

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ А1166С ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II (AGT2R1) ПРИ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ

Ашканова Т. М.¹, Муженя Д. В.², Пшидаток А. Р.¹, Тугуз А. Р.², Смольков И. В.², Шумилов Д. С.²

Цель. Исследование ассоциации А1166/166С полиморфизмов гена сосудистого рецептора 1 типа ангиотензина II (AGT2R1) с развитием коронарного и периферического атеросклероза в этнических группах населения Республики Адыгея.

Материал и методы. Распределение А1166/166С полиморфных вариантов гена AGT2R1 исследовано "single nucleotide polymorphism" (SNP) — методом с аллель-специфическими праймерами и электрофоретической детекцией результатов (НПФ "Литех"). Полиморфизмы гена AGT2R1 (rs5186) с нуклеотидной заменой аденина на цитозин (A>C) в 1166 позиции гена AGT2R1 типированы в образцах геномной ДНК доноров (n=143) и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=39) в возрасте 23-65 лет из двух этнических групп — адыгов и русских. Экспериментальные данные проанализированы адекватными статистическими методами SPSS Statistics 17.0.

Результаты. В группе больных с осложнениями коронарного и периферического атеросклероза выявлено статистически значимое повышение частоты мутантной 1166С аллели и патологического гомозиготного генотипа С1166С. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у носителей 1166С аллеля возрастает в 3,77 раз ($\chi^2=26,07$; $p=0,00003$), а в случае с гомозиготным "мутантным" СС генотипом — в 10,36 раз ($\chi^2=31,20$; $p=0,00002$), что позволяет использовать 1166С аллель и С1166С генотип AGT2R1 в качестве генетических предикторов коронарного атеросклероза и маркеров донозологической диагностики ишемической болезни сердца ($\chi^2=42,96$; $p=0,0000005$; OR (95%)=17,37).

Заключение. Полученные экспериментальные данные в сочетании с дополнительными инструментальными исследованиями функционального состояния сердечно-сосудистой системы, будут способствовать улучшению точности диагностики атеросклероза и возможных осложнений последнего на ранних этапах, что позволит снизить инвалидизацию и смертность среди лиц трудоспособного возраста.

Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 19–23

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-19-23>

Ключевые слова: А1166С, ангиотензин II, AGT2R1, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

¹ГБУЗ РА Адыгейская республиканская клиническая больница, Майкоп, Республика Адыгея; ²ФБГОУ ВПО Адыгейский государственный университет, Майкоп, Республика Адыгея, Россия.

Ашканова Т. М. — кардиолог, врач высшей категории, Муженя Д. В.* — к.б.н., инженер-генетик иммуногенетической лаборатории НИИ комплексных проблем, Пшидаток А. Р. — нейрохирург, врач высшей категории, Тугуз А. Р. — д.б.н., зав. иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем, Смольков И. В. — аспирант, Шумилов Д. С. — аспирант.

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

AGT2R1 — рецептор 1 типа ангиотензина II, ALFRED — The Allele Frequency Database, MONICA — Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease, SNP — single nucleotide polymorphism (единичные нуклеотидные замены), АРКБ — Адыгейская республиканская клиническая больница, БСК — болезни сердечного континуума, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ОКС — острый коронарный синдром, ПИКБ — постинфарктный кардиосклероз, РА — Республика Адыгея, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — стенокардия напряжения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 24.12.2014

Рецензия получена 28.01.2015

Принята к публикации 04.02.2015

PROGNOSTIC ROLE OF A1166C POLYMORPHISMS OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTOR GENE (AGT2R1) IN CORONARY ATHEROSCLEROSIS AMONG ADYGHEA REPUBLIC INHABITANTS

Ashkanova T. M.¹, Muzhenya D. V.², Pshidatok A. R.¹, Tuguz A. R.², Smolkov I. V.², Shumilov D. S.²

Aim. The investigation of A1166/166C polymorphisms of the vascular receptor 1 type of angiotensin II gene (AGT2R1) association with the development of coronary and peripheral atherosclerosis in ethnic groups of Adyghea Republic inhabitants.

