

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА A1166C
ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1-го ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II (AGT2R1)
В ФОРМИРОВАНИИ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА
У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА¹**

*Н.А. Бебякова** ORCID: [0000-0002-9346-1898](https://orcid.org/0000-0002-9346-1898)

*С.Н. Левицкий** ORCID: [0000-0003-2588-620X](https://orcid.org/0000-0003-2588-620X)

*О.А. Первухина** ORCID: [0000-0002-7585-0793](https://orcid.org/0000-0002-7585-0793)

*И.А. Шабалина** ORCID: [0000-0001-9425-3882](https://orcid.org/0000-0001-9425-3882)

*Северный государственный медицинский университет
(г. Архангельск)

Рецептор 1-го типа ангиотензина II реализует вазоконстрикторный эффект пептида, вследствие чего ген *AGT2R1*, кодирующий синтез данного рецептора, рассматривается как ген-кандидат формирования сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. артериальной гипертензии. Наиболее изученным является полиморфизм A1166C в 3'-нетранслируемой области гена, наличие которого в геноме связывают с усилением экспрессии гена и развитием артериальной гипертензии. Литературные данные свидетельствуют, что исследования полиморфизма A1166C проводили в основном с участием людей с выявленной патологией сердечно-сосудистой системы, что не дает возможности оценить значимость ранних проявлений факторов риска у людей с данным полиморфизмом для прогноза и профилактики рассматриваемой патологии. В данном исследовании изучали влияние полиморфизма A1166C у молодых, практически здоровых людей – уроженцев Архангельской области на формирование факторов сердечно-сосудистого риска и уровень вазоактивных эндотелиальных факторов. Было выявлено, что наличие в геноме двух полиморфных аллелей (СС) сопровождается нестабильностью среднединамического давления при физической нагрузке, изменением адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы, свидетельствующим о функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы. Выявлена ассоциация генотипа СС с гипертонической реакцией на дозированную физическую нагрузку, в основе которой лежит повышение периферического сопротивления. У носителей генотипа СС наблюдался дисбаланс вазоактивных эндотелиальных факторов,

¹Работа выполнена согласно государственному заданию по разделу «Наука» ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Наследственные детерминанты вазоконстрикции» (2018–2020 годы).

Ответственный за переписку: Шабалина Ирина Алексеевна, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: ira_sha@mail.ru

Для цитирования: Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Первухина О.А., Шабалина И.А. Роль полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у юношей и девушек Европейского Севера // Журн. мед.-биол. исследований. 2019. Т. 7, № 4. С. 371–380. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371

характеризующийся увеличением уровня вазоконстриктора эндотелина-1 и снижением индекса вазодилататор/вазоконстриктор. Полученные данные позволяют рассматривать генотип 1166CC гена *AGT2R1* как предиктор развития сердечно-сосудистой патологии у молодых людей – уроженцев Архангельской области.

Ключевые слова: полиморфизм A1166C гена *AGT2R1*, ген рецептора 1-го типа ангиотензина II, факторы сердечно-сосудистого риска, эндотелиальные вазоактивные факторы.

Молекулярно-генетическим методам анализа уделяется большое внимание в мировой практике современных медико-биологических исследований сердечно-сосудистой системы. Использование геномной информации важно для прогнозирования риска и первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Одним из важных генов-кандидатов изучаемой патологии является ген, детерминирующий синтез рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*), локализованный в 3-й хромосоме, через который реализуется констрикторный эффект ангиотензина II [1]. В гене выявлено более 10 полиморфизмов, но наиболее изучен A1166C (rs5186), локализованный в 3'-нетранслируемой области гена, который связывают с повышением экспрессии гена и увеличением синтеза рецептора [2]. Выявлена связь наличия аллеля С в геноме с гипертонической болезнью [3–5]; показано, что на проявление патологического эффекта полиморфизма влияют особенности метаболизма и образа жизни носителей аллеля С [6, 7]. Однако данные метаанализов [8, 9] свидетельствуют, что роль полиморфизма A1166C в развитии артериальной гипертензии неоднозначна, и в одних популяциях эта связь устанавливается, а в других – нет. В основном исследования данного полиморфизма проводились у лиц с выявленной патологией сердечно-сосудистой системы. Вместе с тем изучение влияния полиморфизма A1666C гена *AGT2R1* на функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и синтез вазоактивных факторов у молодых, практически здоровых людей внесет определенный вклад в понимание наследственных основ функционирования сердечно-сосудистой системы и будет способствовать прогнозированию развития сердечно-сосудистой

