

ПОЛИМОРФИЗМ A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА К АНГИОТЕНЗИНОГЕНУ (*AGTR1*) СРЕДИ КОРЕННЫХ И НЕКОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ГОРНОЙ ШОРИИ

^{1,2}Мулерова Т.А., ¹Понасенко А.В., ¹Цепочкина А.В., ^{1,2}Огарков М.Ю.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

²НГИУВ – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк

Проведен анализ распределения частот аллелей варибельного сайта rs5186 *AGTR1* и определены ассоциации между носительством определенных генотипов и риском развития АГ среди коренного и некоренного населения Горной Шории. В исследование включено 398 жителей, проживающих в труднодоступных районах (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты гена *AGTR1* в варибельном сайте rs5186 тестировали с помощью ПЦР. Выявлены этнические различия в распространенности генотипов А/А и А/С гена *AGTR1*: частота прогностически благоприятного генотипа А/А оказалась выше, гетерозиготного генотипа А/С, напротив, ниже среди обследованных коренной национальности по сравнению с некоренной. Гомозиготный генотип С/С гена *AGTR1* ассоциировался с риском развития АГ как среди шорцев, так и среди представителей некоренного этноса при статистически незначимых различиях в распространенности данного генотипа.

Ключевые слова: полиморфизм гена *AGTR1*, артериальная гипертензия, шорцы.

POLYMORPHISM A1166C GENE RECEPTOR TYPE 1 TO ANGIOTENZINOGENU (*AGTR1*) AMONG INDIGENOUS AND NON-INDIGENOUS MOUNTAIN SHORIA

^{1,2}Mulerova T.A., ¹Ponassenko A.V., ¹Cepokina A.V., ^{1,2}Ogarkov M.Yu.

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, e-mail: mulerova-77@mail.ru;

²State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Novokuznetsk state Institute of Postgraduate Medicine» of health Ministry of Russian Federation, Novokuznetsk

The analysis of the frequency distribution of alleles of rs5186 *AGTR1* variable site and determined the association between carriage of genotypes and the risk of hypertension among the indigenous and non-indigenous Mountain Shoria. The study included 398 residents living in remote areas (Orton and Ust-Kabyrza villages) and in urban-type settlement Sheregesh. These regions are located in the south midlands Western Siberia. DNA extraction from the blood was performed by phenol-chloroform extraction technique. Allelic variants *AGTR1* gene site in the variable rs5186) was tested by PCR. Identified ethnic differences in the prevalence of genotype A/A and A/C gene *AGTR1*: frequency prognostically favorable genotype A A was higher heterozygote genotype A/C, on the other hand, is lower among indigenous nationalities surveyed, compared with non-indigenous. Homozygous genotype C/C *AGTR1* gene associated with risk of developing hypertension among Shor, and among the non-indigenous ethnic group with a statistically insignificant differences in the prevalence of the genotype.

Keywords: gene polymorphism *AGTR1*, hypertension, Shor.

В настоящее время ни у кого нет сомнений, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний приобрела характер пандемии во всем мире [7]. Абсолютно бесспорен факт, что артериальная гипертензия (АГ) является основным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний [8]. Несмотря на длительную историю изучения АГ, обширные клинические и клинико-физиологические изыскания, этиология этого заболевания во многом остается неясной. В настоящее время общепризнанно, что АГ является мультифакториальным

заболеванием. Предрасположенность к развитию данного заболевания ассоциируется с полиморфизмом определенных генов, поэтому перспективным направлением в изучении этиологии АГ является поиск полиморфных маркеров генов-кандидатов и выявление вероятных ассоциаций [18]. Под полиморфизмом гена понимают существование нескольких вариантов нуклеотидных последовательностей, его кодирующих, так называемых аллелей, имеющих некоторые отличия, но являющихся составляющими одного и того же гена. Аллельные варианты гена (аллели или генотипы) определенным образом, положительно или отрицательно, могут быть опосредованно связаны с клиническим проявлением заболевания.

