

УДК 612.11 (470.621)
ББК 28.91 (2Рос.Ады)
П 50

Шумилов Д.С.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: dmi6277@yandex.ru

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания, зав. иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ашканова Т.М.

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Смольков И.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: ivanstmolkov@ya.ru

Муженя Д.В.

Кандидат биологических наук, инженер-генетик иммуногенетической лаборатории НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Анохина Е.Н.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Руденко К.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Татаркова Е.А.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Полиморфизмы генов AGT и AGT2R1, ассоциированные с коронарным атеросклерозом в этнических группах Республики Адыгея
(Рецензирована)

Аннотация

Распределение M235/235T полиморфизмов гена AGT и A1166C гена AGT2R1 исследовано SNP-методом (single nucleotide polymorphism) в этнических группах (русских и адыгов) населения Республики Адыгея: доноров, больных с разными вариантами сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее распространенная 1166C «мутантная» аллель гена сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) ассоциирована с риском развития коронарного атеросклероза в этнической группе адыгов ($P < 0,05$; $OR = 2,77$). M235T полиморфизмы гена ангиотензиногена (AGT) у жителей Республики Адыгея не являются прогностически значимыми.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, ангиотензин (AT), ген ангиотензиногена (AGT), Met235Thr полиморфизм гена AGT, рецептор I типа ангиотензина-2 (AGT2R1), A1166C полиморфизмы гена AGT2R, ассоциированность с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Shumilov D.S.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: dmi6277@yandex.ru

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Head of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Ashkanova T.M.

Doctor of Higher Category of Adyghe Republican Clinical Hospital, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Smolkov I.V.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: ivancmolkov@ya.ru

Muzhenya D.V.

Candidate of Biology, Engineer-Geneticist of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Anokhina E.N.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Rudenko K.A.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Tatarkova E.A.

Post-graduate Student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab_genetic@mail.ru

AGT and AGT2R1 gene polymorphisms associated with coronary atherosclerosis in ethnic groups of the Adyghea Republic

Abstract

Distribution of M235/235T polymorphisms of AGT gene and A1166C gene polymorphisms of AGT2R1 is investigated by SNP-method (single nucleotide polymorphism) in ethnic groups (Russian and Adygheans) of the Adyghea Republic: donors and patients with different types of cardiovascular disease. The most common 1166C «mutant» allele of vascular angiotensin receptor of type I-2 (AGT2R1) is associated with the risk of coronary atherosclerosis in Adygheans ethnic group ($P < 0,05$; $OR = 2,77$). M235T angiotensinogen gene polymorphisms (AGT) for the Adyghea Republic residents are not prognostically significant.

Keywords: *angiotensin (AT), angiotensinogen gene (AGT), Met235Thr polymorphism of AGT gene, type I receptor of angiotensin-2 (AGT2R), A1166C gene polymorphisms AGT2R, association with cardiovascular diseases.*

Мультифакторные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности населения индустриально развитых стран [1-3]. Наиболее частой причиной ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического инсульта (ИИ), инфаркта миокарда (ИМ), гипертонической болезни (ГБ) и др. ССЗ является атеросклероз – системное заболевание, возникающее в результате первичной альтерации эндотелия сосудов, поражающее преимущественно артерии мышечного и мышечно-эластического типа [4]. В основе атеросклероза лежит воспалительный процесс и нарушение транспортной функции липопротеинов, проявляющееся имбибицией (от лат. *Imbibo* – пропитывание тканей растворенными в тканевой жидкости веществами) сосудистой стенки липидами с последующим развитием вокруг этих отложений реактивных изменений [5].

Клиническая картина атеросклероза зависит от локализации, характера поражения коронарных и периферических артерий. При коронарном атеросклерозе (КА) преимущественно поражаются венечные артерии, питающие сердце – сужается их просвет и уменьшается кровоснабжение органа, поэтому КА – основная причина болезней сердца [6]. Ведущий этиологический фактор в развитии КА и болезней сердечного континуума (БСК) трудно идентифицировать, т.к. отсутствие таких классических причин, как курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет и пр., не исключают развитие КА и его осложнений [7]. Данные многочисленных эпидемиологических, семейных, близнецовых, современных молекулярно-генетических методов исследований, полногеномного картирования человека свидетельствуют о большом вкладе наследственности в патогенез КА [8-12].