патологии и разработке профилактических программ, сохраняющих здоровье.

Физическая нагрузка позволяет достаточно объективно и надежно оценить функциональное состояние организма молодого и практически здорового человека, а также его адаптационные возможности, поэтому актуальным является исследование влияния полиморфизма A1166C на гемодинамические реакции при физической нагрузке. С учетом того, что экологические условия Европейского Севера предъявляют повышенные требования к функционированию сердечно-сосудистой системы [10], важно изучение распространенности полиморфных вариантов гена *AGT2R1* в популяции северян.

Цель работы – выявление влияния полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) на развитие гемодинамических реакций и уровень вазоактивных факторов у молодых уроженцев Севера при дозированной физической нагрузке.

Материалы и методы. Исследование одобрено этическим комитетом Северного государственного медицинского университета. В нем участвовали 195 молодых людей (108 девушек и 87 юношей), идентифицирующих себя как русские. Средний возраст обследуемых составил 19,2 лет; 95%-й доверительный интервал 18,5–19,8. Критерии включения в исследование: постоянное проживание (с момента рождения) обследованных лиц в условиях Архангельской области, возраст от 18 до 22 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие у обследуемых острых воспалительных заболеваний, хронических заболеваний (в т. ч. и в стадии стойкой ремиссии), ожирения, прием гормональных контрацептивов, курение.

Кроме того, в выборку не включались лица, занимающиеся профессиональным спортом. Все исследования проводились в осенний период, забор крови из локтевой вены осуществлялся в утренние часы при комфортной комнатной температуре.

Экстракцию ДНК проводили из цельной венозной крови с ЭДТА. Генотипирование по полиморфному локусу A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) осуществляли методом пиросеквенирования с помощью тест-системы «Тоно-скрин» (профиль «Артериальная гипертензия») на секвенаторе PyroMark Q24 (Qiagen, Германия). Уровень оксида азота (NO) в сыворотке крови определяли по суммарной концентрации стабильных метаболитов нитратов/нитритов биохимическим методом с использованием набора Total NO/Nitrite/Nitrate (R&D Systems, США). Уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) измеряли методом иммуноферментного анализа при помощи диагностического набора «Enzyme immunoassay for the quantitative determination of human endothelin 1-21» (BIOMEDICA GRUPPE, Австрия). Рассчитывали индекс вазодилататор NO/вазоконстриктор ЭТ-1 по концентрации этих факторов в крови. Концентрацию ангиотензина II устанавливали с использованием диагностического набора для количественного определения человеческого ангиотензина II (AssayPro, кат. № EA3501-1-96).

Проводили пробу с дозированной физической нагрузкой (20 приседаний за 30 с) по Мартине–Кушелевскому [11]. Выделяли типы гемодинамической реакции с учетом изменения систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на физическую нагрузку, а также особенностей восстановления гемодинамических показателей после нагрузки. Артериальное давление и ЧСС фиксировали на автоматическом цифровом приборе для измерения давления и пульса МТ-40 производства Meditech (США).

Анализировали следующие предикторы сердечно-сосудистого риска: гипертоническая реакция на дозированную физическую нагруз-

ку [12], нестабильность среднединамического давления (изменение СДД в ответ на дозированную физическую нагрузку больше 15 %) [13], пульсовое артериальное давление (ПАД) больше 60 мм рт. ст. (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии, разработанные Европейским обществом гипертензии и Европейским кардиологическим обществом [14]), адаптационный потенциал (АДП) сердечно-сосудистой системы больше 2,1 [15].

