

Получена: 19 января 2018 / Принята: 29 января 2018 / Опубликовано online: 28 февраля 2018

УДК 616.12 - 008.331.1 - 575.174.015.3 - 517.175.852

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: РЕНИН – АНГИОТЕНЗИН – АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Айжан Т. Шаханова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>

Нурлан Е. Аукунов², <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>

Алма У. Нуртазина³, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней,

² Объединенная учебно-научная лаборатория,

³ Кафедра общей врачебной практики,

Государственный медицинский университет города Семей,

г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Изучение полиморфизмов генов, ответственных за развитие артериальной гипертензии является многообещающим направлением медицины. Артериальная гипертензия является мультифакторным заболеванием, которое зависит от образа жизни, окружающей среды и питания, а также полиморфизмов генов. Полиморфизмы генов ренин – ангиотензин – альдостероновой системы играют немаловажную роль в патогенезе артериальной гипертензии.

Цель: обзор литературных источников по молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии.

Материалы и методы: Поиск источников проводился в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cocrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Параграф Медицина (https://prg.kz/medicine_info), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). Глубина поиска составила 15 лет: с 2002 по 2017 годы. Критериями включения являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском и казахском языках. Критериями исключения явились: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; статьи, опубликованные ранее 2002 года; материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи.

Из найденных 90 литературных источника, 55 были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

Результаты: Обзор источников показал, что исследования последних лет, которые посвящены изучению полиморфизмов генов при артериальной гипертензии дают разные результаты в разных популяциях.

Выводы: Оценка роли полиморфных вариантов генов на риск развития артериальной гипертензии в разных популяциях является актуальной и требующей дальнейшего изучения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизмы генов, ренин – ангиотензин – альдостероновая система, сердечно-сосудистые заболевания.

Summary

POLYMORPHISMS OF GENES IN HYPERTENSION: RENIN - ANGIOTENSIN - ALDOSTERONE SYSTEM. REVIEW**Aizhan T. Shakhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Nurlan E. Aukenov**², <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>**Alma U. Nurtazina**³, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

¹ Department of propaedeutics of internal diseases, ² Associated education and scientific laboratory, ³ Department of the general medical practice, Semey state medical university, Semey, Kazakhstan

Introduction: The study of polymorphisms of genes responsible for the development of arterial hypertension is a promising direction of medicine. Hypertension is a multifactorial disease that depends on lifestyle, environment and nutrition, as well as polymorphisms of genes. Polymorphisms of the genes of the renin - angiotensin - aldosterone system play an important role in the pathogenesis of hypertension.

The aim: A review of the literature on the molecular genetic basis of the development of hypertension.

Materials and methods: Literature search was conducted in the databases PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Paragraph Medicine (https://prg.kz/medicine_info), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>). The depth of the search was 15 years: from 2002 to 2017. The inclusion criteria were: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations; Meta-analyzes and systematic reviews; Articles in English, Russian and Kazakh. Criteria for exclusion were: articles describing single cases and a series of cases; Articles published earlier in 2002; Materials that do not have an evidence base, summaries of reports, abstracts and newspaper articles.

Out of 90 literary sources, 55 were selected as analytical material for this article.

Results: A review of the sources showed that studies of recent years that are devoted to the study of polymorphisms of genes in arterial hypertension give different results in different populations.

Conclusions: Evaluation of the role of polymorphic variants of genes on the risk of developing arterial hypertension in different populations is topical and requires further study.

Key words: *hypertension, polymorphisms of genes, renin-angiotensin-aldosterone system, cardiovascular diseases.*

Түйіндеме

АРТЕРИЯЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯ КЕЗІНДЕ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМДЕРІ: РЕНИН – АНГИОТЕНЗИН – АЛЬДОСТЕРОН ЖҮЙЕСІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**Айжан Т. Шаханова**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8214-8575>**Нурлан Е. Ауkenов**², <http://orcid.org/0000-0002-3163-2997>**Алма У. Нуртазина**³, <http://orcid.org/0000-0002-9737-4003>

¹ Ішкі аурулар пропедевтика кафедрасы, ² Біріктірілген оқу-ғылыми зертхана,

³ Жалпы дәрігерлік практика кафедрасы

Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Артериялық гипертензия дамуына жауапты гендер полиморфизмдерін зерттеу медицинаның көп үміт күтерлік бағытына жатады. Артериялық гипертензия өмір сүру салтына, қоршаған ортаға және тамақтануға, сонымен қатар гендер полиморфизміне тәуелді мультифакторлы ауру. Ренин–ангиотензин–альдостерон жүйесінің гендер полиморфизмдері артериялық гипертензия патогенезінде айтарлықтай маңызды рөл атқарады.

Мақсаты: артериялық гипертензия дамуының молекулярлы – генетикалық негіздері бойынша әдебиеттерді іздестіру.

Іздеу стратегиясы: Әдебиеттерді іздестіру PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Ebscohost (<https://search.ebscohost.com/>), Medline (<https://www.nlm.nih.gov/>), The Cocrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>), SpringerLink (<https://link.springer.com/>), Web of Knowledge (Thomson Reuters) (<https://login.webofknowledge.com/>), Параграф Медицина (https://prg.kz/medicine_info), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) базаларында жүргізілді. Іздестіру тереңдігі 15 жылды құрады: 2002 мен 2017 жылдар аралығында жүргізілді. Әдебиетті қосу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген, рандомизирленген мен когортты зерттеулер туралы есептер; ағылшын, орыс және қазақ тілдеріндегі мақалалар. Қосымша осы тақырыптағы мақалалардың жүйелі шолулар мен мета – анализдері кіргізілді. Әдебиетті кіргізбеу критерийлеріне жатты: жеке оқиға мен оқиғалар сериясын сипаттаған мақалалар, 2002 жылдан бұрын шыққан мақалалар, дәлелі базасы жоқ материалдар, баяндамалардың резюмелері, тезистер және газет мақалалары.

90 әдебиеттік қайнардан 55 мақала осы мақаланың анализдік материалы ретінде алынды.

Нәтижелері: Мақалаларды шолу барысы артериялық гипертензия кезінде гендер полиморфизмдерін зерттеуге арналған соңғы жылдардағы зерттеулер әртүрлі популяцияларда әртүрлі нәтижелерді береді.

Қорытынды: Әртүрлі популяциядағы артериялық гипертензия даму қаупінде гендердің полиморфты варианттарының рөлін бағалау өзекті және әрі қарай зерттеуді қажет етеді.

Түйінді сөздер: артериялық гипертензиясы, гендер полиморфизмдері, ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесі, жүрек – қан тамыр аурулары.