Известно, что главным регулятором сосудистого тонуса и уровня артериального давления (АД) является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), ферменты которой связаны последовательными реакциями. Каскад РААС начинается с высвобождения в почках ренина, воздействующего на ангиотензиноген, формируя при этом биологически неактивный декапептидангиотензин I, который при помощи ангиотензинпревращающего фермента преобразовывается в активный ангиотензин II. Так как все каскадные связи обусловлены взаимным «узнаванием» соответствующих ферментов, важность структурной стабильности кодирующих их генов неоспорима. В настоящее время структурные полиморфизмы генов, кодирующих белки РААС, активно изучаются [9; 12; 23]. Одним из таких генов является ген рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II (*AGTR1*). Ген *AGTR1* локализуется на длинном плече 3-й хромосомы (3q21-25). Известно около 20 полиморфизмов данного гена, наиболее изученным является 3'UTR сайт A1166C (rs5186). Так, при изучении структурного состояния этого гена было обнаружено, что в 3'-нетранслируемой области в 1166-м положении возможна однонуклеотидная (точечная) замена азотистого основания аденина (аллель А) на цитозин (аллель С). Полиморфизм А>С в позиции 1166 оказывает влияние на экспрессию рецепторов, так как микроРНК-155 взаимодействует с участком гена, где локализован указанный полиморфный сайт, модулируя при этом экспрессию рецепторов. Однако в присутствии мутантного аллеля С подобное взаимодействие отсутствует, вследствие чего увеличивается экспрессия рецепторов, что приводит к патологии сердечно-сосудистой системы, опосредованной отсутствием или низким содержанием рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II. В исследованиях, которые проводились в Англии, Голландии и Польше, была обнаружена ассоциация генотипа С/С гена *AGTR1* с предрасположенностью к АГ [10; 14; 19].

Однако литературные данные не всегда однозначны. Это может быть связано с существованием этнических и географических различий в распределении частот встречаемости аллельных вариантов гена в популяциях, что указывает на необходимость учета этнических особенностей при изучении роли полиморфизмов генов в развитии

мультифакториальных болезней. Поскольку до настоящего времени полиморфный маркер A1166C гена *AGTRI* не был исследован среди коренного малочисленного народа Горной Шории, а также отсутствуют сведения о его распространенности среди шорцев, представляется крайне актуальным изучение частот встречаемости аллельных вариантов данного полиморфного сайта среди упомянутого населения.

Цель исследования: изучить распределение частот аллелей варибельного сайта rs5186 *AGTRI* и определить наличие ассоциаций между носительством определенных генотипов и риском развития АГ среди коренного и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы исследования. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п. Ортон, п. Усть-Кабырза) и поселке городского типа (п. Шерегеш). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 398 жителей указанных поселков, из них 92 человека - представители коренной национальности (шорцы), 306 человек - представители некоренной национальности (90% из них русские). Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 16,0$ лет у шорцев и $47,1 \pm 17,8$ года у некоренных жителей ($p=0,726$); женщин – $48,8 \pm 15,7$ и $50,8 \pm 15,3$ года ($p=0,080$) соответственно. Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления (АД) проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.). Данные о распространенности АГ среди шорцев и некоренного населения Горной Шории были опубликованы нами ранее [1].

Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ). Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997), ожирение определяли при ИК $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более. Критериями абдоминального ожирения (АО) считали окружность талии (ОТ) выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; центрифугировали для отделения сыворотки, затем замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке крови оценивали с помощью соответствующих тест-систем (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2012 года.

