Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии

Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г.

Генетическая архитектура артериального давления включает >30 генов, полиморфные варианты которых обуславливают фенотипическую неоднородность артериального давления. Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска развития гипертензии. Идентификация полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высоким риском артериальной гипертензии (АГ), может быть одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики данного заболевания, кроме того, наличие данной информации позволит уточнить прогноз лиц, уже страдающих данным заболеванием, а также персонализировать подход к лечению пациента. В обзоре проведен анализ работ, посвященных молекулярно-генетической основе развития АГ и выявление возможной роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе гипертензии. Большое количество исследований выявило ассоциацию наличия АГ и полиморфных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II (*AGTR1*). Кроме того, полиморфизм данных генов участвует в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, центральной нервной системы, определяет эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертензии.

Ключевые слова: полиморфизм генов, артериальная гипертензия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Елькина А. Ю.* — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3036-9613, Акимова Н. С. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5935-2655, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
hromyh.anastasiya@mail.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АТ-II — ангиотензин II, ИБС — ишемическая болезнь сердца, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, *ACE* — ген ангиотензинпревращающего фермента, *AGT* — ген ангиотензиногена, *AGTR1* — ген рецептора 1 типа к ангиотензину-II, *CYP11B2* — ген альдостеронсинтазы, SNP — полиморфизм единичных нуклеотидов.

Рукопись получена 13.10.2020

Рецензия получена 08.12.2020

Принята к публикации 16.01.2021

Для цитирования: Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):4143. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143

Polymorphism of *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes as genetic predictors of hypertension

Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G.

The genetic architecture of blood pressure (BP) includes more than 30 genes, the polymorphic variants of which cause phenotypic heterogeneity of BP. Given that a human genetic information is largely stable from birth, it can act as an early predictor of hypertension (HTN). Identification of polymorphic variants of genes associated with a high HTN risk may be one of the promising areas of early diagnosis and prevention of this disease. In addition, the availability of this data will make it possible to clarify the prognosis of patients already with HTN, as well as to personalize the treatment approach. The review analyzes the papers devoted to the molecular genetic basis of hypertension and identifies the possible role of gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension development. A large number of studies have revealed an association between HTN and polymorphic variants of the *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes. In addition, polymorphism of these genes is involved in the development of atherosclerosis and related diseases, kidney and central nervous system disorders, and justifies the effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of HTN.

Keywords: gene polymorphism, hypertension.

Relationships and Activities: none.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Elkina A. Yu.* ORCID: 0000-0002-3036-9613, Akimova N. S. ORCID: 0000-0002-5935-2655, Shvarts Yu. G. ORCID: 0000-0002-5205-7311.

*Corresponding author: hromyh.anastasiya@mail.ru

Received: 13.10.2020 **Revision Received:** 08.12.2020 **Accepted:** 16.01.2021

For citation: Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G. Polymorphism of *ACE*, *AGT*, *AGTR1* genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):4143. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4143

Генетическая архитектура артериального давления (АД) на настоящий момент включает >30 генов, в т.ч. гены с редкими мутациями, приводящими к наследственным формам гипертонии или гипотонии, и 1477 полиморфных варианта. Это обуславливает фенотипическую неоднородность АД и соответствует мозаичной теории Пейджа, согласно которой развитие эссенциальной артериальной гипертонии (АГ) связано с целым комплексом взаимосвязанных нарушений в различных системах: гемодинамической, метаболической, нейрогуморальной. Данная теория рассматривает эссенциальную АГ не как единое заболевание, а как совокупность в той или иной степени отличных друг от друга болезней (подтипов эссенциальной АГ) с разным происхождением, развитием и последствиями. Мозаика причин гипертонии, если она и существует для эссенциальной АГ, нуждается в разяснении, поскольку потенциально открывает новые возможности для стратификации, разработки новых лекарств и персонифицированной медицины [1, 2].