Библиографическая ссылка:

Шаханова А.Т., Ауқенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизмы генов при артериальной гипертензии: ренин – ангиотензин – альдостероновая система. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2018. №1. С. 116-130.

Shakhanova A.T., Aukenov N.E., Nurtazina A.U. Polymorphisms of genes in hypertension: renin - angiotensin - aldosterone system: a review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, 1, pp. 116-130.

Шаханова А.Т., Ауқенов Н.Е., Нуртазина А.У. Артериялық гипертензия кезінде гендер полиморфизмдері: ренин – ангиотензин – альдостерон жүйесі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. № 1. Б. 116-130.

История

Артериальная гипертензия (АГ) является мультифакторным заболеванием, которое зависит от образа жизни, вредных факторов окружающей среды и питания. К факторам риска АГ относятся мужской пол, возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин), вредные привычки такие как курение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение [ИМТ ≥ 30 кг/м²], абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин), семейный анамнез

ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин) [ESH/ESC 2013].

Исследования последних лет, посвящены изучению полиморфизмов генов при АГ для определения их взаимосвязи между собой.

Цель: обзор литературных источников по молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии.

Материалы и методы: Поиск источников проводился в базах Pubmed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cocrane Library,

SpringerLink, Web of Knowledge (Thomson Reuters), Параграф Медицина, ScienceDirect. Глубина поиска составила 15 лет: с 2002 по 2017 годы. Критериями включения являлись: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском и казахском языках. Критериями исключения явились: статьи, описывающие единичные случаи и серии случаев; статьи, опубликованные ранее 2002 года; материалы, не имеющие доказательной базы, резюме докладов, тезисы и газетные статьи.

Из 90 литературных источников, 55 были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи.

Результаты и обсуждение обзора литературы.

В Республике Казахстан (РК), согласно данным Комитета по статистике Министерства национальной экономики Казахстана (<http://www.stat.gov.kz>), болезни системы кровообращения (БСК) занимают первую позицию среди всех причин смерти. В 2013 году в общей структуре смертности этот показатель составил почти 30%, в 2014 году – 22,3%, в 2015 году – 26,2%. За 1 квартал 2016 года этот показатель составил 23,62%, из них 3,64% - последствия артериальной гипертензий (АГ), 38% - ишемической болезни сердца, 35,79% - нарушения мозгового кровообращения. В 2015 году Восточно-Казахстанская область занимала четвертое место среди других областей РК по смертности от болезней кровообращения.

Исследования, посвященные изучению патогенеза АГ, проводятся довольно долгое время. Известны несколько физиологических систем, которые взаимодействуя между собой, оказывают влияние на кровяное давление. Одна из этих систем ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), которая влияет на гомеостаз сосудистого объема и тонуса сосудов. Исследование определения причины АГ с помощью изучения физиологических систем мотивировало генетические исследования [32].

За последние годы проведено множество исследований по идентификации генов при различных заболеваниях, в том числе АГ.

Поэтому появились базы генов – кандидатов, в которые были добавлены в исследования последних лет, а также их результаты. База данных The Genetic Association Database (GAD) включает себя сотни генов – кандидатов по АГ, а также и другие гены – кандидаты по другим заболеваниям. В этой базе данных обновление происходит вручную, поэтому последние новые исследования не успевают включаться в базу [5].

Другая база - данных The Text-mined Hypertension, Obesity and Diabetes candidate gene database (T-HOD) включает в себя статьи с 1970 года и здесь предоставлены около 850 генов – кандидатов и около 300 rs номеров генов (номер означает, что этот ген официально зарегистрирован и представлен ссылочным идентификатором SNP по dbSNP). Это база данных применяет современные технологии обработки текста, которые включают идентификацию гена – кандидата, системы распознавания терминологии заболевания и выявления связи между заболеванием и генами – кандидатами, потому что гены могут иметь много имен, а также разные гены одно и то же имя [1, 12].

Мы проанализировали гены – кандидаты при АГ и нас заинтересовали следующие гены – кандидаты: гены кодирующие рецептор I типа ангиотензина II (*AGTR1*); альдостерон синтазу (*CYP11B2*); ангиотензиноген (*AGT*).

Рецептор I типа ангиотензина II (*AGTR1*)

Как известно, рецептор I типа ангиотензина II под действием ангиотензина II суживает стенки сосудов, тем самым повышает артериальное давление. Тогда как, рецептор II типа ангиотензина II, наоборот, расширяет сосуды и снижает артериальное давление. Согласно G. Nickenig и D.G. Harrison (2002) рецептор I типа ангиотензина II регулируется разными механизмами [16]. На экспрессию рецептора I типа ангиотензина II влияют глюкокортикоиды, альдостерон, инсулин, ЛПНП, эстроген, прогестерон, натрий. Гиперхолестеринемия, в частности повышение сыровоточного уровня ЛПНП играет фундаментальную роль в патогенезе атеросклероза и АГ. Повышенный уровень ЛПНП усиливает мРНК рецептора I типа ангиотензина II и экспрессию белка, тем

самым увеличивая чувствительность к ангиотензину II [16].

Эффект ангиотензина II в основном проявляется через действия на рецептор I типа. Поэтому количество этого рецептора определяет биологическую эффективность ангиотензина II. Существуют 4 разных аспекта регуляции рецептора I типа ангиотензина II. Во-первых, активация рецептора I типа ангиотензином II уменьшает количество рецептора в клетке. Во-вторых, длительная стимуляция ангиотензином II вызывает уменьшение продукции ангиотензина II через протеинкиназы. В-третьих, альтернативное сплайсирование пре-м РНК рецептора I типа может изменить трансляцию белка рецептора I типа ангиотензина II. В-четвертых, модуляция экспрессии гена *AGTR1* [16].

Учитывая, что рецептор I типа ангиотензина II участвует в патогенезе атеросклероза и находится во всех сосудах тела, а также в коронарных сосудах, S. Mehri и соавторы (2011) в своем исследовании изучали связь между генами *AGTR1* и *ACE* с риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). Это исследование показало, что полиморфизм *A1166C* гена *AGTR1* является генетическим фактором риска развития ОИМ, а именно носители генотипа *CC* имели высокий риск развития ОИМ [34].

G. Nickenig и D.G. Harrison (2002) в своих результатах, также указали регуляцию этого рецептора эстрогенами [16]. Как известно, женщины в менопаузе менее подвержены сердечно – сосудистым заболеваниям, а в период постменопаузы заболеваемость женщин сердечно-сосудистыми заболеваниями резко возрастает. Эффект эстрогенов на сердечно-сосудистые заболевания связан с их влиянием на липидный гомеостаз и снижением экспрессии гена *AGTR1*.