Material and methods. The spread of A1166/166C polymorphic variants of the gene AGT2R1 was studied via the "single nucleotide polymorphism" (SNP) — method with allele-specific primers and electrophoretic results detection (by SPF "Litech"). Gene polymorphisms AGT2R1 (rs5186) with nucleotide replacement of adenine by cytosine (A>C) in the 1166th position of gene AGT2R1 were typed in the samples of donors genomic DNA (n=143) and of those with cardiovascular diseases (n=39) at the age 23-65 y.o. from two ethnic subgroups — Adyghees and Russians. The data was processed via software SPSS Statistics 17.0.

Results. In the group of those with complicated coronary and peripheral atherosclerosis there was statistically significant increase of the prevalence of mutant 1166C allele and of pathological monozygous genotype C1166C. The risk of cardiovascular diseases in the carriers of 1166C allele increases 3,77 times ($\chi^2=26,07$; $p=0,00003$), and in the case with homozygous "mutant" СС genotype — 10,36 times ($\chi^2=31,20$; $p=0,00002$), that makes it to use the 1166C allele and

C1166C genotype AGT2R1 as genetic predictors of coronary atherosclerosis and markers of prenosological diagnostics of ischemic heart disease ($\chi^2=42,96$; $p=0,0000005$; OR (95%)=17,37).

Conclusion. The results of this study, together with additional instrumental investigations of cardiovascular system functioning will help to improve the precision of diagnostics of atherosclerosis and its possible complications at earlier stages, that will help to decrease disability rate and mortality in economically active citizens.

Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 19–23

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-19-23>

Key words: A1166C gene polymorphisms of angiotensin receptor II (AGT2R1), cardiovascular diseases, ischemic heart disease.

¹SBHI RA Adyghea Republic Clinical Hospital, Maikop, Adyghea Republic; ²FSBEI HPE Adyghea State University, Maikop, Adyghea Republic, Russia.

Атеросклеротические поражения сосудов разных бассейнов являются наиболее частой причиной ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), мозговых инсультов и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обуславливающих высокую инвалидизацию и смертность трудоспособного контингента населения многих стран мира, в том числе России и Республики Адыгея (РА). К основным факторам, способствующим развитию атеросклероза, ВОЗ на протяжении ряда лет относила образ жизни (60%), наследственность (20%), влияние неблагоприятных экологических факторов (10%), состояние медицинской помощи (5%). Однако данные одного из крупнейших эпидемиологических проектов ВОЗ — “Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease” (MONICA), включавшего 35 центров из 21 страны мира, в том числе и России, показали, что курение, артериальная гипертензия, дислипотеинемия, сахарный диабет и другие факторы, относящиеся преимущественно к образу жизни, не могут полностью объяснить динамику заболеваемости и смертности от ССЗ [1-3].

Актуальным направлением современной фундаментальной и прикладной медицины является поиск и изучение пусковых механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний на молекулярно-генетическом уровне. При реализации проекта “Геном человека” определён спектр маркерных генов, вовлеченных в процессы атерогенеза и болезней сердечного континуума (БСК). В международных этногеографических исследованиях, проведенных за последние 20 лет, выявлено 16 основных генов-кандидатов, ассоциированных с риском развития атеросклероза и ССЗ. Одним из таких маркеров, представляющих научный и практический интерес, является ген сосудистого рецептора 1 типа ангиотензина II (*AGT2R1*) (рис. 1), локализованный в 3-й хромосоме (3q21_3q25) [1, 3].

Рецептор ангиотензина 1 типа (*AGT2R1*), экспрессируемый преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, и некоторых областях мозга, опосредует основные эффекты ангиотензина II: регуляцию артериального давления, поддержание тонуса артерий, функциональной активности сердца, участие в водно-солевом равновесии и т.д. Изменение экспрессии или структуры белкового продукта *AGT2R1*, обусловленные точечными мутациями или полиморфизмами гена, могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации эндотелия,

окклюзии просвета сосуда, поэтому *AGT2R1* рассматривается как один из значимых маркеров и ранних предикторов патофизиологических механизмов развития атерогенеза и сердечно-сосудистых заболеваний [4-8].

Наиболее изучены A1166/1166C (rs5186) полиморфные варианты гена *AGT2R1* с нуклеотидной заменой аденина на цитозин (A>C) в 1166 позиции специфичной нетранслируемой 3'-UTR (untranslated regions) области, которая содержит мишени для микро-РНК (micro-RNA или miRNA) и определяет поведение гена. В гене *AGT2R1* 3'-UTR регулирует уровень экспрессии гена посредством 155miRNA, кодируемой 21 хромосомой. Установлено, что 155miRNA оказывает ингибирующее действие на нормальную (“дикую”) A1166 аллель, снижая, тем самым, продукцию гена *AGT2R1*, однако с мутантным 1166C полиморфным вариантом такого эффекта не наблюдается, что приводит к оверэкспрессии гена и росту уровня *AGT2R1* [7].