Статистический анализ выполняли с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics (StatSoft, США). Количественные данные были подвергнуты анализу на нормальность распределения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные представляли в виде медианы и процентилей – Me ($Q1$; $Q3$). Статистическую взаимосвязь между количественными данными и вариантом генотипа определяли при помощи χ^2 Пирсона и отношения рисков (OR), 95%-го доверительного интервала (ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты. Анализ частоты генотипов по полиморфизму A1166C показал, что преобладающими у обследованных молодых людей были генотипы, содержащие дикий вариант изучаемого аллеля (A). Частота гомозигот AA составила 0,652, гетерозигот AC – 0,289, гомозигот CC – 0,059. Частота встречаемости аллеля A составила 0,806, а аллеля C – 0,194. Частоты аллелей и генотипов не отклонялись от закона равновесия Харди–Вайнберга. Частота аллеля C в исследуемой группе жителей Архангельской области была ниже, чем в европейских популяциях, где частота аллеля C составляет 0,290–0,350 [16].

У молодых людей-северян был проведен анализ гемодинамических показателей в контроле и после пробы с дозированной физической нагрузкой (табл. 1, см. с. 374). Выявлены статистически значимые отличия фоновых гемодинамических показателей в зависимости от генотипа. Так, у молодых людей с генотипом CC отмечены более высокие показатели САД и ДАД; обращает внимание, что ДАД более

Таблица 1

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ
С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ A1166C
ГЕНА AGT2R1, Me (Q1; Q3)**

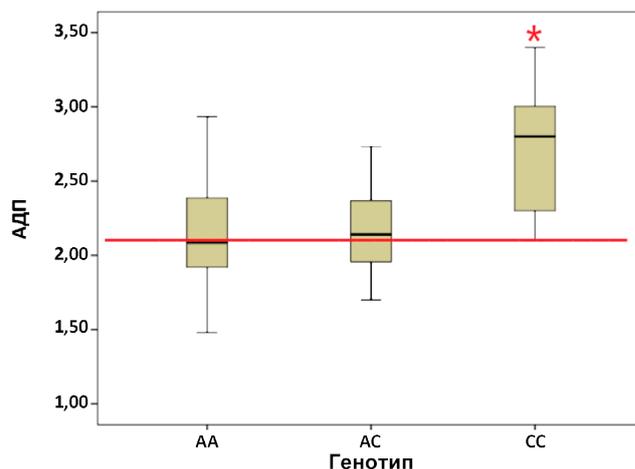
Показатель	Генотип			Значимость различий
	AA (1)	AC (2)	CC (3)	
<i>Фоновые значения</i>				
САД, мм рт. ст.	120,00 (110,00; 130,00)	118,50 (110,75; 126,00)	133,00 (126,00; 140,00)	$p_{1-2} = 0,441$ $p_{1-3} = \mathbf{0,041}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,011}$
ДАД, мм рт. ст.	74,00 (69,00; 79,25)	74,00 (67,00; 83,50)	91,00 (88,00; 93,00)	$p_{1-2} = 0,807$ $p_{1-3} = \mathbf{0,004}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,007}$
ПАД, мм рт. ст.	44,00 (37,00; 52,00)	42,00 (35,00; 49,00)	34,00 (31,00; 41,00)	$p_{1-2} = 0,223$ $p_{1-3} = \mathbf{0,047}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,026}$
ЧСС, уд./мин	74,50 (67,00; 93,00)	75,00 (65,00; 92,20)	88,00 (79,00; 98,00)	$p_{1-2} = 0,959$ $p_{1-3} = \mathbf{0,012}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,015}$
СДД, мм рт. ст.	87,67 (82,67; 92,50)	86,17 (80,33; 95,00)	84,00 (72,00; 86,17)	$p_{1-2} = 0,550$ $p_{1-3} = 0,204$ $p_{2-3} = 0,297$
<i>Значения после дозированной физической нагрузки</i>				
САД, мм рт. ст.	130,50 (118,00; 148,00)	134,00 (113,50; 149,00)	144,00 (131,00; 155,00)	$p_{1-2} = 0,675$ $p_{1-3} = \mathbf{0,045}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,055}$
ДАД, мм рт. ст.	74,50 (67,75; 85,25)	75,00 (65,00; 83,50)	97,00 (81,00; 99,00)	$p_{1-2} = 0,654$ $p_{1-3} = \mathbf{0,027}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,010}$
ПАД, мм рт. ст.	68,00 (61,00; 75,25)	73,00 (64,00; 81,00)	87,00 (69,00; 91,00)	$p_{1-2} = 0,055$ $p_{1-3} = \mathbf{0,011}$ $p_{2-3} = 0,056$
ЧСС, уд./мин	101,00 (89,75; 116,00)	106,00 (92,00; 116,00)	112,00 (106,00; 142,00)	$p_{1-2} = 0,353$ $p_{1-3} = \mathbf{0,011}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,038}$
СДД, мм рт. ст.	94,67 (84,00; 108,00)	93,00 (79,93; 101,92)	114,00 (102,80; 120,75)	$p_{1-2} = 0,333$ $p_{1-3} = \mathbf{0,011}$ $p_{2-3} = \mathbf{0,005}$

