

УДК 612.17+616-006:615:575

Конончук Н.Б.<sup>1,3</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1</sup>, Шаповал Е.В.<sup>2</sup>, Лещик А.А.<sup>2</sup>, Субоч Е.И.<sup>2</sup>, Абрамова Е.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минский район, Беларусь;

<sup>3</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь;

<sup>4</sup> 13-я городская поликлиника, Минск, Беларусь

Kononchuk N.<sup>1,3</sup>, Mitkovskaya N.<sup>1</sup>, Shapoval E.<sup>2</sup>, Leshchik A.<sup>2</sup>, Suboch E.<sup>2</sup>, Abramova E.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

<sup>2</sup> Alexandrov Republic Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk District, Belarus;

<sup>3</sup> Minsk City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus;

<sup>4</sup> 13th city polyclinic, Minsk, Belarus

## Фармакогенетика в онкологии и кардиологии: новый взгляд на роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Pharmacogenetics in oncology and cardiology: a new perspective  
on the role of gene polymorphisms of renin-angiotensin-  
aldosterone system

### Резюме

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются двумя основными причинами заболеваемости и смертности во всем мире. Хорошо известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, кардиоваскулярных осложнений комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ), а также в процессах канцерогенеза. Этот обзор указывает на участие полиморфизма генов АПФ, ATR1, ATG в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и РМЖ, а также на влияние генетических факторов на лекарственную терапию при лечении кардиоваскулярной патологии.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, рак молочной железы, кардиоваскулярные осложнения, полиморфизм генов РААС.

### Resume

Cardiovascular diseases and cancer are the two major causes of morbidity and mortality worldwide. Well known role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in pathogenesis of most cardiovascular disease, cardiovascular complications of combined treatment of breast cancer and in the processes of carcinogenesis. This review indicates the participation of the polymorphism gene

ACE, ATR1, ATG in the development and progression of cardiovascular disease and breast cancer and in the influence of genetic factors on drug therapy of cardiovascular disease.

**Keywords:** cardiovascular disease, breast cancer, cardiovascular complications, gene polymorphisms of RAAS.

---

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются двумя основными причинами заболеваемости и смертности во всем мире. В большинстве стран новообразования молочной железы занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин [1, 2]. В 2012 г. в Республике Беларусь на долю злокачественных новообразований молочной железы приходилось 17,7% случаев, а среди женщин трудоспособного возраста – 24,1% [1].

Лечение рака молочной железы (РМЖ) на современном этапе предполагает использование хирургического, лучевого компонентов, проведение системной цитостатической, эндокринной терапии, а также биотерапии [3, 4].

Еще совсем недавно, когда продолжительность жизни пациентов с метастатической болезнью была небольшой, сердечно-сосудистые осложнения, возникшие в ходе противоопухолевого лечения, уходили на задний план. В настоящее время благодаря увеличению выживаемости за счет ранней диагностики и своевременного начала лечения онкологических заболеваний одной из основных проблем стали сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии [4, 5].

В последнее время активно изучается участие различных систем в развитии сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В этом аспекте хорошо известна роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений комплексного лечения РМЖ, а также в процессах канцерогенеза [7–11]. Активация РААС приводит к повышению тонуса кровеносных сосудов, нарушению водно-солевого гомеостаза, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, развитию фиброза и ремоделирования миокарда [9, 12–15]. В то же время через стимуляцию рецепторов ангиотензина первого типа (ATR1) активируется ангиогенез, рост клеток и клеточная пролиферация в тканях, что в свою очередь способствует развитию доброкачественных и злокачественных новообразований в ткани молочной железы [10, 15, 16].

Лучевая и химиотерапия приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии: перикардита, ишемии миокарда, гипертензии, тромбоэмболии, аритмии [4, 17, 18]. Но наиболее прогностически неблагоприятным осложнением комплексного лечения является возникновение кардиомиопатии (КМП) и тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые приводят к резкому ухудшению качества жизни, инвалидизации и повышению смертности среди лиц, излеченных от онкологических заболеваний [4, 5, 17–21].