Для молекулярно-генетического тестирования у обследуемых забрана кровь из кубитальной вены в пробирки с антикоагулянтом К3EDTA утром натощак. В лабораторию материал доставляли в сумках-холодильниках. Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты гена *AGTR1* в варибельном сайте rs5186 тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование методом РТ-ПЦР осуществляли в 96-луночном формате TaqMan по протоколу производителя (Applied Biosystems, США) на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей использовано среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Соответствие формы выборочных распределений нормальному оценивали визуально с помощью частотных гистограмм. Равенство дисперсий в сравниваемых группах оценивалось критерием Левина. При фактическом распределении, близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии сравнения количественных показателей, при несоблюдении данных условий – непараметрические аналоги. Сравнение 2 групп проводилось t-критерием Стьюдента для несвязанных выборок (параметрический) и критерием Манна-Уитни (непараметрический). Для характеристики качественных признаков рассчитывали удельный вес вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона, при доле ожидаемых чисел в таблицах менее пяти использовался критерий Фишера. Относительный риск (OR - odds ratio) заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Частоты генотипов rs5186 *AGTR1* в обеих этнических группах Горной Шории находились в равновесии, согласно распределению Харди-Вайнберга: в когорте шорцев составили – А/А (70,6%), А/С (26,8%), С/С (2,6%) (χ^2 test $p=0,95$), в когорте некоренных представителей – 51,1, 43,5, 5,4% (χ^2 test $p=0,34$) соответственно. Выявлено, что распространенность прогностически благоприятного генотипа А/А была выше среди обследованных лиц коренной национальности (70,6%) по сравнению с некоренной – 51,1% ($p=0,001$). Статистически значимых отличий в частоте встречаемости гомозиготного генотипа по минорному аллелю С между двумя этническими группами не выявлено ($p=0,182$). Гетерозиготный генотип А/С был установлен реже среди шорцев (26,8%), чем среди представителей некоренной национальности (43,5%, $p=0,002$). В табл. 1 представлена

распространенность генотипов полиморфизма гена *AGTR1* в этнических когортах в зависимости от половой принадлежности.

Таблица 1

Распространенность генотипов гена-кандидата АГ *AGTR1* (A1166C, rs5186) в зависимости от половой принадлежности в обеих этнических группах Горной Шории

Генотипы	Мужчины				P	Женщины				P
	Коренное население		Некоренное население			Коренное население		Некоренное население		
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%	
A/A	94	74,6	17	43,6	0,0003	122	67,8	30	56,6	0,133
A/C	29	23,0	19	48,7	0,002	53	29,4	21	39,6	0,162
C/C	3	2,4	3	7,7	0,122	5	2,8	2	3,8	0,709

Основные параметры, оцениваемые в ходе исследования у представителей обеих национальных групп, носителей различных генотипов гена-кандидата АГ *AGTR1*, представлены табл. 2. Установлено, что показатели ТГ, ХС-ЛВП, ИК и ОТ имели статистически значимые отличия в зависимости от этнической принадлежности обследуемого и носительства определенных генотипов сайта rs5186 *AGTR1*. Средние показатели концентраций ТГ оказались выше у некоренного населения по сравнению с коренным, независимо от генотипа *AGTR1*. Аналогичная закономерность получена и в отношении ИК и ОТ среди лиц с генотипами A/A и A/C. Средняя величина ХС-ЛВП была ниже среди носителей гетерозиготного генотипа A/C у представителей некоренного этноса, чем у шорцев. Среди лиц коренной национальности выявлены статистически значимые различия между величинами САД и ДАД и носительством генотипов A/A, A/C и C/C *AGTR1*. В когорте шорцев носители гомозиготного генотипа A/A характеризовались самыми низкими значениями САД ($128,4 \pm 23,8$ мм рт. ст.) по сравнению с обследованными с гетерозиготным генотипом A/C ($135,0 \pm 25,6$ мм рт. ст., $p=0,035$) и лицами с гомозиготным генотипом C/C ($147,8 \pm 21,0$ мм рт. ст., $p=0,027$). Подобная закономерность была установлена и в отношении ДАД: $79,7 \pm 12,3$ мм рт. ст. против $83,3 \pm 11,4$ мм рт. ст. ($p=0,020$) и против $89,1 \pm 9,0$ мм рт. ст. ($p=0,029$) соответственно.

Таблица 2

Средние значения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и артериального давления в зависимости от генотипов гена *AGTR1* (A1166C, rs5186) в обеих этнических группах

