

---

УДК 61:575  
ББК 52.54  
М 89

**Муженя Д.В.**

*Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru*

**Патофизиологическая роль и прогностическая значимость  
M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT)  
при болезнях сердечного континуума (БСК)  
(Рецензирована)**

**Аннотация**

*Проанализированы данные международных этногенетических исследований, проведенных в 1995-2010 гг. по частоте и ассоциации M235T полиморфизма AGT с риском развития ССЗ по данным HuGENet. В 12% исследований, проведенных в разных этнических популяциях, представлено значимое повышение частоты M235T полиморфизма AGT в группах больных с ССЗ, что позволяет расценивать его как прогностически значимый критерий риска развития БСК. Представляется целесообразным исследование распространенности и ассоциации 235T полиморфизма гена AGT с ССЗ в разных регионах мира с учетом этнических особенностей обследуемых контингентов населения.*

**Ключевые слова:** ангиотензин (AT), ген ангиотензиногена (AGT), Met235Thr полиморфизм гена AGT, ассоциированность с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

**Muzhenya D.V.**

*Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru*

**Pathophysiological role and the prognostic importance of the angiotensinogen  
(AGT) gene M235T polymorphism at illnesses of a heart continuum**

**Abstract**

*An analysis is made of data of the international ethnogenetic researches carried out in 1995 through 2010 by frequency and association of M235T polymorphism of AGT in patients with risk of development of cardiovascular diseases using HuGENet data. In 12 % of the researches conducted in different ethnic populations, significant increase of frequency of M235T polymorphism of AGT in groups of patients with cardiovascular diseases is observed. This allows us to regard it as a prognostic significant criterion for risk of development of illnesses of a heart continuum. We consider it expedient to study distribution and associations of 235T polymorphism of AGT gene in groups of patients with cardiovascular diseases in different regions of the world taking into account ethnic features of surveyed contingents of the population.*

**Key words:** angiotensin (AT), angiotensinogen gene (AGT), Met235Thr polymorphism of AGT gene, association with cardiovascular diseases (CVD).

Роль генетических факторов в развитии системных патологических процессов с развитием геномики возрастает. В современных геномных базах собраны сведения о 5 тыс. генах и еще большем числе их аллельных вариантов, вовлеченных в патогенез нескольких тысяч распространенных заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

Из числа генов-маркеров, ассоциированных с болезнями системы кровообращения (БСК), научный интерес вызывает ген ангиотензиногена (AGT), кодирующий ангиотензиноген (AGT) – сывороточный белок  $\alpha$ -глобулиновой фракции ( $\alpha$  2-глобулин) с

молекулярной массой 62–65 кДа, синтезируемый в основном печенью, адипоцитами жировой ткани и в дальнейшем при расщеплении ренином (ЕС 3.4.99.19) образующий биологически не активный декапептид Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu, названный Ангиотензином I (Анг. I). Анг. I превращается в Ангиотензин II (Анг. II) под действием ангиотензин – превращающего фермента (АПФ), который удаляет с С-конца молекулы Анг. I дипептид гистидил-лейцин. Дальнейшее расщепление Анг. II под действием ангиотенгиназ приводит к образованию биологически активных Анг. III и Анг. IV [1-8].

Ангиотензины – физиологически активные пептиды широкого спектра действия. Обнаружены практически во всех тканях организма, включая структуры центральной нервной системы. Пептиды группы ангиотензина участвуют в регуляции не только уровня артериального давления (обладают вазопрессорным действием) и сопряженных процессов почечной фильтрации, водно-солевого обмена, но также и в репродуктивной функции, многих процессах генерализованного характера (стресс, алкогольная мотивация, агрессивное поведение), процессах ноотропного ряда.

Ангиотензин участвует в синтезе или релизинге ряда других физиологически активных соединений – гормонов, низкомолекулярных медиаторов (катехоламинов, серотонина), чем в значительной мере объясняется широкий спектр физиологических функций этих субстанций и являются специфическими регуляторами биосинтеза альдостерона корой надпочечников (таблица 1).

**Строение гена ангиотензиногена (AGT).** Ген AGT расположен на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42 (рис. 1) [2].

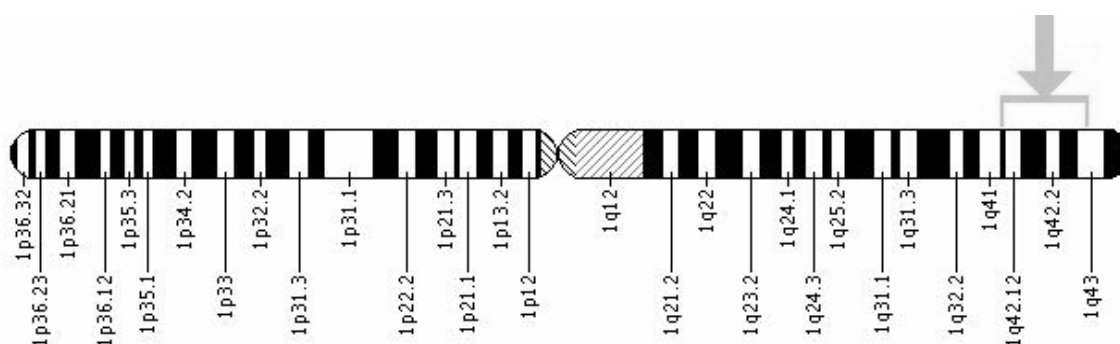


Рис. 1. Цитогенетическое строение 1-й хромосомы

**Полиморфизмы – точечные мутации гена AGT.** Точечные мутации, т.е. полиморфизмы генов, являются наиболее частой причиной их различий и могут встречаться как в экзонах, так и в интронах, промоторных областях генов с разной частотой, что в большей мере обусловлено давлением естественного отбора. В интронах и промоторных участках генов SNP не удаляются естественным отбором и большей частью сохраняются и накапливаются в популяции. SNP в интронах и промоторных участках генов получили название «функционального аллельного полиморфизма», т.к. влияют преимущественно на скорость транскрипции гена, но не затрагивают аминокислотной последовательности [9].