Согласно данным Behravan J. (2006) частота аллеля *C* гена *AGTR1* была выше у женщин с АГ, чем у женщин без АГ, а у мужчин такая частота не наблюдалась [6]. Генотип *AC/CC* ассоциирован с более высокими цифрами АД, чем генотип *AA* у женщин. Авторы объясняют такой результат своего исследования тем, что некоторые компоненты РААС у женщин регулируются эстрогенами,

так как эстроген является промотором гена ангиотензиногена.

Гиперинсулинемия также может воздействовать на экспрессию рецептора I типа ангиотензина II [16]. Это нашло доказательство в исследованиях Fung M. (2011) было показано, что полиморфизмы гена *AGTR1* может способствовать развитию АГ у пациентов с высоко нормальными показателями АД [15]. Инсулинорезистентность наблюдалась у пациентов с высоко нормальным АД, это авторы связали с метаболическим синдромом. А также, что менее изученный полиморфизм *A/G* был ассоциирован с ЛПВП и аполипопротеином *A1*.

Palatini P. (2009) в результатах своего 7-летнего когортного исследования показал, что полиморфизм гена *AGTR1* является значимым предиктором развития АГ и метаболического синдрома (МС) [42]. По его данным, носители аллеля *C* имели повышенный риск развития АГ по сравнению с носителями аллеля *A*. И пациенты, которые имели генотип *CC* имели на 60% повышенный риск развития АГ по сравнению с пациентами с генотипом *AA*. Также у носителей генотипа *CC* увеличивался риск развития МС, который был обусловлен повышенной склонностью набора веса и наличие АГ тоже способствовало этому.

Abdollahi M. и группа ученых провели новый подход к количественному определению гаплотипов транскрипта гена *AGTR1* [3]. Они изучили связь гомозиготных и гетерозиготных гаплотипов с МС. По их результатам МС был сильно связан с аллелем *rs5186* гена *AGTR1*, это связь особенно сильно проявлялась при гомозиготных гаплотипах. Ch.L. Herrera (2016) в своих работах описал, что в чилийской популяции *AA* генотипа варианта *rs5186* гена *AGTR1* ассоциирован с повышенным риском развития МС по сравнению с женщинами [20].

По данным Sean O. Henderson и его соавторов (2004) аллель *(-535) T* гена *AGTR1* и *(-344) T* аллель гена *CYP11B2* может увеличить риск гипертензии среди афроамериканцев, но не среди латиноамериканцев [19]. Авторы объясняют, это неравномерным сцеплением гаплотипов в генах РААС, что может в будущем

использоваться для понимания развития АГ в этих этнических группах.

По результатам исследования К. Sugimoto с группой ученых (2004) на японской популяции полиморфизм A1166C гена *AGTR1* не является генетически предрасполагающим фактором [45]. Свои выводы они объясняют тем, что С аллель полиморфизма A1166C встречается реже у азиатов по сравнению с кавказцами. Тамаки и соавторы (2009) в своих исследованиях также не нашли взаимосвязь между полиморфизмом A1166C гена *AGTR1* и риском развития АГ в японской популяции [47].

Nie Sh. и группа ученых (2010) в своих исследованиях на китайской популяции обнаружили *rs12695895* и *Hap4 (AGGACTT)* гена *AGTR1* может быть генетическим маркером АГ и связан с развитием АГ в китайской популяции [39]. Y. Yang (2015) в своем исследовании изучали корреляцию между генами РААС и АГ в китайской популяции [53]. Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* одинаково встречался в основной группе и контрольной группе, но чаще проявлялся у женщин.

Е.Г. Шацкая и соавторы (2011) провели исследования по выявлению связи между генами – кандидатами РААС, липидного обмена, факторами гемостаза, отвечающими за функцию эндотелия и АГ осложненной ОНМК [2]. По их результатам полиморфизм A1166C гена *AGTR1* чаще встречался у пациентов с АГ осложненной ОНМК и был ассоциирован с параметрами гемодинамики и метаболического статуса, определяющими риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ.

Свупаг М. и другие соавторы (2016) провели исследования у пациентов с АГ в польской популяции, где оценивали связь между полиморфизмом A1166C и G1675A генов *AGTR1* и *AGTR2* соответственно с жесткостью артериальной стенки [11]. По результатам их исследования была обнаружена ассоциация между полиморфизмом G1675A гена *AGTR2* и жесткостью артериальной стенки, но это связь была независима от артериального давления. Однако, это исследование имеет ограничение по количеству исследованных пациентов (131

пациентов с АГ), поэтому это гипотеза нуждается в дальнейшем изучении.

Lapierre A. и группа исследователей из Нигерии (2013) провели исследования в населении Калабара и Уйо, в котором участвовали разные этнические группы. И пришли к выводу, что полиморфизм A1166C гена *AGTR1* не являлся предиктором развития АГ [28].

А. Persu (2006) в своей работе проанализировал исследования, которые посвящены изучению генов – кандидатов и связал расхождение результатов исследований по одним и тем же генам – кандидатам с расовыми различиями, неоднородностью выборки исследования или влиянием экологических факторов [43]. Поэтому он предлагает редакторам и рецензентам журналов быть внимательными к исследованиям с отрицательными результатами, где не были обнаружены связи между генами – кандидатами и каким-то конкретным заболеванием, потому что такие хорошо спланированные исследования с отрицательным результатом должны публиковаться для дальнейшего развития научных исследований.

Альдостерон синтетаза (*CYP11B2*)

Альдостерон синтетаза - это белок, который катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона. При увеличении синтеза альдостерона повышается объем крови, АД и усиливается эндотелиальная дисфункция, что в дальнейшем может привести к сердечно-сосудистым осложнениям. Альдостерон синтетаза имеет несколько полиморфизмов гена *CYP11B2*.

Ряд ученых анализировали исследования, которые проводились по изучению однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP11B2*, которые могут влиять на функцию и активность альдостерон синтетазы и на основании своих результатов создали базу данных по полиморфизмам гена *CYP11B2* [25]. А. Munshi (2012) в своем исследовании изучала генетическую предрасположенность к АГ и инсульту путем определения полиморфизма гена альдостерон синтетазы *CYP11B2* [38]. По данным этого автора - 344T аллель гена *CYP11B2* была ассоциирована внутричерепным атеросклерозом крупных

артерий, лакунарным инсультом и кардиоэмболическим инсультом и это связь была обнаружена вне зависимости от АГ. S. Chandra и соавторы (2015) обнаружили корреляцию между усилением экспрессии гена *CYP11B2* и АГ [9]. Авторы рассматривают эти результаты как фактор прогрессирования повышения АД у пациентов с АГ.

Были попытки изучения влияния полиморфизма гена альдостерон синтетазы на сосудистую дисфункцию и воспалительный процесс при АГ. E. Androulakis (2012) в своем исследовании пришел к выводу, что гомогенный Т аллель полиморфизма $-344C/T$ гена *CYP11B2* маркером риска развития АГ, но был не связан с сосудистыми изменениями при АГ [4].

Л.Е. Лобач (2016) в своем исследовании обнаружили, что генотип СС полиморфизма $-344C/T$ гена *CYP11B2* увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [33]. Изучая наличие ассоциации полиморфизмов $-344C/T$, *K173R* и *IC* гена *CYP11B2* с АГ у корейских пациентов Y.R. Kim и его соавторы (2014) выяснили, что генотип RR полиморфизм *K173R* был связан с развитием АГ [26].

Учитывая разные результаты исследователей по изучению связи между полиморфизмом гена альдостерон синтетазы с БСК J.B. Byrd (2015) провели многоэтническое исследование «Dallas Heart Study (DHS)», где оценили связь между полиморфизмом $-344C/T$, *rs1799998* гена *CYP11B2* и сердечно – сосудистыми проявлениями в фенотипе [7]. Они пришли к выводу, что между ними нет никакой связи.

В последние годы были споры между авторами по поводу полезности исследований генетических ассоциации при АГ. Для убедительных доказательств этих результатов требуется проведение крупномасштабных исследований. Исследования по изучению генетической основы АГ часто используют исследования ассоциации геномных заболеваний (GWAS) и генов – кандидатов, что и сделали группа ученых во главе с K. Miyaki (2012) в своем исследовании, в котором изучали 12 независимых вариантов генов [36]. В одном большом исследовании на японской популяции, в котором оценивалась

ассоциация АД с семью генами – кандидатами F. Takeuchi (2012), нашли связь между полиморфизмом *rs1799998* гена *CYP11B2* и *rs699* гена *AGT* с повышенным АД, а также с АГ [46]. Значимость этого исследования заключается в том, что им удалось определить ассоциации в нескольких SNP и дополнительно они провели метаанализ, где их результаты исследований находят доказательство этой ассоциации.

В последние годы китайские ученые проводят различные исследования по изучению полиморфизмов генов на разных популяциях, которые проживают в Китае. Sh. Niu и группа ученых (2016) в своем исследовании при изучении влияния полиморфизмов генов PAAC на АГ в казахской популяции проживающих на северо-западе Китая обнаружили, что сильный синергический эффект между полиморфизмами генов *ACE I/D* и *CY11B2 T-344C* и умеренный эффект между полиморфизмами генов *ACE I/D* и *CY11B2 T-344C* повышает риск развития АГ среди казахов [40]. Другая группа исследователей во главе с X. Li (2016) провела исследование, где изучали взаимосвязи *C-344T* полиморфизма гена *CYP11B2* с АГ в тибетской, дунсянской, ханской популяциях в Китае [30]. По их результатам это связь не была обнаружена в дунсянской и ханской популяциях, но была обнаружена в тибетской популяции среди женщин.

Так как результаты разных исследований противоречивы, некоторые исследователи провели метаанализы для оценки ассоциации с тем или иным заболеванием гена альдостерон синтетазы (*CYP11B2*). Haiyan Xu и группа ученых (2016) провели метаанализ, где обнаружили полиморфизм $-344C/T$ гена *CYP11B2* может быть связан с высоким риском развития диабетической нефропатии и особенно он сильно проявляется в азиатских популяциях [52]. Другие авторы наоборот в своем метаанализе не обнаружили влияния полиморфизма $-344C/T$ гена *CYP11B2* на ИБС [50]. Y. Tu и группа ученых (2011) проанализировали исследования на китайской популяции, где обнаружили, что генетическая вариация *rs1799998* ($-344C/T$) гена *CYP11B2* может способствовать развитию

ишемического инсульта [48]. Поскольку Y. Tu и его соавторы не использовали гетерогенность, Y. Yu (2015) изучил исследования, которые проводились на других популяциях, и пришел к выводу, что полиморфизм -344C/T гена *CYP11B2* является маркером риска развития ишемического инсульта [54]. Другая группа исследователей во главе с Y. Pi (2013) провели метаанализ для изучения генетической восприимчивости к ишемическому инсульту с помощью полиморфизма -344C/T гена *CYP11B2* и не обнаружили связи между ними [44]. J. Chen и группа ученых (2015) также провели метаанализ для оценки корреляции между полиморфизмом -344C/T гена *CYP11B2* и риском развития АГ, они тоже не обнаружили связи между ними [10].

Ген ангиотензиноген (AGT)

Ангиотензиноген является сывороточным глобулином, который синтезируется в печени и является предшественником ангиотензина. Промотором гена ангиотензиногена является эстроген. W. Watkins и группа ученых (2010) в своем исследовании протестировали взаимосвязь между полиморфизмами гена *AGT* и АГ [49]. В своих результатах они обнаружили ассоциации между аллелями гена *AGT*, уровнем ангиотензиногена в плазме и АГ в европейских популяциях. Также они нашли прочную связь генотипа *AGT* и уровня ангиотензиногена в плазме с ионами натрия. Так изменения в гене *AGT* с повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме чаще был обнаружен с понижением уровня ионов натрия. Этим феноменом авторы объясняли разность результатов предыдущих исследований и они рекомендуют в будущих исследованиях учитывать уровень ионов натрия [49].

Некоторые исследователи изучали влияния генетических полиморфизмов РААС и калликреин – кининовой системы, в частности полиморфизма *Met235Thr* гена *AGT* и полиморфизма *Glu298Asp* гена *NOS3* на развитие АГ, где обнаружили их ассоциацию независимо друг от друга с АГ [17]. Но дополнительно нашли взаимодействие этих генетических полиморфизмов с факторами риска, как курение, возраст, сидячий образ жизни и повышение уровня общего

холестерина, которые увеличивали предрасположенность к АГ. Также V. Mohana и группа ученых (2012) обнаружили связь полиморфизмов -M235T и T174M- гена *AGT* с АГ [37]. G. Padma (2014) изучали некоторые SNP гена *AGT* на риск развития АГ в индийской популяции. По результатам их исследования полиморфизмы *g.6506G>A* и *g.13828T>C* имели ассоциации с АГ [41]. B. Xi (2015) провел метаанализ для оценки ассоциации полиморфизмов A-6G, A-20C и G-217A гена *AGT* с АГ в китайской популяции, где они показали наличие этой связи [51].

