

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

*С.Н. Левицкий**, *О.А. Первухина**, *Н.А. Бебякова**

*Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск)

В статье обобщены данные отечественной и зарубежной литературы о роли наследственных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Рассмотрено влияние генов-кандидатов, детерминирующих синтез ангиотензиногена (AGT) и рецептора 1-го типа к ангиотензину-II (AGT2R1). Наиболее широко исследуются варианты, связанные с однонуклеотидными заменами T704C (M235T, M268T) и C521T (T174M, T207M) в гене AGT, а также полиморфизмы T573C и A1166C гена AGT2R1. Клинической практикой доказано, что данные полиморфизмы наиболее значимы. Проанализированы результаты многолетних исследований, выполненных в России и за рубежом, по выявлению ассоциаций между полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы (RAS) и изменением функции сердечно-сосудистой системы, в частности развитием артериальной гипертензии (АГ), риском сосудистых осложнений, кардиомиопатией, инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, гипертрофией левого желудочка сердца и др. Результаты обобщенных исследований зарубежных и отечественных авторов к настоящему времени не позволяют ответить на вопрос, являются ли изученные полиморфизмы генов AGT и AGT2R1 функционально значимыми. Установлено, что аномальные аллели изученных полиморфизмов встречаются с разной частотой в различных популяциях и не всегда ассоциируются с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Противоречивость результатов проведенных исследований объясняется сложностью RAS и множественностью физиологических эффектов, которые она оказывает на сердечно-сосудистую и другие системы организма. Дальнейшие генетические ассоциативные исследования будут способствовать выявлению генетических маркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: генетические маркеры заболеваний сердечно-сосудистой системы, полиморфизм генов AGT и AGT2R1, ренин-ангиотензиновая система.

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере определяется наследственными факторами [1, 2]. В основе индивидуальных генетических различий в формировании сердечно-сосудистой патоло-

гии лежит полиморфизм генов-кандидатов в виде замен нуклеотидов, выпадений или вставок фрагментов ДНК. Данные изменения способны повлиять на степень экспрессии конкретного гена или свойства продукта

Ответственный за переписку: Левицкий Сергей Николаевич, адрес: 163000, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51; e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

Для цитирования: Левицкий С.Н., Первухина О.А., Бебякова Н.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2016. № 4. С. 30–39. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30

экспрессии, например на структуру белка, активность фермента.

В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. и АГ, особую роль играют гены-кандидаты, детерминирующие синтез АГТ, ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), АГТ2R1, синтазы оксида азота (NOS3) и др. [3–5]. Продукты данных генов участвуют в регуляции артериального давления, поддержании водно-солевого баланса, активации работы симпатической нервной системы и функциональных возможностей организма [6–9].

Общепризнано, что исследования по установлению генов-кандидатов для выявления генетических маркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы позволят с большей точностью оценить риск возникновения различных патологий сердца и сосудов [10–14].

Ген АГТ. Данный ген кодирует синтез ангиотензиногена, который является сывороточным белком α -глобулиновой фракции, с молекулярной массой около 65 кДа. АГТ синтезируется в основном печени, адипоцитами жировой ткани, синтез его находится под контролем эстрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов. Протеолитический фермент ренин способствует превращению АГТ в неактивный ангиотензин-I. Под действием АСЕ и ряда альтернативных путей с участием химаза, катепсина G, тонины и других сериновых протеаз, ангиотензин-I преобразуется в биологически активное вещество ангиотензин-II, который реализует свой эффект через ангиотензиновые рецепторы [15–17]. Ген АГТ находится в локусе 1q42-q43, содержит 5 экзонов [18].

К настоящему времени установлено, что ангиотензины являются биопептидами с широким физиологическим спектром действия. Они обладают вазопрессорными эффектами, регулируют уровень артериального давления и почечную фильтрацию, водно-солевого обмен, участвуют в регуляции стрессорных реакций. Ангиотензины способны воздействовать на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, вызывая вазоконстрикторные реакции; на эндотелий сосудов, изменяя продукцию NO и эндотелинов; на миокард, усиливая его сокращения и др. [19]. В гене АГТ обнаружено более 40 точечных мутаций, преимущественно в промоторных областях [20, 21].

Для изучения механизма взаимосвязи между полиморфизмами гена АГТ и уровнем ангиотензина в плазме крови ученые секвенировали область гена АГТ протяженностью 14,4 килобаз и идентифицировали 44 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [22]. Наиболее широко исследованы варианты, связанные с заменой тимина (Т) на цитозин (С) в положении 704 (Т704С), приводящей к замене метионина на треонин (M268Т, M235Т, rs5051) и С на Т в положении 521 (С521Т) и последующей замене треонина на метионин (Т207М, Т174М, rs4762) [23–25]. Был выявлен полиморфизм промоторной области гена – замена гуанина на аденин в положении -6 (-6G/A). Данный полиморфизм сцеплен с полиморфизмом M235Т, что объясняет возможное значение последнего в изменении уровня экспрессии АГТ и его концентрации в плазме крови [26].

При исследовании полиморфизма M235Т (Т704С) установлено, что наличие полиморфных аллелей приводит к существенному повышению уровня ангиотензина-I в плазме, что сопровождается увеличением уровня ангиотензина-II, поэтому данный полиморфизм считается ассоциированным с АГ [27]. При полиморфизме M268Т у лиц с генотипом ТТ риск возникновения АГ не выявлен, у лиц с генотипом ТС – повышен, у лиц с генотипом СС – высокий [28].