В кодирующих участках (экзонах) полиморфизмы встречается редко (около 5% от всех выявляемых точечных мутаций), т.к. большая часть их элиминируется при репарации ДНК и в результате естественного отбора [9].

В гене AGT обнаружено более 30 точечных мутаций, преимущественно в промоторных областях (217GA, -152GA, 20AC-, -6GA) (рис. 2):

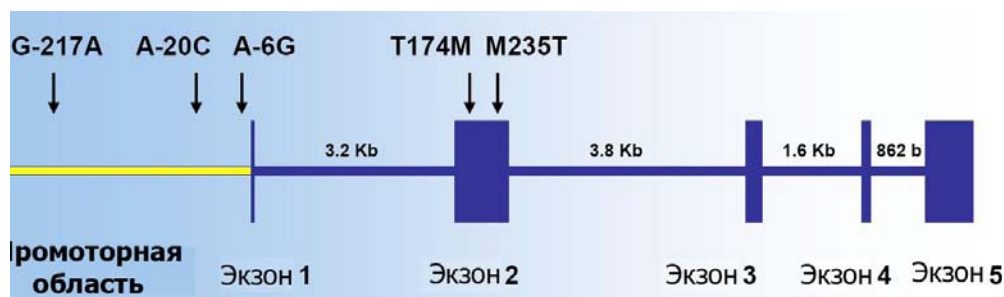


Рис. 2. Структурная организация человеческого гена ангиотензиногена

T174M и M235T полиморфизмы гена AGT расположены в кодирующей области – во 2 экзоне [10].

Таблица 1

Действие ангиотензина II на органы и клетки-мишени

| Органы или клетки-мишени   | Эффекты (стимуляция и если не оговорено иначе, опосредованная рецептором AT <sub>1</sub> )  |
|--|---|
| Гладкомышечная клетка сосудов  | Вазоконстрикция, гипертрофия, гиперплазия   |
| Эндотелий сосудов  | Продукция простагландинов, NO, эндотелина   |
| Соединительная ткань сосудов   | Синтез межклеточного вещества (склерозирование)   |
| Миокард  | Усиление сокращений, гипертрофия  |
| Тромбоциты<br>Моноциты   | Агрегация (с участием катехоламинов)<br>Адгезия к сосудистой стенке   |
| Клубочковый слой надпочечников<br>Мозговой слой надпочечников<br>Пучковый слой надпочечников<br>Передняя доля гипофиза<br>Задняя доля гипофиза | Секреция альдостерона<br>Выброс катехоламинов<br>Секреция кортизола<br>Подавление выработки пролактина<br>Выработка антидиуретического гормона  |
| Почка  | Эмбриогенез (рецепторы AT <sub>1</sub> и AT <sub>2</sub> ). Нефросклероз  |
| Юкстагломерулярные клетки<br>Мезангиальные клетки<br>Проксимальные трубочки  | Подавление выработки ренина<br>Сокращение<br>Реабсорбция натрия   |
| Симпатические нейроны  | Выброс норадреналина  |
| Мозг   | Активация сосудодвигательного центра, снижение чувствительности барорецепторов, синтез антидиуретического гормона, жажда, выработка простагландинов (ангиотензин 1–7), эффекты, опосредуемые AT <sub>4</sub> , не изучены |
| Кишечник   | Абсорбция соли и воды   |
| Печень   | Гликогенолиз, синтез ангиотензиногена   |

---

**Полиморфизмы гена AGT, ассоциированные с БСК.** Участие продуктов гена AGT в многочисленных патофизиологических механизмах развития БСК (таблица 1), стимулировало интерес к исследованию SNP в промоторных и структурных областях гена AGT, обуславливающих фенотипические, индивидуальные различия и предрасположенность к устойчивости к ССЗ, для использования их как важных диагностических маркеров, ассоциированных с БСК. Ряд авторов на протяжении последних 15 лет исследовали ассоциацию разных полиморфизмов гена AGT с развитием ССЗ.

Так, Liu et.all изучали шесть полиморфизмов гена AGT в положении -217GA, -152GA, 20AC-, -6GA в области промотора, а так же T174M и M235T в экзоне 2 при гипертонической болезни. В результате было установлено, что 152A, 20C, 6A и 235T аллели наиболее часто встречались у больных с артериальной гипертензией, чем в контроле. Ранее Chen et.all установил, что полиморфизм гена AGT во втором экзоне ассоциирован с повышенным риском развития гипертонической болезни [11, 12].

Lifton R.P. отмечает, что вариант T235 наиболее часто встречается среди африканских американцев с высоким превалированием гипертензии. Данный автор считает, что аллель T235 является родоначальной формой для африканцев, и в ранний период существования при нехватке соли имел преимущество за счет увеличения соли и удержания воды в организме [13].

Sethi AA et.all, доказали, что наличие аллеля 235TT у обследованных связано с повышением уровня ангиотензиногена в крови на 5–10% и увеличением систолического и диастолического артериального давления у европейцев на 10–20%, в то время как у азиатов до 20–30% [14].

Buraczynska et.all, обнаружила положительную корреляционную связь между молекулярным изменением в структуре гена ангиотензиногена и повышенным риском развития АГ при гиперлипидемии. Это было подтверждено в исследованиях Winkelmann et al. Они показали, что прогностическая значимость этой мутации не изменяется с учетом переменных факторов, таких как возраст, пол, курение и др. [15, 16].

