

Роль полиморфизмов генов, связанных с функционированием ренин-ангиотензиновой системы, в развитии артериальной гипертензии и преэклампсии

Я. Г. Спирыкина¹, И. А. Аляутдинова², Е. О. Гурьева¹, М. А. Хвастунова¹,
Р. М. Базаев¹, А. И. Золотова¹, Н. В. Орлова¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

² Многопрофильный медицинский центр «Чудо-Доктор», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Среди факторов риска артериальной гипертензии (АГ) выделяют наследственную предрасположенность. В патогенезе артериальной гипертензии ключевую роль играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система. В ранее проведенных исследованиях выявлена взаимосвязь генов AGT и AGTR с риском развития артериальной гипертензии. Гены ренин-ангиотензиновой системы считаются кандидатами предрасположенности к преэклампсии. В проведенном нами исследовании изучена взаимосвязь артериальной гипертензии с полиморфизмами генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A среди европейской популяции г. Москвы. Носительство аллеля T гена AGT (T704C) имеет протективное значение в развитии АГ. Генотипы CT и TT гена AGT (C521T) достоверно чаще встречаются у гипертоников, что может говорить о неблагоприятном влиянии аллеля T на развитие гипертензии. Носительство генотипа CC гена AGTR 1 (A1166C) может предрасполагать к АГ. Установлено, что наличие аллеля G и генотипов GG и GA полиморфизма гена AGTR2 (G1675A) уменьшает риск развития гипертензии, а генотип AA может быть ассоциирован с АГ. Полученные результаты позволяют использовать генетические маркеры в проведении ранней персонализированной профилактики артериальной гипертензии, включая повышение артериального давления во время беременности. Определение изученных полиморфизмов генов доступно в клинико-диагностических центрах, что повышает возможность их диагностики и использования результатов для профилактики артериальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, преэклампсия, беременность, полиморфизм генов AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of gene polymorphisms associated with the functioning of the renin-angiotensin system in the development of arterial hypertension and preeclampsia

Ya. G. Spiryakina¹, I. A. Alyautdinova², E. O. Guryeva¹, M. A. Khvastunova¹,
R. M. Bazaev¹, A. I. Zolotova¹, N. V. Orlova¹

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

² Multidisciplinary Medical Center «Chudo-Doctor», Moscow, Russia

SUMMARY

Hereditary predisposition is one of the risk factors for arterial hypertension. The renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in the pathogenesis of arterial hypertension. Previous studies have shown a correlation between the AGT and AGTR genes and the risk of developing arterial hypertension. The genes of the renin-angiotensin system are considered candidates for predisposition to preeclampsia. In our study, we examined the relationship between arterial hypertension (AH) and polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system genes: AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, and AGTR2: 1675 G>A, among the European population of Moscow. The presence of the T allele of the AGT gene (T704C) has a protective effect on the development of AH. The CT and TT genotypes of the AGT gene (C521T) are significantly more common in hypertensive patients, which may indicate a negative effect of the T allele on the development of hypertension. Carrying the CC genotype of the AGTR 1 gene (A1166C) may predispose to hypertension. It has been established that the presence of the G allele and the G allele.

KEYWORDS: arterial hypertension, preeclampsia, pregnancy, AGT gene polymorphism: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Наследственная предрасположенность является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии. В современной медицине придается большое значение молекулярно-генетическим исследованиям в изучении патогенеза заболеваний. В настоящее время выявлена генетическая предрасположенность не только к развитию АГ, но и связанных с ней осложнений [1].

В научной литературе выделено более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с различной регуляцией АД [2]. Поскольку ведущая роль в регуляции АД отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС),

наиболее изучены гены этой системы: ACE, AGT, AGTR 1, AGTR2 и другие [3]. Участие системы РААС реализуется за счет вазоконстрикции, задержки натрия и воды, а также при воздействии на эндотелий сосудов. Ген AGT кодирует аминокислотную последовательность ангиотензиногена при превращении его в ангиотензиноген-1. Под воздействием ангиотензин-превращающего фермента, аминокислотная последовательность которого определяется геном ACE, образуется ангиотензин II. Ангиотензин II регулирует АД и водно-солевой обмен, воздействуя на ангиотензиновые рецепторы 1-го и 2-го типа клеток. В свою очередь, ангиотензиновые

рецепторы кодируются соответствующими генами AGTR1 и AGTR2 [4]. В настоящее время выявлены прогностически неблагоприятные генотипы генов RAAS, ассоциированные с развитием АГ и ее осложнениями [5].