В ряде исследований установлено, что наличие аллелей риска в полиморфизме Т207М (С521Т) и M235Т приводит к повышению экспрессии АГТ. Изучаемые полиморфизмы наиболее часто встречаются у лиц с АГ, а также могут быть ассоциированы с повышенным систолическим и диастолическим давлением и рядом других сердечно-сосудистых патологий [10, 12, 29–34]. Вместе с тем метаанализ результатов наблюдательных исследований в эпидемиологии, включающий огромное количество научных публикаций, размещенных в PubMed, Embase, OVID, библиотеках Cochrane, CNKI, базе данных Wan Fand, с использованием чек-листа Newcastle-Ottawa Scale, не выявил взаимосвязь полиморфизма M235Т с гипертрофической кардиомиопатией в европейских популяциях, в то время как в азиатских популяциях выявлена

связь со спорадической формой гипертрофической кардиомиопатии [25, 36].

В некоторых работах анализировали полиморфизм M235T гена AGT вместе с полиморфизмом I/D гена ACE. Установлено, что риск развития инфаркта миокарда может быть повышен в 4 раза у гомозигот по аллелю D, в 2 раза – у гомозигот по аллелю 235T и в 11 раз – у носителей генотипов DD, TT [37, 38].

Рядом исследователей был предпринят анализ влияния полиморфизма гена AGT на поражение органов-мишеней при АГ, развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В исследовании J. Karjalainen et al. установлено, что полиморфизм M235T ассоциирован с ГЛЖ [39]. По другим данным, M235T, T174M не оказывают влияния на массу миокарда левого желудочка, выраженность ГЛЖ и поражение сосудов [40].

Ген AGT2R1. Данный ген локализован в 3-й хромосоме (3q21-3q25). Рецептор расположен в эндотелии сосудов, и, действуя на него, ангиотензин-II вызывает реакции сосудов и сердца [41]. Изменения структуры гена AGT2R1 могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации сосудистой стенки, поэтому данный ген можно считать одним из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [42–44].

Наиболее часто изучают связь с полигенными наследственными заболеваниями трех вариантов полиморфизма этого гена: динуклеотидный микросателлит в 3'-нетранслируемой области гена и точечные замены T на C в положении 573 (T573C) и A на C в положении 1166 (A1166C, rs5186) [45].

К настоящему времени из более чем 10 полиморфизмов гена наиболее изученным является A1166C. Впервые он был описан в исследовании A. Bonnardeaux et al. [46]. Выявлено, что замена A на C в локусе 1166 оказывает влияние на функциональную активность рецептора, вы-

зывая повышение артериального давления, риск развития АГ [33, 47–50]. Кроме того, установлена взаимосвязь полиморфизма A1166C с усиленной вазоконстрикторной реакцией [51]. Лица с генотипом AA не имели аллелей риска, у лиц с генотипом AC наблюдался повышенный риск сосудистых осложнений, в частности острого инфаркта миокарда, с генотипом CC – высокий риск сосудистых осложнений, повышенный риск венозных тромбов [9, 52]. Однако исследование О.Ю. Бушуевой и соавторов, опубликованное в 2014 году, не показало ассоциации полиморфизма A1166C с риском развития мозговых инсультов [53], аналогичные результаты были получены в работах L.A. Hindorff et al. и H. Zhang et al. [54, 55]. Таким образом, единого мнения относительно функциональных эффектов генетического полиморфизма A1166C нет. Причина этого – локализация его в некодирующей части гена.

Исследованиями ряда ученых установлено, что стимуляция AGT2R1 приводит к экспрессии и пролиферации гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов [56, 57]. Из этого следует, что AGT2R1 может быть вовлечен в патологию сердечно-сосудистой системы, патологию почек, гипертрофию миокарда левого желудочка и интим-медии, ишемический инсульт [12, 58].

Заключение. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения роли полиморфизма генов RAS в формировании сердечно-сосудистой патологии. Противоречивость результатов проведенных исследований объясняется сложностью RAS и множественностью физиологических эффектов, которые она оказывает на сердечно-сосудистую и другие системы организма. Взаимосключающие данные о роли полиморфизма генов RAS в развитии патологии сердечно-сосудистой системы у людей разных популяций свидетельствуют о необходимости учета экологических факторов в дальнейших исследованиях.

Список литературы

1. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией // Современ. проблемы науки и образования. 2015. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 22.09.2016).