Примечания: 1. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СДД – среднединамическое давление. 2. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

90 мм рт. ст. наблюдалось у 63 % испытуемых с генотипом СС и только у 6 и 3 % испытуемых с генотипами АС и АА соответственно. ЧСС у молодых людей с генотипом СС также была статистически значимо выше, а ПАД было ниже по сравнению с показателями лиц – носителей генотипов АА и АС. СДД у носителей изучаемых генотипов статистически значимо не различалось.

У молодых людей с генотипом СС показатель АДП = 2,84 свидетельствует о функциональном напряжении и снижении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы (см. рисунок). Индивидуальный анализ АДП показал, что

После пробы с дозированной физической нагрузкой у лиц с генотипом СС также наблюдались статистически значимо более высокие показатели САД, ДАД и ЧСС по сравнению с носителями генотипов АА и АС. Кроме того, у лиц с генотипом СС выявлены более высокие показатели ПАД и СДД. Проба с дозированной физической нагрузкой позволила установить факторы риска артериальной гипертензии в группе молодых людей с генотипом СС: высокая частота гипертонического типа гемодинамической реакции на нагрузку, высокое ПАД (более 60 мм рт. ст.) и нестабильность СДД. Так, ПАД более 60 мм рт. ст. после физической



Адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы у молодых людей с различными генотипами по полиморфизму A1166C гена *AGT2R1*, Me (Q1; Q3) (* – установлены статистически значимые различия у носителей генотипов: АА и СС – $p = 0,010$; АС и СС – $p = 0,024$; горизонтальная линия показывает значение АДП, соответствующее удовлетворительному уровню адаптации сердечно-сосудистой системы)

хороший и удовлетворительный уровень адаптации сердечно-сосудистой системы в группе с генотипом СС был только у 22,2 % молодых людей, у 77,8 % наблюдалось напряжение адаптивных механизмов. В то же время данный показатель у гомозигот АА и гетерозигот АС (1,92 и 1,99 соответственно) характеризует состояние адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы как хорошее.

нагрузки наблюдалось у 43 % молодых людей с генотипом АА, у 47,2 % – с генотипом АС и у 100 % – с генотипом СС. Изменение СДД более чем на 15 % после дозированной физической нагрузки отмечалось у 20,7 % лиц с генотипом АА, у 19,6 % – с генотипом АС и у 44,4 % – с генотипом СС.