Исследование генетической составляющей коронарного атеросклероза проводится многими отечественными и зарубежными учеными (Дзизинский А., Давиденкова Е., Кучинский А., Скобелева Н., Шадрина М., Sing С., Moll P., Jeunemaitre X., Cambein F.,

Goyette P., Fletcher O.). Достигнуты определенные успехи в изучении более 20 известных кандидатных генов атеросклероза. Список возможных маркеров атеросклероза включает гены многих метаболических и физиологических систем и, в первую очередь, ген ангиотензиногена (AGT) и ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1), участвующие в регуляции артериального давления, водно-солевого обмена и других процессов организма [13-15].

Физиологические функции продуктов генов AGT и AGT2R1 обусловлены SNP (single nucleotide polymorphism – единичные нуклеотидные замены) полиморфизмами, расположенными в промоторных или структурных регионах генов. В генах AGT и AGT2R1 идентифицированы десятки SNP, из которых наиболее значимы Met235Thr и A1166C соответственно. Замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции +704 гена AGT (AGT+704T>C, миссенс мутация) приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в 235 кодоне пептидной цепи с последующими изменениями свойств AGT [16-18].

Выявлена корреляция между аллелем 235Thr гена AGT и степенью коронарного повреждения у больных ишемической болезнью сердца для трех крупных этнических групп (европеоидной, монголоидной и негроидной) [19-21]. На примере 422 больных из Новой Зеландии показано, что аллель 235 Thr гена AGT является независимым фактором риска ишемической болезни сердца [22]. Исследованиями Нгуен Тхи Чанг и Шкурят Т.П. (2011 г.) установлена ассоциация полиморфных вариантов AGT M235T и T174M с ИБС у русских, проживающих в г. Ростов-на-Дону Ростовской области.

A1166C полиморфизмы гена рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) локализируются в промоторном регионе, что в конечном итоге определяет уровень экспрессии этого рецептора [23]. Через AGT2R1 опосредуется не только действие ангиотензина-II, но и экспрессия факторов роста, пролиферация гладкой мускулатуры и другие функции AGT [24]. У некоторых народов не выявлена корреляция ССЗ с A1166C полиморфизмом гена AGT2R1, однако высокая частота A1166C аллеля AGT2R1 у жителей Европейской части России, Украины и достоверная ассоциация этих мутаций с ишемической болезнью сердца подтверждаются в работах российских и украинских ученых [25-29].

Цель работы: исследование ассоциации полиморфизмов Met235Thr гена AGT и A1166C гена AGT2R1 с риском развития КА в этнических группах населения Республики Адыгея (РА).

Материалы и методы исследования

Распределение M235/235T полиморфизмов гена AGT и A1166C гена AGT2R1 исследованы методом SNP на тест-системах «SNP-экспресс» НПФ «Литех» с электрофоретической детекцией результатов [30].

В исследование включено 325 жителей РА, 207 донора и 118 больных с ССЗ. Неродственные здоровые доноры подобраны эмпирически из трех этнических групп, проживающих в РА: адыгов ($n=113$), русских ($n=64$), армян ($n=30$) – без клинических проявлений ССЗ (по данным осмотра, регистрации АД и ЭКГ). Больные – пациенты кардиологического отделения Адыгейской республиканской клинической больницы с диагнозами ИБС, ИМ и др. диагнозами ССЗ, верифицированными на основе лабораторных и инструментальных методов диагностики: ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографическим (ЭХО-КС). Все исследования проведены с информированного согласия обследованных больных и доноров.

При проведении попарного сравнения частот аллелей между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, расчетом отношения шансов (odds-ratio или OR) и доверительного интервала (CI).