Генотип DD гена ACE в европейской популяции встречается у 25–30%. Он ассоциируется с ремоделированием сосудов, эндотелиальной дисфункцией и развитием атеросклероза. При генотипе DD наблюдается двукратное повышение АПФ, а также уровня АД [6]. Выявлено, что генотип DD повышает риск развития АГ, ИБС, преэклампсии, инсульта, диабетической нефропатии, инфаркта миокарда [7]. В Фремингемском исследовании (3145 человек) было выявлено, что у мужчин с D аллелем чаще развивается гипертония с высоким диастолическим АД. У пациентов с D аллелем выявлено также повышение пульсового АД. Данные о взаимосвязи носительства генотипов гена ACE с развитием гипертонии неоднозначны. Есть работы, не выявившие связи гена ACE с развитием АГ [8]. В отечественном исследовании русских пациентов в г. Москве не было выявлено полиморфизмов гена ACE, ассоциированных с ССЗ [9]. Также получены противоречивые данные о влиянии генотипов ACE на толщину интима-медиа: в исследовании ELSA (320 человек) у больных с аллелем D выявлены достоверно большие показатели толщины интима-медиа сонных артерий, в других исследованиях такой закономерности не было выявлено [10].

В европейской популяции аллель С гена AGT (T704C) встречается у 40% и ассоциирован с ранним развитием АГ, ИБС, инфарктом миокарда, а также гестозом и эклампсией во время беременности. В первую очередь это связывают с носительством генотипа СС, при котором меняются свойства ангиотензиногена, что приводит к повышению уровня AGT и ангиотензина II в плазме [11]. При носительстве аллеля С отмечено развитие АГ на 10 лет раньше, чем при других генотипах. Отмечают более высокую ассоциацию аллеля С с развитием АГ у женщин [12]. Исследователями была выявлена ассоциация генотипов 235TT гена AGT с развитием АГ.

Ряд исследователей при изучении роли мутации гена AGT (T704C) в развитии АГ выявили отсутствие ассоциации с ССЗ и ожирением (ОЖ). Было выдвинуто предположение, что в развитии АГ преимущество имеют не генетические факторы или не только генетические, но и факторы риска: ОЖ, возраст, сопутствующая патология, которые, в свою очередь, могут влиять на экспрессию генов [13].

В исследовании, включающем три расы, у европеоидной и монголоидной рас была определена ассоциация гена AGT генотипа T704C с повышением в крови концентрации АПФ и повышением риска АГ. Для негроидной расы данная взаимосвязь не определялась. Среди представителей трех рас не выявлена ассоциация генотипа T704C с развитием ИБС и острым инфарктом миокарда [14]. Результаты другого эксперимента, проведенного в Белоруссии, определили, что генотип T704C ассоциирован не только с развитием АГ, но и риском ее осложнений: гипертензивной ангиопатией сетчатки и гипертоническими кризами [15].

В настоящее время частота встречаемости гена AGT (C521T) в европейской популяции составляет 10–15%, и нет единого мнения об однозначной ассоциации полиморфизма с развитием АГ [16]. Проведенный метаанализ в 2014 году в европейской и азиатской популяциях не выявил взаимосвязи по-

лиморфизма C521T с развитием гипертонии [17]. Аналогичные данные были получены и российскими исследователями [1].

У русских жителей Центрального Черноземья была выявлена взаимосвязь генотипов с уровнями АД и показателями СМАД, имеющими гендерные различия: у мужчин выявлена ассоциация с полиморфными генотипами генов AGT (T174M), AGT (M235T), AGTR1 (A1166C), у женщин – с AGTR1 (C1166A) и ACE (ID) [18].

С риском развития осложнений АГ ассоциированы генотипы генов: AGTR1 (A1166C) – с нарушениями ритма сердца, с ОНМК – генотипы AGT (M235T) [18].

Данные других генетических исследований по изучению ассоциации полиморфизмов генов AGT с ССЗ достаточно противоречивы. В то время как одни исследования выявляют взаимосвязь ССЗ с геном AGT, в других исследованиях генетическая обусловленность по генотипам AGT развития ССЗ не подтверждается. Так, подтверждение взаимосвязи полиморфизмов гена AGT с развитием АГ, уровнем повышения АД, неблагоприятным прогнозом АГ было выявлено в японской популяции – вариант T174T [19], в Новой Зеландии аллель T235 ассоциирован с ИБС [20], в Китае маркер T174M ассоциирован с ИБС и инфарктом миокарда [21], у французов – связь аллеля T235 с развитием АГ [22]. В то же время отрицательный результат получен при обследовании жителей Англии – отсутствие связи генотипов M235T и T174M гена AGT с АГ [23], у жителей Японии – отсутствие ассоциации полиморфизма 235T с ИБС [24], у негроидной расы в Америке вариант M235T не ассоциирован с АГ [25].