2. Баурова Т.А., Долгих В.В., Бимбаев А.Б.-Ж., Тузутова И.А., Хойкова О.Ч. Взаимосвязь VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы окиси азота и эссенциальной артериальной гипертензии в популяциях Восточной Сибири // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра Сиб. отд-ния РАМН. 2007. № 3. С. 64–65.
3. Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Фундам. исследования. 2013. № 12. С. 176–179.
4. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. 2015. № 4. С. 107–115.
5. Markovic D., Tang X., Guruju M., Levenstien M.A., Hoh J., Kumar A., Ott J. Association of Angiotensinogen Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in African-Americans and Caucasians // Hum. Hered. 2005. Vol. 60, № 2. P. 89–96.
6. Кузнецова Т.Ю. Генетические механизмы артериальной гипертензии: состояние проблемы // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2006. Т. 5, № 4. С. 75–89.
7. Fyhrquist F., Metsärinne K., Tikkanen I. Role of Angiotensin II in Blood Pressure Regulation and in the Pathophysiology of Cardiovascular Disorders // J. Hum. Hypertens. 1995. Vol. 9, suppl. 5. P. 19–24.
8. Zhu M., Zhang J., Nie S., Yan W. Associations of ACE I/D, AGT M235T Gene Polymorphisms with Pregnancy Induced Hypertension in Chinese Population: A Meta-Analysis // J. Assist. Reprod. Genet. 2012. Vol. 29, № 9. P. 921–932.
9. van de Wal R.M.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Voors A.A. Addition of an Angiotensin Receptor Blocker to Full-Dose ACE-Inhibition: Controversial or Common Sense? // Europ. Heart J. 2005. Vol. 26, № 22. P. 2361–2367. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/26/22/2361.full.pdf> (дата обращения: 12.05.2015).
10. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский врач. 2014. № 3–4(24). С. 21–24.
11. Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм основных белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и тромбоцитарных рецепторов у больных хронической цереброваскулярной патологией // Сиб. мед. журн. 2014. № 1. С. 72–75.
12. Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье // Фундам. исследования. 2015. № 1. С. 140–144.
13. Gribouval O., Gonzales M., Neuhaus T., Aziza J., Bieth E., Laurent N., Bouton J.M., Feuillet F., Makni S., Ben Amar H., Laube G., Delezoide A.L., Bouvier R., Dijoud F., Ollagnon-Roman E., Roume J., Joubert M., Antignac C., Gubler M.C. Mutations in Genes in the Renin-Angiotensin System Are Associated with Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis // Nat. Genet. 2005. Vol. 37, № 9. P. 964–968.
14. Gribouval O., Moriniere V., Pawtowski A. et al. Spectrum of Mutations in the Renin-Angiotensin System Genes in Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis // Hum. Mutat. 2012. Vol. 33, № 2. P. 316–326.
15. Елисеева Ю.Е. Структурно-функциональные особенности ангиотензинпревращающего фермента // Биоорган. химия. 1998. Т. 24, № 4. С. 262–270.
16. Azizi M., Hallouin M.-C., Jeunemaitre X., Guyene T.T., Ménard J. Influence of the M235T Polymorphism of Human Angiotensinogen (AGT) on Plasma AGT and Renin Concentrations After Ethinylestradiol Administration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85, № 11. P. 4331–4337.
17. Zhou A., Carrell R.W., Murphy M.P., Wei Z., Yan Y., Stanley P.L.D., Stein P.E., Broughton Pipkin F., Read R.J. A Redox Switch in Angiotensinogen Modulates Angiotensin Release // Nature. 2010. Vol. 468, № 7320. P. 108–111.
18. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G., Pop D., Zdrenghea D. Essential Arterial Hypertension and Polymorphism of Angiotensinogen M235T Gene // J. Cell. Mol. Med. 2002. Vol. 6, № 2. P. 245–250.
19. Муженя Д.В. Патолофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК) // Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4: Естеств.-матем. и техн. науки. 2011. № 3. С. 69–81.
20. Liljedahl U., Karlsson J., Melhus H., Kurland L., Lindersson M., Kahan T., Nyström F., Lind L., Syvänen A.C. A Microarray Minisequencing System for Pharmacogenetics Profiling of Antihypertensive Drug Response // Pharmacogenetics. 2003. Vol. 13, № 1. P. 7–17.
21. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Melhus H., Syvänen A.C., Lind L. Angiotensinogen Gene Polymorphism: 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. Vol. 17, № 1. P. 8–13.