Общее представление о полиморфизме единичных нуклеотидов. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации — полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP — single-nucleotide polymorphism), который представляет собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК, приводящую к появлению того или иного фенотипического признака. Большое количество исследований подтверждают данные о том, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний, в частности к АГ [3]. Однако далеко не всегда определенный полиморфизм связан с наличием определенного фенотипического признака. В настоящее время известно явление плейотропии, которое означает, что один и тот же полиморфизм может иметь несколько фенотипических проявлений. Например, генетическая предрасположенность к курению ассоциирована с 361 полиморфным вариантом в 14 генах, участвующих в развитии кардиоваскулярной патологии [4]. Данные фенотипические различия могут быть обусловлены разными причинами, в т.ч. взаимодействием разных SNP [5, 6].

В клинической практике генетический анализ чаще осуществляется при помощи молекулярного тестирования “генов-кандидатов” предрасположенности к заболеванию. Это гены, наследственные (полиморфные) варианты которых, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков (ферментов), в сочетании с неблагоприятными внешними факторами, могут быть причиной различных заболеваний [7].

Учитывая то, что генетическая информация человека в значительной степени стабильна с рождения, она может выступать как ранний предиктор риска

развития гипертонии. Идентификация полиморфных вариантов генов, ассоциированных с высоким риском ее развития, может быть одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики данного заболевания, кроме того, наличие данной информации позволит уточнить прогноз лиц, уже страдающих данным заболеванием, а также персонифицировать подход к лечению пациента [1, 3, 7-10]. Подобный персонифицированный подход к лечению, основанный на полученной исследователями информации о различных эффектах лекарственных препаратов, в зависимости от генома конкретного индивидуума, является важнейшей задачей фармакогеномики. Стоит отметить, что, несмотря на достигнутые успехи в этой отрасли медицины в последние годы, до настоящего времени отсутствуют официальные рекомендации по персонифицированному подходу, учитывающему фармакогеномику антигипертензивных средств; тогда как в отношении, например, оральных антикоагулянтов, некоторых противоопухолевых препаратов, подобные рекомендации имеются.

Близнецовые исследования показали, что наследуемость АГ составляет 40%. Чтобы оценить наследуемость АД, американские ученые использовали данные геномного полиморфизма из исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Было установлено, что наследуемость составляет 20%/50% и 27%/39% для систолического АД/диастолического АД у лиц европейского и африканского происхождения, соответственно [11].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ген ангиотензиногена (*AGT*), ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ген рецептора 1 типа к ангиотензину-II (*AGTR1*) и др.); гены метаболизма липидов (ген аполипопротеина AI, ген аполипопротеина B, ген аполипопротеина C, ген аполипопротеина E, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [3, 12].

В обзоре проведен анализ работ, посвященных молекулярно-генетической основе развития АГ, и выявление возможной роли полиморфизма генов РААС, одной из ключевых в генезе гипертонии. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

Роль некоторых полиморфных вариантов генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* в развитии гипертонии. Нарушение функционирования РААС играет ведущую роль в пато-

Таблица 1

Характеристика изученных полиморфных вариантов

Локус	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
<i>ACE</i>	Ангиотензинпревращающий фермент	Alu I/D	rs4340	II; ID; DD
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	T207M C>T	rs4762	CC; CT; TT
<i>AGT</i>	Ангиотензиноген	M268T T>C	rs699	TT; TC; CC
<i>AGTR1</i>	Рецептор 1 типа ангиотензина II	A1666C A>C	rs5186	AA; AC; CC

генезе АГ. Активность данной системы в определенной мере определена генетически и зависит, в т.ч. от полиморфизма генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1* [3]. Характеристика полиморфных вариантов данных генов представлена в таблице 1. Следует отметить, что в литературе последних лет имеются сведения о сравнительно небольшом количестве исследований, посвященных вопросу, имеется ли связь полиморфизма этих генов с предрасположенностью к развитию АГ. Наиболее изученным в этой связи представляется полиморфизм rs4340 (Alu I/D) гена *ACE*.