По данным ALFRED (“The Allele Frequency Database”) и The HuGeNET (2002-2013гг) в мировых популяциях превалирует “нормальная” A1166 аллель, а “мутантный” 1166C вариант чаще выявляется у больных с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний и среди здоровых людей, имеющих больных родственников. Вместе с тем, результаты многоцентровых исследований по ассоциации SNP A1166C гена *AGT2R1* с риском развития БСК для разных этнических групп противоречивы и неоднозначны. Единичные работы в России не отражают генетического разнообразия в распределении 1166C полиморфизмов гена *AGT2R1* и их ассоциаций с ССЗ [8-15].

Цель исследования — анализ распределения и ассоциаций A1166C полиморфизмов гена *AGT2R1* с развитием коронарного и периферического атеросклероза в этнических группах населения РА.

Материал и методы

Контингент обследованных лиц. В проспективное исследование включены доноры (n=143) и больные с ССЗ (n=39) в возрасте 23-65 лет из двух этнических групп — адыгов и русских. Контрольная группа представлена неродственными донорами в возрасте 26,32±8,4 лет, без наследственной отягощенности и клинических проявлений ССЗ, что подтверждено данными инструментальных исследований в условиях ЛПУ г. Майкопа.

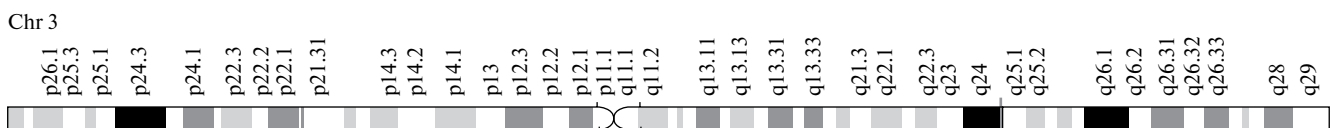


Рис. 1. Цитогенетическое строение 3-й хромосомы (по данным The HuGeNET, 2002-2013).

Таблица 1

Список праймеров, использованных в эксперименте

Ген	Аллели	Символ аллеля	Праймер
AGT2R1	A1166	A	5' — cacttcactaccaaatgagc A ttgctacttttcagaattg — 3'
	1166C	C	5' — cacttcactaccaaatgagc C ttgctacttttcagaattg — 3'

Таблица 2

Частоты A1166C полиморфизмов гена AGT2R1 у доноров и больных ССЗ

Ген	Аллели/ генотипы	Частоты		χ^2	p	OR (95% CI)
		Больные (n=39)	Доноры (n=143)			
AGT2R1 — A1166C (rs5186)	A1166	0,500	0,790	26,07	0,00003 ¹	0,33* (0,19-0,56)
	1166C	0,500	0,210			3,77* (2,22-6,38)
	A1166A	0,410	0,643	31,20	0,00002 ²	0,39** (0,19-0,80)
	A1166C	0,179	0,294			0,53** (0,22-1,29)
	C1166C	0,410	0,063			10,36** (4,69-26,22)

Примечание: p — достоверность различий по частотам между донорами и группой больных (¹ — аллели, ² — генотипы), OR — отношение шансов для * — аллелей, ** — генотипов.

Таблица 3

Распределение полиморфизмов гена AGT2R1 в этнических группах русских и адыгов

Ген	Национальность	Аллели/ генотипы	Частоты аллелей		χ^2	p	OR (95% CI)
			Больные n=14 ¹	Доноры n=47 ¹			
AGT2R1 A1166C (rs5186)	Русские (n=61)	A1166	0,500	0,745	6,01	0,01*	0,34 (0,14-0,82)
		1166C	0,500	0,255			2,92 (1,22-6,99)
		A1166A	0,357	0,617	4,5	0,04**	0,38 (0,1-1,19)
		A1166C	0,286	0,255			1,17 (0,31-4,42)
		C1166C	0,357	0,128			3,8 (0,95-15,23)
	Адыги (n=93)	A1166	0,432	0,824	26,28	3·10 ⁻⁶ *	0,16 (0,08-0,34)
		1166C	0,568	0,176			6,16 (2,95-12,86)
		A1166A	0,364	0,690	27,52	1·10 ⁻⁶ **	0,26 (0,09-0,70)
		A1166C	0,136	0,268			0,43 (0,11-1,63)
		C1166C	0,500	0,042			22,67 (5,44-94,41)

Примечание: p — достоверность различий частот аллелей и генотипов между группами доноров и больных (* — аллели, ** — генотипы), OR — отношение шансов, ¹ — русские, ² — адыги.

Больные с ССЗ — пациенты отделений кардиологии, нейрохирургии и хирургии сосудов АРКБ (г. Майкоп, Республика Адыгея), в возрасте $54,26 \pm 12,2$ лет с мозговыми инсультами, окклюзиями и стенозами аорто-подвздошных сегментов, различными формами ИБС: острым коронарным синдромом (ОКС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), стабильной стенокардией напряжения (СН) 2-4 функционального класса (ФК.), сопровождавшимися явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) 2А-2Б стадии (3-4 ФК по NYHA), развившимися на фоне атеросклеротических изменений коронарных артерий и периферических сосудов. Клинические диагнозы подтверждены данными стандартных биохимических показателей крови (дислипидемия), неинвазивных

скрининговых и углубленных инструментальных исследований: ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб (велоэргометрии либо Трэдмил-теста) ультразвуковой доплерометрии и ангиографии сосудов нижних конечностей, ультразвукового триплексного сканирования сосудов нижних конечностей и брахиоцефальных артерий, эхокардиографии (ЭхоКГ).

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и с письменного информированного согласия всех участников эксперимента.

Методы исследования. Полиморфизмы гена AGT2R1 исследованы SNP-методом на тест-системах “SNP-экспресс” НПФ “Литех” с электрофоретической детекцией результатов. Образцы геномной ДНК

Таблица 4

Распределение полиморфизмов и генотипов *AGT2R1* при ИБС

Ген	Аллели/ генотипы	Частоты аллелей		χ^2	p	OR (95%CI)
		Больные (n=26)	Доноры (n=143)			
<i>AGT2R1</i> — A1166C (rs5186)	A1166	0,423	0,790	30,36	0,000004 ¹	0,19* (0,10-0,36)
	1166C	0,577	0,210			5,14* (2,76-9,34)
	A1166A	0,385	0,643	42,96	0,0000005 ²	0,35** (0,15-0,82)
	A1166C	0,077	0,234			0,20** (0,05-0,89)
	C1166C	0,538	0,063			17,37** (6,23-48,4)

Примечание: p — достоверность различий между донорами и группой больных с разными формами ИБС (¹ — аллели, ² — генотипы), OR — отношение шансов (* — аллели, ** — генотипы).

доноров и больных выделены из стабилизированной ЭДТА цельной периферической крови реагентом “ДНК-экспресс-кровь” (НПФ “Литех”) с последующей амплификацией в программируемом термостате “Терцик” (ООО “ДНК-Технология”) и использованием двухпраймерной системы (НПФ “Литех”) (табл. 1).

Качество образцов геномной ДНК тестировано на спектрофотометре “NanoDrop 2000c” (Termo Scientific, USA). Результаты исследований визуализированы УФ-облучением (310 нм) в трансиллюминаторе “Gel Doc” (“BioRad”) с программным обеспечением “Quantity One” (“BioRad”). Анализ литературных данных по нуклеотидным последовательностям *AGT2R1* осуществляли с помощью баз данных в сети Интернет: HuGENE (www.hugenavigator.com), NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), Ensembl (www.ensembl.org), Gencards (www.genecards.org).

Статистически значимые различия (p<0,05) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера, χ^2 (хи-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йетса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds-ration или OR), 95% доверительного интервала (95% CI).

Результаты

Распределение A1166C аллельных вариантов и генотипов *AGT2R1* в общих выборках доноров и обследованных больных, в зависимости от их этнической принадлежности, клинически значимых проявлений атеросклероза сосудов разных бассейнов, представлены в таблицах 2-4.

В группе больных с верифицированными диагнозами БСК статистически значимо повышена частота мутантного 1166C полиморфного локуса и патологического гомозиготного генотипа C1166C. Риск развития ССЗ у носителей 1166C аллеля возрастает в 3,77 раз, а в случае с гомозиготным “мутантным” СС генотипом — в 10,36 раз (табл. 2), что подтверждает ассоциированность исследуемого 1166C полиморфизма и C1166C генотипа с повышенным риском развития БСК. Нормальная или, так называемая,

“дикая” A1166 аллель гена *AGT2R1* у жителей РА может рассматриваться как протективная, т.е. снижающая риск развития заболеваний, что обусловлено влиянием 155-miRNA, кодируемой 21 хромосомой и ингибирующей уровень экспрессии ангиотензина [7].

Варьирование фенотипических проявлений одних и тех же генетических систем в разных этнических популяциях определяет значимость региональных исследований по выявлению информативных молекулярно-генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, что может иметь практическое значение в донологической диагностике БСК в многонациональных регионах. Особенности распределения частот A1166C полиморфизмов гена *AGT2R1* в зависимости от этнической принадлежности обследованных групп населения РА представлены в таблице 3.

В группе этнических русских у больных с ССЗ в сравнении с донорами достоверно чаще выявляется прогностически неблагоприятный 1166C полиморфизм гена *AGT2R1* (p<0,05), повышающий риск развития БСК у носителей данной аллели в 2,9 раза, а гомозиготного “мутантного” C1166C генотипа в — 3,8 раза (табл. 3). Ассоциация 1166C полиморфизма гена сосудистого рецептора I типа с риском развития БСК прослеживается и в группе этнических адыгов, однако с более высоким уровнем значимости (соответственно $\chi^2=26,28$; p=0,000003; OR (95% CI)=6,16; $\chi^2=27,52$; p=0,000001; OR (95% CI)=22,67). Распределение полиморфизмов A1166/1166C гена *AGT2R1* в популяциях этнических русских и адыгов не отражено в электронной базе “The ALFRED”, но, согласно данным З. Н. Калакуток (2000-2002гг), при эссенциальной гипертензии (ЭГ) у этнических русских и адыгов, проживающих на территории РА, установлено статистически значимое повышение прогностически неблагоприятного 1166C аллеля и C1166C генотипа *AGT2R1* [8, 12].

Многообразие осложнений, клинических проявлений и исходов атеросклероза обусловлено преимущественной локализацией и степенью атеросклеротиче-

ских поражений коронарных или периферических сосудистых бассейнов. Основной клинико-анатомической формой коронарного атеросклероза являются ИБС, приводящая к ИМ, ХСН 2Б-3ст., нарушениям сердечного ритма и др. Периферический атеросклероз (ПА) обуславливает стеноз и/или окклюзию сосудов, тромбоэмболические осложнения и, как следствие — нарушения мозгового кровообращения (инсульты), ишемию нижних конечностей и др. Для выявления прогностически значимых маркеров атерогенеза сосудов разных бассейнов и клинико-морфологических форм, у больных с последствиями коронарного атеросклероза (ИБС) и осложнениями ПА (мозговой инсульт, окклюзии и стенозы аортоподвздошных сегментов), проанализировано распределение частот A1166/1166C в зависимости от установленного клинического диагноза (табл. 4).

В группе лиц с разными формами ИБС, последствиями коронарного атеросклероза, частота 1166C аллели и CC генотипа *AGT2R1* достоверно превышает аналогичные показатели для доноров (табл. 4). У C1166C гомозигот и носителей 1166C аллели риск развития ИБС возрастает в 17,37 раз и 5,14, раза, соответственно. Данный факт находит подтверждение в работах З. Н. Калакуток (2000-2002гг), Д. А. Затеишикова (2007), В. И. Целуйко (2008), Y. Jin, et al. (2012) и Y. Li, et al. (2013), в которых, аналогично нашим результатам показано, что

C1166C генотип и 1166C аллель ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, коронарного атеросклероза [9, 10, 12, 14, 15].

Статический анализ распределения A1166/1166C полиморфизмов гена *AGT2R1* у лиц с ПА в сравнении с донорами и больными ИБС достоверных различий не выявил (данные не представлены).

Заключение

Экспериментально установлено, что у жителей РА 1166C аллель и гомозиготный C1166C генотип гена рецептора ангиотензина II (*AGT2R1*) ассоциированы с риском развития ССЗ и, в частности, с коронарным атеросклерозом. 1166C полиморфизм *AGT2R1* является информативным молекулярно-генетическим предиктором коронарного атеросклероза у жителей РА, что может иметь прогностическую значимость в плане донозологической диагностики ИБС.

1166C аллель и CC генотип гена сосудистого рецептора ангиотензина *AGT2R1*, ассоциированные у жителей РА с ССЗ, повышают риск развития болезней сердечно-континуума у этнических русских (OR=3,77) и адыгов (OR=10,36).

1166C аллель и CC генотип промоторного региона *AGT2R1* гена являются генетическими предикторами клинически значимых форм осложнений коронарного атеросклероза — ИБС.

Литература

1. Puzyrev VP, et al. Genes sintropy and cardiovascular continuum. Bulletin VOGIS 2006; 3: 479-93. Russian (В. П. Пузырев и др. Гены синтропии и сердечно-сосудистый континуум. Вестник ВОГис 2006; 3: 479-93).
2. Roytberg GE, Strutytsky AV. Internal diseases. Cardiovascular system. M: BINOM; 2003. Russian (Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М: БИНОМ; 2003).
3. HuGENavigator (электронный ресурс) — Режим доступа — <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator>.
4. Furuta O, et al. Molecular cloning, sequence analysis and expression of a cDNA encoding human type-1 angiotensin II receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun 1992; 183: 910-16.
5. Muzhenya DV, Tuguz AR, et al. Association Met235 Thr polymorphism of angiotensinogen (AGT) and A1166C allele receptor type I angiotensinogen-2 (AGT2R1) with cardiovascular disease (CVD) among residents of the Republic of Adygea. Bulletin of AGU. Ser. natural and mathematical sciences and engineering 2010; 62: 102-11. Russian (Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз и др. Ассоциация Met235 Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея. Вестник АГУ. Сер. естественно-математических и технических наук 2010; 62: 102-11).
6. Muzhenya DV, Tuguz AR, Anokhina EN, et al. A new approach to the diagnosis of preclinical cardiovascular disease in elite athletes of the Republic of Adygea. Theory and Practice of Physical Culture 2013; 8: 30-3. Russian (Д. В. Муженя, А. Р. Тугуз, Е. Н. Анохина и др. Новый подход к донозологической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у высококвалифицированных спортсменов Республики Адыгея. Теория и практика физической культуры 2013; 8: 30-3).
7. OMIM. URL: <http://omim.org>.
8. The Allele Frequency Database. URL: <http://alfred.med.yale.edu>.
9. Zateyshchikov DA. The study of anticoagulant properties of the endothelium with a standard venoocclusive test. Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2007; 12: 605-8. Russian (Д. А. Затеишиков. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного веноокклюзивного теста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2007; 12: 605-8).
10. Tseluyko VI, Popova EI. Genetic aspects of a myocardial infarction. Heart i sudini 2008; 1: 47-53. Russian (В. И. Целуйко, Е. И. Попова. Генетические аспекты инфаркта миокарда. Серце i судини 2008; 1: 47-53).
11. Dyatlova AM. Results of a tipirovaniye of a gene of a receptor of 1 type of angiotensin 2 A1166C among the men of working-age who had a myocardial infarction in Republic of Belarus. Collection of materials II of the Youth innovative forum. Minsk 2012: 95-8. Russian (А. М. Дятлова, Результаты типирования гена рецептора 1 типа ангиотензина 2 A1166C среди мужчин трудоспособного возраста, перенесших инфаркт миокарда в Республике Беларусь. Сборник материалов II Молодежного инновационного форума. Минск 2012: 95-8).
12. Kalakutok ZN. Gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of developing essential hypertension in Circassians and Russian 1998-2002gg.: Author ref. candidate of medical sciences. Chelyabinsk, 2002. 24p. Russian (З. Н. Калакуток. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и риск развития эссенциальной гипертензии у адыгов и русских: 1998-2002гг.: Автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск, 2002. 24с).
13. Su SL, Yang HY, Wu CC, et al. Gene-gene interactions in renin-angiotensin-aldosterone system contributes to end-stage renal disease susceptibility in a Han Chinese population. Scientific World Journal 2014; 10: 352-8.
14. Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L, et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. Am. J. Hypertens. 2012; 4: 472-8.
15. Li Y, 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; 14: 82-90.