

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39>
УДК 616.12-008.331.1: 575.174.015.3:577.124.8



Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии углеводных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией

Л.В. Журавлева, М.В. Куликова

Харьковский национальный медицинский университет,
61022, Украина, Харьков, пр. Науки, 4

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа являются наиболее распространенной коморбидной патологией. Сосуществование этих нарушений ускоряет развитие микро- и макрососудистых осложнений, значительно увеличивает сердечно-сосудистый риск, риск инсульта и терминальной стадии почечной недостаточности. Синергичность этих двух патологий обусловлена единством патогенетических механизмов, в том числе генетической предрасположенностью. Известно, что блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) замедляет развитие СД 2-го типа, а также снижает частоту случаев кардиоваскулярных или почечных событий у больных с данными нарушениями. Полиморфизмы генов РАС активно изучаются в контексте развития кардиоваскулярных заболеваний. В настоящее время не установлена роль полиморфизмов этих генов в развитии углеводных нарушений, однако существует большая вероятность их участия. Цель обзора: проанализировать накопленные данные о влиянии полиморфизмов генов РАС на развитие АГ и СД 2-го типа.

Ключевые слова:	артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Журавлева Л.В., Куликова М.В. Роль полиморфизмов генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии углеводных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):33–39. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39 .

The role of the renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders in patients with arterial hypertension

Larisa V. Zhuravlyova, Mariya V. Kulikova

Kharkiv National Medical University,
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

Abstract

Arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus are the most widespread comorbid pathologies. The coexistence of these disorders accelerates the development of micro- and macrovascular complications, considerably increases the cardiovascular risk, as well as the risk of stroke and end stage renal disease. The synergism of these two pathologies is caused by the unity of pathogenetic mechanisms. Genetic predisposition also contributes to the development of both pathologies. It is well known that blockade of the renin-angiotensin system slows down the development of type 2 diabetes mellitus and also reduces the frequency of cardiovascular or kidney events in patients with these disorders. Gene polymorphisms of the renin-

Куликова Мария Валерьевна, e-mail: medicl_2009@ukr.net.

angiotensin system are thoughtfully studied in the context of cardiovascular disease development. Currently, the role of gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders is not established, however, there is a high probability of their influence and importance. The purpose of review is to analyze the accumulated data on the effects of the renin-angiotensin system gene polymorphisms on the development of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, gene polymorphisms of the renin-angiotensin system.
Conflict of interest: there is no conflict of interest to be declared.
Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation: Zhuravlyova L.V., Kulikova M.V. The role of the renin-angiotensin system gene polymorphisms in the development of carbohydrate disorders in patients with arterial hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):33–39. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-33-39>.

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска развития заболеваний системы кровообращения и одним из самых распространенных хронических заболеваний. Сегодня около 25% взрослого населения мира страдают АГ, по прогнозам к 2025 г. распространенность данного заболевания вырастет до 1,5 млрд человек, а 7,6 млн преждевременных смертей возникают именно вследствие высокого артериального давления (АД) [1]. Риск возникновения осложнений и смерти при АГ растет в соответствии с количеством сопутствующих факторов риска. По данным многих эпидемиологических исследований, лишь у 1% больных с повышенным АД не обнаружено других факторов риска. Так, 61% больных имеют три или более факторов риска, что ассоциировано с высоким относительным риском общей смерти – 3,8% [2].

Таким образом, в изолированном виде АГ встречается только в 8% случаев, а в остальных случаях она сочетается с одним или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска. В 20–22% случаев АГ сочетается с гиперлипидемией, в 30% случаев – с гиперлипидемией и ожирением, тогда как 32% больных имеют АГ, дислипидемию, ожирение и разнообразные нарушения углеводного обмена нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2-го типа [3, 4].

Повышение АД у пациентов с СД 2-го типа развивается с участием эффектов активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Именно гипергликемия является одним из важнейших факторов, ведущих к гиперреактивности РАС. Кроме того, участие РАС в развитии ИР в значительной степени определяется ее способностью усиливать развитие ожирения. Выявлено, что такой компонент РАС, как ангиотензин II (АТ II), принимает участие в регуляции роста и развития жировой ткани [5].