Признаки	Гено- типы	Некоренные жители, n=92		Коренные жители, n=306		P (между этно- сами)	
		Средние значения (M±SD)	P (между гено- типами)	Средние значения (M±SD)	P (между гено- типами)		
ОХС, ммоль/л	A/A	5,05±1,03	0,907	0,467	5,12±1,13	0,079	0,682
	A/C	5,01±1,27			5,41±1,51		0,755
	C/C	5,48±0,63	0,441	5,26±1,25	0,745	0,759	
ТГ, ммоль/л	A/A	2,08±1,68	0,752	0,922	1,32±0,93	0,833	0,0001
	A/C	1,97±1,20			1,29±1,42		0,499
	C/C	2,01±0,77	0,956	1,05±0,50	0,561	0,019	
ХС-ЛНП, ммоль/л	A/A	2,72±0,77	0,373	0,823	3,06±0,95	0,420	0,109
	A/C	2,97±0,87			3,20±1,41		0,367
	C/C	2,61±0,96	0,490	3,43±1,23	0,587	0,328	
ХС-ЛВП, ммоль/л	A/A	1,31±0,53	0,323	0,865	1,40±0,45	0,524	0,393
	A/C	1,15±0,41			1,45±0,40		0,672
	C/C	1,26±0,35	0,711	1,34±0,32	0,504	0,743	
ИК, кг/м ²	A/A	26,6±11,0	0,758	0,589	24,4±5,6	0,893	0,048
	A/C	27,3±6,0			24,3±4,5		0,211
	C/C	29,0±10,4	0,692	26,9±6,6	0,207	0,658	
ОТ, см	A/A	87,0±15,2	0,547	0,749	80,6±12,7	0,577	0,003
	A/C	89,1±15,7			81,5±12,7		0,150
	C/C	89,4±19,2	0,965	87,3±15,1	0,228	0,826	
Глюкоза, ммоль/л	A/A	5,32±0,82	0,205	0,509	5,42±1,24	0,862	0,613
	A/C	5,62±1,15			5,39±1,21		0,952
	C/C	5,68±1,77	0,920	5,45±0,48	0,909	0,769	
САД, мм рт. ст.	A/A	131,9±18,7	0,738	0,443	128,4±23,8	0,035	0,346
	A/C	130,5±21,5			135,0±25,6		0,027
	C/C	139,0±8,9	0,362	147,8±20,9	0,157	0,401	
ДАД, мм рт. ст.	A/A	82,0±10,6	0,969	0,098	79,7±12,3	0,020	0,238
	A/C	82,1±12,8			83,3±11,4		0,029
	C/C	91,0±7,4	0,105	89,1±9,0	0,191	0,706	

Установлены особенности распределения частот встречаемости аллелей гена-кандидата *AGTR1* среди лиц с гипертриглицеридемией (ГТГ), гипербетахолестеринемией, в целом дислипидемией (ДЛП) и нарушениями углеводного обмена в зависимости от этнической принадлежности обследуемого. Частота гомозиготного генотипа А/А в группе шорцев с повышенным уровнем ТГ оказалась выше, чем в группе некоренных представителей: 76,9% против 47,5% ($p=0,004$), тогда как гетерозиготного генотипа А/С, напротив, ниже: 21,2% против 45,0% ($p=0,015$). Распространенность генотипа С/С среди обследованных с данным нарушением липидного обмена в обеих национальных группах не различалась и составила 1,9% и 7,5% ($p=0,217$) соответственно. Процент лиц с гомозиготным генотипом А/А среди лиц коренного этноса с повышенным показателем ХС-ЛНП и ДЛП был выше по сравнению с представителями некоренной этнической группы: 70,1% против 45,0% ($p=0,031$) и 68,2% против 52,5% ($p=0,027$) соответственно. В когорте шорцев среди

пациентов с нарушениями углеводного обмена частота гомозиготного генотипа А/А была выше, а гетерозиготного генотипа А/С ниже, чем в когорте некоренной национальности: 67,7% и 44,0% (p=0,038); 27,9% и 52,0% (p=0,030) соответственно. Распространенность генотипа С/С среди обследованных с нарушениями углеводного обмена в обеих национальных группах не различалась и составила 4,4% и 4,0% (p=0,708) соответственно.