22. Nakajima T., Jorde L.B., Ishigami T., Umemura S., Emi M., Lalouel J.M., Inoue I. Nucleotide Diversity and Haplotype Structure of the Human Angiotensinogen Gene in Two Populations // *Am. J. Hum. Genet.* 2002. Vol. 70, № 1. P. 108–123.
23. Gaillard-Sanchez I., Mattei M.G., Clauser E., Corvol P. Assignment by in situ Hybridization of the Angiotensinogen Gene to Chromosome Band 1q4, the Same Region as the Human Renin Gene // *Hum. Genet.* 1990. Vol. 84, № 4. P. 341–343.
24. Jeng J.R. Left Ventricular Mass, Carotid Wall Thickness and Angiotensinogen Gene Polymorphism in Patients with Hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1999. Vol. 12, № 5. P. 443–450.
25. Sgourou A., Fotopoulos V., Kontos V., Patrinos G.P., Papachatzopoulou A. Association of Genome Variation in the Renin-Angiotensin System with Physical Performance // *Human genomics.* 2012. Vol. 6, № 24. URL: <http://paperity.org/p/56308863/association-of-genome-variations-in-the-renin-angiotensin-system-with-physical> (дата обращения: 24.08.2016).
26. Jeunemaitre X. Genetic Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System // *Therapie.* 1998. Vol. 53, № 3. P. 271–277.
27. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Grønholdt M.L., Steffensen R., Jensen G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 41, № 6. P. 1202–1211.
28. Luft F.C. Molecular Genetics of Human Hypertension // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000. Vol. 9, № 3. P. 259–266.
29. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью // *Международ. мед. журн.* 2014. № 1. С. 21–29. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/68434/05-Martynovich.pdf?sequence=1> (дата обращения: 20.05.1016).
30. Liu J., Zhang Y., Yu S. The Relationship Between Polymorphism of Angiotensinogen Gene and Essential Hypertension // *Chin. J. Epidemiol.* 2000. № 21. P. 407–409.
31. Buraczyńska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D., Nowicka T., Sodolski T., Widomska-Czekajska T., Ksiazek A. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms: Assessment of the Risk of Coronary Heart Disease // *Kardiol. Pol.* 2003. Vol. 58, № 1. P. 1–9.
32. Sheu W.H.-H., Lee W.-J., Jeng C.-Y., Young M.S., Ding Y.-A., Chen Y.-T. Angiotensinogen Gene Polymorphism Is Associated with Insulin Resistance in Nondiabetic Men with or Without Coronary Heart Disease // *Am. Heart J.* 1998. Vol. 136, № 1. P. 125–131.
33. Муженя Д.В., Ашканова Т.М., Калакуток К.Б., Бжецов К.З., Тугуз А.Р., Иваненко Т.А., Глиш Э.Х., Алдонова Л.Д. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея // *Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4: Естеств.-матем. и техн. науки.* 2010. № 3. С. 85–94.
34. Нгуен Тху Чанг, Шкурат Т.П. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции // *Биомед. журн. Medline.ru.* 2010. Т. 11 (Эпидемиология). URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art7.html> (дата обращения: 22.09.2016).
35. Uematsu M., Sakamoto O., Nishio T., Ohura T., Matsuda T., Inagaki T., Abe T., Okamura K., Kondo Y., Tsuchiya S. A Case Surviving for over a Year of Renal Tubular Dysgenesis with Compound Heterozygous Angiotensinogen Gene Mutations // *Am. J. Med. Genet.* 2006. Vol. 140A, № 21. P. 2355–2360.
36. Yao J.-L., Sun S.-J., Zhou Y.-F., Xu L.-B., Yang X.-J., Qian X.-D. Association Between Angiotensinogen M235T Polymorphism and Hypertrophic Cardiomyopathy // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8, № 6. P. 8767–8775.
37. Kamitani A., Rakugi H., Higaki J., Ohishi M., Shi S.J., Takami S., Nakata Y., Higashino Y., Fujii K., Mikami H., Miki T., Ogiwara T. Enhanced Predictability of Myocardial Infarction in Japanese by Combined Genotype Analysis // *Hypertension.* 1995. Vol. 25, № 5. P. 950–953.
38. Vasků A., Soucek M., Znojil V., Riháček I., Tschöplová S., Strelcová L., Cidl K., Blazková M., Hájek D., Hollá L., Vácha J. Angiotensin I-Converting Enzyme and Angiotensinogen Gene Interaction and Prediction of Essential Hypertension // *Kidney Int.* 1998. Vol. 53, № 6. P. 1479–1482.
39. Karjalainen J., Kujala U.M., Stolt A., Mäntysaari M., Viitasalo M., Kainulainen K., Kontula K. Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999. Vol. 34, № 2. P. 494–499.
40. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F., Nicoletta C., Berruti V., Leoncini G., Giacomelli F., Bezante G.P., Sacchi G., Ravazzolo R., Deferrari G. Genetic Polymorphism of the Renin-Angiotensin System and Organ Damage in Essential Hypertension // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57, № 2. P. 561–569.
41. Curnov K.M., Pascoe L., White P.C. Genetic Analysis of the Human Type-1 Angiotensin II Receptor // *Mol. Endocrinol.* 1992. Vol. 6, № 7. P. 1113–1118.

42. Jeunemaitre X.F., Soubrier F., Kotelevtsev Yu.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charru A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.-M., Corvol P. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen // *Cell*. 1992. Vol. 71, № 1. P. 169–180.
43. Rubattu S., Di Angelantonio E., Stanzione R., Zanda B., Evangelista A., Pirisi A., De Paolis P., Cota L., Brunetti E., Volpe M. Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Risk of Ischemic Stroke: A Role of the A1166C/AT1 Gene Variant // *J. Hypertens.* 2004. Vol. 22, № 11. P. 2129–2134.
44. 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. Vol. 28, № 3. P. 285–290.
45. Кайдашев И.П., Савченко Л.Г., Расин М.С., Ножникова О.А., Якимшица Л.И. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина первого типа в связи с развитием эссенциальной артериальной гипертензии // XV съезд терапевтов Украины. Киев, 2004. С. 171–175.
46. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Féry I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II Receptor Gene Polymorphism in Human Essential Hypertension // *Hypertension*. 1994. Vol. 24, № 1. P. 63–69.
47. Dichgans M., Markus H.S. Genetic Association Studies in Stroke Methodological Issues and Proposed Standard Criteria // *Stroke*. 2005. Vol. 36, № 9. P. 2027–2031.
48. Тугуз А.Р., Муженя Д.В., Ашканова Т.М., Анохина Е.Н. Полиморфизмы ангиотензиногена и рецептора I типа ангиотензиногена в подростковых группах // *Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4: Естеств.-матем. и техн. науки*. 2012. № 1. С. 162–172.
49. Valeur N., Clemmensen P., Saunamäki K., Grande P. The Prognostic Value of Pre-Discharge Exercise Testing After Myocardial Infarction Treated with Either Primary PCI or Fibrinolysis: A DAMAMI-2 Sub-Study // *Eur. Heart J.* 2005. № 26. P. 119–127.
50. Weir M.R. Opportunities for Cardiovascular Risk Reduction with Angiotensin II Receptor Blockers // *Current Hypertension Reports*. 2002. Vol. 4, № 5. P. 333–335.
51. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A., Buikema H., Oosterga M., Crijns H.J., van Gilst W.H. Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Is Associated with an Increased Response to Angiotensin II in Human Arteries // *Hypertension*. 2000. Vol. 35, № 3. P. 717–721.
52. Мишукина Л.О., Затеищиков Д.А., Кудряшова О.Ю., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Цимбалова Т.Е., Баринов В.Г., Носенко Е.М., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. URL: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1166282> (дата обращения: 20.06.2016).
53. Бушуева О.Ю., Стецкая Т.А., Вялых Е.К., Иванов В.П., Полоников А.В. Исследование ассоциации полиморфизма A1166C гена AGTR1 с риском развития мозгового инсульта в популяции русских жителей Центральной России // *Журн. клин. и эксперим. мед. исследований*. 2014. Т. 2, № 2. С. 176–184.
54. Hindorff L.A., Heckbert S.R., Tracy R., Tang Z., Psaty B.M., Edwards K.L., Siscovick D.S., Kronmal R.A., Nazari-Stewart V. Angiotensin II Type 1 Receptor Polymorphisms in the Cardiovascular Health Study: Relation to Blood Pressure, Ethnicity, and Cardiovascular Events // *Am. J. Hypertens.* 2002. Vol. 15, № 12. P. 1050–1056.
55. Zhang H., Sun M., Sun T., Zhang C., Meng X., Zhang Y., Yang J. Association Between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis // *Cerebrovasc. Dis.* 2011. Vol. 32, № 5. P. 341–438.
56. Paquet J.L., Baudouin-Legros M., Brunelle G., Meyer P. Angiotensin II-Induced Proliferation of Aortic Myocytes in Spontaneously Hypertensive Rats // *J. Hypertens.* 1990. Vol. 8, № 6. P. 565–572.
57. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M., Bottari S.P., Metzger R., Unger T. The Angiotensin AT2-Receptor Mediates Inhibition of Cell Proliferation in Coronary Endothelial Cells // *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95, № 2. P. 651–657.
58. Lucius R., Gallinat S., Busche S., Rosenstiel P., Unger T. Beyond Blood Pressure: New Roles for Angiotensin II // *Cell. Mol. Life Sci.* 1999. Vol. 56, № 11–12. P. 1008–1010.