По данным многих авторов, известно, что блокада РАС приводит к снижению ИР, которая является принципиальным признаком СД 2-го типа [6, 7]. Именно поэтому важным является изучение особенностей РАС, основными компонентами которой являются ангиотензиноген (АГТ), ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и ангиотензин II (АТ II) у больных АГ и сопутствующими углеводными нарушениями. До сих пор остается до конца не определено, что же первично: АГ или СД 2-го типа?

Имеются данные о том, что ИР еще до развития клинических проявлений СД 2-го типа и АГ способствует повреждению сосудистой стенки. Так, результаты исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) продемонстрировали, что жесткость сосудистой стенки, увеличение которой провоцирует ИР, являлась предиктором развития АГ: риск развития АГ увеличивался на 15% на фоне снижения эластичности сосудистой стенки на одно стандартное отклонение [8].

В течение многих десятилетий значительное внимание уделяется определению роли РАС в развитии нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы, а именно в патогенезе АГ. АТ II – основной компонент РАС, который способствует констрикции гломерулярных артериол, меняя таким образом скорость клубочковой фильтрации. В коре надпочечников АТ II вызывает выделение альдостерона, который, в свою очередь, усиливает реабсорбцию натрия за счет вытеснения ионов калия в почечные канальцы. Кроме этого, АТ II способен повышать воспалительный потенциал, провоцировать развитие оксидативного стресса и дисфункции эндотелия, активировать атерогенез [9–11].

Влияние АТ II на сердце и сосуды осуществляется при участии двух типов рецепторов. Через рецепторы АТ II 1-го типа (АТ1-рецепторы) опосредованы основные физиологические и патофизиологические эффекты АТ II, роль рецепторов 2-го типа (АТ2-рецепторы) остается противоречивой. Экспрессия этих рецепторов значительно увеличивается при разных патологических состояниях, связанных с воспалением и ремоделированием сердца и сосудов (АГ, атеросклерозе, СД 2-го типа, инфаркте миокарда) [12, 13].

Высокая активность компонентов РАС также сопряжена с развитием СД 2-го типа, а именно с развитием механизма ИР. Применение современных молекулярно-биологических технологий позволило установить, что пострецепторные сигнальные системы АТ II и инсулина тесно взаимосвязаны (рис. 1).

Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков, которые являются субстратами инсулиновых рецепторов типов 1 и 2 (IRS 1 и IRS 2). Далее молекулы IRS активируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3-K), через которую осуществляется передача сигнала

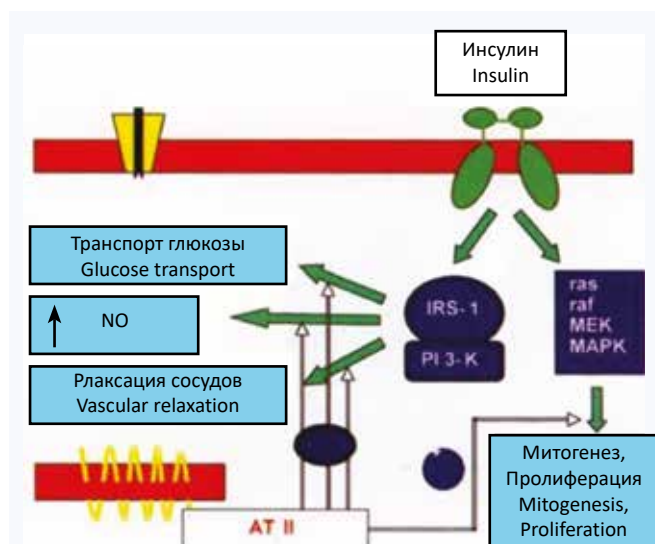


Рис. 1. Влияние AT II на развитие ИР (Folli F., 1999)

Fig. 1. Effects of AT II on the development of insulin resistance (Folli F., 1999)

и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез оксида азота). AT II блокирует PI3-K – сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинозависимых тканей, одновременно стимулируя другую сигнальную систему инсулина (ras, raf, MEK, MAPK), которая приводит к активации митогенных и пролиферативных процессов [14–17]. Таким образом, AT II блокирует основной метаболический эффект инсулина – транспорт глюкозы в клетки, усиливает пролиферативное и атерогенное действие инсулина. Другими словами, гиперактивность PAC сопровождается усилением ИР периферических тканей.