В обеих этнических группах Горной Шории с АГ ассоциировался гомозиготный генотип С/С. У шорцев среди пациентов с данным заболеванием статистически значимо преобладал генотип С/С в локусе rs5186 по сравнению с лицами без АГ: 5,1% против 1,0% (ОШ=5,05; 95%ДИ 1,00-25,47; p=0,038). Частота генотипа А/А у лиц с повышенным уровнем АД была установлена в 65,0% случаев, в контроле – в 74,1% (ОШ=0,65; 95%ДИ 0,39-1,07; p=0,089); генотипа А/С – в 29,9% и 24,9% случаев (ОШ=1,29; 95%ДИ 0,77-2,16; p=0,333). У представителей некоренной национальности определена аналогичная закономерность. Распространенность гомозиготного генотипа С/С у пациентов с АГ оказалась выше и составила 12,9%, у лиц без АГ – 1,6% (p=0,042). Отношение шансов выявить данное заболевание среди носителей гомозиготного аллеля С было выше почти в 9 раз по сравнению с носителями генотипов А/А и А/С (ОШ=8,89; 95%ДИ 1,01-83,32; p=0,042). Частота гомозиготного генотипа А/А в группе больных с повышенным уровнем АД оказалась равной 48,4%, в группе нормотоников – 52,5% (ОШ=0,85; 95%ДИ 0,36-2,02; p=0,712); гетерозиготного генотипа А/С – 38,7% и 45,9% (ОШ=0,74; 95%ДИ 0,31-1,80; p=0,511) соответственно. Из табл. 3 видно, что остальные факторы сердечно-сосудистого риска не ассоциировались с генотипами гена *AGTRI*.

Таблица 3

Ассоциации гена-кандидата АГ *AGTRI* (A1166C, rs5186) с факторами сердечно-сосудистого риска

Частоты генотипов	Некоренные жители					Коренные жители					P (между этно-сами)
	ФР + (%)	ФР - (%)	P	ОШ	95%ДИ	ФР + (%)	ФР - (%)	P	ОШ	95%ДИ	
Гиперхолестеринемия											
A/A	52,3	52,8	0,964	0,98	0,41-2,37	66,1	75,9	0,064	0,62	0,37-1,03	0,093
A/C	40,9	44,4	0,750	0,87	0,36-2,11	30,9	21,8	0,080	1,60	0,94-2,72	0,209
C/C	6,8	2,8	0,387	2,56	0,25-25,7	3,1	2,3	0,474	1,38	0,32-5,88	0,231
Гипертриглицеридемия											
A/A	47,5	56,1	0,439	0,71	0,30-1,70	76,9	69,1	0,264	1,49	0,74-3,00	0,004
A/C	45,0	39,0	0,586	1,28	0,53-3,10	21,2	28,0	0,313	0,69	0,34-1,42	0,015
C/C	7,5	4,9	0,488	1,58	0,25-10,0	1,9	2,9	0,574	0,66	0,08-5,49	0,217

Гипербетахолестеринемия											
A/A	45,0	68,2	0,129	0,38	0,11-1,34	70,1	67,2	0,651	1,14	0,64-2,04	0,031
A/C	45,0	27,3	0,231	2,18	0,60-7,90	24,7	30,3	0,369	0,76	0,41-1,39	0,067
C/C	10,0	4,5	0,463	2,33	0,20-27,9	5,2	2,5	0,255	2,10	0,49-9,02	0,342
Гипоальфахолестеринемия											
A/A	53,3	58,3	0,759	0,82	0,22-2,99	73,9	66,9	0,363	1,40	0,67-2,92	0,135
A/C	40,0	33,3	0,673	1,33	0,35-5,08	21,7	29,5	0,298	0,66	0,31-1,44	0,163
C/C	6,7	8,4	0,674	0,79	0,65-9,50	4,4	3,6	0,549	1,21	0,24-6,22	0,578
Дислипидемия											
A/A	52,5	50,0	0,839	1,11	0,42-2,95	68,2	75,3	0,211	0,70	0,41-1,22	0,027
A/C	40,7	45,5	0,698	0,82	0,31-2,21	29,3	21,6	0,164	1,50	0,85-2,66	0,100
C/C	6,8	4,5	0,586	1,53	0,16-14,5	2,5	3,1	0,522	0,81	0,19-3,47	0,126
Ожирение											
A/A	60,0	46,8	0,234	1,71	0,70-4,13	70,5	70,6	0,983	0,99	0,49-2,00	0,351
A/C	36,7	46,8	0,359	0,66	0,27-1,61	25,0	27,1	0,771	0,90	0,43-1,87	0,281
C/C	3,3	6,4	0,472	0,50	0,05-4,68	4,5	2,3	0,323	2,03	0,40-10,4	0,795
Абдоминальное ожирение											
A/A	57,1	46,0	0,287	1,57	0,69-3,58	69,8	70,9	0,844	0,95	0,55-1,63	0,534
A/C	40,5	46,0	0,594	0,80	0,35-1,83	25,6	27,3	0,764	0,92	0,52-1,62	0,086
C/C	2,4	8,0	0,240	0,28	0,03-2,61	4,6	1,8	0,158	2,63	0,64-10,8	0,469
Нарушения углеводного обмена											
A/A	44,0	54,6	0,382	0,65	0,25-1,70	67,7	72,0	0,495	0,81	0,45-1,47	0,038
A/C	52,0	40,0	0,316	1,63	0,63-4,21	27,9	26,6	0,833	1,07	0,58-1,97	0,030
C/C	4,0	5,4	0,630	0,72	0,07-7,31	4,4	1,4	0,153	3,25	0,64-16,5	0,708