References

1. Kuba A.A., Nikonova Yu.M., Feliksova O.M., Khromova A.V., Bebyakova N.A. Assotsiatsiya geneticheskogo polimorfizma gena endotelial'noy sintazy oksida azota s serdechno-sosudistoy patologiyey [Association Between the Polymorphism of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Cardiovascular Diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2015, no. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (accessed 22 September 2016).

2. Bairova T.A., Dolgikh V.V., Bimbaev A.B.-Zh., Tugutova I.A., Khoikova O.Ch. Vzaimosvyaz' VNTR polimorfizma gena endotelial'noy sintazy oksida azota i essentsial'noy arterial'noy gipertenzii v populyatsiyakh Vostochnoy Sibiri [Interchange of VNTR Polymorphism of Gene of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Essential Arterial Hypertension in Eastern Siberia Population]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2007, no. 3, pp. 64–65.

3. Bebyakova N.A., Khromova A.V., Feliksova O.M. Vzaimosvyaz' perifericheskoy vazokonstriksii s polimorfizmom T-786C gena endotelial'noy sintazy oksida azota [T-786C Polymorphism in Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Is Associated with Peripheral Vasoconstriction]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 12, pp. 176–179.

4. Khromova A.V., Feliksova O.M., Kuba A.A., Bebyakova N.A. Analiz vliyaniya strukturnoy perestroyki promotora gena NOS3 na produktsiyu vazoaktivnykh endotelial'nykh faktorov [The Effect of Structural Adjustment in NOS3 Gene Promoter on the Production of Endothelium-Derived Vasoactive Factors]. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2015, no. 4, pp. 107–115.

5. Markovic D., Tang X., Guraju M., Levenstien M.A., Hoh J., Kumar A., Ott J. Association of Angiotensinogen Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in African-Americans and Caucasians. *Hum. Hered.*, 2005, vol. 60, no. 2, pp. 89–96.

6. Kuznetsova T.Yu. Geneticheskie mekhanizmy arterial'noy gipertenzii: sostoyanie problemy [Genetic Mechanisms of Arterial Hypertension: Problem State]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2006, vol. 5, no. 4, pp. 75–89.

7. Fyhrquist F., Metsärinne K., Tikkanen I. Role of Angiotensin II in Blood Pressure Regulation and in the Pathophysiology of Cardiovascular Disorders. *J. Hum. Hypertens.*, 1995, vol. 9, suppl. 5, pp. 19–24.

8. Zhu M., Zhang J., Nie S., Yan W. Associations of ACE I/D, AGT M235T Gene Polymorphisms with Pregnancy Induced Hypertension in Chinese Population: A Meta-Analysis. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2012, vol. 29, no. 9, pp. 921–932.

9. van de Wal R.M.A., van Veldhuisen D.J., van Gilst W.H., Voors A.A. Addition of an Angiotensin Receptor Blocker to Full-Dose ACE-Inhibition: Controversial or Common Sense? *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, no. 22, pp. 2361–2367.

10. Pakhomya N.S., Uryas'ev O.M., Shakhanov A.V. Rol' polimorfizmov nekotorykh genov v realizatsii arterial'noy gipertenzii [The Role of Some Gene Polymorphisms in Arterial Hypertension Realization]. *Zemskiy vrach*, 2014, no. 3–4, pp. 21–24.

11. Strambovskaya N.N. Geneticheskiy polimorfizm osnovnykh belkov renin-angiotenzin-al'dosteronovoy sistemy i trombotsitarnykh retseptorov u bol'nykh khronicheskoy tserebrovaskulyarnoy patologiyey [Genetic Polymorphism of Primary Proteins of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Platelet Receptors in Patients with Chronic Brain Ischemia]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 2014, no. 1, pp. 72–75.

12. Strambovskaya N.N. Prognosticheskaya rol' polimorfnykh variantov genov-kandidatov u bol'nykh ishemicheskim insultom v Zabaykal'e [Prognostic Role of Genetic Polymorphisms for Ischemic Stroke Patients in Transbaikal Region]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2015, no. 1, pp. 140–144.