Однако некоторые исследования показали, что значительное повышение концентрации плазменного ангиотензиногена в крови не связано с наличием мутации гена AGT [17-21].

**Met235Thr полиморфизм AGT.** Из 30 идентифицированных полиморфных сайтов (полиморфизмов) AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам, наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами: метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне (Met235Thr или M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met или T174M) [22-24].

Мета-анализ (МА) в трех крупных этнических группах (европеоидной, монголоидной и негроидной) выявил ассоциацию M235T аллеля гена ангиотензиногена (AGT) с риском развития артериальной гипертензии (АГ) у европеоидов и коренных жителей Азии [25, 26, 18].

Исследованиями Нгуен Тхи Чанг и Шкурат Т.П. (2011 г.) установлена ассоциация 235T и 174M полиморфных вариантов AGT с ишемической болезнью сердца (ИБС) у русских г. Ростова-на-Дону Ростовской области (Южный федеральный округ), сопредельной с Краснодарским краем. В работах Калакуток З.Н., проведенных в Республике Адыгея в 2000–2002 гг., выявлена ассоциация 174M аллели AGT с риском развития эссенциальной гипертензии преимущественно у адыгов [27, 28].

Результаты международных этногенетических исследований, проведенных в 1995–2010 гг. по выявлению ассоциации M235T полиморфизма AGT с риском развития ССЗ, согласно базе данных HuGENet, представлены в таблице 2 [29].

Таблица 2

Данные этногеографических исследований по частоте и ассоциации M235T с ССЗ

| №       | Авторы                              | Год ис-след. | Страна              | Этнич. группа | Выборка |        | Частота аллеля (больные) |               | Частота аллеля (контроль) |              |
|---------|-------------------------------------|--------------|---------------------|---------------|---------|--------|--------------------------|---------------|---------------------------|--------------|
|         |                                     |              |                     |               | Больные | Контр. | М                        | Т             | М                         | Т            |
| 1.<br>* | Katsuya et al. [30]                 | 1995         | Нов. Зе-ландия      | европ.        | 422     | 406    | <b>0,5616</b>            | <b>0,4384</b> | <b>0,632</b>              | <b>0,368</b> |
| 2.      | Kamitani et al. [31]                | 1995         | Япония              | вост.-аз.     | 103     | 103    | 0,208                    | 0,7912        | 0,2961                    | 0,7039       |
| 3.      | Ishigami et al. [32]                | 1995         | Япония              | вост.-аз.     | 82      | 160    | <b>0,2073</b>            | <b>0,7927</b> | <b>0,347</b>              | <b>0,653</b> |
| 4.      | Yamakawa-Kobayashi et al. [33]      | 1995         | Япония              | вост.-аз.     | 315     | 380    | 0,192                    | 0,808         | 0,196                     | 0,804        |
| 5.      | Tiret et al. [34]                   | 1995         | Франц, Велико-брит. | европ.        | 630     | 741    | 0,6023                   | 0,3977        | 0,599                     | 0,411        |
| 6.      | Ludwig et al.a [35] (Framin. study) | 1997         | США                 | европ.        | 58      | 55     | 0,5517                   | 0,4483        | 0,572                     | 0,428        |
| 7.      | Ludwig et al.b [36] (ARIC study)    | 1997         | США                 | европ.        | 255     | 245    | 0,5393                   | 0,4607        | 0,588                     | 0,422        |
| 8.      | Wenzel et al. [37]                  | 1997         | Герма-ния           | европ.        | 111     | 102    | <b>0,4819</b>            | <b>0,5181</b> | <b>0,608</b>              | <b>0,392</b> |
| 9.      | Ko et al. [38]                      | 1997         | Китай               | вост.-аз.     | 267     | 337    | 0,089                    | 0,9101        | 0,092                     | 0,908        |
| 10.     | Ichihara et al. [39]                | 1997         | Япония              | вост.-аз.     | 327     | 352    | 0,2033                   | 0,7967        | 0,196                     | 0,804        |
| 11.     | Cong et al. [40]                    | 1998         | Япония              | вост.-аз.     | 104     | 170    | 0,1682                   | 0,8318        | 0,22                      | 0,78         |
| 12.     | Sheu et al. [19]                    | 1998         | Китай               | вост.-аз.     | 102     | 145    | 0,1372                   | 0,8628        | 0,134                     | 0,866        |
| 13.     | Frossard et al. [41]                | 1998         | ОАЭ                 | арабы         | 74      | 61     | 0,5                      | 0,5           | 0,475                     | 0,525        |
| 14.     | Winkelmann et al. [16]              | 1999         | Герма-ния           | европ.        | 329     | 92     | 0,5379                   | 0,4621        | 0,592                     | 0,408        |
| 15.     | Fernandez-Areas et al. [42]         | 1999         | Испания             | европ.        | 272     | 182    | 0,514                    | 0,486         | 0,4615                    | 0,5385       |
| 16.     | Gardemann et al. [20]               | 1999         | Герма-ния           | европ.        | 1739    | 511    | 0,5727                   | 0,4273        | 0,57                      | 0,43         |
| 17.     | Fatini et al. [43]                  | 2000         | Италия              | европ.        | 205     | 209    | 0,538                    | 0,456         | 0,608                     | 0,392        |
| 18.     | Fomicheva et al. [44]               | 2000         | Россия              | европ. (рус.) | 198     | 152    | 0,5328                   | 0,4671        | 0,523                     | 0,477        |
| 19.     | Reinhardt et al. [21]               | 2000         | Герма-ния           | европ.        | 184     | 155    | 0,57,8                   | 0,4211        | 0,539                     | 0,461        |
| 20.     | Batalla et al. [45]                 | 2000         | Испания             | европ.        | 220     | 200    | 0,534                    | 0,4613        | 0,56                      | 0,44         |
| 21.     | Wierzbicki et al. [46]              | 2000         | Велико-брит.        | европ.        | 48      | 108    | 0,6979                   | 0,302         | 0,74                      | 0,26         |