Обсуждение. Анализ литературы показал, что наиболее высокая частота аллеля С характерна для европеоидов (0,138-0,346), а самая низкая обнаруживается у африканцев (0,021) [17]. Исследование Y. Jin et al. (2012), проведенное среди европейцев, продемонстрировало более низкую распространенность гомозиготного генотипа C/C гена *AGTR1* (8,1%) [13]. В нашем исследовании встречаемость генотипов в двух этнических группах различалась. Благоприятный в прогностическом значении генотип A/A чаще был выявлен у шорцев, а гетерозиготный генотип A/C – у некоренных жителей. Кроме этого, частота генотипов в коренной этнической группе Горной Шории практически совпадала с данными, полученными на сирийской и алжирской популяциях: распространенность

минорного генотипа C/C составила 2,0% и 1,8%, благоприятного генотипа A/A – 68,0% и 66,1%, гетерозиготного генотипа A/C – 30,0% и 32,1% соответственно. В центральной России встречаемость данных генотипов составила – 3,4, 64,4 и 32,2% соответственно.

Метаанализ большой популяции (28 952 человека), проведенный DX. Liu et al. (2015) установил: полиморфизм гена *AGTR1* оказался связан с повышенным риском АГ в популяциях азиатов и европеоидов, у африканцев данной взаимосвязи не выявлено [16]. В когорте шорцев и некоренных жителей у носителей генотипа C/C указанного гена отношения шансов выявления АГ составили, соответственно, 5,05 и 8,89. Многие работы демонстрируют положительную ассоциацию аллеля C с АГ [3; 15; 22]. При обследовании египтян у носителей генотипа C/C наблюдались более тяжелые осложнения данного заболевания [2]. A. Venetos et al. (2013) доказали взаимосвязь генотипов C/C и A/C с АГ и повышением жесткости сосудистой стенки [4]. Вместе с тем в когортах чилийцев и турок ассоциации между полиморфизмом данного гена и АГ установлено не было [5; 11]. Не выявили данной взаимосвязи и эпидемиологические исследования среди населения юга Индии и Кореи [6; 21].

При обследовании жителей Горной Шории ассоциативной связи между полиморфизмом гена *AGTR1* и факторами риска АГ установлено не было. Однако в работе LM. Proscorsius et al. (2010) указано, что генотип C/C являлся фактором, предрасполагающим к развитию центрального ожирения и дислипидемии у пациентов с АГ [20].

Заключение

Гомозиготный генотип C/C гена *AGTR1* ассоциировался с риском развития АГ как среди шорцев, так и среди представителей некоренного этноса при статистически незначимых различиях в распространенности данного генотипа.

Выявлены этнические различия в распространенности генотипов A/A и A/C гена *AGTR1*: частота прогностически благоприятного генотипа A/A оказалась выше, гетерозиготного генотипа A/C, напротив, ниже среди обследованных коренной национальности по сравнению с некоренной.

Список литературы

1. Рубцова Е.В., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю. Приверженность к терапии артериальной гипертензии среди жителей Горной Шории // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5 (4). – С. 120-125.