Обращает на себя внимание тот факт, что различие результатов выявлено в исследованиях, проводимых в разных странах и континентах, следствием чего, возможно, является неоднородность частоты носительства различных генотипов в разных популяциях. Так, выявлено, что аллель T полиморфизма T174M гена AGT среди европейской расы встречается реже, чем в африканских и азиатских расах. В популяции африканцев вариант Thr235 встречается в 2 раза чаще (92 против 41% у европейцев). Было выдвинуто предположение, что поскольку вариант Thr235 способствует задержке Na⁺, то преобладание данного генотипа сформировалось в период ограниченной доступности соли [26]. У жителей Ростова-на-Дону, выявлена высокая распространенность аллеля T174M гена AGT, а также обнаружена ассоциация вариантов T174M и M235T гена AGT с ССЗ [27].

Изучение ассоциации гена AGT с ремоделированием миокарда левого желудочка при АГ также выявляет неоднозначные результаты: если Karjalainen J., Kujala U. M. и соавт. подтверждают взаимосвязь полиморфизма M235T с ГЛЖ, то Pontremoli R. и соавт. не выявляют ассоциацию M235T и T174M с гипертрофией ЛЖ [28, 29].

В России также было проведено изучение ассоциации полиморфизмов гена AGT и гена AGTR1 с АГ. Была выявлена ассоциация с развитием АГ генотипа 235TT гена AGT и генотипа 1166AC гена AGTR1. У женщин с развитием АГ и показателями СМАД ассоциирован генотип 1166AC гена AGTR1 [18].

Ген AGTR1 1166 A>C генотип С встречается у 27% европейцев. Рецепторы 1-го типа, кодируемые геном AGTR1, регулируют воздействие ангиотензина II на ССС. При замене аденина (А) на цитозин (С) изменяется экспрессия гена AGTR1 [30]. Патогенетические механизмы клинических

проявлений при варианте С гена AGTR 1 обусловлены возрастом активности и плотности рецепторов типа I ангиотензина II [31]. Это приводит к усилению выработки альдостерона, повышению реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, увеличению уровня эндотелина-1, вазопрессина и вазоконстрикции [32]. Нарушение регуляции АД при генотипе СС происходит на фоне снижения выработки ренина, увеличения периферической норадреналинергической активности и активации центрального звена симпатической нервной системы, замедления почечного кровотока. У пациентов развиваются гипертрофия ЛЖ и сосудистые изменения за счет пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [33]. Выявлена ассоциация генотипа СС с высокой вероятностью ($OR > 7$) с развитием АГ [34]. Выявлено повышение при полиморфизмах гена AGTR 1 риска развития гипертонии и эклампсии у беременных, развитие депрессий [35].

В работе отечественных ученых также подтверждена взаимосвязь развития АГ с полиморфизмом гена AGTR 1 [18]. Однако данные за ассоциацию полиморфизмов гена AGTR 1 с риском развития осложнений АГ противоречивы. Повышенный риск сосудистых осложнений (острого инфаркта миокарда, тромбозов) выявляют как отечественные, так и зарубежные исследователи и связывают их развитие с генотипом СС [36]. В то же время данные других исследователей не выявляют взаимосвязи полиморфизма A1166C с риском развития ОНМК [37]. Противоречие в результатах может быть объяснено локализацией генетического полиморфизма A1166C в некодирующей части гена [38].

Ген AGTR 2 кодирует рецептор типа II ангиотензина II, влияя на синтез альдостерона, вазодилатацию, продукцию оксида азота. Ангиотензин II, воздействуя на рецептор второго типа – ATGR2, реализует положительные эффекты: улучшение микроциркуляции миокарда, ингибирование пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, замедление гипертрофии миокарда [39]. В то время как аллель G обладает кардиопротективным эффектом в отношении сердечно-сосудистой патологии, аллель A полиморфизма 1675 G>A ассоциирован с артериальной гипертонией с развитием гипертрофии левого желудочка при АГ у молодых мужчин [40].

Гены РААС считаются кандидатами предрасположенности к преэклампсии. Метаанализы выявили, что аллель T AGT (M235T) увеличивает риск развития преэклампсии в 1,62 раза [41]. Проведен метаанализ 40 исследований: в 34 исследованиях (3977 беременных с эклампсией и 7065 без эклампсии) рассматривали полиморфизм ACE I/D, в 18 исследованиях (1814 беременных с эклампсией и 2892 без эклампсии) рассматривали полиморфизм AGT T704C. Была выявлена связь с риском преэклампсии полиморфизмов СС и СТ гена AGT T704C и аллеля D гена ACE (I/D) [42].