Исследования по выявлению структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы на фоне комплексного лечения РМЖ

Уже более 30 лет известно, что антрациклины обладают токсическим действием на сердце. Однако данные о кардиотоксических эффектах лучевой терапии, гормональной терапии (включая тамоксифен и ингибиторы ароматазы), химиотерапии таксанами и биотерапии трастузумабом появились совсем недавно [6].

показывают значительную вариабельность: от выраженных клинических проявлений и быстро прогрессирующей кардиоваскулярной патологии до бессимптомного течения и отсутствия изменений. Вероятно, это связано с индивидуальными особенностями организма, определяющимися генетической предрасположенностью к развитию заболеваний под воздействием токсических факторов. Поскольку генотип человека не меняется в течение жизни и не подвержен влиянию внешней среды, генетические особенности относятся к основным немодифицируемым кардиоваскулярным и онкологическим факторам риска. В связи с этим поиск общих генов-кандидатов позволяет выявить предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых осложнений в ходе комплексного лечения РМЖ и предвидеть эффективность действия препаратов, направленных на коррекцию возникшей кардиоваскулярной патологии. Это также помогает выявить повышенный риск прогрессирования РМЖ и прогнозировать выживаемость при двух основных патологиях.

Интерес к роли полиморфизмов различных генов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний проявился в 90-х гг. прошлого столетия. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что полиморфизмы генов, ассоциированные с повышением активности РААС, являются не только независимыми кардиоваскулярными факторами риска и неблагоприятных исходов сердечно-сосудистой патологии [22], но и способствуют увеличению риска развития и прогрессирования РМЖ [10].

Наиболее изученными генетическими полиморфизмами генов РААС являются:

- инсерционно-делеционный полиморфизм I/D гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ);
- полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина 1-го типа (ATR1) [10, 23];
- 2 полиморфизма M235T, T174M гена ангиотензиногена (АТГ) [13, 14, 23].

### **Полиморфизм I/D гена АПФ**

Ген АПФ имеет инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D), обусловленный вставкой (инсекцией – I) или выпадением (делецией – D) фрагмента из 287 нуклеотидов в 16-м интроне гена АПФ [13, 23, 24]. Существует 3 варианта полиморфизма: II, ID, DD.

Ряд исследований показал ассоциацию генотипа DD с более высоким уровнем АПФ в плазме по сравнению с носителями генотипа II или ID. Наличие данного полиморфизма характеризуется повышенным риском развития значительного количества сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), артериальная гипертензия (АГ), КМП, ХСН и др. [13, 23–26].

Метаанализ 118 исследований, включивших 43 733 пациента с коронарной патологией и 82 606 лиц контрольных групп, показал увеличение риска поражения коронарных артерий на 25% при наличии генотипа DD гена АПФ [27].

Метаанализ 58 исследований показал значимое влияние полиморфизма I/D гена АПФ на развитие коронарных событий, эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование левого желудочка, прогрессирование

Выявлена ассоциация генотипа DD гена АПФ с более ранним появлением симптомов ХСН, снижением выживаемости пациентов с сердечной недостаточностью [33], сниженной способностью к обратному ремоделированию левого желудочка и восстановлению систолической функции при ХСН у пациентов на фоне оптимального лечения [26].

атеросклероза после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с баллонной ангиопластикой и стентированием, хотя влияния на риск рестеноза стента в этом исследовании выявлено не было [28]. Проспективное исследование, включавшее 135 человек, установило связь носительства аллеля D гена АПФ с риском рестеноза коронарных артерий у пациентов с хронической ИБС, перенесших ЧКВ со стентированием [29]. В своих исследованиях Н. Völzke указывает, что аллель D гена АПФ является независимым предиктором общей и сердечной смертности в последующие 2 года у пациентов с ИБС после аортокоронарного шунтирования [24, 28].

Влияние полиморфизма гена АПФ на развитие кардиомиопатии остается спорным, а результаты исследований противоречивыми. Выявлено влияние аллеля D на развитие гипертрофической, дилатационной и ишемической кардиомиопатии. Однако ряд исследований выявили взаимосвязь только с риском развития гипертрофической кардиомиопатии [9, 30–32].

Ряд исследований установил влияние полиморфизма I/D гена АПФ на риск развития РМЖ [34]. Был выявлен протективный эффект ID генотипа, при котором женщины имели в 3,1 раза меньшую вероятность развития рака молочной железы по сравнению с гомозиготными вариантами [35]. В своем наблюдении Namazi S. указывает на взаимосвязь носительства генотипов II и ID с повышенной экспрессией HER-2 в опухолевой ткани [36].

### **Полиморфизм A1166C гена рецептора ATR1**

Среди генов-кандидатов, влияющих на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и РМЖ, особое внимание заслуживает ген ATR1 [13]. Выделяют 3 варианта этого полиморфизма: AA, AC, CC.

Полиморфизм A1166C гена ATR1 заключается в точечной замене аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1166 гена ATR1. Вариантный аллель 1166C встречается с частотой 30–40% в европейской популяции. При его наличии отмечается повышенная чувствительность ATR1 к ангиотензину II, что ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и синдромов, таких как ИБС, АГ, ХСН [9, 23]. Хотя основные эффекты стимуляции ATR1 связаны с повышением артериального давления, в исследовании 2579 пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями было показано, что наличие гомозиготного генотипа 1166CC приводит к повышению риска сердечно-сосудистой патологии в 1,7 раза вне зависимости от уровня артериального давления [13, 37].

Генотип 1166CC связан с высоким риском развития ИМ, увеличением в 4 раза частоты поражения левой передней нисходящей артерии и в 3 раза – развития инфаркта миокарда передней стенки левого желудочка [38]. Также была выявлена независимая связь этого генотипа с увеличением частоты внезапной сердечной смерти и смертности после инфаркта миокарда [38, 39].

Присутствие аллеля 1166C в гене ATR1 ассоциируется с более тяжелыми клиническими проявлениями и увеличением смертности от ХСН, особенно при сочетании с генотипом DD гена АПФ [9].

Известно, что ангиотензин II является не только вазоактивным пептидом, но и обладает способностью активировать ростовые факторы,

такие как трансформирующий фактор роста, что способствует развитию гипертрофии, гиперплазии, активации процессов ангиогенеза и, как следствие, прогрессированию онкологических заболеваний [35]. Экспериментальные исследования показали, что стимуляция ATR1 способствует распространению раковых клеток при злокачественных новообразованиях молочной железы. Этот эффект нивелировался введением лозартана. Поэтому было выдвинуто предположение о том, что ингибиторы АПФ (и-АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) могут использоваться для профилактики и лечения РМЖ [16].

В своем исследовании S. Namazi и др. указывают на связь генотипа 1166AC с более высокой по системе TNM стадией РМЖ [36].

### **Полиморфизмы M235T и T174M гена АТГ**

Интерес к изучению гена АТГ связан с тем, что его продукт – ангиотензиноген – является одним из компонентов РААС, участвующей в регуляции уровня артериального давления и водно-солевого гомеостаза.

Большое значение уделяется 2 полиморфизмам гена АТГ:

- полиморфизму M235T, заключающемуся в замене аминокислоты метионина (M) на треонин (T) в молекуле белка, обусловленной точечной заменой тимина на цитозин в позиции 235 гена АТГ;
- полиморфизму T174M, заключающемуся в замене аминокислоты треонина (T) в пептидной цепи в позиции 174 метионином (M).

Ряд исследований выявил повышенный риск развития АГ, коронарной патологии сердца, ИМ, прогрессирования сердечной недостаточности у носителей аллеля T полиморфизма M235T и аллеля M полиморфизма T174M гена АТГ [14, 40–42]. Однако известно, что полиморфизм M235T не влияет на выживание при сердечной недостаточности [9].