2. Abd El-Aziz T.A., Hussein Y.M., Mohamed R.H. et al. Renin-angiotensin system genes polymorphism in Egyptians with premature coronary artery disease // *Gene*. – 2012. – V. 498 (2). – P. 270-5.
3. Bayramoglu A., Kurt H., Gunes H.V. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C is Associated with the Risk of Hypertension // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2015. – V. 19 (1). – P. 71-4.
4. Benetos A., Giron A., Joly L. et al. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study // *Am J Hypertens*. – 2013. – V. 26 (12). – P. 1421-7.
5. Demir A.K., Kaya S.U., Şahin Ş. et al. Single nucleotide polymorphism of adiponectin +276 G/T is associated with the susceptibility to essential hypertension in a Turkish population // *Clin Exp Hypertens*. – 2016. – V. 38 (8). – P. 686-690.
6. Dhanachandra Singh Kh., Jajodia A., Kaur H. et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study // *Biomed Res Int*. – 2014. – P. 538053.
7. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. – 2013. – 31: 1281-1357.
8. Fernández-Rhodes L., Hodonsky C.J., Graff M. et al. Comparison of 2 models for gene-environment interactions: an example of simulated gene-medication interactions on systolic blood pressure in family-based data // *BMC Proc*. – 2016. – 10 (Suppl 7): 371-77.
9. Harrap S., Scurrah K., Lamantia A. et al. Epistatic and sex-dependent association analyses of genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure in families // *J. Hypertens*. – 2016. – 34 Suppl 1. – P. e68-e69.
10. Henskens L.H., Spiering W., Stoffers H.E. et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study // *J. Hypertens*. – 2003. – V. 21. – P. 81-6.
11. Herrera C.L., Castillo W., Estrada P. et al. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects // *Arch Endocrinol Metab*. – 2016. – V. 60 (3). – P. 190-8.
12. Horne J., O'Connor C., Madill J. et al. Polymorphisms of three genes (ACE, AGT and CYP11B2) in the renin-angiotensin-aldosterone system are not associated with blood pressure salt sensitivity: a systematic meta-analysis // *Blood Press*. – 2016. – V. 22. – P. 1-2.
13. Jin Y., Kuznetsova T., Thijs L. et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism // *Am. J. Hypertens*. – 2012. – V. 25 (4). – P. 472-8.

14. Jones A., Dhamrait S.S., Payne J.R. et al. Genetic variants of angiotensin II receptors and cardiovascular risk in hypertension // *Hypertension*. – 2003. – V. 42. – P. 500-506.
15. Li Y., Li X., Jia N. et al. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – V. 14 (1). – P. 82-90.
16. Liu D.X., Zhang Y.Q., Hu B. et al. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: An update meta-analysis based on 28,952 subjects // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2015. – V. 16 (4). – P. 898-909.
17. Liu Y., Zhuoma C., Shan G. et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations // *Hypertens Res.* – 2002. – V. 25 (4). – P. 515-521.
18. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2015 Update A Report From the American Heart Association // *Circulation*. – 2015. – 131 (4): e29-322.
19. Nalogowska-Glosnicka K., Lacka B.I., Zychma M.J. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism is associated with the increased risk of pregnancy-induced hypertension // *Med. Sci. Monit.* – 2000. – V. 6. – P. 523-29.
20. Procopciuc L.M., Sitar-Tăut A., Pop D. et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS) // *Eur J Intern Med.* – 2010. – V. 21 (5). – P. 414-8.
21. Song S.B., Jin H.S., Hong K.W. et al. Association between renin-angiotensin-aldosterone system-related genes and blood pressure in a Korean population // *Blood Press.* – 2011. – V. 20 (4). – P. 204-10.
22. Valencia D.M., Naranjo C.A., Parra M.V. et al. Association and interaction of AGT, AGTR1, ACE, ADRB2, DRD1, ADD1, ADD2, ATP2B1, TBXA2R and PTGS2 genes on the risk of hypertension in Antioquian population // *Biomedica.* – 2013. – V. 33 (4). – P. 598-614.
23. Williamson C.R., Khurana S., Nguyen P. et al. Comparative Analysis of Renin-Angiotensin System (RAS)-Related Gene Expression Between Hypertensive and Normotensive Rats // *Med Sci Monit Basic Res.* – 2017. – V. 23. – P. 20-24.