13. Gribouval O., Gonzales M., Neuhaus T., Aziza J., Bieth E., Laurent N., Bouton J.M., Feuillet F., Makni S., Ben Amar H., Laube G., Delezoide A.L., Bouvier R., Dijoud F., Ollagnon-Roman E., Roume J., Joubert M., Antignac C., Gubler M.C. Mutations in Genes in the Renin-Angiotensin System Are Associated with Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis. *Nat. Genet.*, 2005, vol. 37, no. 9, pp. 964–968.

14. Gribouval O., Moriniere V., Pawtowski A. et al. Spectrum of Mutations in the Renin-Angiotensin System Genes in Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis. *Hum. Mutat.*, 2012, vol. 33, no. 2, pp. 316–326.

15. Eliseeva Yu.E. Strukturno-funktsional'nye osobennosti angiotenzinprevrashchayushchego fermenta [Structural and Functional Characteristics of the Angiotensin-Converting Enzyme]. *Bioorganicheskaya khimiya*, 1998, vol. 24, no. 4, pp. 262–270.

16. Azizi M., Hallouin M.-C., Jeunemaitre X., Guyene T.T., Ménard J. Influence of the M235T Polymorphism of Human Angiotensinogen (AGT) on Plasma AGT and Renin Concentrations After Ethinylestradiol Administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 85, no. 11, pp. 4331–4337.

17. Zhou A., Carrell R.W., Murphy M.P., Wei Z., Yan Y., Stanley P.L.D., Stein P.E., Broughton Pipkin F., Read R.J. A Redox Switch in Angiotensinogen Modulates Angiotensin Release. *Nature*, 2010, vol. 468, no. 7320, pp. 108–111.

18. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G., Pop D., Zdrenghea D. Essential Arterial Hypertension and Polymorphism of Angiotensinogen M235T Gene. *J. Cell. Mol. Med.*, 2002, vol. 6, no. 2, pp. 245–250.

19. Muzhenya D.V. Patofiziologicheskaya rol' i prognosticheskaya znachimost' M235T polimorfizma gena angiotenzinogena (AGT) pri boleznyakh serdechnogo kontinuum (BSK) [Pathophysiological Role and the Prognostic Importance of the Angiotensinogen (AGT) Gene M235T Polymorphism at Illnesses of a Heart Continuum]. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*, 2011, no. 3, pp. 69–81.

20. Liljedahl U., Karlsson J., Melhus H., Kurland L., Lindersson M., Kahan T., Nyström F., Lind L., Syvänen A.C. A Microarray Minisequencing System for Pharmacogenetics Profiling of Antihypertensive Drug Response. *Pharmacogenetics*, 2003, vol. 13, no. 1, pp. 7–17.
21. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Melhus H., Syvänen A.C., Lind L. Angiotensinogen Gene Polymorphism: 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, vol. 17, no. 1, pp. 8–13.
22. Nakajima T., Jorde L.B., Ishigami T., Umemura S., Emi M., Lalouel J.M., Inoue I. Nucleotide Diversity and Haplotype Structure of the Human Angiotensinogen Gene in Two Populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002, vol. 70, no. 1, pp. 108–123.
23. Gaillard-Sanchez I., Mattei M.G., Clauser E., Corvol P. Assignment by *in situ* Hybridization of the Angiotensinogen Gene to Chromosome Band 1q4, the Same Region as the Human Renin Gene. *Hum. Genet.*, 1990, vol. 84, no. 4, pp. 341–343.
24. Jeng J.R. Left Ventricular Mass, Carotid Wall Thickness and Angiotensinogen Gene Polymorphism in Patients with Hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1999, vol. 12, no. 5, pp. 443–450.
25. Sgourou A., Fotopoulos V., Kontos V., Patrinos G.P., Papachatzopoulou A. Association of Genome Variations in the Renin-Angiotensin System with Physical Performance. *Hum. Genomics*, 2012, vol. 6, no. 24. Available at: <http://paperity.org/p/56308863/association-of-genome-variations-in-the-renin-angiotensin-system-with-physical> (accessed 24 August 2016).
26. Jeunemaitre X. Genetic Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System. *Therapie*, 1998, vol. 53, no. 3, pp. 271–277.
27. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Grønholdt M.L., Steffensen R., Jensen G., Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease. *Hypertension*, 2003, vol. 41, no. 6, pp. 1202–1211.
28. Luft F.C. Molecular Genetics of Human Hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2000, vol. 9, no. 3, pp. 259–266.
29. Martynovich T.V., Akimova N.S., Fedotov E.A., Shvarts Yu.G. Analiz geneticheskikh faktorov u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Analysis of Genetic Factors in Patients with Chronic Heart Failure]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 2014, no. 1, pp. 21–29. Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/68434/05-Martynovich.pdf?sequence=1> (accessed 20 May 2016).
30. Liu J., Zhang Y., Yu S. The Relationship Between Polymorphism of Angiotensinogen Gene and Essential Hypertension. *Chin. J. Epidemiol.*, 2000, vol. 21, no. 6, pp. 407–409.
31. Buraczyńska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D., Nowicka T., Sodolski T., Widomska-Czekajska T., Ksiażek A. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms: Assessment of the Risk of Coronary Heart Disease. *Kardiol. Pol.*, 2003, vol. 58, no. 1, pp. 1–9.
32. Sheu W.H.-H., Lee W.-J., Jeng C.-Y., Young M.S., Ding Y.-A., Chen Y.-T. Angiotensinogen Gene Polymorphism Is Associated with Insulin Resistance in Nondiabetic Men with or Without Coronary Heart Disease. *Am. Heart J.*, 1998, vol. 136, no. 1, pp. 125–131.
33. Muzhenya D.V., Ashkanova T.M., Kalakutok K.B., Bzhetsov K.Z., Tuguz A.R., Ivanenko T.A., Tlish E.Kh., Aldonina L.D. Assotsiatsiya Met235Thr polimorfizma gena angiotenzinogena (AGT) i A1166C alleli gena retseptora I tipa angiotenzinogena-2 (AGT2R1) s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami (SSZ) u zhiteley Respubliki Adygeya [Association Between Met235Thr AGT Gene Polymorphism and A1166C Alleles of Angiotenzinogene-2 Type I Receptor (AGT2R1) Gene with Cardiovascular Diseases in Inhabitants of the Adyghe Republic]. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*, 2010, no. 3, pp. 85–94.
34. Nguen Thi Trang, Shkurat T.P. Issledovanie assotsiatsii T174M i M235T gena angiotenzinogena s ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa v Rostovskoy populyatsii [Association Between Polymorphism T174M and M235T of the Angiotensinogen Gene and Ischemic Heart Disease in Rostov Population]. *Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru*, 2010, vol. 11 (Epidemiologiya). Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom11/art7.html> (accessed 22 September 2016).
35. Uematsu M., Sakamoto O., Nishio T., Ohura T., Matsuda T., Inagaki T., Abe T., Okamura K., Kondo Y., Tsuchiya S. A Case Surviving for over a Year of Renal Tubular Dysgenesis with Compound Heterozygous Angiotensinogen Gene Mutations. *Am. J. Med. Genet.*, 2006, vol. 140A, no. 21, pp. 2355–2360.
36. Yao J.-L., Sun S.-J., Zhou Y.-F., Xu L.-B., Yang X.-J., Qian X.-D. Association Between Angiotensinogen M235T Polymorphism and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, no. 6, pp. 8767–8775.