| №   | Авторы                       | Год ис-след. | Страна       | Этнич. группа | Выборка |        | Частота аллеля (больные) |              | Частота аллеля (контроль) |              |
|-----|------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------|--------|--------------------------|--------------|---------------------------|--------------|
|     |                              |              |              |               | Больные | Контр. | М                        | T            | М                         | T            |
| 22. | Rodriguez-Perez et al [47]   | 2001         | Испания      | европ.        | 299     | 315    | 0,466                    | 0,533        | 0,559                     | 0,441        |
| 23. | Olivieri et al. [48]         | 2001         | Италия       | европ.        | 454     | 245    | 0,5517                   | 0,4482       | 0,535                     | 0,465        |
| 24. | Sethi et al. [14]            | 2001         | Норвегия     | европ.        | 943     | 7975   | 0,5991                   | 0,4008       | 0,592                     | 0,418        |
| 25. | Ortlepp et al. [49]          | 2002         | Германия     | европ.        | 100     | 100    | 0,54                     | 0,46         | 0,565                     | 0,435        |
| 26. | Ermis et al. [50]            | 2002         | Турция       | европ.        | 102     | 114    | 0,549                    | 0,459        | 0,592                     | 0,418        |
| 27. | Hooper et al. [51]           | 2002         | США          | афро-амер.    | 208     | 717    | 0,185                    | 0,815        | 0,175                     | 0,825        |
| 28. | Bis et al. [52]              | 2003         | США          | европ.        | 200     | 200    | 0,576                    | 0,424        | 0,543                     | 0,457        |
| 29. | Buraczynska et al. [15]      | 2003         | Польша       | европ.        |         |        | 0,445                    | 0,555        | 0,56                      | 0,44         |
| 30. | Nair et al. [53]             | 2003         | Индия        | юж.-аз.       | 547     | 505    | 0,1914                   | 0,8086       | 0,237                     | 0,763        |
| 31. | Tobin et al. [54]            | 2004         | Великобрит.  | европ.        | 141     | 131    | 0,6179                   | 0,381        | 0,614                     | 0,386        |
| 32. | Araujo et al. [55]           | 2004         | Бразилия     | юж.-амер.     | 110     | 104    | 0,654                    | 0,345        | 0,659                     | 0,341        |
| 33. | Ranjith et al. [56]          | 2004         | Южная Африка | африк.        | 195     | 300    | 0,3282                   | 0,6718       | 0,308                     | 0,692        |
| 34. | Sekuri et al. [57]           | 2005         | Турция       | европ.        | 115     | 128    | 0,5826                   | 0,4174       | 0,535                     | 0,465        |
| 35. | Methot et al. [58]           | 2005         | Канада       | европ.        | 198     | 149    | 0,5632                   | 0,4368       | 0,6375                    | 0,3625       |
| 36. | Renner et al. [59]           | 2005         | Австралия    | европ.        | 2582    | 732    | 0,559                    | 0,441        | 0,5677                    | 0,4323       |
| 37. | Tsai et al. [60]             | 2006         | Тайвань      | вост.-аз.     | 180     | 200    | 0,1530                   | 0,847        | 0,117                     | 0,883        |
| 38. | Zafarmand et al. [61]        | 2008         | Голландия    | европ.        | 210     | 1522   | <b>0,5619</b>            | <b>0,438</b> | <b>0,836</b>              | <b>0,164</b> |
| 39. | Li-Tang Kuo [62]             | 2008         | Китай        | вост.-аз.     | 350     | 365    | 0,296                    | 0,704        | 0,285                     | 0,715        |
| 40. | Olfat Gamil [63]             | 2009         | Египет       | арабы         | 273     | 280    | <b>0,521</b>             | <b>0,479</b> | <b>0,8</b>                | <b>0,2</b>   |
| 41. | Sounira Mehri et al. [64]    | 2010         | Тунис        | арабы         | 450     | 480    | 0,451                    | 0,549        | 0,52                      | 0,48         |
| 42. | Nguyen Thi Trang et al. [27] | 2010         | Россия       | европ. (рус.) | 159     | 50     | 0,776                    | 0,224        | 0,821                     | 0,179        |

В соответствии с приведенными данными (таблица 2) были обследованы здоровые и больные с ССЗ нескольких этнически-однородных популяций людей, проживающих в разных странах и даже континентах: европейцы из стран Европы и Америки (23 работы из 42), народы Восточной Азии (9 работ), арабы (3), представители южно-азиатских, афро-американских, африканских народов (по 1 работе).

Наиболее высокая частота M235T полиморфизма гена AGT у здоровых регистрируется среди восточно-азиатских популяций (Ishigami et al.) и арабов (Olfat Gamil

Shaker et al.). Частоты встречаемости мутантного 235Т аллеля AGТ у европейцев достоверно ниже. Однако внутриэтнических различий по частотам аллелей AGТ 235 в обследованных контингентах здоровых, независимо от степени географического удаления популяций, не выявлено.