Таким образом, анализ результатов научных исследований, представленный в литературе, свидетельствует об ассоциации артериальной гипертонии и преэклампсии с генами РААС. Однако эти данные подтверждаются не во всех исследованиях, что требует дополнительного изучения.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости полиморфизмов генов системы РААС: AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR 1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A у больных артериальной гипертонией среди европейской популяции г. Москвы.

Материалы и методы

Для генетического анализа в исследование включены 96 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией I степени, 1-й стадии, низкого риска ССО, не получавшие регулярной гипотензивной терапии в течение 3 месяцев перед включением, в возрасте 25–50 лет. Критерии исключения из исследования: вторичная гипертония, ОНМК или ТИА в анамнезе, ИБС, ОИМ, ХСН, заболевания почек, печени, сахарный диабет I и II типов, менопауза, табакокурение, злоупотребление алкоголем. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Генотипирование генов проводили методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в лаборатории «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед», г. Москва, в лаборатории генетики и ПЦР. Проводилась диагностика на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени: ДТлайт и ДТ-96 с использованием приборов (серии ДТ) и специализированного программного обеспечения производства ООО «НПО ДНК-Технология». Одним из преимуществ выбранного генетического обследования является доступность для широкого круга пациентов проведения исследований в клинических лабораториях. Набор изучаемых генотипов достаточно изучен и используется для определения генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, в т. ч. артериальной гипертонии. Полученные данные были статистически обработаны с помощью программного обеспечения Statistika 10.0. При изложении результатов пользовались методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) + стандартное отклонение S или медиана, 25-й и 75-й процентиль. Для сравнения групп применяли критерий Вилкоксона при неправильном распределении и t-критерий Стьюдента при правильном. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров использовался критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Анализ распределения генотипов T704C – полиморфизма гена AGT выявил преобладание генотипов TT и TC у здоровых, в то время как у больных АГ преобладали генотипы TC и CC. Можно предположить, что носительство аллеля T имеет протективное значение в развитии АГ.

Распределение C521T – полиморфизма гена AGT показало преобладание генотипа CC в двух группах, однако в здоровой популяции этот показатель был достоверно выше. Генотипы СТ и ТТ достоверно чаще встречаются у гипертоников, что может говорить о неблагоприятном влиянии аллеля T на развитие гипертонии.

Генотип AA при изучении A1166C – полиморфизма гена AGTR 1 доминирует во всех группах наблюдения, генотип AC присутствует у 1/3 пациентов всех групп, генотип СС в группе контроля отсутствует, а у гипертоников выявляется.

Анализ полиморфизма гена AGT2R G1675A выявил, что кардиопротективными свойствами, возможно, обладает генотип GA, который выявлен у 50 % здоровых людей, в то время как GG – только у 33 % здоровых. Генотип AA выявлен почти у половины гипертоников, что может свидетельствовать о его влиянии на развитие АГ.

Таблица 1
Распределение частот встречаемости полиморфизмов генов РААС

ADD1: 1378 G>T	AGT: 704 T>C	AGT: 521 C>T	AGTR1: 1166 A>C	AGTR2: 1675 G>A
OR 0,516 (95% ДИ 0,206–,297)	OR 0,967 (95% ДИ 0,540–1,731)	OR 0,363 (95% ДИ 0,147–0,899)	OR 0,760 (95% ДИ 0,354–1,630)	OR 0,437 (95% ДИ 0,239–0,798)

При анализе частот встречаемости генов, ассоциированных с развитием АГ, была выявлена связь между носительством некоторых генов с АГ. Так, носительство доминантных аллелей и генотипов гена AGT: 521 C>T и AGTR2: 1675 G>A достоверно значимо снижает риск развития АГ (табл. 1).

Изучение полиморфизмов генов РААС: AGT: 704 T>C, AGT: 521 C>T, AGTR1: 1166 A>C, AGTR2: 1675 G>A выявило, что фактором риска гипертензии является фенотип ТТ в позиции +704 гена ангиотензиногена (AGT +704 T>C missense mutation). Во многих, хотя и не во всех, исследованиях показана ассоциация генотипа ТТ с артериальной гипертонией. В японской популяции вариант T235 ассоциирован с эссенциальной гипертонией и служит маркером для солечувствительной формы гипертонии [19]. Lifton R. P. отмечает, что вариант T235 наиболее часто встречается среди африканских американцев с высоким превалярованием гипертонии [26]. 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. Однако при определении частоты и ассоциации аллеля ангиотензиногена M235T с гипертонией у жителей Калабар и Уйо, юг Нигерии, взаимосвязи с гипертонией выявлено не было [26].