Результаты исследования

1. Распределение частот генотипов и аллелей по 235 позиции гена AGT в общей группе обследованных

Участие продуктов гена AGT в многочисленных патофизиологических механизмах развития БСК стимулировало интерес к исследованию SNP в промоторных и структурных областях гена AGT, обуславливающих фенотипические, индивидуальные различия и предрасположенность к ССЗ. Из 30 идентифицированных полиморфизмов AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам, наиболее исследованы Met235Thr аллельные варианты, связанные с заменой метионина (Met или M) на треонин (Thr или T) в 235 кодоне (Met235Thr или M235T).

Для подтверждения роли M235T полиморфизмов гена AGT в развитии коронарного атеросклероза проведен сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов у здоровых ($n=112$) и больных с ССЗ ($n=51$) жителей Республики Адыгея трех этнических групп (русских, адыгов и армян) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение доноров и больных по этническим группам

	Этнические группы доноров и больных			
	адыги	русские	армяне	всего
Кол-во (n)	82	47	34	163
%*	50	29	21	100
Доноры (n)	54	28	30	112
Больные (n)	28	19	4	51

Примечание: * – процент от общего числа

У доноров частоты M235 («нормального») и 235T («мутантного») аллелей находятся в соотношении 0,544 и 0,456, а распределение MM:MT:TT генотипов гена AGT составляет соответственно 44,7:32:23,3(%). Полученные нами данные по частотам M235/235T практически не отличаются от результатов, представленных в международной базе данных ALFRED (2010 г.) для адыгов и русских, проживающих в Европе [31].

В общей группе больных ССЗ преимущественно регистрируется гетерозиготный MT генотип (38,5%), а гомозиготные MM и TT генотипы выявляются в 30,8% случаев (табл. 2). По распределению генотипов и аллельных вариантов M235/235T гена AGT между донорами и больными ССЗ не установлено достоверных различий ($P>0,05$). Экспериментальные данные, полученные для жителей РА, отличаются от этнических групп китайцев и японцев, где данный полиморфизм является маркером ССЗ [30, 31].

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей гена AGT в общих выборках доноров и больных ССЗ

Аллели/генотипы	Частоты генотипов и аллелей		
	доноры	больные ССЗ	
Met235Met (MM)	32	30,8	$P^*>0,05$
Met235Thr (MT)	44,7	38,4	
Thr235Thr (TT)	23,3	30,8	
Аллели			
Met235	0,544	0,500	$P^*>0,05$
235Thr	0,456	0,500	

Примечание: P^* – уровень значимости

Учитывая многообразие нозологий, клинических проявлений ССЗ в зависимости от локализаций атеросклеротически пораженных сосудов (ИМ, ИБС, инсульт и др. осложнений), больные подразделены на две подгруппы: 1 – с последствиями КА, 2 – с заболеваниями, развившимися на фоне переферического атеросклероза. В зависимости

от ведущей нозологии у этих больных типированы M235T полиморфизмы.

В группе больных КА частоты генотипов MM (32%); MT (44,7%); и TT (23,3%) и M235/235T (0,544:0,456) аллелей гена AGT практически не отличаются от таковых для доноров: MM (30,8 %); MT (38,4%); и TT (30,8%) и M235/235T (0,500:0,500) (рис. 1). Результаты, полученные на общих выборках больных с ССЗ и в зависимости от нозологии, отличались от данных для жителей Ростова-на-Дону, Новой Зеландии [31].