Наименее изученными сегодня остаются генетические механизмы предрасположенности к развитию метаболических нарушений, развивающихся на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее время доказано, что развитию АГ способствует генетическая склонность. Генетические факторы могут играть существенную роль в развитии АГ, подтверждать ее полигенный характер, способность потенцировать развитие других сопутствующих патологических состояний.

Поэтому поиск генетических маркеров PAC, отвечающих за развитие АГ и сопутствующих нарушений углеводного метаболизма, является очень актуальной проблемой и представляет интерес для многих ученых. Сложность их изучения заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом. В последнее время накоплено значительное количество информации как о полиморфных участках генома человека в целом, так и об их корреляции с различными заболеваниями [18]. Стоит отметить, что полиморфизм можно обнаружить во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных участках и т. д.. При этом вариации, непо-

средственно затрагивающие кодирующие фрагменты гена (экзоны), которые отражаются на аминокислотной последовательности их продуктов, наблюдаются относительно редко, однако именно они представляют наибольшую ценность. Большинство случаев полиморфизма выражаются в заменах одного нуклеотида (SNP – single nucleotide polymorphism) или в изменении количества фрагментов, которые дублируются [19].

Сегодня обнаружены полиморфизмы десятков генов, претендующих на роль наследственных маркеров атеросклероза, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и микрососудистых осложнений СД 2-го типа, а именно диабетической ретинопатии и нефропатии [20, 21]. Однако остается не до конца понятным их клиническое и прогностическое значение, кроме того, данные литературы отличаются заметным противоречием.

В связи с тем, что одним из главных механизмов развития синергичной патологии (АГ и СД 2-го типа) является дисбаланс нейрогуморальных систем организма, в частности патологическое повышение активности PAC, именно поиск и изучение полиморфизмов генов этой системы является сегодня наиболее актуальным.

Одним из ключевых компонентов PAC является АПФ. Известный полиморфизм гена АПФ типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне ассоциирован с активностью АПФ в крови: носители генотипа II имеют самый низкий уровень фермента, тогда как у людей с DD генотипом он максимальный. Таким образом, наличие аллельного варианта D сочетается с повышенным содержанием AT II, снижением уровня брадикинина и может быть фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [22].

До настоящего времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с инфарктом миокарда, внезапной смертью, АГ, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), гипертрофической кардиомиопатией, дисфункцией эндотелия, заболеваниями почек и микрососудистыми осложнениями СД [22–25]. В частности, в одном из исследований было установлено, что наличие аллеля D в генотипе пациентов ассоциировалось с более высокими уровнями АД (как систолического, так и диастолического), склонностью к кризовому течению АГ и статистически значимо большей выраженностью гипертрофии миокарда ЛЖ. Наличие генотипа II у пациентов с АГ, наоборот, было связано с бессимптомным течением и статистически значимо более поздним возрастом манифестации [26]. Кроме того, показано, что генотип DD чаще встречается у пациентов с ИБС, СД и наличием других факторов риска (гиперлипидемией, курением, семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний) [22, 26, 27].

Во многих исследованиях получены данные о том, что неблагоприятные варианты генотипов полиморфизма I/D гена АПФ – ID и DD ассоциированы с развитием АГ. Так, выяснено, что присутствие полиморфизма I/D гена АПФ согласуется с уровнями АПФ в плазме – гомозиготы DD соответствуют повышенному уровню АПФ. DD вариант генотипа был ассоциирован с инфарктом миокарда, а также инсультом и развитием АГ [28].

При обследовании достаточно большой популяции (3145 человек) в рамках Фремингемского исследования было установлено, что наличие D аллеля гена АПФ ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин. Особенно выраженной была связь D аллеля с уровнем диастолического АД. Для женщин таких закономерностей не обнаружено [29].