Клиническое значение полиморфизма Alu I/D (rs4340) гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ген *ACE* локализован на хромосоме 17 (17q23.3) и отвечает за синтез АПФ, играющего важную роль в регуляции АД и электролитного баланса. АПФ выделяется из легочных и почечных клеток эндотелия и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II (АТ-II), который является мощным вазопрессором и альдостеронстимулирующим веществом. Кроме того, фермент способен инактивировать брадикинин, который выступает в качестве вазодилатора [4]. Влияние гена *ACE* было достаточно хорошо изучено, и большинство опубликованных данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu I/D), ведущему к вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов, влияющего на уровень АПФ в сыворотке крови и тканях. У лиц с носителем II аллеля он минимален, а у лиц с DD аллелем — максимален [8]. Большое количество исследований выявило взаимосвязь варианта DD с развитием гипертонической болезни [12-15].

В проведенном в Китае исследовании было выявлено, что полиморфизм Alu I/D гена *ACE* был ассоциирован с рестенозом внутри стента у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после чрескожного коронарного вмешательства и интракоронарной имплантации стента с лекарственным покрытием [16].

Кроме того, в одном из исследований, проводимом среди детей и подростков, сообщалось о более высоком риске повышенного АД у лиц с наличием генотипа ID, причем особенно среди мальчиков [15]. Также имеются сведения об ассоциации данного полиморфного варианта с развитием атеросклероза,

ИБС, инфаркта миокарда [13, 17, 18]. Так, в проведенном в Польше исследовании было выявлено, что у пациентов с ИБС достоверно чаще встречался аллель D гена *ACE*, который также был связан с повышенными уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности [19]. Кроме того, имеются данные о повышенном риске развития диабетической нефропатии у лиц, в генотипе которых присутствует ID/DD аллель [20].

Существует генетическая гипотеза об участии данного полиморфизма гена и в патогенезе развития новой коронавирусной инфекции-19 (COVID-19), в частности в предопределении тяжести течения заболевания. Было установлено, что наличие в генотипе полиморфизма D/D гена *ACE* ассоциировано с более тяжелым течением и повышенной летальностью среди европеоидной расы. Вероятнее всего, это связано с чрезмерной активацией РААС после заражения SARS-CoV-2, в основном за счет взаимодействия вируса с АПФ-2 и проникновением, таким образом, в клетки мишени [21].

Клиническое значение полиморфных вариантов T207M C>T (rs4762) и M268T T>C (rs699) гена ангиотензиногена (AGT). Ген *AGT* расположен в 1-й хромосоме (1q42). Данный ген кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, образующийся клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I — предшественник АТ-II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием. На сегодняшний день известно >15 полиморфных вариантов гена *AGT*, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [22].

С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциированы следующие полиморфные варианты гена *AGT*: T207M C>T (rs4762) — замена нуклеотида цитозин на тимин, приводящая к замене аминокислоты треонин на метионин в 207 положении белка и M268T T>C (rs699) — замена нуклеотида тимина на цитозин, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин в 268 положении белка. Частота встречаемости в популяции данных полиморфных вариантов гена *AGT* составляет 34-43%. Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T данного гена связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена и развитием гипертонии [23]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи аллелей 207M и 268T с други-

ми сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности полиморфизм M268T (rs699) гена *AGT* статистически достоверно связан со значительным увеличением риска ИБС [24-26].

Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T было ассоциировано также с развитием фибрилляции предсердий в исследовании, проводимом в г. Синьцзяне (Китай) [27].

Более того, полиморфизм M268T T>C гена *AGT* был связан с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с акромегалией [28].

Также полиморфизм 268T гена *AGT* определяет эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертензии и застойной сердечной недостаточности [29]. Имеются данные об ассоциации данного полиморфизма с развитием почечной тубулярной дисгенезии, с формированием и степенью тяжести портальной гипертензии у больных гепатитом С, риском развития диабетической нефропатии у азиатов [30-32].

Данные полиморфные варианты гена *AGT* были ассоциированы и сосудистыми осложнениями при беременности и гормонзаместительной терапии (поскольку экспрессия гена *AGT* повышается в ответ на действие этинил-эстрадиола) [33-37].

Клиническое значение полиморфизма A1166C A>C (rs5186) гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II (*AGTR1*). Ген *AGTR1* локализован на 3 хромосоме (3q24) и кодирует рецепторы первого типа к АТ-II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующие все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Как и другие компоненты РААС, этот ген участвует в регуляции АД [4]. Известно >50 его полиморфных вариантов. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм A1166C A>C (rs5186). При этом происходит замена нуклеотида аденин на цитозин в положении 1166 ДНК.