37. Kamitani A., Rakugi H., Higaki J., Ohishi M., Shi S.J., Takami S., Nakata Y., Higashino Y., Fujii K., Mikami H., Miki T., Ogihara T. Enhanced Predictability of Myocardial Infarction in Japanese by Combined Genotype Analysis. *Hypertension*, 1995, vol. 25, no. 5, pp. 950–953.
38. Vasků A., Soucek M., Znojil V., Riháček I., Tschöplová S., Strelcová L., Cídl K., Blazková M., Hájek D., Hollá L., Vácha J. Angiotensin I-Converting Enzyme and Angiotensinogen Gene Interaction and Prediction of Essential Hypertension. *Kidney Int.*, 1998, vol. 53, no. 6, pp. 1479–1482.
39. Karjalainen J., Kujala U.M., Stolt A., Mäntysaari M., Viitasalo M., Kainulainen K., Kontula K. Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 34, no. 2, pp. 494–499.
40. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F., Nicoletta C., Berruti V., Leoncini G., Giacomelli F., Bezante G.P., Sacchi G., Ravazzolo R., Deferrari G. Genetic Polymorphism of the Renin-Angiotensin System and Organ Damage in Essential Hypertension. *Kidney Int.*, 2000, vol. 57, no. 2, pp. 561–569.
41. Curnov K.M., Pascoe L., White P.C. Genetic Analysis of the Human Type-1 Angiotensin II Receptor. *Mol. Endocrinol.*, 1992, vol. 6, no. 7, pp. 1113–1118.
42. Jeunemaitre X.F., Soubrier F., Kotelevtsev Yu.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charu A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.-M., Corvol P. Molecular Basis of Human Hypertension: Role of Angiotensinogen. *Cell*, 1992, vol. 71, no. 1, pp. 169–180.
43. Rubattu S., Di Angelantonio E., Stanzione R., Zanda B., Evangelista A., Pirisi A., De Paolis P., Cota L., Brunetti E., Volpe M. Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Risk of Ischemic Stroke: A Role of the A1166C/AT1 Gene Variant. *J. Hypertens.*, 2004, vol. 22, no. 11, pp. 2129–2134.
44. Szolnoki Z., Havasi V., Talián G., Bene J., Komlósi K., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L., Bodor A., Meleg B. Angiotensin II Type-1 Receptor A1166C Polymorphisms in Associated with Increased Risk of Ischemic Stroke in Hypertensive Smokers. *J. Mol. Neurosci.*, 2006, vol. 28, no. 3, pp. 285–290.
45. Kaydashev I.P., Savchenko L.G., Rasin M.S., Nozhinova O.A., Yakimishina L.I. Polimorfizm gena retseptora angiotenzina pervogo tipa v svyazi s razvitiem essentsial'noy arterial'noy gipertenzii [Angiotensin Receptor Type 1 Gene Polymorphism in Connection with the Development of Essential Hypertension]. *XV s'ezd terapevtov Ukrainy* [15th Congress of Ukrainian Physicians]. Kiev, 2004, pp. 171–175.
46. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Féry I., Charu A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II Receptor Gene Polymorphism in Human Essential Hypertension. *Hypertension*, 1994, vol. 24, no. 1, pp. 63–69.
47. Dichgans M., Markus H.S. Genetic Association Studies in Stroke Methodological Issues and Proposed Standard Criteria. *Stroke*, 2005, vol. 36, no. 9, pp. 2027–2031.
48. Tuguz A.R., Muzhenya D.V., Ashkanova T.M., Anokhina E.N. Polimorfizmy angiotenzinogena i retseptora I tipa angiotenzinogena v podrostkovykh gruppakh [Polymorphisms of Angiotensinogen and Type I Angiotensinogen Receptor in Adolescent Groups]. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*, 2012, no. 1, pp. 162–172.
49. Valeur N., Clemmensen P., Saunamäki K., Grande P. The Prognostic Value of Pre-Discharge Exercise Testing After Myocardial Infarction Treated with Either Primary PCI or Fibrinolysis: A DAMAMI-2 Sub-Study. *Eur. Heart J.*, 2005, no. 26, pp. 119–127.
50. Weir M.R. Opportunities for Cardiovascular Risk Reduction with Angiotensin II Receptor Blockers. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2002, vol. 4, no. 5, pp. 333–335.
51. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A., Buikema H., Oosterga M., Crijns H.J., van Gilst W.H. Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphism Is Associated with an Increased Response to Angiotensin II in Human Arteries. *Hypertension*, 2000, vol. 35, no. 3, pp. 717–721.
52. Mishunkina L.O., Zateyshchikov D.A., Kudryashova O.Yu., Chistyakov D.A., Nosikov V.V., Tsimbalova T.E., Barinov V.G., Nosenko E.M., Sedov V.P., Sidorenko B.A. *Disfunktsiya endoteliya: svyaz' s polimorfizmom gena retseptora (tip 1) angiotenzina II u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa* [Endothelial Dysfunction: Connection Between Angiotensin II Receptor Type 1 Gene Polymorphism and Patients with Ischemic Heart Disease]. Available at: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1166282> (accessed 20 June 2016).
53. Bushueva O.Yu., Stetskaya T.A., Vyalykh E.K., Ivanov V.P., Polonikov A.V. Issledovanie assotsiatsii polimorfizma A1166C gena AGTR1 s riskom razvitiya mozgovogo insulta v populyatsii russkikh zhitel'ey Tsentral'noy Rossii [An Association Study of A1166C Polymorphism of the AGTR1 Gene with Cerebral Stroke in Russian Population of Central Russia]. *Zhurnal klinicheskikh i eksperimental'nykh meditsinskikh issledovaniy*, 2014, vol. 2, no. 2, pp. 176–184.