Среди большого количества генов-кандидатов ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1) также привлекает к себе внимание, потому что через него опосредовано не только вазоконстрикторное действие АТ II, но также экспрессия факторов роста, пролиферация гладкой мускулатуры, высвобождение ингибитора тканевого активатора плазминогена и ряд других важных эффектов [30, 31]. Ген, кодирующий AGTR1, расположен на 3-й хромосоме (3q24). Наиболее активно изучался полиморфизм 1166С, который приводит к замене аденина (А) на цитозин (С) в 1166-м положении гена *AGTR1*. А. Bonnardeaux и соавт. доказали, что мутация именно в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена *AGTR1* влияет на функциональную активность рецептора и АТ II [32]. Полиморфизм А1166С в AGTR1 ассоциирован с ИБС, инфарктом миокарда и развитием АГ [32, 33]. Другими авторами также установлено, что АС генотип ассоциирован с более высокой активностью АТ II у пациентов с ИБС, с жесткостью сосудистой стенки у пациентов с АГ [34–36].

Не менее важной составляющей РАС является белок ангиотензиноген (AGT). Описаны несколько полиморфных вариантов генов, кодирующих AGT, однако наиболее значимыми являются полиморфные варианты M235T и T174M, связанные с уровнем активности AGT плазмы крови, содержанием АТ II и, следовательно, с риском сердечно-сосудистых заболеваний [37, 38]. По данным литературы, наличие аллеля риска 174М гена *AGT* гораздо чаще встречается у пациентов с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда и гипертрофией миокарда ЛЖ [38, 39]. При изучении M235T полиморфизма установлено, что вариант 235T является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда, ИБС. Кроме того, было обнаружено, что наличие одного или двух Т аллелей сопровождается существенным повышением уровня AGT в плазме, что приводит к повышению содержания АТ II, чем большинство

авторов и объясняют ассоциацию этого полиморфизма с развитием АГ [39]. А. Sethi и соавт. провели метаанализ, цель которого заключалась в изучении связи M235T полиморфизма гена *AGT* с концентрацией AGT в плазме крови, уровнем систолического и диастолического АД, АГ и риском развития инфаркта миокарда и ИБС. В исследования были включены три большие этнические группы: представители европеоидной, монголоидной и негроидной рас. У представителей европеоидной расы отмечалось повышение концентрации AGT в плазме крови на 5% у МТ гетерозигот и на 11% у гомозигот по аллелю 235T по сравнению с носителями генотипа ММ. M235T полиморфизм гена *AGT* ассоциирован с риском развития АГ у европеоидов и коренных жителей Азии. Однако во всех трех этнических группах этот полиморфизм не был ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда и ИБС [40].

Кроме этого, по данным других исследований, прослеживается связь ТТ генотипа полиморфизма M235T гена *AGT* с большей вероятностью развития АГ, более высокими цифрами АД и более высоким уровнем концентрации АПФ [41, 42]. Еще в одном исследовании полиморфизма M235T было продемонстрировано, что наличие одного или двух Т-аллелей сопровождается значительным повышением уровня АТ II, который, в свою очередь, способен запускать каскад воспалительных реакций, что приводит к различным нарушениям.

Также существуют данные о соотношении частоты встречаемости Т/М аллеля полиморфизма M235T гена *AGT* у гипертензивных пациентов, что составляет 0,73/0,27, то есть частота Т-аллеля практически вдвое выше у больных, страдающих АГ [43, 44].

Заключение

При наличии СД 2-го типа выявлена сосудистая гиперреактивность по отношению к АТ II. Однако обнаружено незначительное количество работ, посвященных изучению роли наследственных факторов, а именно полиморфизмов генов РАС в развитии нарушений углеводного обмена у пациентов с АГ. Определение генетических маркеров, которые ассоциированы с развитием нарушений углеводного обмена у больных АГ, в свою очередь, позволит прогнозировать их развитие и разработать алгоритм действий по профилактике этих нарушений на ранних этапах.