О.А. Краснова в своем исследовании указывает на ассоциацию гомозиготного генотипа 235TT гена АТГ с более ранним дебютом ИМ у больных ХСН. В то же время у пациентов, имеющих аллель 235M, отмечались большие размеры левого желудочка, желудочковые нарушения ритма высоких градаций по сравнению с больными, имеющими аллель 235T как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии, несмотря на равную давность и тяжесть ХСН [43].

Влияние полиморфизмов гена АТГ на риск развития РМЖ имеет противоположный эффект. Лэдд и др. обнаружили повышенный риск развития РМЖ у женщин с генотипом MM полиморфизма M235T [10], хотя для сердечно-сосудистой системы он имеет кардиопротективное значение.

В настоящее время нет данных о влиянии полиморфизма генов РААС на степень структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и выраженность клинических проявлений при проведении лучевой и химиотерапии РМЖ.

Информацию о генетических особенностях пациентов можно использовать с целью подбора наиболее эффективного препарата для лечения и выявления повышенного риска развития побочных эффектов. Гены, кодирующие элементы РААС, рассматриваются как основные гены-кандидаты для выявления эффективности и-АПФ и АРА [13].

Полиморфизм I/D гена АПФ моделирует ответ на терапию и-АПФ. Известен «феномен ускользания» эффективности действия и-АПФ при

их длительном приеме, связанный с повышением уровня альдостерона. Cícoira M. и др. в своем исследовании указывают на ассоциацию генотипа DD с этим феноменом у пациентов с систолической дисфункцией [13, 44]. Также было выявлено, что назначение высоких доз и-АПФ уменьшает негативное влияние аллеля D на прогрессирование ХСН [22, 26] и риск развития ИМ у пациентов с АГ по сравнению с носителями генотипов ID и II генотипа гена АПФ [13]. Однако последние исследования не показали различий в эффективности гипотензивной терапии и-АПФ и АРА у пациентов с разными полиморфизмами гена АПФ, ATR1 и АТГ [45]. L. Kurland указывает на влияние ирбесартана на уменьшение гипертрофии левого желудочка независимо от уровня снижения АД у пациентов с генотипом TM полиморфизма T174M и аллелью T полиморфизма M235T гена АТГ, а также с генотипом AC гена ATR1 [46].

S.M. Yang, Q.Y. He, Y.D. Miao выявили, что генотип II гена АПФ способствует развитию сухого кашля и снижению уровня АПФ в плазме по сравнению с носителями генотипов I/D и DD [47].

#### **Роль и-АПФ и АРА в лечении кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии**

Известно, что РААС играет важную роль в развитии индуцированной лучевой терапией и химиотерапией сердечно-сосудистой патологии. Использование препаратов, влияющих на эту систему у пациентов, подвергающихся лучевой терапии и химиотерапии, является перспективным направлением. АРА и и-АПФ способствуют увеличению сердечного выброса, улучшают геометрию желудочков, предотвращают воздействие ангиотензина II на миоциты, уменьшают альдостерон-индуцированный сердечный фиброз и уменьшают апоптоз кардиомиоцитов [21].

В проведенном Cardinale и др. исследовании, включавшем 114 пациентов с повышенным уровнем тропонина I после получения высокой дозы антрациклинов, было выявлено отсутствие снижения фракции выброса в группе лиц, получавших эналаприл в течение одного года, по сравнению с группой контроля без кардиопротективной терапии, где отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) в 43% случаев. Кроме того, было выявлено значительное увеличение частоты развития сердечной недостаточности в группе контроля по сравнению с группой лиц, принимающих эналаприл [17, 21].

Георгакопулос и др. в проспективном контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 125 пациентов, параллельно с профилактической целью назначали метопролол или эналаприл. Проявления сердечной недостаточности и субклинической кардиотоксичности были достоверно ниже в группах лечения (особенно в группе метопролола), чем в контрольной группе [17].

Jensen B.V., Nielsen S.L., Skovsgaard T. еще в 1996 г. провели обследование 92 пациентов, страдающих РМЖ, получивших суммарную дозу эпирубицина до 1000 мг/м<sup>2</sup>. У 9 из обследованных пациентов развились признаки сердечной недостаточности, связанные со значительным снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 18–35% от исходной. После 3 мес. постоянного приема и-АПФ фракция выброса значительно увеличилась и у части пациентов достигла нормальных значений [17].

Проведено несколько небольших исследований эффективности использования АРА для предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений при проведении химиотерапии. Выявлено положительное влияние валсартана в дозе 80 мг на уровень натрийуретического пептида, размер полости левого желудочка и на интервал QT [17]. Также установлено влияние телмисартана на снижение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ) и реактивных видов кислорода, а по данным эхокардиографии отмечалось увеличение подъема пика скорости деформации по сравнению с группой плацебо [7, 17].

Еще в одном исследовании, проведенном Tallaj и др., сообщается о результатах лечения пациентов с индуцированной химиотерапией кардиомиопатией и-АПФ или АРА и комбинацией  $\beta$ -блокаторов (карведилол или метопролол сукцинат) и и-АПФ. За период наблюдения в течение 14 лет 4 пациента умерли, 1 пациенту была проведена трансплантация сердца. Среди выживших пациентов отмечалось повышение класса ХСН по Нью-Йоркской классификации (NYHA) и ФВ ЛЖ (с  $26 \pm 9,2\%$  до  $35 \pm 16,5\%$ ) с более выраженной динамикой в группе комбинации препаратов [17].

В настоящее время нет данных о проведении крупномасштабных исследований по изучению эффективности назначения и-АПФ и АРА для лечения и профилактики кардиоваскулярной патологии при проведении лучевой терапии. Однако экспериментальные исследования показали способность каптоприла предотвращать потерю капиллярной плотности в миокарде левого желудочка и уменьшать миокардиальный фиброз [48].

### Заключение

В мире накоплено много данных о влиянии полиморфизмов генов РААС на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и РМЖ. Однако в настоящее время нет сведений о влиянии этих генетических изменений на степень структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и выраженность клинических проявлений при проведении комплексного лечения РМЖ. Не выявлена роль генетических факторов в прогнозировании ответа на проведение кардиопротективной терапии для профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений, обусловленных лучевой терапией и химиотерапией. Поэтому, учитывая большую доказательную базу взаимосвязи генов АПФ, ATR1, АТГ и риска развития сердечно-сосудистой патологии, исследования роли полиморфизмов генов РААС в развитии кардиотоксических эффектов комплексного лечения РМЖ позволят выявить лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии в ходе противоопухолевой терапии, а также разработать индивидуальную стратегию ведения пациентов на этапе планирования лучевой терапии и химиотерапии.

На настоящий момент не проведено крупных исследований о влиянии полиморфизма различных генов РААС на эффективность и безопасность назначения и-АПФ и АРА в лечении кардиоваскулярной патологии, обусловленной лучевой терапией и химиотерапией.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2003–2012) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин / под ред. О.Г. Суконко. – Мн. : РНПЦ ОМР им. Александрова, 2013. – 373 с.

2. The dyslipidemia-associated SNP on the APOA1/C3/A5 gene cluster predicts post-surgery poor outcome in Taiwanese breast cancer patients: a 10-year follow-up study / M.C. Hsu [et al.] // *B.M.C. Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 330.
3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 № 258. – Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy\\_lechenia/protokoly\\_2012](http://minzdrav.gov.by/ru/static/spavochno-infirm/protololy_lechenia/protokoly_2012). – Дата доступа: 15.11.2013.
4. Kinova, E. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity – Biomarker and Echocardiographic Evaluation / E. Kinova, A. Goudev // *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*. – Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/cardiotoxicity-of-oncologic-treatments/early-detection-and-prediction-of-cardiotoxicity-biomarker-and-echocardiographic-evaluation>. – Дата доступа: 15.11.2013.
5. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention / Adriana Albini [et al.] // *J.N.C.I.* – 2010. – Vol. 102. – P. 14–25.
6. Bird, B.R. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems / B.R. Bird, S.M. Swain // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 14–24.
7. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment / C. Cadeddu [et al.] // *American Heart Journal*. – 2010. – Vol. 160. – P. 487.e1–487.e7.
8. Королева, И.А. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии / И.А. Королева // Лекции. Материалы XIV Российского онкологического конгресса – отв. редактор М.Б. Стенин. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Ха РАМН, 2010. – С. 346.
9. RAAS and adrenergic genes in heart failure: Function, predisposition and survival implications / A.J. Alves [et al.] // *World. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 2, № 7. – P. 187–197.
10. Loh, J.K. Gene Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Breast Carcinogenesis: Is There a Connection? / J.K. Loh // *T.S.M.J.* – 2008. – Vol. 9. – P. 48–51.
11. Wu, R., Does angiotensin II-aldosterone have a role in radiation-induced heart disease? / R. Wu, Y. Zeng // *Med. Hypotheses*. – 2009. – Vol. 72 – P. 263–266.
12. Zakrzewski-Jakubiak, M. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure / M. Zakrzewski-Jakubiak // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65. – P. 742–751.
13. Корнева, В.А. Клиническое значение генетического полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента и аполипопротеина Е // Клинико-лабораторный консилиум: Материалы конгресса: молекулярные основы клинической медицины. – 2010. – № 2–3. – С. 51–56.
14. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population / X. Li [et al.] // *J.R.A.A.S.* – 2012. – Режим доступа: <http://jra.sagepub.com/content/early/2012/07/12/1470320312452029>. – Дата доступа: 15.11.2013.
15. Vinson, G.P. The renin-angiotensin system in the breast and breast cancer / G.P. Vinson, S. Barker, J.R. Puddefoot // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 1–19.
16. Polymorphisms in angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I-converting enzyme genes and breast cancer risk among Chinese women in Singapore / W.P. Koh [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 459–464.
17. Saidi, A. Management of Chemotherapy Induced Cardiomyopathy / A. Saidi, R. Alharethi // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2011. – Vol. 7. – P. 245–249.
18. Тюляндин, С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / С.А. Тюляндин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчикова. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – С. 423–433.
19. Cardiotoxicity of 5-Fluorouracil / P. Alter [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1–5.
20. Scintigraphic Techniques for Early Detection of Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity / Lioe-Fee de Geus-Oei [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2011. – Vol. 52. – № 4. – P. 560–571.



21. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition / D. Cardinale [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 2474–2481.
22. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure / D.M. Mc.Namara [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, № 10. – P. 2019–2026.
23. Молекулярно генетические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (обзор) / О.В. Васильева [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум: Материалы конгресса: молекулярные основы клинической медицины. – 2010. – № 2–3. – С. 32–34.
24. Angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and cardiac mortality and morbidity after coronary artery bypass graft surgery / H. Völzke [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – P. 31–36.
25. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and coronary artery disease in individuals of the South-Eastern Anatolian population / M. Nacac [et al.] // *Anadolu. Kardiyol. Derg.* – 2004. – Vol. 4. – № 1. – P. 45–51.
26. Progression of Left Ventricular Dysfunction and Remodelling under Optimal Medical Therapy in CHF Patients: Role of Individual Genetic Background / M. Rigolli [et al.] // *Cardiol. Res. Pract.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–6.
27. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis / E. Zintzaras [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – № 10. – P. 1077–1089.
28. Kitsios, G. ACE (I/D) polymorphism and response to treatment in coronary artery disease: a comprehensive database and meta-analysis involving study quality evaluation / G. Kitsios, E. Zintzaras // *B.M.C. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 10. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/50>. – Дата доступа: 15.11.2013.
29. Муслимова, Э.Ф. Роль инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в развитии рестенозов у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / Э.Ф. Муслимова, Т.Н. Сергиенко // Кардиология в Беларуси: Тезисы II Евразийского конгресса кардиологов. – 2011. – № 5. – С. 269–270.
30. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy / M.V. Reynolds [et al.] // *Lancet*. – 1993. – Vol. 342. – P. 1073–1075.
31. Impact of angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphisms on dilated cardiomyopathy and hypertrophic cardiomyopathy risk / J. Yang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P.e63309.
32. ACE I/D polymorphism in Indian patients with hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy / T.S. Rai [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2008. – Vol. 311. – P. 67–72.
33. Angiotensin-converting enzyme gene deletion polymorphism modulation of onset of symptoms and survival rate of patients with heart failure / M.A. Cuoco [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 99, № 1. – P. 97–103.
34. Habib, S.L. Diabetes and risk of cancer / S.L. Habib, M. Rojna // *I.S.R.N. Oncol.* – 2013. – P. 1–16.
35. Association between the angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) and angiotensin II type 1 receptor (A1166C) polymorphisms and breast cancer among Brazilian women / S.A. Alves Corrêa [et al.] // *J.R.A.A.S.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 51–58.
36. Association of angiotensin I converting enzyme (insertion/deletion) and angiotensin II type 1 receptor (A1166C) polymorphisms with breast cancer prognostic factors in Iranian population / S. Namazi [et al.] // *Mol. Carcinog.* – 2010. – Vol. 49, № 12. – P. 1022–1030.
37. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension / A. Jones [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 500–506.
38. Association between Angiotensin II Type 1 Receptor Polymorphism and Sudden Cardiac Death in Myocardial Infarction / P. Kruzliak [et al.] // *Dis. Markers*. – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 287–293.

39. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / E. Filippi-Codaccioni [et al.] // *EuroIntervention*. – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 38–42.
40. Wang, W.Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis / W.Z. Wang // *J. Geriatr. Cardiol*. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 59–65.
41. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and heart failure: a meta-analysis / S. Chen [et al.] / *J.R.A.A.S.* – 2012. – Режим доступа: <http://jra.sagepub.com/content/early/2012/11/14/1470320312465455>. – Дата доступа: 15.11.2013.
42. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure / M. Zakrzewski-Jakubiak [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65, № 5. – P. 742–751.
43. Краснова, О.А. Полиморфизм гена ангиотензиногена M235T и клинические, структурно-функциональные показатели сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза // *Клинико-лабораторный консилиум: Материалы конгресса: молекулярные основы клинической медицины*. – 2010. – № 2–3. – С. 51–56.
44. Failure of aldosterone suppression despite angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor administration in chronic heart failure is associated with ACE DD genotype / M. Ciccoira [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 1808–1812.
45. Do Genetic Variants of the Renin-Angiotensin System Predict Blood Pressure Response to Renin-Angiotensin System-Blocking Drugs? A Systematic Review of Pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin System / K. Tadashi [et al.] // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 5. – P. 356–361.
46. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial / L. Kurland [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 657–663.
47. Yang, S.M. The relationship between polymorphism of angiotensin converting enzyme gene and cough caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. / S.M. Yang, Q.Y. He, Y.D. Miao / *Zhonghua Jie. He He. Hu. Xi. Za. Zhi.* – 2003. – Vol. 26. – P. 203–205.
48. Baker, J.E. Radiation as a Risk Factor for Cardiovascular Disease / J.E. Baker, J.E. Moulder, J.W. Hopewell // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2011. – Vol. 15, № 7. – P. 1945–1956.

---

Поступила в редакцию 25.11.2013  
Контакты:  
e-mail: mitkovskaya1@mail.ru