Изучение генотипов полиморфного маркера AGT T174M в нашем исследовании выявило, что это еще один полиморфизм гена AGT, ассоциированный с риском гипертонии, когда вместо треонина в пептидной цепи в позиции 174 стоит метионин. При замене цитозина на тимин в 521 позиции вследствие точечной мутации аллель М является протективным, что подтверждается некоторыми исследованиями, в результате которых выявлено, что у носителей генотипа ТТ гена AGT достоверно значимо определялось более высокое диастолическое давление [43]. Данный феномен объяснялся повышением в крови уровня ангиотензина I у носителей аллеля Т гена AGT. Взаимосвязи с повышением систолического АД выявлено не было.

Нами установлено, что наличие аллеля G и генотипов GG и GA полиморфизма гена AGTR2 (G1675A) уменьшало риск развития гипертонии (OR=0,44, p=0,01; OR=0,94; 0,16, p=0,0002 и OR=0,43; p=0,01 соответственно), в то время как наличие аллеля A и генотипа AA увеличивало риск развития гипертонии. Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований. С аллелем A полиморфизма 1675 G>A считают ассоциированной артериальную гипертонию, а также риск развития гипертрофии левого желудочка при АГ. При этом аллель G обладает кардиопротективным эффектом в отношении ССЗ. При наличии варианта A отмечается повышенная чувствительность AGTR2 к ангиотензину II. Вариант A сочетается с повышением риска ишемической болезни сердца, осложнений беременности и артериальной гипертонией. В течение последних 5 лет исследования показали, что AGTR2-рецептор ответственен за вазодилатацию [44] и натрийурез, тем самым противодействует вазоконстрикторному и антинатрийуретическому эффектам ANG II, опосредованному

через AGTR1-рецептор [34]. AGTR2-рецептор стимулирует вазодилатацию и натрийурез с помощью аутокринного каскада, включая брадикинин, оксид азота и циклический GMP (гуанозинмонофосфат). Было обнаружено, что рецептор AGTR2 контролирует простагландины сосудорасширяющего средства, которые играют роль в регуляции кровяного давления. По-видимому, рецептор АГ 2-го типа играет противорегуляторную защитную роль в регуляции кровяного давления и экскреции натрия, которая противодействует AGTR1-рецептору [39]. Метаанализы показали, что носительство определенных полиморфизмов генов системы РААС могут являться предикторами повышения артериального давления во время беременности и развития преэклампсии, приводя к осложнениям, что может быть обусловлено вазоконстрикцией, включая систему микроциркуляции беременной, плаценты и плода. Среди генов-кандидатов риска АГ беременных и преэклампсии подтверждается роль гена AGT (M235T), гена ACE (I/D) [41, 42].

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что носительство аллеля Т гена AGT (T704C) имеет протективное значение в развитии АГ. Генотипы СТ и ТТ гена AGT (C521T) достоверно чаще встречаются у гипертоников, что может говорить о неблагоприятном влиянии аллеля Т на развитие АГ. Носительство генотипа СС гена AGTR1 (A1166C) может предрасполагать к АГ. Установлено, что наличие аллеля G и генотипов GG и GA полиморфизма гена AGTR2 (G1675A) уменьшает риск развития гипертонии, а генотип AA может быть ассоциирован с АГ. Исследование показало целесообразность изучения генетической предрасположенности к АГ беременных и преэклампсии в европейской популяции России, что позволит персонифицировать подходы к превентивной профилактике осложнений беременности. С развитием генотипирования и широким внедрением генетической диагностики в клиническую практику профилактика АГ и ее осложнений на основе изучения генетического статуса становится не только перспективной, но и доступной широкому кругу пациентов.