Литература

1. Медико-демографическая ситуация и основные показатели медицинской помощи населению в региональном аспекте: 2012 год. Киев: ГУ «Украинский институт стратегических исследований Минздрава Украины»; 2013:190.
2. Нетяженко В.З., Амбросова Т.Н., Гидзинская И.Н., Ковалева О.Н., Мелина И.Н., Сиренко Ю.Н. и др. Артериальная гипертензия. Обновленный и адаптированный клинический протокол, основанный на доказательствах (2012). Рабочая группа по артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов. *Артериальная гипертензия*. 2012;1(21):96–152.
3. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P. et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. DOI: 10.2337/dci17-0026.
4. Мамедов М.Н., Горбунов Н.В., Киселева Н.В., Оганов Р.Г. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертензии в формирование суммарного коронарного риска. *Кардиология*. 2005;45(11):11–16.
5. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi D., Parodi A. et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J. Intern. Med*. 2005;257: 454–460.
6. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Chen K., Habibi J., Uptergrove G.M., Clark S.E. et al. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance and remodeling in the transgenic (mren2) rat. *Hypertension*. 2007;50:384–391.
7. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis*. 2010;52:401–409. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.

8. Ермакова Е.А., Аметов А.С., Черникова Н.А. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. *Медицинский совет*. 2015;12:12–17.
9. Callera G.E., Touyz R.M., Tostes R.C., Yogi A., He Y., Malkinson S. et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NAD (P) H oxidase via c-Src. *Hypertension*. 2005;45:773–779.
10. Giacchetti G. Aldosterone as key mediator of the cardiometabolic syndrome is primary aldosteronism: an observation study. *J. Hypertens*. 2007;25:177–186.
11. Kobayashi N., Yoshida K., Nakano S., Ohno T., Honda T., Tsubokou Y. et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension*. 2006;47:671–679. DOI: 10.1161/01.HYP.0000203148.42892.7a.
12. Heeneman E., Slumer J.C., Deamen M.G. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ. Res*. 2007;101:441–454. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148338.
13. Henke N., Schmidt-Ulrich R., Dechend R. Vascular endothelial cell-specific NF- κ B suppression attenuates hypertension-induced renal damage. *Circ. Res*. 2007;101:268–276.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2006:344.
15. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;6:301–312.
16. Sironi A.M., Sicari R., Folli F., Gastaldelli A. Ectopic fat storage, insulin resistance, and hypertension. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;17:3074–3080.
17. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 2006;35:469–490. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.06.007.
18. Новиков П.В. ДНК-тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни. *Русский медицинский журнал*. 2011;12:794–799.
19. Горбунова В.И. Медицинская генетика. СПб.: СПбГПУ; 2007:351.
20. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
21. Song G.G., Lee Y.H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res*. 2014;13(4):74–83. DOI: 10.4238/2014.October.7.12.
22. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Arima H. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J. Atheroscler. Thromb*. 2014;16:3078–3097. DOI: 10.5551/jat.24166.
23. Abbas S.I., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A. et al. Association of ACE, FAP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann. Hum. Biol*. 2014;30:1–9. DOI: 10.3109/03014460.2014.968206.
24. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol. Cell Biochem*. 2012;361:297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8.
25. Pereira S.B., Velloso S.W., Chermont S., Quintão M.M., Nunes Abdhala R., Giro C. et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol. Med. Report*. 2013;7(1):259–265. DOI: 10.3892/mmr.2012.1120.
26. Mulder H.J., van Geel P.P., Schali J.M.J., van Gilst W.H., Zwinderman A.H., Bruschke A.V. et al. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart*. 2003 May;89(5):557–558. DOI: 10.1136/heart.89.5.557.
27. Sakhteh M.I., Poopak B., Amirizadeh N., Shamshiri A.R. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(4):1168–1174. DOI: 10.1177/1470320314561247.
28. Keavney B., McKenzie C., Parish S. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS). *Lancet*. 2000;355:434–442.
29. Govindaraju D.R., Adrienne Cupples L., Kannel W.B., O'Donnell C.J., Atwood L.D., D'Agostino R.B. et al. Genetics of the Framingham Heart Study Population. *Adv. Genet*. 2008;62:33–65. DOI: 10.1016/S0065-2660(08)00602-0.
30. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208–1219.
31. Целуйко В.И., Бреговдзе Т.Р., Мишук Н.Е., Вашакидзе З.С. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олдесартаном в пациентов с гипертонической болезнью. *Український кардіологічний журнал*. 2013;4:21–27.
32. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential. *Hypertension*. 1994;24:9–63.
33. Canavy I., Henry M., Morange P.E. Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. *Thromb. Haemost.* 2000;83(2):212–216.
34. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*. 2000;35:717–721.
35. Buraczynska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D., Nowicka T., Siodlowski T., Widomska-Czekajka T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. *Kardiol. Pol*. 2003;58(1):1–9.
36. Danser A.H., Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol*. 2000;410:303–316.
37. Wang Q.S., Li Y.G., Chen J.F., Yu J.F., Wang J., Sun J. et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J. Electrocardiol*. 2010;43(4):373–377.
38. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2007;48:14–20.
39. Нгуен Т.Ч. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции. *Фундаментальные исследования*. 2010;3:114–121.
40. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;6:102–111.
41. Спивак И.М., Сейлиева Н.А., Смирнова Т.Ю. Полиморфизмы генов ренин – ангиотензиновой системы и их корреляция с психологическими проявлениями родового стресса. *Цитология*. 2008;50(10):899–906.
42. Van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., Yazdanpanah M., Arias-Vásquez A., Stricker B.H.Ch. et al. Polymorphisms of the renin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78:1083–1087. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109819.
43. Ji L.D., Zhang L.N., Shen P. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *J. Hypertens*. 2010;28:419–428.
44. Fang Y.J., Deng H.B., Thomas G.N. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *J. Hypertens*. 2010;28:1203–1209.