Некоторые авторы наоборот получили отрицательные результаты, как например, H. Li (2014) изучили ассоциацию между полиморфизмами гена *AGT* и АГ в китайской популяции, где они обнаружили только различие в распределении генотипов этого гена, но связь с АГ не была обнаружена [29]. Y. Li (2012) проанализировал в своем метаанализе взаимосвязь между геном *AGT* и АГ, по его результатам A-6G полиморфизм гена *AGT* не был связан с повышенным риском АГ в китайской популяции, однако показал предрасположенность к АГ в монгольской популяции [31].

Ряд авторов изучали влияние полиморфизма генов на эффективность препаратов, одно из них провели V. Kolovou и группа ученых (2015) [27]. В своих результатах они обнаружили связь между полиморфизмом M253T (*rs699*) гена *AGT* и АГ, но не нашли влияния полиморфизмов генов РААС на эффективность препарата рампирил.

Взаимодействие генов РААС

Учитывая что, АГ является мультифакторным заболеванием D. Gu и группа ученых (2006) в своих исследованиях изучали 33 полиморфизма 11 генов – кандидатов, которые участвуют в развитии и прогрессировании АГ [18]. По утверждению авторов одно локусные исследования не всегда могут отразить весь эффект гена на риск развития АГ, потому как есть еще ген взаимодействия. По результатам их исследований 2 гена из симпатической системы (*TH* и *ADRB2*) и 1 ген, влияющие на натриевый баланс (*GRK4*), независимо друг от друга были связаны со значительным риском гипертонии в китайской популяции. Кроме

того, они обнаружили, что взаимодействие *CYP11B2* - *AGTR1* также участвует в этиологии АГ.

Fabris В. и группа ученых (2005) оценивали связь между четырьмя генетическими полиморфизмами РААС и почечной недостаточностью у пациентов с АГ у итальянцев [13]. Результаты их исследования показали, что каждый генетический полиморфизм был связан с почечной недостаточностью и наличие этих четырех полиморфизмов генов у пациентов с АГ способствовало увеличению риска развития почечной недостаточности.

Fatini С. с группой ученых (2009) в своем исследовании изучали связь между генами – кандидатами РААС и атеросклерозными заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярное заболевание (ЦВА) [14]. Они обнаружили, что из четырех генов – кандидатов РААС один только ген *ACE* являлся предрасполагающим фактором развития этих заболеваний.

Campbell С. и группа соавторов (2010) в своих исследованиях изучали ассоциацию между четырьмя полиморфизмами генов ренин – ангиотензин - альдостероновой системы (РААС) и почечной функции при АГ [8]. В этом исследовании участвовали более 2800 человек из 4 этнических групп (латиноамериканцы, афроамериканцы, белые американцы и китайцы). Была обнаружена связь между полиморфизмом гена *AGTR1* и почечной недостаточности у афроамериканцев, латиноамериканцев и китайцев. Также они обнаружили, что, это ассоциация сильно различалась по этническим группам. Полиморфизм гена *AGT M235T* имел фенотипические проявления в функции почек у афроамериканцев и китайцев [8].

Ряд исследователей описывают в своих работах, что полиморфизмы генов РААС, то есть *AGT (M235T)*, *ACE (I/D)*, *AT1 (A1166C)* были связаны с АГ в туниССкой популяции [35]. Но ожирение было ассоциировано только с полиморфизмом гена *ACE*.

По результатам некоторых авторов ангиотензин II ускорял гликогенолиз и замедлял процесс глюконеогенез. Также были попытки изучения эффекта РААС на

инсулинорезистентность у пациентов гипертоников. Одно из них провели Ch.-F. Hsiao и группа ученых (2012), в котором они определяли эффект полиморфизмов генов РААС на инсулинорезистентность у пациентов с АГ и их близких родственников в китайских и японских семьях [21]. По их данным пациенты, у которых были обнаружены полиморфизмы генов *AGT*, *ACE* и *CYP11B2* имели на высокие уровни глюкозы натощак и после еды, а также на изменения уровня инсулина.

Зотова Т. в своих исследованиях (2015) анализируя изменения частоты генотипов и мутантных аллелей генов *ACE*, *AGTR1*, *AGT* и *ITGB3* у пациентов с АГ и МС отмечает, что генотипы *A1166C* и *C1166C* гена *AGTR1* встречались чаще при АГ в сочетании с МС [55]. Также аллель *T* гена *AGT* встречался у пациентов с сочетанием Аг и МС.

L. Ji и группа ученых (2013) исследовали ассоциацию полиморфизмов генов РААС с АГ и пришли к выводу, что полиморфизмы *rs3789678* и *rs2493132* в гене *AGT*; полиморфизм *rs4305* в гене *ACE*; полиморфизм *rs275645* в гене *AGTR1*, полиморфизмы *rs3802230* и *rs10086846* в *CYP11B2* ассоциируется с гипертонией в китайской популяции [23].

При изучении влияния потребления солей в питании и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) на АД Т. Imaizumi и группа ученых (2017) пришли к выводу, что АД в японской популяции не было связано с SNP или с потреблением соли [22]. Но они обнаружили, что носители аллеля *NPPA rs5063 (Val32Met)* при большом употреблении соли более подтвержены высокому АД. Поэтому они утверждают, что влияние потребления солей на АД отличалось по генотипу.

L-D. Ji и группа ученых (2017) проанализировали данные систематического Каталога NHGRI-EBI GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) и идентифицировали все известные гены РААС и сердечно-сосудистые заболевания [24]. По их результатам полиморфизмы генов *REN*, *AGT*, *ACE2*, *CYP11B2*, *ATP6AP2* и *HSD11B2* не были связаны с одним заболеванием. *rs17367504* - это единственный SNP, который был связан с АД. Это SNP расположен в интронной области гена метилентетрагидро-

фолатредуктазы (*MTHFR*). Авторы утверждают, что не нашли доказательств того, что полиморфизмы генов РААС напрямую связаны с АГ или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому авторы предполагают, что роль РААС в развитии АГ возможно преувеличена и в будущем требуются другие исследования, которые, возможно, обновят и/или изменят выводы о геноме при АГ.

Заключение

Таким образом, анализ литературы показал, что, несмотря на множество проводимых исследований по полиморфизмам генов РААС при АГ и ССЗ, результаты этих исследований очень противоречивы. На отрицательный или положительный результат исследования влияет не только размер выборки, но встречаемость этих аллелей в конкретной популяции. К тому же каждая популяция имеет свои особенности в генном аппарате, экологические и географические особенности, которые тоже в свою очередь влияют на конечный результат исследования. Как указывают ряд авторов, на проявление полиморфизма гена также влияют внутренние и внешние факторы, такие как питание, вредные привычки, образ жизни, экология и др.

Исходя из вышеизложенного, для оценки взаимосвязи полиморфизмов генов на АГ и ССЗ необходимо совокупно учитывать изменения в генах с историческими – географическими особенностями исследуемой популяции и факторы риска развития этого заболевания.

Литература:

1. Акильжанова А. Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М. Жумадилов Ж.Ш. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома // Наука и Здравоохранение. 2016. №4. С. 30-42.

2. Шацкая Е.Г., Карпенко М.А., Ларионова В.И. Полиморфизм “кандидатных” генов и артериальная гипертензия, осложненная

инсультом // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. Т. 1. № 33. С. 35–42.

3. Abdollahi M.R. and others Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186: A> C), and relevance to metabolic syndrome traits // Hum. Mutat. 2007. V. 28. № 4. P. 365-373.

4. Androulakis E. et al. The impact of an aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism on vascular function and inflammatory biomarkers in essential hypertension acc Moderated Poster Contributions // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Vol. 59. No. 13. S. E1634.

5. Becker K.G. and others. The Genetic Association Database // Nat. Genet. 2004. P. 36. № 5. P. 431-432.

6. Behravan J., Naghibi M., Mazloomi M.A. Polymorphism of angiotensin II type 1receptor gene in Essential Hypertension in Iranian population // DARU. 2006. Т. 14. № 2. P. 82-86.

7. Byrd J.B., Auchus R.J., White P.C. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study // J. Investig. Med. 2015. P. 63. № 7. P. 862-866.

8. Campbell C.Y. Associations between Genetic Variants in the ACE, AGT, AGTR1 and AGTR2 Genes and Renal Function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Am. J. Nephrol. 32. 32. № 2. P. 156-162.

9. Chandra S. et al. Atrial natriuretic peptide and aldosterone synthase gene in essential hypertension: A case-control study // Gene. 2015. P. 567. № 1. P. 92-97.

10. Chen J. et al. Lack of association of CYP11B2-344C / T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis // 2015. Т. 8. No. 6. P. 9162-9167.

11. Cwynar M. et al. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms. // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst. 2016. Т. 17. № 2. S. 1-12.

12. Dai H.J. and others. T-HOD: A literature-based candidate gene database for hypertension, obesity and diabetes // Database. 2013. S. 2013. S. 1-8.

13. Fabris B., Bortoletto M., Candido R., Barbone F., Cattin M.R., Calci M., Scanferla F.,

Tizzoni L., Giacca M. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension // *J Hypertens.* 2005. T. 23 (2). Pp. 309-16.

14. *Fatini C. et al.*, Multilocus analysis in candidate genes ACE, AGT, and AGTR1 and predisposition to peripheral arterial disease: Role of ACE D / -240T haplotype // *J. Vasc. Surg.* 2009. T. 50. № 6. P. 1399-1404.

15. *Fung M.M. et al.*, Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms in prehypertensive subjects, *Am. J. Hypertens.* 2011. P. 24. № 2. P. 225-233.

16. *Gnickenig G., Harrison D.G.* The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part II: AT1 Receptor Regulation // *Circulation.* 2002. Vol. 105. S. 530-536.

17. *Gatti R.R. and others.* The interaction of AGT and NOS3 gene polymorphisms with conventional risk factors increases the predisposition to hypertension // *JRAAS-J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2013. P. 14. № 4. P. 360-368.

18. *Gu D. et al.* Association Study 33 Single-Nucleotide Polymorphisms in 11 Candidate Genes for Hypertension in Chinese // *Hypertension.* 2006. No. 1147-1154.

19. *Henderson O., Christopher A. W.M.* Multiple Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (ACE, CYP11B2, AGTR1) and Their Contribution to Hypertension in African Americans and Latinos in the *Am. J. Med. Sci.* 328. № 5. P. 266-273.

20. *Herrera C.L.* Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects // *Arch Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 60. No. 3. P. 190-8.

21. *Hsiao C.-F. et al.*, The effects of the renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on insulin resistance in hypertensive families. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2012. T. 13. № 4. P. 446-454.

22. *Imaizumi T. et al.*, Association of Interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers, *Clin. Exp. Nephrol.* 2017. Vol. 21. No. 3. S. 457-464.

23. *Ji L. et al.*, The Association between

Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population // *PLoS One.* 2013. 8. № 8. P. 4-9.

24. *Ji L.D. and others.* Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies // *J. Hum. Hypertens.* 2017. V. 31. 11. P. 695-698.

25. *Jia M. et al.* Computational analysis of the functional single nucleotide polymorphisms associated with the CYP11B2 gene // *PLoS One.* 2014. T. 9. № 8.

26. *Kim Y.R. and others.* Association of the K173R variant and haplotypes in the aldosterone synthase gene with essential hypertension // *Genes and Genomics.* 2014. P. 36. № 5. P. 625-632.

27. *Kolovou V. et al.* Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I / D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2015. 9. 9. P. 118-126.

28. *Lapierre A.V.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in San Luis. // *Biocell.* 2006. T. 30. № 3. C. 447-455.

29. *Li H. et al.* The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population // *Angiology.* 2014. T. 65. № 7. C. 614-619.

30. *Li X. et al.* CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China // *Clin. Exp. Hypertens.* 2016. T. 38. № 4. C. 375-380.

31. *Li Y.Y.* Lack of association of A-6G polymorphism of AGT gene with essential hypertension in the Chinese population // *J. Cardiovasc. Med.* 2012. T. 13. № 8. C. 505-510.

32. *Lifton R.P. et al.* Molecular Mechanisms of Human Hypertension // 2001. T. 104. C. 545-556.

33. *Lobach L.Y., Dosenko V.Y., Dolzhenko M.M.* Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors // *Zaporozhye Med. J.* 2016. T. 0. № 6. C. 4-11.

34. *Mehri S. et al.* The CC genotype of the

angiotensin II type I receptor gene independently associates with acute myocardial infarction in a Tunisian population // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2011. T. 12 (4). C. 595–600.

35. *Mehri S. et al.* Renin-Angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population // *Mol. Biol. Rep.* 2012. T. 39. № 4. C. 4059–4065.

36. *Miyaki K. et al.* The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results // *J. Hum. Hypertens.* 2012. T. 26. № 7. C. 430–436.

37. *Mohana V.U. et al.* Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension-A case-control study // *Clin. Exp. Hypertens.* 2012. T. 34. № 1. C. 38–44.

38. *Munshi A. et al.* Corrigendum to “Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke” [*Journal of the Neurological Sciences* 296 (2010) 34–38] // *J. Neurol. Sci.* 2012. T. 321. № 1–2. C. 122.

39. *Nie S. et al.* Haplotype-based case-control study of the human AGTR1 gene and essential hypertension in Han Chinese subjects. // *Clin. Biochem.* 2010. T. 43. № 3. C. 253–8.

40. *Niu S. et al.* Synergistic effects of gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system on essential hypertension in Kazakhs in Xinjiang // *Clin. Exp. Hypertens.* 2016. T. 38. № 1. C. 63–70.

41. *Padma G. et al.* Risk conferred by tagged SNPs of AGT gene in causing susceptibility to essential hypertension // *Clin. Exp. Hypertens.* 2014. T. 36. № 8. C. 579–585.

42. *Palatini P. et al.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome // *Am. J. Hypertens.* 2009. T. 22. № 2. C. 208–214.

43. *Persu A.* Candidate gene studies: accepting negative results. // *J. Hypertens.* 2006. T. 24. № 3. C. 443–5.

44. *Pi Y. et al.* Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects // *PLoS One.* 2013. T. 8. № 8. C. 1–7.

45. *Sugimoto K. et al.* Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study.

// *Hypertens. Res.* 2004. T. 27. № 8. C. 551–6.

46. *Takeuchi F. et al.* Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: A replication study and meta-Analysis with a larger sample size // *Hypertens. Res.* 2012. T. 35. № 8. C. 825–831.

47. *Tamaki, Shinji, Nakamura, Yasuyuki, Tabara, Yasuharu, Okamura, Tomonori, Kanda, Hideyuki, Kita, Yoshikuni, Kadowaki, Takashi, Tsujita, Yasuyuki, Chowdhury Turin, Tanvir, Horie, Minoru.* Association between polymorphism of the AGTR1 and cardiovascular events in a Japanese general sample (The Shigaraki Study) // *Int. J. Cardiol.* 2009. T. 136. № 3. C. 354–355.

48. *Tu Y. et al.* Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and stroke in the Han Chinese population and a meta-analysis. // *Pharmacogenet. Genomics.* 2011. T. 21. № 3. C. 115–20.

49. *Watkins W.S. et al.* Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes // *J. Hypertens.* 2010. T. 28. № 1. C. 65–75.

50. *Wu, Ting-Ting; Adi, Dilare; Zhou Y.* Relationships between CYP11B2-344C/T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. T. 9. № 7. C. 13844–13851.

51. *Xi B. et al.* Association of polymorphisms in the AGT gene with essential hypertension in the Chinese population // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2012. T. 13. № 2. C. 282–288.

52. *Xu H. et al.* Association of aldosterone synthase (CYP11B2) -344 T/C polymorphism with diabetic nephropathy: A meta-analysis // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2016. T. 17. № 1. C. 1–6.

53. *Yang Y. et al.* Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group // *J. Renin-Angiotensin- Aldosterone Syst.* 2015. T. 0. № 0. C. 975–981.

54. *Yu Y.* The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. // *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. JRAAS.* 2015. T. 16. № 2. C. 382–388.

55. *Zotova T.Y. et al.* 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. T. 161. № 3. C. 334–338.

References:

1. Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Kairov U.Ye., Rakhimova S.Ye., Akhmetova A.Zh., Yerezhpov D.A., Molkenov A.B., Abilova Zh.M., Zhumadilov Zh.Sh. Issledovanie geneticheskikh variantov, assotsirovannykh s gipertoniei, ozhireniem i diabetom u lits kazakhskoi populyatsii dlya posleduyushchego izucheniya vzaimosvyazei geneticheskikh variantov i metaboloma [Determination of genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes in kazakh population to study interaction of genetic variants and metabolome]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 30-42. [in Russian]
2. Shatskaya E.G., Karpenko M.A., Larionova V.I. Polimorfizm "kandidatnykh" genov i arterial'naya gipertenziya, oslozhnennaya insul'tom [Polymorphism of "candidate" genes and arterial hypertension complicated by stroke]. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2011. T.1. № 33. P. 35-42. [in Russian]
3. Abdollahi M.R. and others Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186: A> C), and relevance to metabolic syndrome traits. *Hum. Mutat.* 2007. V. 28. № 4. P. 365-373.
4. Androulakis E. et al. The impact of an aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism on vascular function and inflammatory biomarkers in essential hypertension acc Moderated Poster Contributions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59. No. 13. S. E1634.
5. Becker K.G. and others. The Genetic Association Database. *Nat. Genet.* 2004. P. 36. № 5. P. 431-432.
6. Behravan J., Naghibi M., Mazloomi M.A.L.I. Polymorphism of angiotensin II type 1 receptor gene in Essential Hypertension in Iranian population. *DARU.* 2006. T. 14. № 2. P. 82-86.
7. Byrd J.B., Auchus R.J., White P.C. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study. *J. Investig. Med.* 2015. P. 63. № 7. P. 862-866.
8. Campbell C.Y. Associations between Genetic Variants in the ACE, AGT, AGTR1 and AGTR2 Genes and Renal Function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Nephrol.* 32. № 2. P. 156-162.
9. Chandra S. et al. Atrial natriuretic peptide and aldosterone synthase gene in essential hypertension: A case-control study. *Gene.* 2015. P. 567. № 1. P. 92-97.
10. Chen J. et al. Lack of association of CYP11B2-344C T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. 2015. T. 8. No. 6. P. 9162-9167.
11. Cwynar M. et al. Blood pressure, arterial stiffness and endogenous lithium clearance in relation to AGTR1 A1166C and AGTR2 G1675A gene polymorphisms. *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst.* 2016. T. 17. № 2. S. 1-12.
12. Dai H.J. and others. T-HOD: A literature-based candidate gene database for hypertension, obesity and diabetes. *Database.* 2013. S. 1-8.
13. Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, Scanferla F, Tizzoni L, Giacca M C.R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens.* 2005. T. 23 (2). Pp. 309-16.
14. Fatini C. et al., Multilocus analysis in candidate genes ACE, AGT, and AGTR1 and predisposition to peripheral arterial disease: Role of ACE D / -240T haplotype. *J. Vasc. Surg.* 2009. T. 50. № 6. P. 1399-1404.
15. Fung M.M. et al., Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms in prehypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* 2011. № 2. P. 225-233.
16. Gnickenig G.; Harrison D.G. The AT1-Type Angiotensin Receptor in Oxidative Stress and Atherogenesis Part II: AT1 Receptor Regulation. *Circulation.* 2002. Vol. 105. S. 530-536.
17. Gatti R.R. and others. The interaction of AGT and NOS3 gene polymorphisms with conventional risk factors increases the predisposition to hypertension. *JRAAS-J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2013. P. 14. № 4. P. 360-368.
18. Gu D. et al. Association Study 33 Single-Nucleotide Polymorphisms in 11 Candidate Genes for Hypertension in Chinese.

Hypertension. 2006. No. 1147-1154.

19. Henderson O., Christopher A. W.M. Multiple Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (ACE, CYP11B2, AGTR1) and Their Contribution to Hypertension in African Americans and Latinos in the Am. *J. Med. Sci.* 328. № 5. P. 266-273.

20. Herrera C.L. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Arch Endocrinol Metab.* 2016. Vol. 60. No. 3. P. 190-8.

21. Hsiao C.-F. et al., The effects of the renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on insulin resistance in hypertensive families. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2012. T. 13. № 4. P. 446-454.

22. Imaizumi T. et al., Association of Interactions between dietary salt consumption and hypertension-susceptibility genetic polymorphisms with blood pressure among Japanese male workers. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017. Vol. 21. No. 3. S. 457-464.

23. Ji L. et al., The Association between Polymorphisms in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Genes and Essential Hypertension in the Han Chinese Population. *PLoS One.* 2013. 8. 8. № 8. P. 4-9.

24. Ji L.D. and others. Are genetic polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *J. Hum. Hypertens.* 2017. V. 31. 11. P. 695-698.

25. Jia M. et al. Computational analysis of the functional single nucleotide polymorphisms associated with the CYP11B2 gene. *PLoS One.* 2014. T. 9. № 8.

26. Kim Y.R. and others. Association of the K173R variant and haplotypes in the aldosterone synthase gene with essential hypertension. *Genes and Genomics.* 2014. P. 36. № 5. P. 625-632.

27. Kolovou V. et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I / D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2015. 9. 9. P. 118-126.

28. Lapiere A.V. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential

hypertension in San Luis. *Biocell.* 2006. T. 30. № 3. C. 447-455.

29. Li H. et al. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population. *Angiology.* 2014. T. 65. № 7. C. 614-619.

30. Li X. et al. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016. T. 38. № 4. C. 375-380.

31. Li Y.Y. Lack of association of A-6G polymorphism of AGT gene with essential hypertension in the Chinese population. *J. Cardiovasc. Med.* 2012. T. 13. № 8. C. 505-510.

32. Lifton R.P. et al. *Molecular Mechanisms of Human Hypertension.* 2001. T. 104. C. 545-556.

33. Lobach L.Y., Dosenko V.Y., Dolzhenko M.M. Gene polymorphism of aldosterone synthetase (CYP11B2) variants and main cardiovascular risk factors. *Zaporozhye Med. J.* 2016. T. 0. № 6. C. 4-11.

34. Mehri S. et al. The CC genotype of the angiotensin II type I receptor gene independently associates with acute myocardial infarction in a Tunisian population. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2011. T. 12 (4). C. 595-600.

35. Mehri S. et al. Renin-Angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol. Biol. Rep.* 2012. T. 39. № 4. C. 4059-4065.

36. Miyaki K. et al. The combined impact of 12 common variants on hypertension in Japanese men, considering GWAS results. *J. Hum. Hypertens.* 2012. T. 26. № 7. C. 430-436.

37. Mohana V.U. et al. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension-A case-control study. *Clin. Exp. Hypertens.* 2012. T. 34. № 1. C. 38-44.

38. Munshi A. et al. Corrigendum to "Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke" [Journal of the Neurological Sciences 296 (2010) 34-38]. *J. Neurol. Sci.* 2012. T. 321. № 1-2. C. 122.

39. Nie S. et al. Haplotype-based case-control study of the human AGTR1 gene and essential hypertension in Han Chinese subjects. *Clin. Biochem.* 2010. T. 43. № 3. C. 253-8.

40. Niu S. et al. Synergistic effects of gene polymorphisms of the renin–angiotensin–aldosterone system on essential hypertension in Kazakhs in Xinjiang. *Clin. Exp. Hypertens.* 2016. T. 38. № 1. C. 63–70.
41. Padma G. et al. Risk conferred by tagged SNPs of AGT gene in causing susceptibility to essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* 2014. T. 36. № 8. C. 579–585.
42. Palatini P. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predicts development of hypertension and metabolic syndrome. *Am. J. Hypertens.* 2009. T. 22. № 2. C. 208–214.
43. Persu A. Candidate gene studies: accepting negative results. *J. Hypertens.* 2006. T. 24. № 3. C. 443–5.
44. Pi Y. et al. Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects. *PLoS One.* 2013. T. 8. № 8. C. 1–7.
45. Sugimoto K. et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertens. Res.* 2004. T. 27. № 8. C. 551–6.
46. Takeuchi F. et al. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: A replication study and meta-Analysis with a larger sample size. *Hypertens. Res.* 2012. T. 35. № 8. C. 825–831.
47. Tamaki, Shinji, Nakamura, Yasuyuki, Tabara, Yasuharu, Okamura, Tomonori, Kanda, Hideyuki, Kita, Yoshikuni, Kadowaki, Takashi, Tsujita, Yasuyuki, Chowdhury Turin, Tanvir, Horie, Minoru. Association between polymorphism of the AGTR1 and cardiovascular events in a Japanese general sample (The Shigaraki Study). *Int. J. Cardiol.* 2009. T. 136. № 3. C. 354–355.
48. Tu Y. et al. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and stroke in the Han Chinese population and a meta-analysis. *Pharmacogenet. Genomics.* 2011. T. 21. № 3. C. 115–20.
49. Watkins W.S. et al. Genotype–phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes. *J. Hypertens.* 2010. T. 28. № 1. C. 65–75.
50. Wu, Ting-Ting; Adi, Dilare; Zhou Y. Relationships between CYP11B2-344C/T gene polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016. T. 9. № 7. C. 13844–13851.
51. Xi B. et al. Association of polymorphisms in the AGT gene with essential hypertension in the Chinese population. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2012. T. 13. № 2. C. 282–288.
52. Xu H. et al. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) -344 T/C polymorphism with diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 2016. T. 17. № 1. C. 1–6.
53. Yang Y. et al. Correlation between renin-angiotensin system gene polymorphisms and essential hypertension in the Chinese Yi ethnic group. *J. Renin-Angiotensin- Aldosterone Syst.* 2015. T. 0. № 0. C. 975 –981.
54. Yu Y. The CYP11B2 -344C/T variant is associated with ischemic stroke risk: An updated meta-analysis. *J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. JRAAS.* 2015. T. 16. № 2. C. 382–388.
55. Zotova T.Y. et al. 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. T. 161. № 3. C. 334–338.

Контактная информация:

Шаханова Айжан Тунгышхановна - докторант 1 года по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 город Семей улица Б. Момышулы 10-14,

E-mail: aizhanshat@mail.ru

Телефон: 87476858115