При сравнении распределения 235Т аллеля AGТ в группах больных с ССЗ и здоровых, в 38 работах из 42 международных этногенетических исследований (88% от всех приведенных в таблице 2) не выявлено ассоциации этого мутантного аллеля с риском развития БСК (рис. 3). Достоверные различия по частотам 235Т аллеля AGТ прослеживаются по данным Katsuya et al., Ishigami et al., Wenzel et al., Zafarmand et al., Olfat Gamil Shaker et al. в этнических группах арабов, жителей Восточной Азии, европейцев из Новой Зеландии, Голландии и Германии [30, 32, 37, 61, 63].

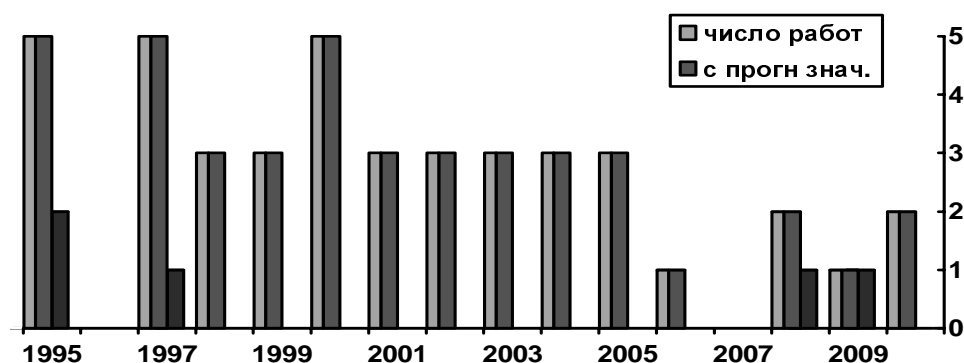


Рис. 3. Хронологический анализ международных этногенетических исследований по распространенности AGТ и прогностически значимым частотам в обследованных группах больных

**Резюме.** 235Т полиморфизм гена AGТ имеет высокую прогностическую значимость в развитии ССЗ, только для небольшого числа определенных этнических групп, в частности популяций арабов, жителей Восточной Азии и по данным Katsuya et al., Wenzel et al., Zafarmand et al. только для трех популяций европейцев из Германии, Голландии, Новой Зеландии [30, 37, 61].

Следовательно, остается открытым вопрос, является ли 235Т полиморфизм гена AGТ ведущим фактором в развитии БСК или выступает в роли нейтрального маркера в разных этнических группах населения мира. Поэтому целесообразно исследовать распространенность и ассоциацию 235Т полиморфизма гена AGТ в разных регионах мира исключительно с учетом этнических особенностей обследуемых контингентов населения, взаимодействие этой мутации с фенотипом (отдельными признаками и болезнями), для формирования причинно-следственных связей в развитии БСК.

#### Примечания:

1. Goodfriend T.I., Elliot M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists // New Engl. J. Med. 1996. No. 334. P. 1649-1654.
2. Rapid conversion of angiotensin I to angiotensin II by neutrophil and mast cell proteinases / Ch. Reilly [et al.] // Biol. Chem. 1982. No. 23. P. 8619-8622.

#### References:

1. Goodfriend T.I., Elliot M.E., Catt K.J. Angiotensin receptors and their antagonists // New Engl. J. Med. 1996. No. 334. P. 1649-1654.
2. Rapid conversion of angiotensin I to angiotensin II by neutrophil and mast cell proteinases / Ch. Reilly [et al.] // Biol. Chem. 1982. No. 23. P. 8619-8622.

- 
3. Hollenberg N.K., Fisher N.D.L., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system // *Hypertension*. 1998. No. 32. P. 387-392.
  4. Биоорганическая химия / Ю.Е. Елисеева [и др.] // Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. 1998. № 24. С. 262-270.
  5. Erdos E.G., Skidgel R.A. Converting enzyme and kininase II // *Lab. Invest.* 1987. No. 56. P. 345-348.
  6. The Renin-Angiotensin System. Vol. 1. Biochemistry / R.B. Perich [et al.] // Gower Medical Publ. 1993. No. 23. P. 16.1-16.7.
  7. Effect of atrial natriuretic factor on angiotensin converting enzyme / I.Y. Sakharov [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988. No. 151. P. 109-113.
  8. Novel activity of human angiotensin I converting enzyme: Release of the NH<sub>2</sub>- and COOH-terminal tripeptides from the luteinizing hormone-releasing hormone / H.Y. Yang [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. No. 2. 1970. P. 374-376.
  9. Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // *Цитокины и воспаление*. 2005. № 1. С. 35-40.
  10. Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen gene to chromosome band 1q4, the same region as the human renin gene / I. Gaillard-Sanchez, M.G. Mattei, E. Clauser [et al.] // *Hum Genet.* 1990 Mar. No. 4. P. 341-343.
  11. Liu J.B. The relationship between polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension // *Chinese Journal of Epidemiology*. 2000. No. 21. P. 407-409.
  12. Chen P., Jiang Y.F., Cheng K. Meta-analysis on the association 26 of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population // *Zhonghua*. 2003. No. 24. P. 711-714.
  13. High prevalence of hypertension-associated angiotensinogen variant T235 in African Americans / R.P. Lifton [et al.] // *Clin. Res.* 1993. No. 15. P. 260A.
  14. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study /
  3. Hollenberg N.K., Fisher N.D.L., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system // *Hypertension*. 1998. No. 32. P. 387-392.
  4. Bio-organic chemistry / Yu.E. Eliseeva [etc.] // *Angiotensin-transforming ferment, its physiological role*. 1998. No. 24. P. 262-270.
  5. Erdos E.G., Skidgel R.A. Converting enzyme and kininase II // *Lab. Invest.* 1987. No. 56. P. 345-348.
  6. The Renin-Angiotensin System. Vol. 1. Biochemistry / R.B. Perich [et al.] // Gower Medical Publ. 1993. No. 23. P. 16.1-16.7.
  7. Effect of atrial natriuretic factor on angiotensin converting enzyme / I.Y. Sakharov [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988. No. 151. P. 109-113.
  8. Novel activity of human angiotensin I converting enzyme: Release of the NH<sub>2</sub>- and COOH-terminal tripeptides from the luteinizing hormone-releasing hormone / H.Y. Yang [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. No. 2. 1970. P. 374-376.
  9. Simbirtsev A.S. Functional polymorphism of genes of inflammation regulatory molecules // *Cytokines and inflammation*. 2005. No. 1. P. 35-40.
  10. Assignment by in situ hybridization of the angiotensinogen gene to chromosome band 1q4, the same region as the human renin gene / I. Gaillard-Sanchez, M.G. Mattei, E. Clauser [et al.] // *Hum Genet.* 1990 Mar. No. 4. P. 341-343.
  11. Liu J.B. The relationship between polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension // *Chinese Journal of Epidemiology*. 2000. No. 21. P. 407-409.
  12. Chen P., Jiang Y.F., Cheng K. Meta-analysis on the association 26 of AGT M235T polymorphism and essential hypertension in Chinese population // *Zhonghua*. 2003. No. 24. P. 711-714.
  13. High prevalence of hypertension-associated angiotensinogen variant T235 in African Americans / R.P. Lifton [et al.] // *Clin. Res.* 1993. No. 15. P. 260A.
  14. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study /



- 
- A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, B. Agerholm-Larsen [et al.] // *Hypertension*. 2001. No. 3. P. 875-881.
15. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease / M. Buraczynska [et al.] // *Kardiol Pol*. 2003. No. 58. P. 1-9.
16. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease / B.R. Winkelmann [et al.] // *Am Heart J*. 1999. No. 137. P. 698-705.
17. Hirschhorn J.N., Daly M.J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits // *Nat. Rev. Genet*. 2005. No. 6. P. 95-108.
18. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2003. No. 6. P. 102-111.
19. Angiotensinogen gene polymorphism is associated with insulin resistance in nondiabetic men with or without coronary heart disease / W.H. Sheu [et al.] // *Am. Heart J*. 1998. No. 136. P. 125-131.
20. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis / A. Gardemann [et al.] // *Atherosclerosis*. 1999. No. 145. P. 309-314.
21. A common variant of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in a German population / D. Reinhardt [et al.] // *Pharmazie*. 2000. No. 55. P. 69-71.
22. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system / X. Jeunemaitre [et al.] // *Therapie*. 1998. No. 53. P. 271-277.
23. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X / P.H. Huang [et al.] // *Heart*. 2007. No. 93. P. 1064-1070.
24. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population / N. Iwai [et al.] // *Hypertension*. 1995. Pt. 2, No. 4. P. 688-693.
25. Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset / S. Schmidt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1995. No. 7. P. 1145-1148.
26. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans / C. Rotimi [et al.] // *Hypertension*. 1994. No. 24. P. 591-594.
- A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, B. Agerholm-Larsen [et al.] // *Hypertension*. 2001. No. 3. P. 875-881.
15. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease / M. Buraczynska [et al.] // *Kardiol Pol*. 2003. No. 58. P. 1-9.
16. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease / B.R. Winkelmann [et al.] // *Am Heart J*. 1999. No. 137. P. 698-705.
17. Hirschhorn J.N., Daly M.J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits // *Nat. Rev. Genet*. 2005. No. 6. P. 95-108.
18. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2003. No. 6. P. 102-111.
19. Angiotensinogen gene polymorphism is associated with insulin resistance in nondiabetic men with or without coronary heart disease / W.H. Sheu [et al.] // *Am. Heart J*. 1998. No. 136. P. 125-131.
20. Angiotensinogen T174M and M235T gene polymorphisms are associated with the extent of coronary atherosclerosis / A. Gardemann [et al.] // *Atherosclerosis*. 1999. No. 145. P. 309-314.
21. A common variant of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in a German population / D. Reinhardt [et al.] // *Pharmazie*. 2000. No. 55. P. 69-71.
22. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system / X. Jeunemaitre [et al.] // *Therapie*. 1998. No. 53. P. 271-277.
23. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X / P.H. Huang [et al.] // *Heart*. 2007. No. 93. P. 1064-1070.
24. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population / N. Iwai [et al.] // *Hypertension*. 1995. Pt. 2, No. 4. P. 688-693.
25. Association of M235T variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset / S. Schmidt [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. 1995. No. 7. P. 1145-1148.
26. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans / C. Rotimi [et al.] // *Hypertension*. 1994. No. 24. P. 591-594.

- 
27. Нгуен Т.Ч., Шкурат Т.П. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции // Эпидемиология. 2010. Т. 11. С. 114-121.
27. Nguen T.Ch., Shkurat T.P. The research of T174M association and M235T angiotensinogen gene with ischemia in the Rostov population // Epidemiology. 2010. Vol. 11. P. 114-121.
28. Калакуток З.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертонии у адыгов и русских: автореф. дис. ... канд. мед наук. Майкоп, 2002. 24 с.
28. Kalakutok Z.N. Polymorphism of genes of renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of essential hypertension development of the Agyghe and Russian people: Dissertation abstract for the Candidate of Medical sciences degree. Ufa, 2002. 24 p.
29. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net>
29. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net>
30. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya [et al.] // Lancet. 1995. No. 345. P. 1600-1603.
30. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya [et al.] // Lancet. 1995. No. 345. P. 1600-1603.
31. Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis / A. Kamitani [et al.] // Hypertension. 1995. No. 25. P. 950-953.
31. Enhanced predictability of myocardial infarction in Japanese by combined genotype analysis / A. Kamitani [et al.] // Hypertension. 1995. No. 25. P. 950-953.
32. Molecular variant of angiotensinogen gene is associated with coronary atherosclerosis / T. Ishigami [et al.] // Circulation. 1995. No. 91. P. 951-954.
32. Molecular variant of angiotensinogen gene is associated with coronary atherosclerosis / T. Ishigami [et al.] // Circulation. 1995. No. 91. P. 951-954.
33. Yamakawa-Kobayashi K., Arinami T., Hamaguchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese // Lancet. 1995. No. 346. P. 512-515.
33. Yamakawa-Kobayashi K., Arinami T., Hamaguchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese // Lancet. 1995. No. 346. P. 512-515.
34. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study / L. Tiret [et al.] // J. Hypertens. 1998. No. 16. P. 37-44.
34. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study / L. Tiret [et al.] // J. Hypertens. 1998. No. 16. P. 37-44.
35. Associations between candidate loci angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen with coronary heart disease and myocardial infarction: the NHLBI Family Heart Study / E.H. Ludwig [et al.] // Ann. Epidemiol. 1997. No. 7. P. 3-12.
35. Associations between candidate loci angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen with coronary heart disease and myocardial infarction: the NHLBI Family Heart Study / E.H. Ludwig [et al.] // Ann. Epidemiol. 1997. No. 7. P. 3-12.
36. Ludwig E.H. AGT M235T Genotype / Anxiety Interaction and Gender in the HyperGEN Study // Ann. Epidemiol. 1997. No. 15. P. 12-16.
36. Ludwig E.H. AGT M235T Genotype / Anxiety Interaction and Gender in the HyperGEN Study // Ann. Epidemiol. 1997. No. 15. P. 12-16.
37. Relationship of polymorphisms in the renin-angiotensin system and in E-selectin of patients with early severe coronary heart disease / K. Wenzel [et al.] // J. Mol. Med. 1997. No. 75. P. 57-61.
37. Relationship of polymorphisms in the renin-angiotensin system and in E-selectin of patients with early severe coronary heart disease / K. Wenzel [et al.] // J. Mol. Med. 1997. No. 75. P. 57-61.

- 
38. Ko Y.G. Renin correlates with blood pressure reactivity to stressors // *Neuropsychopharmacology*. 1998. No. 4. P. 237-242.
39. Lack of association between variants of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in middle-aged Japanese men / S. Ichihara [et al.] // *Am. Heart J.* 1997. No. 134. P. 260-265.
40. A polymorphism of angiotensinogen gene codon 174 and coronary artery disease in Japanese subjects / N.D. Cong [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* 1998. No. 316. P. 339-344.
41. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population / P.M. Frossard [et al.] // *Clin. Genet.* 1998. No. 54. P. 285-293.
42. The genotype interactions of methylenetetrahydrofolate reductase and renin-angiotensin system genes are associated with myocardial infarction / N. Fernandez-Arcas [et al.] // *Atherosclerosis*. 1999. No. 145. P. 293-300.
43. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms / C. Fatini [et al.] // *Eur. Heart J.* 2000. No. 21. P. 633-638.
44. Gene-gene interaction in the RAS system in the predisposition to myocardial infarction in elder population of St. Petersburg (Russia) / E.V. Fomicheva [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* 2000. No. 69. P. 76-80.
45. Synergistic effect between apolipoprotein E and angiotensinogen gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction / A. Batalla [et al.] // *Clin. Chem.* 2000. No. 46. P. 1910-1915.
46. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary events in familial hypercholesterolemia / A.S. Wierzbicki [et al.] // *Hypertension*. 2000. No. 36. P. 808-812.
47. Rodriguez-Perez J.C., Rodriguez-Esparragon F., Hernandez-Perera O. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. *Prospective Cardiac Gene* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. No. 37. P. 1536-1542.
48. Homozygosity for angiotensinogen 235T
38. Ko Y.G. Renin correlates with blood pressure reactivity to stressors // *Neuropsychopharmacology*. 1998. No. 4. P. 237-242.
39. Lack of association between variants of the angiotensinogen gene and the risk of coronary artery disease in middle-aged Japanese men / S. Ichihara [et al.] // *Am. Heart J.* 1997. No. 134. P. 260-265.
40. A polymorphism of angiotensinogen gene codon 174 and coronary artery disease in Japanese subjects / N.D. Cong [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* 1998. No. 316. P. 339-344.
41. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population / P.M. Frossard [et al.] // *Clin. Genet.* 1998. No. 54. P. 285-293.
42. The genotype interactions of methylenetetrahydrofolate reductase and renin-angiotensin system genes are associated with myocardial infarction / N. Fernandez-Arcas [et al.] // *Atherosclerosis*. 1999. No. 145. P. 293-300.
43. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms / C. Fatini [et al.] // *Eur. Heart J.* 2000. No. 21. P. 633-638.
44. Gene-gene interaction in the RAS system in the predisposition to myocardial infarction in elder population of St. Petersburg (Russia) / E.V. Fomicheva [et al.] // *Mol. Genet. Metab.* 2000. No. 69. P. 76-80.
45. Synergistic effect between apolipoprotein E and angiotensinogen gene polymorphisms in the risk for early myocardial infarction / A. Batalla [et al.] // *Clin. Chem.* 2000. No. 46. P. 1910-1915.
46. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary events in familial hypercholesterolemia / A.S. Wierzbicki [et al.] // *Hypertension*. 2000. No. 36. P. 808-812.
47. Rodriguez-Perez J.C., Rodriguez-Esparragon F., Hernandez-Perera O. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. *Prospective Cardiac Gene* // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. No. 37. P. 1536-1542.
48. Homozygosity for angiotensinogen 235T