References

1. Medical-demographic situation and key indicators of medical care to the population in regional aspect: 2012. Kiev: PI “Ukrainian Institute of Strategic Researches of the Ministry of Health of Ukraine”; 2013:190 (In Ukr.).
2. Netyazhenko V.Z., Ambrosova T.N., Gidzinskaya I.N., Kovalyova O.N., Melina I.N., Sirenko Yu.N. et al. Arterial hypertension. The updated and

adapted clinical protocol based on proofs (2012). Working group on arterial hypertension of the Ukrainian association of cardiologists. *Arterial Hypertension*. 2012;1(21):96–152 (In Ukr.).

3. De Boer I.H., Bangalore S., Benetos A., Davis A.M., Michos E.D., Muntner P. et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273–1284. DOI: 10.2337/dci17-0026.

4. Mamedov M.N., Gorbunova N.V., Kiseleva N.V., Oganov R.G. Features of structurally functional changes of a myocardium and haemo dynamic violations at patients with a metabolic syndrome: contribution of an arterial hypertension to formation of total coronary risk. *Kardiologiya*. 2005;45(11):11–16. (In Russ.).
5. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F., Vaccaro V., Parodi D., Parodi A. et al. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J. Intern. Med.* 2005;257: 454–460.
6. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Chen K., Habibi J., Uptergrove G.M., Clark S.E. et al. NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance and remodeling in the transgenic (mren2) rat. *Hypertension*. 2007;50:384–391.
7. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010;52:401–409. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.
8. Ermakova E.A., Ametov A.S., Chernikova N.A. Diabetes and arterial hypertension. *Medical Council*. 2015;12:12–17 (In Russ.).
9. Callera G.E., Touyz R.M., Tostes R.C., Yogi A., He Y., Malkinson S. et al. Aldosterone activates vascular p38MAP kinase and NAD (P) H oxidase via c-Src. *Hypertension*. 2005;45:773–779.
10. Giacchetti G. Aldosterone as key mediator of the cardiometabolic syndrome is primary aldosteronism: an observation study. *J. Hypertens.* 2007;25:177–186.
11. Kobayashi N., Yoshida K., Nakano S., Ohno T., Honda T., Tsubokou Y. et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension*. 2006;47:671–679. DOI: 10.1161/01.HYP.0000203148.42892.7a.
12. Heeneman E., Slumer J.C., Deamen M.G. Angiotensin-converting enzyme and vascular remodeling. *Circ. Res.* 2007;101:441–454. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.148338.
13. Henke N., Schmidt-Ulrich R., Dechend R. