

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299>



## Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов

А.Ф. Нуриманшин<sup>2,\*</sup>, Р.Р. Богданов<sup>1</sup>, П.И. Миронов<sup>1</sup>, А.А. Хусаенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>2</sup> Клиника Башкирского государственного медицинского университета, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

\* **Контакты:** Нуриманшин Алмаз Флюсович, e-mail: [almaz.nurimanshin@mail.ru](mailto:almaz.nurimanshin@mail.ru)

**Нуриманшин Алмаз Флюсович** — отделение анестезиологии-реанимации

**Богданов Ринат Радикович** — д.м.н., доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО

**Миронов Петр Иванович** — д.м.н., профессор, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО, [orcid.org/0000-0002-9016-9461](https://orcid.org/0000-0002-9016-9461)

**Хусаенова Альбина Ауфатовна** — к.п.н., доцент, отдел качества и мониторинга образования

### Аннотация

**Введение.** Всемирная организация здравоохранения установила, что развитие атеросклероза зависит от качества и образа жизни (60 %), генетических аспектов (20 %), состояния экологии (10 %) и качества оказываемой медицинской помощи (5 %). Пути решения проблемы атеросклероза в целом и нарушение работы тех или иных ферментных систем в частности лежат в изучении генетической предрасположенности популяции к этой патологии.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 60 пациентов с целью сравнительного анализа генетической предрасположенности злокачественного течения атеросклероза брахиоцефальных сосудов на основе исследования ассоциации генов ренин-ангиотензиновой системы. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангиотензиновой системы.

**Результаты и обсуждение.** Данное исследование показало, что у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных сосудов отмечается статистическая значимость в частоте выявления аллеля С гена AGT (ответственного за развитие ишемической болезни сердца).

**Заключение.** Данная работа позволяет считать, что гены системы ангиотензиногена могут быть ответственными в виде кандидатов-генов за развитие атеросклероза брахиоцефальных сосудов и ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** системный атеросклероз, ренин-ангиотензиновая система, генотип, ишемическая болезнь сердца, брахиоцефальные сосуды, генетическая предрасположенность к болезни, аллели, генетический полиморфизм

**Для цитирования:** Нуриманшин А.Ф., Богданов Р.Р., Миронов П.И., Хусаенова А.А. Генетические особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных сосудов. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):293–299. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299>

## Genetic Traits of Brachiocephalic Atherosclerosis

Almaz F. Nurimanshin<sup>2\*</sup>, Rinat R. Bogdanov<sup>1</sup>, Petr I. Mironov<sup>1</sup>, Albina A. Khusaenova<sup>1</sup>

**Almaz F. Nurimanshin** —  
Anaesthesiology and Intensive  
Care Unit

<sup>1</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinic of Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

**Rinat R. Bogdanov** — Dr. Sci.  
(Med.), Assoc. Prof., Depart-  
ment of Anesthesiology and  
Resuscitation with a course  
of Advanced Professional  
Education

\* **Correspondence to:** Almaz F. Nurimanshin, e-mail: [almaz.nurimanshin@mail.ru](mailto:almaz.nurimanshin@mail.ru)

**Petr I. Mironov** — Dr. Sci.  
(Med.), Prof., Department of  
Anesthesiology and Resuscita-  
tion with a course of Advanced  
Professional Education, [orcid.  
org/0000-0002-9016-9461](https://orcid.org/0000-0002-9016-9461)

### Abstract

**Background.** According to the World Health Organization, the atherosclerosis development depends on the quality of life and lifestyle (60 %), genetic (20 %), environmental factors (10 %) and quality of medical aid (5 %). The routes to defeat atherosclerosis generally and certain systemic enzyme disorders in particular pertain in research into the population genetic predispositions to this pathology.

**Materials and methods.** A comparative study of genetic predispositions to malignant brachiocephalic atherosclerosis analysed the renin—angiotensin system gene association in 60 patients. The renin—angiotensin system allelic and polymorphic loci haplotype frequencies have been determined.

**Results and discussion.** Patients with atherosclerotic brachiocephalic vascular lesions revealed a statistically significant frequency of the *AGT* gene's allele C involved in coronary heart disease development.

**Conclusion.** The study suggests a putative involvement of the angiotensinogen system genes in mediating the development of brachiocephalic atherosclerosis and coronary heart disease.

**Keywords:** systemic atherosclerosis, renin—angiotensin system, genotype, coronary heart disease, brachiocephalic vessels, morbid genetic predisposition, allele, genetic polymorphism

**For citation:** Nurimanshin A.F., Bogdanov R.R., Mironov P.I., Khusaenova A.A. Genetic traits of brachiocephalic atherosclerosis. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):293–299. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-293-299>

## Введение

Атеросклероз сосудов разных бассейнов является наиболее частой причиной развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к демографической катастрофе среди трудоспособного населения страны. Всемирная организация здравоохранения установила, что развитие атеросклероза зависит от качества жизни, генетических аспектов, состояния экологии и качества оказываемой медицинской помощи. Но динамика заболеваемости и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний зависят не только от таких факторов, как дислипидемии, стрессы, артериальная гипертензия, сахарный диабет [1, 2].

Предвидеть, каким образом протекает системный атеросклероз, а тем более принять решение для терапии таких пациентов пока еще остается нерешенной задачей, и знание врачом конкретных факторов риска агрессивного проявления патологии имеет большое значение для поиска правильной тактики лечения [3, 4]. Изучение развития сердечно-сосудистых заболеваний на молекулярно-генетическом уровне и идентификация пациентов высокого риска со злокачественным течением атеросклероза является определяющим направлением современной медицины.

Доказано, что развитие многофакторного заболевания напрямую ассоциировано с наличием полиморфизма генов (разновидности нормальных аллелей генов) и их взаимодействием [5, 6].

Идентификация пациентов группы риска по развитию рецидива атеросклероза брахиоцефальных сосудов после каротидной эндартерэктомии может стать одним из методов, способных повысить качество терапии [7, 8]. Выявление молекулярно-генетических маркеров, которые ответственны за развитие данной патологии, и, кроме того, знание и понимание патогенеза заболевания на генетическом уровне приведут к развитию современных терапевтических методов.

Есть достаточно публикаций, посвященных молекулярно-генетическому исследованию атеросклеротического поражения сонных артерий. А. В. Балацкий и соавт. [9] указали на ассоциацию полиморфизма генов урокиназной системы с факторами нестабильности атеросклеротических бляшек.

Публикаций по исследованию влияния мутаций генов рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на показатели липидного обмена у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и клиническое проявление атеросклероза недостаточно, и выявление ранних маркеров и особенностей течения церебрального атеросклероза в разных возрастных группах является интересным направлением [10].

В работе Р. Б. Алиевой и соавт. [11] обнаружена прямая корреляционная связь у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией между инфарктом миокарда в анамнезе, толщиной интима-медиа комплекса сонных артерий, повышением концентрации PCSK-9 в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9, что позволяет использовать их

в качестве прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Доказано, что вклад полиморфизмов генов-кандидатов в процессы ремоделирования сосудистой стенки при артериальной гипертензии однозначен. Ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), относится к числу самых хорошо изученных генов болезни системы кровообращения. Наличие данного гена ассоциировано с развитием заболеваний системы кровообращения, таких как гипертоническая болезнь, инфаркты миокарда и головного мозга, тромбозы глубоких вен и др. [12].

Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) является УЗИ маркером раннего атеросклероза брахиоцефальных артерий. S.-H. Juo и соавт. [13] в метаанализе показали взаимосвязь, что аллель e4 гена APOE и аллель D гена ACE связаны с увеличением ТКИМ.

Изучение взаимосвязи полиморфизма генов у пациентов с ишемической болезнью сердца с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показало, что наличие аллеля T гена AGT и аллеля C гена AGT связано с ухудшением когнитивных функций. Вероятно, это обусловлено развитием стойкого вазоспазма, приводящего к гипоксии клеток головного мозга [14].

Таким образом, известен полиморфизм десятков генов, которые кодируют рецепторы, ферменты и гормоны разных систем, а также генов, влияющих на ремоделирование стенок сосудов, занимающих ведущее место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16]. Все это говорит о том, что для более эффективного прогноза лечения и реабилитации данного контингента пациентов необходимо проведение генетического скрининга, по крайней мере, генов системы ангиотензиногена.

**Цель исследования** — проведение сравнительного анализа генетической предрасположенности у пациентов злокачественного течения атеросклероза брахиоцефальных сосудов на основе исследования ассоциации генов ренин-ангиотензиновой системы.

## Материалы и методы

Исследование носило проспективный контролируемый нерандомизированный характер. В исследовании участвовали пациенты с диагнозом «Атеросклероз. Синдром Такаясу. Стеноз сонных артерий», госпитализированные в отделение сердечно-сосудистой хирургии, которым была произведена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ). Критериями включения являлись согласие пациента на участие в исследовании; физический статус класса ASA II–ASA III. Критериями исключения были отказ пациента от участия в исследовании и физический статус класса ASA IV.

В исследовании участвовали 60 пациентов, мужчин — 54, женщин — 6, разделены на две группы — группа сравнения ( $n = 30$ ) и основная группа ( $n = 30$ ). В группу сравнения включены относительно здоровые пациенты, не имеющие острых и хронических заболеваний. Основная группа ( $n = 30$ ) — пациенты, у которых диагностирован атеросклероз брахиоцефальных сосудов и были показания для каротидной эндартерэктомии.

Дооперационное обследование состояло из инструментальных методов диагностики, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), УЗИ сосудов магистральных артерий головы (УЗДС МАГ) или ангиография ветвей дуги аорты.

Всем пациентам проведен осмотр неврологом, терапевтом. Среди оперированных пациентов в анамнезе ишемический инсульт был у 4 (13,3 %) человек, транзиторные ишемические атаки отмечены у 8 (26,6 %). В анамнезе у данных пациентов была и другая сопутствующая терапевтическая патология, в том числе у 20 (66,6 %) было подтверждено наличие ишемической болезни сердца, 4 (13,3 %) ранее перенесли инфаркт миокарда, у 25 (83,3 %) выявлено сочетание с гипертонической болезнью.

Генетическое исследование проводили после оперативного вмешательства. Для этого проводился забор

венозной крови 2 мл в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), и образцы ДНК выделялись из лимфоцитов периферической крови исследуемых пациентов в лаборатории.

При помощи флуориметра нового поколения Qubit 3.0 проводили качественную и количественную оценку выделенной геномной ДНК.

Аmplификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ «Синтол», Россия. Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов ПЦР проводились на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700. Определялись частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов рецептора ангиотензина 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins — Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, —1332 A/G, rs1403543 (G1675 A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met)), rs699 (M235T)), на основе ПЦР. Способы генотипирования представлены в таблице 1.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета, г. Уфа.

Для статистической обработки данных исследований использовался пакет программ Statistica v.6. Различия показателей между группами оценивались критерием Манна — Уитни и с помощью  $\chi^2$ -теста. Уровень  $p < 0,05$  был принят как показатель статистической значимости.

## Результаты и обсуждение

Проведено исследование комплекса полиморфных вариантов генов ренин — ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина 1 (AGTR1, rs5186 (1166 A/C)), АПФ (ACE, (Ins — Del)), рецептора AGT II второго типа (AGTR2, — 1332 A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met))).

В таблице 2 представлены данные по анализу полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)) у исследуемых пациентов.

В результате анализа полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)) у исследуемых пациентов наиболее часто во всех исследованных группах доминировал гетерозиготный генотип ID (группа сравнения и основная группа — 56,6 %). Гомозиготный по делеции генотип DD встречался редко и сопоставим в сравниваемых группах пациентов. Аллели I и D выявлялись примерно с постоянной частотой. Частота аллеля D (ответственного за развитие ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии) доминировала в группе сравнения (54,7 % хромосом), а в основной группе (45,2 %) все же различия не достигли степени статистической значимости.

В таблице 3 отражены данные полиморфизма гена AGT (вариант rs4762 (Thr174 Met)) у исследуемых пациентов.

При сравнении частот аллелей согласно мультипликативной модели обнаружены статистически значимые

Ген	Полиморфный локус	Способ генотипирования
AGT	Thr174Met, rs4762	ПЦР в присутствии флуоресцентных зондов
AGTR1	A1166C rs5186	ПЦР в присутствии флуоресцентных зондов
AGTR2	G1675A, rs1403543	ПЦР с флуоресцентным красителем
ACE	Определение инсерции и делеции	ПЦР с последующей амплификацией
AGTR2	A-1332G	ПЦР с последующей амплификацией

Таблица 1. Характеристика локусов генного анализа  
Table 1. Properties of genetic loci analysed

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа n = 30		P	
	n	%	n	%		
Генотипы	II	11	36,6	12	40,0	-
	ID	17	56,6	17	56,6	
	DD	2	6,8	1	3,4	0,1
Аллели	I	39	65,0	41	68,3	
	D	21	35,0	19	31,7	