При проведении пробы Мартине–Кушелевского у молодых людей было выявлено

два типа гемодинамической реакции на нагрузку: нормотонический и гипертонический. У гомозигот СС по полиморфизму А1166С гена *AGT2R1* гипертоническая реакция на нагрузку наблюдалась в 2,3 раза чаще, чем у гетерозигот, и в 2,6 раза чаще, чем у людей с генотипом АА. Была установлена ассоциация генотипа СС с гипертонической реакцией ($\chi^2 = 9,176$; $p = 0,003$; ОР = 2,61; 95% ДИ: 1,65–4,14).

Анализ уровня вазоактивных факторов не выявил различий уровней NO и ангиотензина II у лиц с разными генотипами по полиморфизму А1166С гена *AGT2R1* (табл. 2). В то же время концентрация ЭТ-1 была статистически значимо выше у молодых людей, гомозиготных по аллелю С, и индекс NO/ЭТ-1, характеризующий соотношение вазодилататора и вазоконстриктора, соответственно, был более чем в 2 раза меньше, чем у лиц с генотипами АА и АС. Снижение индекса NO/ЭТ-1 у носителей генотипа СС свидетельствует о сдвиге баланса продукции вазоактивных эн-

дотелиальных факторов в сторону вазоконстрикции.

Обсуждение. Анализ результатов исследования показал, что генотип СС по полиморфизму А1166С гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (*AGT2R1*) у молодых жителей Архангельской области связан с формированием ряда гемодинамических факторов сердечно-сосудистого риска: нестабильность СДД в ответ на физическую нагрузку, уровень АДП, свидетельствующий о функциональном напряжении сердечно-сосудистой системы. Выявлена ассоциация генотипа СС с гипертонической реакцией на дозированную физическую нагрузку, в основе которой лежит повышение периферического сопротивления. Наличие этих факторов сердечно-сосудистого риска у молодых людей, проживающих в дискомфортных условиях Европейского Севера, можно рассматривать как предиктор развития у них артериальной гипертензии.

Механизм формирования факторов сердечно-сосудистого риска у носителей генотипа СС, вероятно, является следствием разви-

Таблица 2

**ПРОДУКЦИЯ ВАЗОАКТИВНЫХ ФАКТОРОВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ
С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ А1666С
ГЕНА *AGT2R1*, Me (Q1; Q3)**

Показатель	Генотип			Значимость различий
	АА (1)	АС (2)	СС (3)	
NO, ммоль/л	18,75 (16,23; 22,62)	15,75 (10,83; 24,95)	14,26 (13,46; 14,26)	$p_{1-2} = 0,265$ $p_{1-3} = 0,211$ $p_{2-3} = 0,202$
ЭТ-1, фмоль/мл	0,42 (0,26; 0,76)	0,45 (0,27; 1,07)	0,87 (0,24; 0,97)	$p_{1-2} = 0,663$ $p_{1-3} = \mathbf{0,012}$ $p_{2-3} = 0,076$
АТ II, пг/мл	68,65 (58,78; 75,13)	68,10 (61,65; 78,40)	69,95 (51,30; 77,80)	$p_{1-2} = 0,650$ $p_{1-3} = 0,941$ $p_{2-3} = 0,948$
NO/ЭТ-1	49,13 (22,53; 68,81)	53,85 (15,65; 82,21)	15,46 (10,36; 16,15)	$p_{1-2} = 0,820$ $p_{1-3} = \mathbf{0,045}$ $p_{2-3} = 0,094$

Примечания: 1. NO – оксид азота; ЭТ-1 – эндотелин-1; АТ II – ангиотензин II; NO/ЭТ-1 – индекс соотношения уровня NO к уровню ЭТ-1. 2. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

тия у них дисбаланса вазоактивных факторов в сторону увеличения продукции констрикторов. Известно, что аллели 1166C изменяют сайт-мишень в 3'-нетранслируемой зоне гена для miRNA-155, которая снижает экспрессию гена *AGT2R1* [2]. Это приводит к ухудшению способности связывания miRNA-155 и повышению уровня экспрессии *AGT2R1*. В результате увеличивается концентрация рецепторов 1-го типа на эндотелии сосудов. Ангиотензин II, взаимодействуя с рецепторами 1-го типа, стимулирует синтез ЭТ-1 в эндотелиальных клетках [17], увеличивая его концентрацию в крови, и приводит к снижению индекса вазодилататор/вазоконстриктор. По литературным данным, снижение индекса NO/ЭТ-1 не только способствует формированию артериальной

гипертензии у молодых людей, но и указывает на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [18]. Таким образом, генотип CC у молодых уроженцев Архангельской области может выступать предиктором развития у них артериальной гипертензии.

Более низкая частота встречаемости аллеля C в исследуемой группе по сравнению с другими европейскими популяциями, вероятно, связана с тем, что давление дискомфортных экологических факторов Севера привело к вытеснению мутантных аллелей C полиморфизма A1166C в гене рецептора 1-го типа ангиотензина II, т. е. снижение частоты мутантных аллелей является фактором адаптации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Szolnoki Z., Havasi V., Talián G., Bene J., Komlósi K., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L., Bodor A., Melegh B. Angiotensin II Type-1 Receptor A1166C Polymorphisms in Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke in Hypertensive Smokers // *J. Mol. Neurosci.* 2006. № 28(3). P. 285–290.
2. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M., Grant G.R., Deutsch S., Elton T.S., Hatzigeorgiou A.G., Antonarakis S.E. Human MicroRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the *AGTR1* 3' Untranslated Region: A Mechanism for Functional Single-Nucleotide Polymorphisms Related to Phenotypes // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. Vol. 81, № 2. P. 405–413.
3. Parchwani D.N., Patel D.D., Rawtani J., Yadav D. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension // *Indian J. Clin. Biochem.* 2018. Vol. 33, № 1. P. 53–60.
4. Simonyte S., Kuciene R., Medzioniene J., Dulskiene V., Lesauskaite V. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and High Blood Pressure in Lithuanian Children and Adolescents // *BMC Med. Genet.* 2017. Vol. 18, № 1. Art. № 100.
5. Han W., Sun N., Chen L., Jiang S., Chen Y., Li M., Tian H., Zhang K., Han X. Relationship of Renin-Angiotensin System Polymorphisms with Ambulatory and Central Blood Pressure in Patients with Hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2017. Vol. 19, № 11. P. 1081–1087.
6. Зотова Т.Ю., Кубанова А.П., Азова М.М., Аюца А.А., Гизани О.О., Фролов В.А. Анализ полиморфизма генов ангиотензиновой системы (ACE, AGTR1 и AGT) и гена ITGB3 у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2016. Т. 161, № 3. P. 308–312.
7. Tong J., Wang Y., Yuan J., Yang J., Wang Z., Zheng Y., Chai F., Li X. Effect of Interaction Between Noise and A1166C Site of AT1R Gene Polymorphism on Essential Hypertension in an Iron and Steel Enterprise Workers // *J. Occup. Environ. Med.* 2017. Vol. 59, № 4. P. 412–416.
8. Yang Y., Tian T., Lu J., He H., Xing K., Tian G. A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Contributes to Hypertension Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis // *Acta Cardiol.* 2017. Vol. 72, № 2. P. 205–215.

9. Liu D.X., Zhang Y.Q., Hu B., Zhang J., Zhao Q. Association of AT1R Polymorphism with Hypertension Risk: An Update Meta-Analysis Based on 28,952 Subjects // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015. Vol. 16, № 4. P. 898–909.

10. Солонин Ю.Г. Исследования по широтной физиологии (обзор) // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2019. Т. 7, № 2. С. 228–239. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228

11. Спортивная медицина: нац. рук. / под ред. С.П. Миронова, Б.А. Поляева, Г.А. Макаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1184 с.

12. Дембо А.Г., Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. Л.: Медицина, 1989. 464 с.

13. Ланда Б.Х. Методика комплексной оценки физического развития и физической подготовленности. 2-е изд. М.: Сов. спорт, 2005. 180 с.

14. Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., et al. 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) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, № 7. P. 1281–1357.

15. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 235 с.

16. The Allele Frequency Database. URL: <http://alfred.med.yale.edu> (дата обращения: 12.07.2019).

17. Mendaza A., Lazartigues E. The Compensatory Renin-Angiotensin System in the Central Regulation of Arterial Pressure: New Avenues and New Challenges // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 9, № 4. P. 201–208.

18. Лямина С.В., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Додина К.А. Эндотелиальные биомаркеры – потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста // *Артер. гипертензия.* 2010. Т. 16, № 3. С. 261–265.

References

1. Szolnoki Z., Havasi V., Talián G., Bene J., Komlósi K., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L., Bodor A., Melegh B. Angiotensin II Type-1 Receptor A1166C Polymorphisms in Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke in Hypertensive Smokers. *J. Mol. Neurosci.*, 2006, no. 28, pp. 285–290.

2. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M., Grant G.R., Deutsch S., Elton T.S., Hatzigeorgiou A.G., Antonarakis S.E. Human MicroRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1 3' Untranslated Region: A Mechanism for Functional Single-Nucleotide Polymorphisms Related to Phenotypes. *Am. J. Hum. Genet.*, 2007, vol. 81, no. 2, pp. 405–413.

3. Parchwani D.N., Patel D.D., Rawtani J., Yadav D. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *Indian J. Clin. Biochem.*, 2018, vol. 33, no. 1, pp. 53–60.

4. Simonyte S., Kuciene R., Medzioniene J., Dulskiene V., Lesauskaite V. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and High Blood Pressure in Lithuanian Children and Adolescents. *BMC Med. Genet.*, 2017, vol. 18, no. 1. Art. no. 100.

5. Han W., Sun N., Chen L., Jiang S., Chen Y., Li M., Tian H., Zhang K., Han X. Relationship of Renin-Angiotensin System Polymorphisms with Ambulatory and Central Blood Pressure in Patients with Hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2017, vol. 19, no. 11, pp. 1081–1087.

6. Zotova T.Y., Kubanova A.P., Azova M.M., Aissa A.A., Gigani O.O., Frolov V.A. Analysis of Polymorphism of Angiotensin System Genes (ACE, AGTR1, and AGT) and Gene ITGB3 in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Metabolic Syndrome. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, vol. 161, no. 3, pp. 334–338.

7. Tong J., Wang Y., Yuan J., Yang J., Wang Z., Zheng Y., Chai F., Li X. Effect of Interaction Between Noise and A1166C Site of AT1R Gene Polymorphism on Essential Hypertension in an Iron and Steel Enterprise Workers. *J. Occup. Environ. Med.*, 2017, vol. 59, no. 4, pp. 412–416.

8. Yang Y., Tian T., Lu J., He H., Xing K., Tian G. A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Contributes to Hypertension Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis. *Acta Cardiol.*, 2017, vol. 72, no. 2, pp. 205–215.

9. Liu D.X., Zhang Y.Q., Hu B., Zhang J., Zhao Q. Association of AT1R Polymorphism with Hypertension Risk: An Update Meta-Analysis Based on 28,952 Subjects. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2015, vol. 16, no. 4, pp. 898–909.
10. Solonin Yu.G. Studies on Latitude Physiology (Review). *J. Med. Biol. Res.*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 227–239. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.228
11. Mironov S.P., Polyayev B.A., Makarova G.A. (eds.) *Sportivnaya meditsina* [Sports Medicine]. Moscow, 2013. 1184 p.
12. Dembo A.G., Zemtsovskiy E.V. *Sportivnaya kardiologiya* [Sports Cardiology]. Leningrad, 1989. 464 p.
13. Landa B.Kh. *Metodika kompleksnoy otsenki fizicheskogo razvitiya i fizicheskoy podgotovlennosti* [Methodology for a Comprehensive Assessment of Physical Development and Physical Fitness]. Moscow, 2005. 180 p.
14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., et al. 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). *J. Hypertens.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1281–1357.
15. Baevskiy R.M., Berseneva A.P. *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Assessing the Body's Adaptation Potential and the Risk of Disease]. Moscow, 1997. 235 p.
16. *The Allele Frequency Database*. Available at: <http://alfred.med.yale.edu> (accessed: 12 July 2019).
17. Mendoza A., Lazartigues E. The Compensatory Renin-Angiotensin System in the Central Regulation of Arterial Pressure: New Avenues and New Challenges. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*, 2015, vol. 9, no. 4, pp. 201–208.
18. Lyamina S.V., Lyamina N.P., Senchikhin V.N., Dodina K.A. Endotelial'nye biomarkery – potentsial'nye indikator klinicheskogo techeniya arterial'noy gipertonii u patsientov molodogo vozrasta [Endothelial Biomarkers as the Potential Indices of Course of Hypertension in Young Patients]. *Arterial'naya gipertenziya*, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 261–265.

DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371

*Natal'ya A. Bebyakova** ORCID: [0000-0002-9346-1898](https://orcid.org/0000-0002-9346-1898)

*Sergey N. Levitskiy** ORCID: [0000-0003-2588-620X](https://orcid.org/0000-0003-2588-620X)

*Ol'ga A. Pervukhina** ORCID: [0000-0002-7585-0793](https://orcid.org/0000-0002-7585-0793)

*Irina A. Shabalina** ORCID: [0000-0001-9425-3882](https://orcid.org/0000-0001-9425-3882)

*Northern State Medical University
(Arkhangelsk, Russian Federation)

**THE ROLE OF THE A1166C POLYMORPHISM
OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR TYPE 1 (*AGT2R1*) GENE
IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS
IN YOUNG MEN AND WOMEN LIVING IN THE EUROPEAN NORTH OF RUSSIA**

Angiotensin II receptor type 1 realizes the peptide's vasoconstrictive effect; as a result, the *AGT2R1* gene encoding the synthesis of this receptor is considered to be a candidate gene involved in the formation of cardiovascular pathology, including hypertension. The A1166C polymorphism in the 3' untranslated region is the most extensively studied polymorphism, whose presence in the genome is associated with increased gene expression and the development of hypertension. Published data show that the studies on the A1166C polymorphism mainly involved subjects diagnosed with cardiovascular pathologies, which makes it impossible to assess the role of early manifestations of risk factors in people with this polymorphism in order to prognosticate and prevent the pathology under study. This paper investigates the effect of the A1166C polymorphism

in young healthy people born in the Arkhangelsk Region on the formation of cardiovascular risk factors and the levels of vasoactive endothelial factors. It was revealed that the presence of two CC polymorphic alleles in the genome was accompanied by instability of the average dynamic pressure in response to physical activity and a decrease in adaptation potential of the cardiovascular system, indicating that the cardiovascular system is under functional stress. Moreover, we found an association between the CC genotype and the hypertensive response to graduated exercise based on increasing peripheral resistance. CC genotype carriers demonstrated imbalance in vasoactive endothelial factors characterized by an increase in endothelin-1 vasoconstrictor levels and a decrease in the vasodilator/vasoconstrictor index. The data obtained allow us to consider the 1166CC genotype of the *AGT2R1* gene to be a predictor of cardiovascular disease in young people born in the Arkhangelsk Region.

Keywords: *A1166C polymorphism of the AGT2R1 gene, angiotensin II receptor type 1 gene, cardiovascular risk factors, endothelial vasoactive factors.*

Поступила 01.07.2019

Принята 29.09.2019

Received 1 July 2019

Accepted 29 September 2019

Corresponding author: Irina Shabalina, address: prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; e-mail: ira_sha@mail.ru

For citation: Bebyakova N.A., Levitskiy S.N., Pervukhina O.A., Shabalina I.A. The Role of the A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Receptor Type 1 (*AGT2R1*) Gene in the Formation of Cardiovascular Risk Factors in Young Men and Women Living in the European North of Russia. *Journal of Medical and Biological Research*, 2019, vol. 7, no. 4, pp. 371–380. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371