Список литературы / References

1. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертонии. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4: 19. Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N. Polymorphism of the AGT and AGTR1 genes and the severity of cardiovascular risk factors at a young age in masked and stable forms of arterial hypertension. Modern Problems of Science and Education. 2016; 4: 19. (In Russ.). URL: <https://science-education.ru/article/view?id=24878> (дата обращения: 31.01.2026).
2. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. // Nature. 2011 Sep 11; 478 (7367): 103–9. <https://doi.org/10.1038/nature10405>
3. Алмазов В.А., Шварц Е.И., Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни. Первые результаты молекулярно-генетических исследований. Артериальная гипертония. 2000; 6 (21): 7–15.almazov V. A., Shvarts E. I., Shlyakhto E. V. Pathogenesis of Hypertensive Disease. The First Results of Molecular Genetic Research / Arterial Hypertension. 2000; 6 (21): 7–15. (In Russ.). <https://rusjcardiol.ejpub.ru/journal/article/view/2023?ysclid=ml2gqkc5si393144048> (дата обращения: 31.01.2026).
4. Федосеева Л.А. Экспрессия ключевых генов ренин-ангиотензиновой системы у гипертоничных крыс Нисаг: дис. ... канд. биол. наук. 2014. Fedoseeva L.A. Expression of key genes of the renin-angiotensin system in hypertensive Nisag rats. Dissertation for the degree of Candidate of Biological Science. 2014. (In Russ.). <https://www.icgbio.ru/wp-content/uploads/2022/04/FedoseevaL.pdf?ysclid=ml2gfh3wvr581992129> (дата обращения: 31.01.2026).
5. Charlton K. E., Steyn K., Levitt N. S. et al. Development and validation of a short questionnaire to assess sodium intake. Public Health Nutrition. 2008; 11 (01): 83–94. <https://doi.org/10.1017/S1368980007000146>
6. Jin J.J., Nakura J., Wu Z., Yamamoto M., Abe M., Chen Y., Tabara Y., Yamamoto Y., Igase M., Bo X., Kohara K., Miki T. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension. Hypertens Res. 2003 Jul; 26 (7): 547–52. <https://doi.org/10.1021/hyres.26.547>

7. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20 (2): 484–92. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.2.484>
8. Rosei E.A. Hypertension, atherosclerosis and LVH in ELSA. *Blood Pressure.* 1996; 5 (Suppl 4): 44–47. PMID: 8973783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8973783> (дата обращения: 31.01.2026).
9. Никитин А.Г. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. биол. наук. 2008. Nikitin A.G. Association study of a number of candidate genes with coronary heart disease. Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Biological Sciences. 2008. (In Russ.). <https://textarchive.ru/c-1130414-pall.html>
10. Castellano M., Muesan M.L., Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A/C1166 polymorphism: relationships with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension.* 1996; 28: 1076–1080. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.28.6.1076>
11. Hajjar L., Sorand F., Hsu Y.H. Renin angiotensin system gene polymorphisms and cerebral blood flow regulation: the MOBILIZE Boston study. *Stroke.* 2010; 41 (4): 635–40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572669>
12. Pilbrow A.P. et al. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. *Hypertension.* 2007; 49 (2): p. 322–7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000253061.30170.68>
13. Котолювский М.Ю., Котолювская О.С., Якименко А.В. Исследование взаимосвязи мутации м235t гена ангиотензиногена с гипертонической болезнью. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 197. Kotlovskiy M. Yu., Kotlovskaya O. S., Yakimenko A. V. Study of the Relationship between the m235t Gene Mutation of Angiotensinogen and Hypertensive Disease/ Modern Problems of Science and Education. – 2016; 3: 197. <https://science-education.ru/article/view?id=24866&ysclid=ml-2fhf1eqc222075643> (дата обращения: 31.01.2026).
14. Sethi A. A. et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension.* 2001; 37 (3): 875–81. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.3.875>
15. Сорокина В.Н., Павлюшчик Е.А., Чак Т.А. и др. Ассоциации полиморфизма м235t гена agt с артериальной гипертензией у мужчин. Военная медицина. 2016; 2: 56–59. Sorokina V.N., Pavlyushchik E.A., Chak T.A. et al. Association of m235t polymorphism of the agt gene with arterial hypertension in men. *Military Medicine.* 2016; 2: 56–59. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26525864&ysclid=ml2hj81f93889051716> (дата обращения: 31.01.2026).
16. Poch E. et al. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension.* 2001; 38 (5): 1204–1209. <https://doi.org/10.1161/hy1101.099479>
17. Xiaoyang L. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis / Xiaoyang L, Yang Z, Peng D, Hua D, Yi L, Qian Z. et al. *Genetics and Molecular Biology.* 2014; 37 (3): 473–9. <https://doi.org/10.1590/s1415-47572014000400001>
18. Шестаков А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 165 с. Shestakov A.M. Complex Molecular and Genetic Analysis of Polymorphism of Candidate Genes for Hypertensive Disease in the Population of Russian Residents of the Central Chernozem Region: PhD Thesis in Medicine. Moscow, 2010. 165 p. (In Russ.). <http://www.dlib.net/genetika/kompleksnyj-molekuljarno-geneticheskij-analiz-polimorfizma-genov-kandidatov-himf?ysclid=ml2ho0fk6m02266485> (дата обращения: 31.01.2026).
19. Hata A., Namikawa C., Sasaki M., Sato K., Nakamura T., Tamura K., Lalouel J.M. Angiotensinogen as a risk factor for essential hypertension in Japan. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 1285–1287. <https://doi.org/10.1172/JCI117083>
20. Rosei E.A., Dal Palu C., Leonetti G. et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators. *J. Hypertens* 1997; 15: 1337–1344. <https://doi.org/10.1097/00004872-199715110-00019>
21. Чанг Н.Т., Шкурат Т.П. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции. Эпидемиология. 2010 апр; 11: 63–77. N.T. Chang, T.P. Shkurat. Association study of the T174M and M235T angiotensinogen gene variants with coronary artery disease in the Rostov population/ *Epidemiology.* 2010. Apr; 11: 63–77. (In Russ.). www.medline.ru
22. Jeunemaitre X., Inoue I., Williams Ch., Charru A., Ticket J., Powers M., Sharma A.P., Gimenez-Roqueplo A.-P., Hata A., Corvol P., Lalouel J.-M. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 1448–1460. <https://doi.org/10.1086/515452>
23. Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A. *Il New Eng. J. Med.* 1994; 330: 1629–1633. <https://doi.org/10.1056/NEJM199406093302301>
24. Martinez E., Puras A., Escibano J. et al. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. *Br. J. Biomed Sci.* 2002; 59 (2): 95–100. <https://doi.org/10.1080/09674845.2002.11783642>
25. Rotimi C., Puras A., Cooper R. et al. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertension.* 1996 Mar; 27 (3 Pt 2): 558–63. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.27.3.558>
26. Муженя Д.В. Патфизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК). Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2012; 1: 66–79. Muzhenya D.V. Pathophysiological Role and Predictive Significance of the M235T Polymorphism of the Angiotensinogen Gene (AGT) in Heart Continuum Diseases (HCD). Bulletin of Adyge State University. Series 4: Natural Sciences, Mathematics, and Technical Sciences. 2012; 1: 66–79. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patofiziologicheskaya-rol-i-prognosticheskaya-znachimost-m235t-polimorfizma-gena-angiotenzinogena-agt-pri-boleznyah-serdechnogo-kontinuum> (дата обращения: 31.01.2026).
27. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. Земский врач. 2014; 3–4: 21–24. Pakhomya N.S., Uryasiev O.M., Shakhonov A.V. The Role of Polymorphisms of Certain Genes in the Development of Arterial Hypertension. *Zemsky Doctor.* 2014; 3–4: 21–24. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfizmov-nekotorykh-genov-v-realizatsii-arterialnoy-gipertenzii?ysclid=ml2ikjb11k9628856> (дата обращения: 31.01.2026).
28. Karjalainen J., Kujala U., Stolt A., Mäntyselkä M., Viitasalo M., Kainulainen K., Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism Predicts Left Ventricular Hypertrophy in Endurance Athletes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34 (2): 494–499. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00199-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00199-0)
29. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F., Nicoletta C., Beruti V., Leoncini G., Giacomelli F., Bezante G.P., Sacchi G., Ravazzolo R., Deferrari G. Genetic Polymorphism of the Renin-Angiotensin System and Organ Damage in Essential Hypertension. *Kidney Int.* 2000; 57 (2): 561–569. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00876.x>
30. Kobashi G., Hata A., Ohta K., Yamada H., Kato E.H., Minakami H., Fujimoto S., Kondo K. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J. Hum. Genet.* 2004; 49: 182–186. <https://doi.org/10.1007/s10038-004-0129-4>
31. Abdi R. et al. Angiotensin gene polymorphism as a determinant of posttransplantation renal dysfunction and hypertension. *Transplantation.* 2001; 72 (4): 726–9. <https://doi.org/10.1097/00007890-200108270-00028>
32. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens.* 1999; 17 (12 Pt 2): 1775–86. <https://doi.org/10.1097/00004872-199917121-00001>
33. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Exp Physiol.* 2005; 90 (3): 277–82. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2004.028456>
34. Wang W.Y., Zee R.Y., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Clin Gen.* 1997; 51 (1): 31–4. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1997.tb02410.x>
35. Saab Y.B. et al. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31 (5): 1113–8. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.04.002>
36. van de Wal R.M.A., van Velthuisen D.J., van Gilst W.H., Voors A.A. Addition of an Angiotensin Receptor Blocker to Full-Dose ACE-Inhibition: Controversial or Common Sense? *Eur. Heart J.* 2005; 26 (1): 2361–2367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi454>
37. Hindorf L.A., Heckbert S.R., Tracy R., Tang Z., Psaty B., Edwards K., Siscovick D., Kronmal R., Nazari-Stewart V. Angiotensin II Type 1 Receptor Polymorphisms in the Cardiovascular Health Study: Relation to Blood Pressure, Ethnicity, and Cardiovascular Events. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15 (1): 1050–1056. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(02\)03063-7](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(02)03063-7)
38. Левский С.Н., Первухина О.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии. Вестник САФУ. Сер.: Медико-биологические науки. 2016; 4: 30–39. Levitsky S.N., Pervukhina O.A. The Role of Renin-Angiotensin System Gene Polymorphism in the Development of Cardiovascular Pathology. *Vestnik NArFU. Ser.: Medical and Biological Sciences.* 2016; 4: 30–39. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=27238972&ysclid=ml2iur0ct6665756804> (дата обращения: 31.01.2026).
39. Carey R.M. and Siragy H.M. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrinol.* 2003; 24: 261–271. <https://doi.org/10.1210/ER.2003-0001>
40. Carstens N., van der Merwe L., Revera M. et al. Genetic variation in angiotensin II type 2 receptor gene influences extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy independent of blood pressure. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12 (3): 274–80. <https://doi.org/10.1177/1470320310390725>
41. Medica I., Kastrian A., Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Apr; 131 (2): 115–26. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.10.005>
42. Wang C., Zhou X., Liu H., Huang S. Three polymorphisms of renin-angiotensin system and preeclampsia risk. *J. Assist Reprod Genet.* 2020 Dec; 37 (12): 3121–3142. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01971-8>
43. Jeunemaitre X., Inoue I., Williams Ch., Charru A., Ticket J., Powers M., Sharma A.P., Gimenez-Roqueplo A.-P., Hata A., Corvol P., Lalouel J.-M. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 1448–1460. <https://doi.org/10.1086/515452>
44. Inagami T. Molecular biology and signaling of angiotensin receptors: an overview. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (Suppl 11): S2–S7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9892133> (дата обращения: 31.01.2026).