Наличие аллеля риска С в полиморфизме A1166C A>C приводит к повышенной чувствительности рецепторов 1 типа к нормальному уровню АТ-II и, следовательно, более высоким цифрам АД. Распространенность данного полиморфизма среди европеоидной расы достаточно широка и составляет 27%. Исследования показали, что лица, страдающие АГ, достоверно чаще имели генотип А/С или С/С гена *AGTR1* по сравнению со здоровыми людьми [38-40].

Присутствие данного полиморфизма ассоциировано с изменением регуляции экспрессии гена *AGTR1* посредством взаимодействия с микроРНК miR155, которая представляет собой некодирующую молекулу РНК, способную комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. МикроРНК miR155 негативно регулирует экспрессию гена *AGTR1*, что приводит к увеличению синтеза белка и ассоциировано с развитием гипертензии [41]. Помимо этого, существуют еще 3 аспекта регуляции рецептора 1 типа АТ-II. Во-первых, активация

рецептора 1 типа АТ-II уменьшает количество рецептора в клетке. Во-вторых, длительная стимуляция АТ-II вызывает уменьшение продукции АТ-II через протеинкиназы. В-третьих, модуляция экспрессии гена *AGTR1* [42].

Также было показано, что ген *AGTR1* играет важную роль в генезе атеросклероза. В проведенном среди пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей исследовании было выявлено, что носители генотипа СС гена *AGTR1* имеют значительно более высокие уровни холестерина липопротеинов низкой плотности ($p=0,034$) и триглицеридов ($p=0,007$) [34]. Исследование, проведенное в Китае, показало, что генотип АС гена *AGTR1* может являться дополнительным независимым фактором риска рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием у пациентов с ИБС старше 60 лет [16].

Одним из важнейших факторов, способствующих реализации той или иной генетической информации, является эпигенетическое влияние. Одним из эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов является метилирование ДНК, которое представляет собой метилирование цитозина до 5-метилцитозина, в первую очередь по сайтам CpG-динуклеотидов [43]. Недавнее исследование показало, что уровень метилирования *AGTR1* был значимо связан с риском ИБС у мужчин, предполагая его гендерзависимые эффекты в патогенезе ИБС. Было показано, что гиперметилирование *AGTR1* ассоциировано с риском развития ИБС у мужчин, но не у женщин [44].

Также проводилось исследование по изучению взаимосвязи особенностей внутривисцерального кровотока и полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у пациентов с эссенциальной АГ 1-2 степени и хронической болезнью почек I-III стадии. Было выявлено снижение систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока и увеличение времени ускорения кровотока у больных с более высокой стадией хронической болезни почек, что может свидетельствовать о повышенном риске раннего развития хронической болезни почек у пациентов с эссенциальной АГ 1-2 степени, имеющих в генотипе аллель риска 1166C гена *AGTR1* [45].

Заключение

Таким образом, на основании представленных данных очевидна важная и несомненная роль полиморфизма генов РААС в развитии гипертензии. Кроме того, показано, что изученные полиморфные варианты генов РААС участвуют в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, центральной нервной системы, сосудистых осложнений при беременности и гормонзаместительной терапии, определяют эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертензии (табл. 2).

Таблица 2

Клиническое значение изученных полиморфных вариантов

Ген	Полиморфизм	Аллель	Повышение степени риска развития и/или тяжести течения
ACE	Alu I/D	ID/DD	— гипертоническая болезнь, — атеросклероз, ИБС, — инфаркт миокарда, — диабетическая нефропатия
AGT	T207M C>T	TT	— гипертоническая болезнь, — фибрилляция предсердий, — сосудистые осложнения при беременности и гормонзаместительной терапии
AGT	M268T T>C	CC	— гипертоническая болезнь, — ИБС, — почечная тубулярная дисгенезия, — сосудистые осложнения при беременности и гормонзаместительной терапии, — влияние на эффективность лечения ингибиторами АПФ, — диабетическая нефропатия у азиатов
AGTR1	A1666C A>C	CC	— гипертоническая болезнь, — атеросклероз

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Большинство работ посвящено изучению влияния какого-либо одного полиморфизма гена на уровень АД. Учитывая, что вклад каждого из них в отдельности сравнительно небольшой, очевидно, что точное прогнозирование степени риска развития АГ будет возможно на основании изучения совокупного воздействия этих множественных вариантов. Это осуществляется путем полигенной оценки риска — polygenic risk score (PRS), которая представляет собой математическую совокупность рисков развития

заболевания, связанную со всеми SNP, участвующими в регуляции АД [1]. В связи с этим весьма перспективным представляется дальнейшее изучение совместного влияния нескольких полиморфных вариантов генов РААС и других систем, участвующих в регуляции АД, на развитие гипертонии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):694-705. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.001.
- Frolich ED, Dustan HP, Bumpus FM, et al. Irvine H. Page: 1901-1991. The celebration of a leader. *Hypertension.* 1991;18:443-5. doi:10.1161/01.HYP.18.4.443.
- Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular genetics and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2015;2:4-6. (In Russ.) Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2015;2:4-6.
- Larsson SC, Mason AM, Back M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *Eur Heart J.* 2020;41:3304-10. doi:10.1093/eurheartj/ehaa193.
- Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, et al. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics.* 2019;35(22):4851-3. doi:10.1093/bioinformatics/btz469.
- MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017;45:D896-901. doi:10.1093/nar/gkw1133.
- Shwarts YuG, Martynovich TV, Akimova NS, et al. The role of genetic factors in the formation of chronic heart failure. *Heart failure journal.* 2013;6(80):369-76. (In Russ.) Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Акимова Н.С. и др. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности. *Журнал сердечная недостаточность.* 2013;6(80):369-76.
- Markel AL. Essential systemic hypertension: genetic, clinics, experiment. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(10):133-9. (In Russ.) Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(10):133-9. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-133-139.
- Singh DKH, Jajodia A, Kaur H, et al. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1-10. doi:10.1155/2014/538053.
- Liao X, Yang Z, Peng D, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genet Mol Biol.* 2014;37(3):473-9. doi:10.1590/S1415-47572014000400001.
- Salfati E, Morrison AC, Boerwinkle E. Direct Estimates of the Genomic Contributions to Blood Pressure Heritability within a Population-Based Cohort (ARIC). *PLoS One.* 2015;10(7):e0133031. doi:10.1371/journal.pone.0133031.
- Safronenko AV. Genealogical and molecular genetics aspects of arterial hypertension. *Modern problems of science and education.* 2012;1:28-34. (In Russ.) Сафроненко А.В. Генетические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертонии. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;1:28-34.
- Kozlova AS, Lebedz TL, Malinovskyaya YV, et al. Genetic markers of cardiovascular pathology in combat sport athletes. *Environmental bulletin.* 2014;2(28):42-9. (In Russ.) Козлова А.С., Лебедь Т.Л., Малиновская Ю.В. и др. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений. *Экологический вестник.* 2014;2(28):42-9.
- Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *J Genet.* 2019;98:1.
- Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221248. doi:10.1371/journal.pone.0221248.
- Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *J Renin Angiotensin Aldosterone System.* 2017;18(1):1470320316688774. doi:10.1177/1470320316688774.
- Haidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2019;11(1):118-23.
- Karahan Z, Ugurlu M, Ucaman B, et al. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The open cardiovascular medicine journal.* 2016;10:117-21. doi:10.2174/1874192401610010117.

19. Borzyszkowska J, Stanislawska-Sachadyn A, Wirtwein M, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J Appl Genet.* 2012;53(2):175-82. doi:10.1007/s13353-012-0083-3.
20. Luo Y, Luo J, Peng H. Associations between genetic polymorphisms in the VEGFA, ACE, and SOD2 genes and susceptibility to diabetic nephropathy in the Han Chinese. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2019;23(9):644-51. doi:10.1089/gtmb.2018.0320.
21. Gemmati D, Tisato V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. *Genes (Basel).* 2020;11(9):E1044. doi:10.3390/genes11091044.
22. Park H-K, Kim M-C, Kim S-M, et al. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Exp Ther Med.* 2013;5(1):343-9. doi:10.3892/etm.2012.790.
23. Kim H-K, Lee H, Kwon JT, et al. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):712-9. doi:10.1177/1470320313516174.
24. Zhao H, Zhao R, Hu Sh, et al. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(7):BSR20201414. doi:10.1042/BSR20201414.
25. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(1):59-65. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010.
26. Cai G, Zhang B, Ma C, et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 polymorphisms in endothelial lipase gene with risk of coronary artery disease and lipid levels in a Chinese. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162727. doi:10.1371/journal.pone.0162727.
27. Kuken B, Yang Y, Liu Zh, et al. Relationship between M235T and T174M polymorphisms in angiotensin gene and atrial fibrillation in Uyghur and Han populations of Xinjiang, China. *Int J Clin Exp Pathol.* 2020;13(8):2065-74.
28. Erbas T, Cinar N, Dagdelen S, et al. Association between ACE and AGT polymorphism and cardiovascular risk in acromegalic patients. *Pituitary.* 2017;20(5):569-77. doi:10.1007/s11102-017-0819-5.
29. Gao T, Huang L, Fu Q, et al. Association of polymorphisms in the AGT gene (M235T, T174M) with ischemic stroke in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):681-6. doi:10.1177/1470320315583600.
30. Osadnik T, Strzelczyk JK, Fronczek M, et al. Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease. *Adv Med Sci.* 2016;61(2):276-81. doi:10.1016/j.advms.2016.03.006.
31. Aung M, Konoshita T, Moodley J, et al. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;215:180-7. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.05.011.
32. Alaei E, Mirahmadi M, Ghasemi M, et al. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population. *Ann Hum Genet.* 2019;83(6):418-25. doi:10.1111/ahg.12323.
33. Junusbekov Y, Bayoglu B, Cengiz M, et al. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Ir J Med Sci.* 2020;189(3):885-894. doi:10.1007/s11845-019-02166-6.
34. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Analysis of the effectiveness of antihypertensive therapy in a group of young patients due to polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Journal of scientific articles "Health and Education".* 2017;19(10):106-8. (In Russ.) Костюченко Г.И., Вюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Журнал научных статей "Здоровье и образование".* 2017;19(10):106-8.
35. Ma G-C, Chen Y-C, Wu W-J, et al. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4):185. doi:10.3390/diagnostics9040185.
36. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Sulimov AV, et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks. *Ter Arkhiv.* 2019;91(2):32-9. doi:10.2644/2/00403660.2019.02.000076.
37. Liu N, Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2019;20(1):1470320318823927. doi:10.1177/1470320318823927.
38. Sousa AC, Reis RP, Pereira A. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Med Port.* 2018;31(10):542-50. doi:10.20344/amp.9184.
39. Qian X, Guo D, Zhou H, Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018;22(2):90-7. doi:10.1089/gtmb.2017.0141.
40. Kobashi G, Hata A, Ohta, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet.* 2004;49(4):182-6. doi:10.1007/s10038-004-0129-4.
41. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *J Hypertens.* 2011;24(2):241-6. doi:10.1038/ajh.2010.211.
42. Shakhanova AT, Aukenov NE, Nurtazina AU. Polymorphisms of genes in hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system. *Science and Healthcare.* 2018;1:116-30. (In Russ.) Шаханова А.Т., Аукенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: ренин-ангиотензин-альдостероновая система. *Наука и образование.* 2018;1:116-30. doi:10.34689/SH.2018.20.1009.
43. Hu H, Chen X, Wang Ch, et al. The role of TFPI2 hypermethylation in the detection of gastric and colorectal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(48):84054-84065. doi:10.18632/oncotarget.21097.
44. Li X, Wu N, Ji H, et al. A male-specific association between AGTR1 hypermethylation and coronary heart disease. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(1):31-6. doi:10.17305/bjbm.2019.4321.
45. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1-2 Degrees. *Cardiology.* 2019;59(3):5-10. (In Russ.) Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутрипочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1-2 степени. *Кардиология* 2019;59(3):5-10. doi:10.18087/cardio.2019.3.10233.