- 
- variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease / O. Olivieri [et al.] // *J. Hypertens.* 2001. No. 19. P. 879-884.
49. Analysis of several hundred genetic polymorphisms may improve assessment of the individual genetic burden for coronary artery disease / J.R. Ortlepp [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* 2002. No. 13. P. 485-492.
50. I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen polymorphisms and early myocardial infarction in Turkish population / C. Ermis [et al.] // *Thromb Haemost.* 2002. No. 88. P. 693-694.
51. Relationship of venous thromboembolism and myocardial infarction with the renin-angiotensin system in African-Americans / W.C. Hooper [et al.] // *Am. J. Hematol.* 2002. No. 70. P. 1-8.
52. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients / J.C. Bis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* 2003. No. 16. P. 1011-1017.
53. Coronary heart disease, hypertension, and angiotensinogen gene variants in Indian population / K.G. Nair [et al.] // *J. Clin. Lab.* 2003. No. 17. P. 141-146.
54. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study / M.D. Tobin [et al.] // *Eur. Heart J.* 2004. No. 25. P. 459-467.
55. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction / M.A. Araujo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2005. No. 103. P. 27-32.
56. Renin-angiotensin system and associated gene polymorphisms in myocardial infarction in young South African Indians / N. Ranjith [et al.] // *Cardio. J. S.* 2004. No. 15. P. 22-26.
57. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease / C. Sekuri [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005. No. 6. P. 38-42.
58. ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women / J. Methot [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2005. No. 105. P. 308-314.
59. Association of angiotensinogen haplotypes with angiotensin levels but not with variant increases the risk of myocardial infarction in patients with multi-vessel coronary artery disease / O. Olivieri [et al.] // *J. Hypertens.* 2001. No. 19. P. 879-884.
49. Analysis of several hundred genetic polymorphisms may improve assessment of the individual genetic burden for coronary artery disease / J.R. Ortlepp [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* 2002. No. 13. P. 485-492.
50. I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen polymorphisms and early myocardial infarction in Turkish population / C. Ermis [et al.] // *Thromb Haemost.* 2002. No. 88. P. 693-694.
51. Relationship of venous thromboembolism and myocardial infarction with the renin-angiotensin system in African-Americans / W.C. Hooper [et al.] // *Am. J. Hematol.* 2002. No. 70. P. 1-8.
52. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients / J.C. Bis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* 2003. No. 16. P. 1011-1017.
53. Coronary heart disease, hypertension, and angiotensinogen gene variants in Indian population / K.G. Nair [et al.] // *J. Clin. Lab.* 2003. No. 17. P. 141-146.
54. Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study / M.D. Tobin [et al.] // *Eur. Heart J.* 2004. No. 25. P. 459-467.
55. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction / M.A. Araujo [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2005. No. 103. P. 27-32.
56. Renin-angiotensin system and associated gene polymorphisms in myocardial infarction in young South African Indians / N. Ranjith [et al.] // *Cardio. J. S.* 2004. No. 15. P. 22-26.
57. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and premature coronary heart disease / C. Sekuri [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2005. No. 6. P. 38-42.
58. ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women / J. Methot [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2005. No. 105. P. 308-314.
59. Association of angiotensinogen haplotypes with angiotensin levels but not with

- 
- blood pressure or coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / W. Renner [et al.] // *J. Mol. Med.* 2005. No. 83. P. 235-239.
60. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and coronary artery disease in a large angiographic cohort: detection of high order gene-gene interaction. / C.T. Tsai [et al.] // *Atherosclerosis*. 2007. No. 195. P. 172-180.
61. The M235T Polymorphism in the AGT Gene and CHD Risk: Evidence of a Hardy-Weinberg Equilibrium Violation and Publication Bias in a Meta-Analysis / H.M. Zafarmand [et al.] // *Cardio. J. S.* 2008. No. 15. P. 25-30.
62. Kuo L.T. Diagnostic value of computed tomographic coronary angiography in patients with acute myocardial infarction versus stable angina pectoris: a preliminary report // *Chang Gung medical journal*. 2008. No. 34. P. 268-277.
63. Olfat G.S. Angiotensinogen Gene (M235T) Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Egyptian Population. A genetic Association Study // *Eur. J. Intern. Med.* 2009. No. 38. P. 135-142.
64. Sounira M. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population // *J. Mol. Med.* 2010. No. 43. P. 205-209.
- blood pressure or coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / W. Renner [et al.] // *J. Mol. Med.* 2005. No. 83. P. 235-239.
60. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and coronary artery disease in a large angiographic cohort: detection of high order gene-gene interaction. / C.T. Tsai [et al.] // *Atherosclerosis*. 2007. No. 195. P. 172-180.
61. The M235T Polymorphism in the AGT Gene and CHD Risk: Evidence of a Hardy-Weinberg Equilibrium Violation and Publication Bias in a Meta-Analysis / H.M. Zafarmand [et al.] // *Cardio. J. S.* 2008. No. 15. P. 25-30.
62. Kuo L.T. Diagnostic value of computed tomographic coronary angiography in patients with acute myocardial infarction versus stable angina pectoris: a preliminary report // *Chang Gung medical journal*. 2008. No. 34. P. 268-277.
63. Olfat G.S. Angiotensinogen Gene (M235T) Polymorphism and Coronary Artery Disease in the Egyptian Population. A genetic Association Study // *Eur. J. Intern. Med.* 2009. No. 38. P. 135-142.
64. Sounira M. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes with diabetes type 2 in a Tunisian population // *J. Mol. Med.* 2010. No. 43. P. 205-209.