Статья поступила / Received 30.01.2026
Получена после рецензирования / Revised 04.02.2026
Принята в печать / Accepted 05.02.2026

Сведения об авторах

- Спирякина Яна Геннадьевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: janezo@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1006-4118
- Аляутдинова Ирина Анисимовна**, к.м.н., врач-кардиолог². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3076-2180
- Гурьева Екатерина Олеговна**, ординатор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Хвастунова Марина Александровна**, ординатор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Базаяв Руслан Магомедович**, ординатор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Золотова Анастасия Ивановна**, ординатор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

¹ ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва, Россия

² Многопрофильный медицинский центр «Чудо-Доктор», Москва, Россия

Автор для переписки: Спирякина Яна Геннадьевна. E-mail: janezo@yandex.ru

Для цитирования: Спирякина Я.Г., Аляутдинова И.А., Гурьева Е.О., Хвастунова М.А., Базаяв Р.М., Золотова А.И., Орлова Н.В. Роль полиморфизмов генов, связанных с функционированием ренин-ангиотензиновой системы, в развитии артериальной гипертензии и преэклампсии. *Медицинский алфавит.* 2026; (4): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-4-29-33>

About authors

- Spiyakina Yana G.**, PhD Med, associate professor at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: janezo@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1006-4118
- Alyautdinova Irina A.**, PhD Med, cardiologist². E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3076-2180
- Gurueva Ekaterina O.**, resident at Dept of Faculty Therapy at the Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Khvastunova Marina A.**, resident at Dept of Faculty Therapy at the Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Bazayev Ruslan M.**, resident at Dept of Faculty Therapy at the Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Zolotova Anastasia I.**, resident at Dept of Faculty Therapy at the Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: vrach315@yandex.ru
- Orlova Natalia V.**, DM Sci (habil.), prof. at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

² Multidisciplinary Medical Center «Chudo-Doctor», Moscow, Russia

Corresponding author: Spiyakina Yana G E-mail: janezo@yandex.ru

For citation: Spiyakina Ya. G., Alyautdinova I.A., Gurueva E.O., Khvastunova M.A., Bazayev R.M., Zolotova A.I., Orlova N.V. The role of gene polymorphisms associated with the functioning of the renin-angiotensin system in the development of arterial hypertension and preeclampsia. *Medical alphabet.* 2026; (4): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-4-29-33>