Таблица 2. Анализ полиморфного варианта Ins-Del в гене ACE у исследуемых пациентов  
Table 2. Analysis of Ins-Del polymorphic variant of ACE gene in study patients

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		P	
	n	%	n	%		
Генотипы	CC	12	40,0	26	86,6	-
	CT	10	33,3	3	10,0	
	TT	8	6,7	1	3,4	0,01*
Аллели	C	24	40,0	55	92,0	
	T	36	60,0	5	8,0	

Таблица 3. Анализ полиморфного варианта rs4762 (Thr174Met) в гене AGT  
Table 3. Analysis of rs4762 (Thr174Met) polymorphic variant of AGT gene

различия между исследуемыми группами пациентов. Аллель С, ответственный за развитие ИБС, чаще встречался в основной группе (86,6 % хромосом), чем в группе сравнения (40,0 % хромосом) —  $\chi^2 = 6,01$ ,  $p = 0,01$ . Это может указывать на высокую степень вероятности генетической предрасположенности к развитию мультифокального атеросклероза у пациентов основной группы.

Известно, что основным фактором риска прогрессирования ИБС является сохраняющаяся артериальная гипертензия. Аллели А/С и С/С гена ангиотензина I и аллели G/A и A/A гена ангиотензина второго типа являются генотипами, которые связаны с развитием артериальной гипертензии.

В таблице 4 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1 AGTR1 (варианта rs5186 (A1166C)) у исследуемых пациентов.

Исследование полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1 (варианта rs5186 (A1166C)) показало, что среди пациентов из группы сравнения и пациентов основной группы редкий аллель С полиморфного варианта rs5186 в гене AGTR1 обнаружен примерно с равной частотой, 23,4 и 26,7 % соответственно, и статистической значимости не выявлено ( $p > 0,05$ ).

В таблице 5 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта rs1403543 у исследуемых пациентов.

Сравнительный анализ гена рецептора ангиотензина 2 варианта AGTR2 rs1403543 выявил, что у пациентов группы сравнения аллель А полиморфного варианта rs1403543 в гене AGTR2 встречался не чаще (50 %), чем аллель G (50 %). Среди пациентов из основной группы реже встречается аллель А (40 %), чем аллель G (60 %). Не выявлено статистической значимости в ходе сравнения частот аллелей rs1403543 в гене AGTR2 ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в ходе генетического исследования ни в одной группе пациентов не было обнаружено связи злокачественного течения артериальной гипертензии, связанного с аллелем А. Таблица 6 отражает результаты полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта A-1332G у исследуемых пациентов.

Изучение полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта A-1332G у исследуемых пациентов показало, что аллель G исследуемого полиморфного локуса в гене AGTR2 выявлялся практически с той же частотой (51,7 %), что и аллель А (48,3 %) в группе сравнения. А в основной группе чаще встречается аллель G (56 %), чем аллель А (44 %). Достоверные различия между исследованными вариациями не выявлены во время сравнительной характеристики частот аллелей и генотипов полиморфного варианта A-1332G в гене AGTR2 ( $p > 0,05$ ).

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов с распространенным атеросклерозом брахиоцефальных сосудов отмечается статистическая значимость в частоте выявления аллеля С гена AGT (ответственного за развитие ишемической болезни сердца).

Некоторые авторы в своих работах приходят к выводу, что определяющим фактором риска прогрессирования распространенного атеросклероза является

некорректируемая артериальная гипертензия [17–20]. Генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии не была выявлена у наших пациентов (путем исследования A1166C, G1675 A, A-1332G), несмотря на преобладание пациентов с гипертонической болезнью (25 пациентов из 30 страдали гипертонической болезнью).

В нашей работе был небольшой объем выборки и отсутствовала рандомизация, но в целом проделанная работа позволяет считать, что мутации гена ангиотензиногена могут быть ответственными в виде кандидатов-генов за развитие плохо корригируемого системного атеросклероза брахиоцефальных сосудов. Все это означает, что для более эффективного прогноза лечения данного контингента пациентов необходимо проведение генетического скрининга, по крайней мере, генов системы ангиотензиногена.

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		P	
	n	%	n	%		
Генотипы	AA	19	63,3	21	70,0	0,7
	AC	4	13,3	1	3,3	
	CC	7	23,4	8	26,7	
Аллели	A	42	79	43	71,7	0,7
	C	18	21	17	28,3	

Таблица 4. Анализ полиморфного варианта rs5186 (A1166C) в гене AGTR1  
Table 4. Analysis of rs5186 (A1166C) polymorphic variant of AGTR1 gene

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		P	
	n	%	n	%		
Генотипы	GG	12	40,0	17	56,6	0,1
	GA	6	20,0	2	6,8	
	AA	12	40,0	11	36,6	
Аллели	G	30	50,0	36	60,0	0,1
	A	30	50,0	24	40,0	

Таблица 5. Анализ полиморфного варианта rs1403543 (G1675A) в гене AGTR2  
Table 5. Analysis of rs1403543 (G1675A) polymorphic variant of AGTR2 gene

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n = 30		Основная группа, n = 30		P	
	n	%	n	%		
Генотипы	GG	12	40,0	11	36,7	0,3
	AG	7	23,3	3	10	
	AA	11	36,7	16	53,3	
Аллели	G	31	51,7	25	41,7	0,3
	A	29	48,3	35	58,3	

Таблица 6. Анализ полиморфного варианта A-1332G в гене AGTR2  
Table 6. Analysis of A-1332G polymorphic variant of AGTR2 gene

## Выводы

1. Отмечается взаимосвязь встречаемости злокачественного течения атеросклероза с носительством аллеля С гена ангиотензиногена (AGT).

2. Для прогнозирования эффективности хирургического лечения и реабилитации пациентов с системным атеросклерозом брахиоцефальных сосудов есть необходимость проведения оценки полиморфизма генов системы ангиотензиногена.

3. Для выявления лиц, склонных к развитию мультифокального атеросклероза, можно проводить скрининговое исследование и составлять генетический паспорт пациента.

Данная работа позволяет считать, что гены системы ангиотензиногена могут быть ответственными в виде кандидатов-генов за развитие атеросклероза брахиоцефальных сосудов и ишемической болезни сердца.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.

## Список литературы

- 1 Makeeva O.A., Slepcev A.A., Kuliash E.B., Barbarash O.L., Mazur A.M., Prokhorchuk E.B. и др. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума. *Acta Naturae*. 2015;7(3):89–99. DOI: 10.32607/20758251-2015-7-3-89-99
- 2 de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–84. DOI: 10.2337/dci17-0026
- 3 Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., Garcia L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116–29. DOI: 10.1038/s41569-019-0244-8
- 4 Liao X., Yang Z., Peng D., Dai H., Lei Y., Zhao Q., 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
- 5 Шевелев А.Н. Влияние терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы на уровень альдостерона крови у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России*. 2020;11(4):67–73. DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
- 6 Jordan J. Device-based approaches for the treatment of arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):59. DOI: 10.1007/s11906-017-0755-9
- 7 Спасов А.А., Яковлев Д.С., Бригадинова А.А. Ангиотензиновые AT1-рецепторы и их лиганды (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(1):3–10. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-3-10
- 8 Шамухамедова Н.Ш. Артериальная гипертензия: долговременный стресс, патогенез и медикаментозная терапия. *Colloquium-journal*. 2019;(3-2):51–2.
- 9 Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Бойцов С.А., Ткачук В.А. Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений. *Российский кардиологический журнал*. 2018;8:32–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-32-38
- 10 Almeida S.S., Corgosinho F.C., Amorim C.E., Gregnani M.F., Campos R.M., Masquio D.C., et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18(2):1470320317703451. DOI: 10.1177/1470320317703451
- 11 Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние полиморфизма E670G гена PCSK9 на степень атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции. *Евразийский кардиологический журнал*. 2019;3:34–7.

- 12 Сергутова Н.П., Гончарова Л.Н., Постнов А.Ю. Показатели жесткости сосудов в зависимости от полиморфизма генов ACE и AT2R1 у больных артериальной гипертензией в республике Мордовия. *Медицинский альманах*. 2011;3:91–5.
- 13 Forgo B., Medda E., Hernyes A., Szalontai L., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics. *Twin Res Hum Genet*. 2018;21(5):333–46. DOI: 10.1017/thg.2018.45
- 14 Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem*. 2012;361(1–2):297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8
- 15 Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev*. 2017;22(6):775–82. DOI: 10.1007/s10741-017-9637-0
- 16 Lacatta E.G. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):499–500. DOI: 10.1038/s41569-018-0068-y
- 17 Niu T., Chen C., Yang J. Blood pressure and the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene. *Ann Epidemiol*. 2014;9(4):245–53. DOI: 10.1016/s1047-2797(98)00060-x
- 18 Пономарева А.И., Кетова Г.Г., Компаниец О.Г. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. *Системные гипертензии*. 2017;14(2):75–9. DOI: 10.26442/SG29201
- 19 Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420–8. DOI: 10.23888/HMJ201863420-428
- 20 Fajar J.K., Susanti M., Pikir B.S., Saka P., Sidarta E.P., Tamara F., et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet*. 2019;20(1):14. DOI: 10.1186/s43042-019-0016-3

## References

- 1 Makeeva O.A., Slepcev A.A., Kulish E.V., Barbarash O.L., Mazur A.M., Prokhorchuk E.B., et al. Genomic study of cardiovascular continuum comorbidity. *Acta Naturae*. 2015;7(3):89–99 (In Russ.). DOI: 10.32607/20758251-2015-7-3-89-99
- 2 de Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P., et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–84. DOI: 10.2337/dci17-0026
- 3 Paz Ocaranza M., Riquelme J.A., Garcia L., Jalil J.E., Chiong M., Santos R.A.S., et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116–29. DOI: 10.1038/s41569-019-0244-8
- 4 Liao X., Yang Z., Peng D., Dai H., Lei Y., Zhao Q., 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
- 5 Shevelok A.N. The effect of renin-angiotensin system blockers on aldosterone levels in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):67–73 (In Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2020-11-4-67-73
- 6 Jordan J. Device-based approaches for the treatment of arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(7):59. DOI: 10.1007/s11906-017-0755-9
- 7 Spasov A.A., Yakovlev D.S., Brigadirova A.A. Angiotensin AT1-receptors and their ligands (review). *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*. 2017;51(1):3–10 (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-1-3-10
- 8 Shamukhamedova N.Sh. Arterial hypertension: long-term stress, pathogenesis and medical treatment. *Colloquium-journal*. 2019;(3-2):51–2 (In Russ.).
- 9 Balatsky A.V., Samokhodskaya L.M., Boytsov S.A., Tkachuk V.A. Association of molecular genetic factors with the signs of atherosclerotic plaques instability. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8:32–8 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2018-8-32-38
- 10 Almeida S.S., Corgosinho F.C., Amorim C.E., Gregnani M.F., Campos R.M., Masquio D.C., et al. Different metabolic responses induced by long-term interdisciplinary therapy in obese adolescents related

- to ACE I/D polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017;18(2):1470320317703451. DOI: 10.1177/1470320317703451
- 11 Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D. Association of the genetic polymorphism e670g of the pcsk-9 and the severity of the carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in uzbek population. *Eurasian heart journal.* 2019;3:34–7 (In Russ.).
  - 12 Sergutova N.P., Goncharova L.N., Postnov A.Yu. The indexes of hardness of vessels depending on polymorphism of genes ACE and AT2R1 of patients with arterial hypertension of Mordovia Republic. *Medical Almanac.* 2011;3:91–5 (In Russ.).
  - 13 Forgo B., Medda E., Hernyes A., Szalontai L., Tarnoki D.L., Tarnoki A.D. Carotid artery atherosclerosis: a review on heritability and genetics. *Twin Res Hum Genet.* 2018;21(5):333–46. DOI: 10.1017/thg.2018.45
  - 14 Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem.* 2012;361(1–2):297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8
  - 15 Fukuta H., Goto T., Wakami K., Ohte N. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Heart Fail Rev.* 2017;22(6):775–82. DOI: 10.1007/s10741-017-9637-0
  - 16 Lacatta E.G. The reality of getting old. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(9):499–500. DOI: 10/1038/s41569-018-0068-y
  - 17 Niu T., Chen C., Yang J. Blood pressure and the T174M and M235T polymorphisms of the angiotensinogen gene. *Ann Epidemiol.* 2014;9(4):245–53. DOI:10.1016/s1047-2797(98)00060-x.
  - 18 Ponomareva A.I., Ketova G.G., Kompaniets O.G. Clinical-pharmacological priorities in the election of blockators of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncompleted hypertension. *Systemic Hypertension.* 2017;14(2):75–9 (In Russ.). DOI: 10.26442/SG29201.
  - 19 Berstneva S.V., Shakhanov A.V., Yankina S.V. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2018;6(3):420–8 (In Russ.). DOI: 10.23888/HMJ201863420-428
  - 20 Fajar J.K., Susanti M., Pikir B.S., Saka P., Sidarta E.P., Tamara F., et al. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019;20(1):14. DOI: 10.1186/s43042-019-0016-3