54. Hindorff L.A., Heckbert S.R., Tracy R., Tang Z., Psaty B.M., Edwards K.L., Siscovick D.S., Kronmal R.A., Nazar-Stewart V. Angiotensin II Type 1 Receptor Polymorphisms in the Cardiovascular Health Study: Relation to Blood Pressure, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Am. J. Hypertens.*, 2002, vol. 15, no. 12, pp. 1050–1056.

55. Zhang H., Sun M., Sun T., Zhang C., Meng X., Zhang Y., Yang J. Association Between Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Cerebrovasc. Dis.*, 2011, vol. 32, no. 5, pp. 341–438.

56. Paquet J.L., Baudouin-Legros M., Brunelle G., Meyer P. Angiotensin II-Induced Proliferation of Aortic Myocytes in Spontaneously Hypertensive Rats. *J. Hypertens.*, 1990, vol. 8, no. 6, pp. 565–572.

57. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M., Bottari S.P., Metzger R., Unger T. The Angiotensin AT2-Receptor Mediates Inhibition of Cell Proliferation in Coronary Endothelial Cells. *J. Clin. Invest.*, 1995, vol. 95, no. 2, pp. 651–657.

58. Lucius R., Gallinat S., Busche S., Rosenstiel P., Unger T. Beyond Blood Pressure: New Roles for Angiotensin II. *Cell. Mol. Life Sci.*, 1999, vol. 56, no. 11–12, pp. 1008–1010.

doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30

Sergey N. Levitskiy, Ol'ga A. Pervukhina*, Natal'ya A. Bebyakova**

*Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russian Federation)

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

This paper summarizes Russian and foreign literature on the role of hereditary factors in the development of cardiovascular disease. In addition, it studies the influence of candidate genes determining the synthesis of angiotensinogen (AGT) and angiotensin II receptor type 1 (AGTR1). The most widely studied are the variants connected with single-nucleotide substitutions T704C (M235T, M268T) and C521T (T174M, T207M) in the AGT gene as well as T573C and A1166C polymorphisms of the AGTR1 gene. Clinical practice has proved these polymorphisms to be the most important ones. The authors of this paper have analysed the results of many years' research conducted both in Russia and abroad identifying associations between gene polymorphisms of the renin-angiotensin system (RAS) and changes in the function of the cardiovascular system, in particular, the development of hypertension, risk of vascular complications, cardiomyopathy, myocardial infarction, ischemic stroke, left ventricular hypertrophy, etc. The results of the examined investigations fail to answer the question of whether the AGT and AGTR1 polymorphisms under study are functionally significant. It has been established that abnormal alleles of these polymorphisms occur with different frequencies in different populations and are not always associated with the risk of developing cardiovascular diseases. The inconsistency of the findings can be explained by the complexity of RAS and multiplicity of physiological effects produced by it on the cardiovascular and other body systems. Further genetic associative research will promote identification of genetic markers of cardiovascular diseases.

Keywords: *genetic markers of cardiovascular disease, AGT and AGTR1 gene polymorphisms, renin-angiotensin system.*

Поступила 16.05.2016

Received 16 May 2016

Corresponding author: Sergey Levitskiy, *address:* prosp. Troitskiy 51, Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; *e-mail:* sergeylevitski@yandex.ru

For citation: Levitskiy S.N., Pervukhina O.A., Bebyakova N.A. The Role of Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System in the Formation of Cardiovascular Pathology. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Ser.: Mediko-biologicheskie nauki*, 2016, no. 4, pp. 30–39. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.30