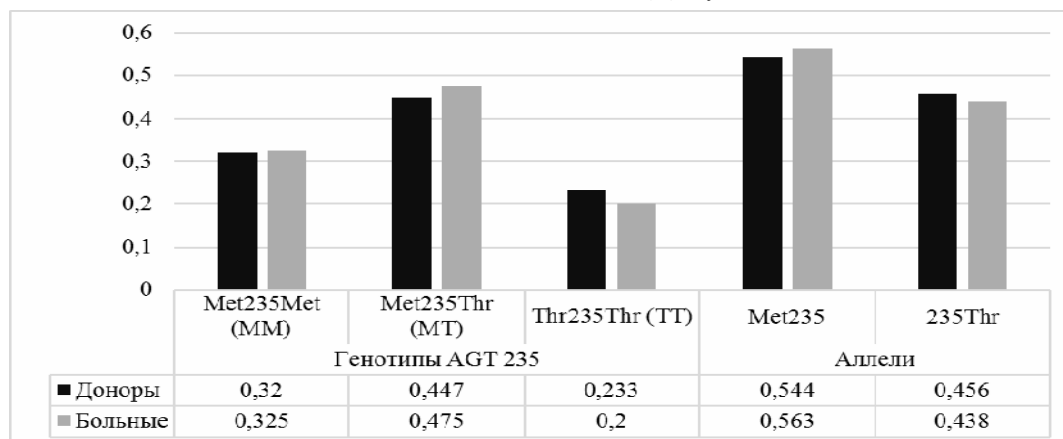


Рис. 1. Частоты генотипов и аллелей гена AGT Met235Thr у больных с КА

С целью установления возможных межэтнических различий по распределению полиморфных вариантов гена AGT проанализированы представители трех этнических групп: русских, адыгов, армян (доноры и больные) (табл. 3).

По частотам генотипов и аллелей гена AGT в группах доноров и лиц с ССЗ, развившимися на фоне КА, в зависимости от этнической принадлежности не установлено достоверных различий (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ полиморфизмов гена AGT в этнических группах доноров и больных ССЗ.

Этнические группы доноров	Генотипы			Аллели		<i>P</i> OR (95% CI)		
	MM	MT	TT	M	T			
Русские	25,0	42,9	32,1	0,464	0,536	$P^1 > 0,05$	$P^2 > 0,05$	$P^3 > 0,05$
Адыги	38,9	37,0	24,1	0,574	0,426			
Армяне	35,7	50,0	14,3	0,607	0,393			
Этнические группы больных ССЗ								
Русские	26,3	63,2	10,5	0,579	0,421	$P^1 > 0,05$	$P^2 > 0,05$	$P^3 > 0,05$
Адыги	39,3	39,3	21,4	0,589	0,411			
Армяне	0	75,0	25,0	0,375	0,625			

Примечания: *P* – статистически значимые различия между русскими и адыгами (P^1), русскими и армянами (P^2), армянами и адыгами (P^3)

2. Частоты A1166C полиморфизмов гена AGT2R1 в общей выборке доноров и больных с различными вариантами ССЗ

AGT2R1 является ключевым звеном в регуляции сердечно-сосудистой системы, опосредуя все физиологически эффекты ангиотензина-2. Наиболее исследованным аллельным вариантом является A1166C полиморфизм, который в разных этнических группах может быть ассоциирован с риском развития КА [31].

Для подтверждения литературных данных о роли полиморфизмов A1166C гена AGT2R1 в развитии коронарного атеросклероза проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей в этнических группах у здоровых ($n=95$) и больных с ССЗ ($n=67$) жителей Республики Адыгея (табл. 4).

Таблица 4

Распределение доноров и больных в зависимости от этнической принадлежности

	Этнические группы обследованных		
	адыги	русские	всего
Кол-во (n)	98	64	162
%*	60	40	100
Доноры (n)	59	36	95
Больные (n)	39	28	67

Примечание: * – процент от общего количества

Экспериментально установлено статистически значимое повышение частот «мутантного» С1166С генотипа (35,9%) и 1166С аллеля (0,385) у больных с различными формами ССЗ, развившимися на фоне атеросклеротических поражений сосудов разных бассейнов в сравнении с донорами (0,194) ($\chi^2=6,45$; $P=0,04$; $OR=2,88$ / $\chi^2=$; $P=0,01$; $OR=3,5$). При этом наличие патологического гомозиготного С1166С генотипа повышает риск развития атеросклероза в 3 раза, а наличие полиморфного варианта 1166С – в 3,5 раза (табл. 5). Аналогичные результаты получены для жителей Южной Америки [31].

Таблица 5

Частоты генотипов и аллелей гена AGT2R1 в общих выборках доноров и больных ССЗ

Аллели/генотипы	Частоты генотипов и аллелей		
	доноры	больные	
A1166A	65,8	59,0	$P^* < 0,05$ $OR=2,9$ 0,72–11,53 (CI, 95%)
A1166C	29,7	5,1	
C1166C	4,5	35,9	
Аллели			
A1166	0,806	0,615	$P^{**} \leq 0,01$ $OR=3,5$ 1,2-4,5 (CI, 95%)
1166C	0,194	0,385	

Примечание: P^* – уровень значимости; OR – отношение шансов

Этногенетические особенности в распределении A1166C полиморфизмов гена AGT2R1 установлены при распределении исследуемых групп в зависимости от ведущей нозологии. Так, у этнических адыгов с КА выявлено статистически достоверное повышение «патологического» С1166С генотипа (30,6%) и 1166С (0,333%) аллели гена AGT2R1 в сравнении с донорами, у которых генотип С1166С не встречается (0%) ($\chi^2=24,74$; $P=0,00005$; $OR=53,67$ / $\chi^2=4,51$; $P=0,03$; $OR=2,07$). Т.о. у носителей «патологического» гомозиготного С1166С генотипа риск развития КА повышается в десятки раз (табл. 6).

Таблица 6

Частоты генотипов и аллелей гена AGT2R1 в общих выборках этнических адыгов в норме и при КА

Аллели/генотипы	Частоты генотипов и аллелей		
	доноры	больные	
A1166A	69,5	63,9	$P^* < 0,01$ $OR=53,67$ 3,05-45,79 (CI, 95%)
A1166C	30,5	5,6	
C1166C	0	30,6	
Аллели			
A1166	0,847	0,667	$P^{**} \leq 0,01$; $OR=2,77778$ 1,2-4,5 (CI, 95%)
1166C	0,153	0,333	

Примечание: P^* , P^{**} – уровни значимостей; OR – отношение шансов

Для этнических русских (доноров и больных) характерны практически одинаковые соотношения частот генотипов и аллелей AGT2R1 ($P>0,05$) (табл. 7). Следовательно, A1166C полиморфизмы гена AGT2R1 у этнических русских не ассоциирован с риском развития КА.

Таблица 7

Частоты генотипов и аллелей гена AGT2R1 в общих выборках этнических русских (доноров и больных ССЗ)

Аллели/генотипы	Частоты генотипов и аллелей		
	доноры	больные	
A1166A	66,7	63,2	$P^*>0,05$
A1166C	19,4	21,1	
C1166C	13,9	15,8	
Аллели			
A1166	0,764	0,737	$P^{**}>0,05$
1166C	0,236	0,263	

Примечание: P^* , P^{**} – уровни значимостей

По SNP гена AGT2R1 достоверных межэтнических различий у адыгов и русских не установлено, однако в этнической группе адыгов с КА наблюдается повышенное содержание гетерозиготного A1166C и гомозиготного «паталогического» (C1166C) генотипа в сравнении с этническими русскими (рис. 2).

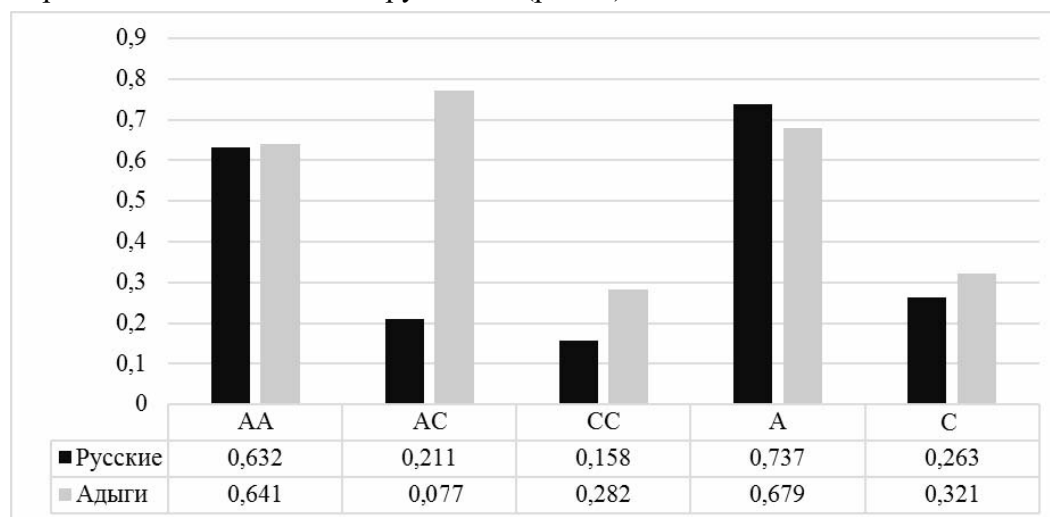


Рис. 2. Сравнительный анализ полиморфизмов гена AGT2R1 в этнических группах населения РА

Выводы

1. «Мутантная» 1166C аллель гена AGT2R1 ассоциирована с риском развития ишемической болезни сердца в этнической группе адыгов ($P<0,05$; OR=2,78) и может использоваться для донозологической диагностики клинических проявлений коронарного атеросклероза.

2. M235T полиморфизмы гена AGT у жителей РА не ассоциированы с коронарным атеросклерозом и не могут использоваться в качестве маркеров – ранних предикторов болезней сердечного континуума.

3. В распределении M235T и A1166C полиморфизмов генов AGT и AGT2R1 не выявлено этногенетических различий ($P>0,05$).

Примечания:

1. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией / Н.А. Малыгина, И.В. Костомарова, Т.Ю. Криводубская [и др.] // Кардиология. 2004. № 4. С. 19-22.
2. Атеросклероз и окислительные процессы. Новые способы оценки окислительной модификации белков / Ю.И. Рагино, В.А. Баум, Я.В. Полонская [и др.] // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 4. С. 67-73.
3. Смертность от основных болезней системы кровообращения в России / В.И. Харченко, Е.П. Какорина, М.В. Корякин [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2005. № 1. С. 5-16.
4. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 411 с.
5. Горбась И.М., Митреченко Е.И. Факторы риска сердечно сосудистых заболеваний и их роль в развитии атеросклероза. Киев: Морин, 2008. 310 с.
6. Кац Я.А. Новый методологический подход к лечению гипертонической болезни и атеросклероза // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 4, № 5. С. 562-563.
7. WHO Global InfoBase.
URL: <http://infobase.wno.int>
8. [Электронный ресурс].
URL: <http://alfred.med.yale.edu>
9. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
10. GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>
11. Ortlepp J.R. 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.
12. Zieske A.W., Malcom G.T., Strong J.P. Natural history and factors of atherosclerosis in children and young: the PDAY study // Pediatr. Patol. Mol. Med. 2002. Vol. 21. No. 2. P. 213-237.
13. Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // Медицинская генетика. 2003. Т. 2, № 4. С. 146-156.
14. Ioannidis I.P. Genetic associations: false or true? // Trend Mol. Med. 2003. Vol. 9, No. 4. P. 136-138.
15. Impact of angiotensinogen and angiotensin II receptor type 1 gene polymorphisms on the development and course of chronic heart failure / A.T. Tepliakov [et al.] // Ter Arkh. 2013. P. 8-22.
16. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. 2003. No. 6. P. 102-111.
17. Pharm Sci Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril) / K. Srivastava [et al.] // J. Pharm. 2012. P. 59-61.

References:

1. Analysis of polymorphism of the gene of angiotensin-converting enzyme of patients having coronary heart disease and hypertension / N.A. Malygina, I.V. Kostomarov, T.Yu. Krivodubskaya [etc.] // Cardiology. 2004. No. 4. P. 19-22.
2. Atherosclerosis and oxidation processes. New ways to measure the oxidative modification of proteins / Yu.I. Ragino, V.A. Baum, Ya.V. Polonskaya [etc.] // SB RAMS Bulletin. 2006. No. 4. P. 67-73.
3. Mortality caused by major diseases of the blood-circulation system in Russia / V.I. Kharchenko, E.P. Kakorina, M.V. Koryakin [etc.] // The Russian Journal of Cardiology, 2005. No. 1. P. 5-16.
4. Aronov D.M. Treatment and prevention of atherosclerosis. M.: Triada-X, 2000. 411 pp.
5. Gorbas I.M., Mitrechenko E.I. Risk factors of cardiovascular diseases and their role in the development of atherosclerosis. Kiev: Morion, 2008. 310 pp.
6. Kats Ya.A. New methodological approach to the treatment of hypertension and atherosclerosis // Saratov scientific and medical journal. 2009. Vol. 4, No. 5. P. 562-563.
7. WHO Global InfoBase.
URL: <http://infobase.wno.int>
8. [Electronic resource].
URL: <http://alfred.med.yale.edu>
9. GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>
10. GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>
11. Ortlepp J.R. 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.
12. Zieske A.W., Malcom G.T., Strong J.P. Natural history and factors of atherosclerosis in children and young: the PDAY study // Pediatr. Patol. Mol. Med. 2002. Vol. 21. No. 2. P. 213-237.
13. Ginter E.K. The evolution of ideas of the genetic nature of multifactorial diseases // Medical Genetics. 2003. Vol. 2, No. 4. P. 146-156.
14. Ioannidis I.P. Genetic associations: false or true? // Trend Mol. Med. 2003. Vol. 9, No. 4. P. 136-138.
15. Impact of angiotensinogen and angiotensin II receptor type 1 gene polymorphisms on the development and course of chronic heart failure / A.T. Tepliakov [et al.] // Ter Arkh. 2013. P. 8-22.
16. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // Hypertension. 2003. No. 6. P. 102-111.
17. Pharm Sci Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril) / K. Srivastava [et al.] // J. Pharm. 2012. P. 59-61.

18. Sui X., Gao C. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies // *Molecular biology reports*. 2013. May. P. 9-73.
19. Polymorphisms of renin- angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans and African Americans / C. Rotimi [et al.] // *Hypertension*. 1996. Pt. 2, No. 3. P. 558-563.
20. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2001. No. 3. P. 875-881.
21. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2003. No. 6. P. 102-111.
22. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya, G. Koike, T. Yee // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 1600-1603.
23. Jan Angiotensinogen gene polymorphisms and food-intake behavior in young, normal female subjects in Japan / M. Sasaki [et al.] // *Nutrition*, 2013. P. 23-32.
24. 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.
25. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese / A. Kamitani [et al.] // *Hypertension*. 1994. No. 7. P. 521-524.
26. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2005. No. 13. P. 153-156.
27. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноокклюзивного теста / Д.А. Затеишиков [и др.] // *Грацианский Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. № 12. С. 605-608.
28. Целуйко В.И., Попова Е.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда // *Серце і судини*. 2008. № 1. С. 47-53.
29. Ko Y.G. Renin correlates with blood pressue reactivity to stressors // *Neuropsychopharmacology*. 1998. No. 4. P. 237-242.
30. 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.
31. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>
18. Sui X., Gao C. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies. *Molecular biology reports* 2013 May. P. 9-73.
19. Polymorphisms of renin- angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans and African Americans / C. Rotimi [et al.] // *Hypertension*. 1996. Pt. 2, No. 3. P. 558-563.
20. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2001. No. 3. P. 875-881.
21. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi [et al.] // *Hypertension*. 2003. No. 6. P. 102-111.
22. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya, G. Koike, T. Yee // *Lancet*. 1995. Vol. 345. P. 1600-1603.
23. Jan Angiotensinogen gene polymorphisms and food-intake behavior in young, normal female subjects in Japan / M. Sasaki [et al.] // *Nutrition*, 2013. P. 23-32.
24. 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.
25. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese / A. Kamitani [et al.] // *Hypertension*. 1994. No. 7. P. 521-524.
26. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2005. No. 13. P. 153-156.
27. The study of anticoagulant properties of endothelium by means of standard vein-occlusive test / D.A. Zateyshchikov [etc.] // *Gratsian Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007. No. 12. P. 605-608.
28. Tseluyko V.I., Popova E.I. Genetic aspects of myocardial infarction // *Heart and vessels*. 2008. No. 1. P. 47-53.
29. Ko Y.G. Renin correlates with blood pressue reactivity to stressors // *Neuropsychopharmacology*. 1998. No. 4. P. 237-242.
30. 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.
31. ALFRED. URL: <http://alfred.med.yale.edu>