabetes/ J. G. Kiani, M. Saeed, S. H. Parvez, P. M. Frossard// *Neuro Endocrinol Lett.* – 2005. – 26(2). – P.87-88.

11. Casas J. P. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / J. P. Casas, L. E. Bautista, S. E. Humphries, A. D. Hingorani// *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. –P. 1359–1365.

12. Niu W. Q. Endothelial nitric oxide synthase genetic variation and essential hypertension risk in Han Chinese: the Fangshan study / W. Q. Niu, Y. Qi, L. T. Zhang [et al.] // *J. Hum. Hypertens.*— 2009.—V. 23 (2).— P. 136–139.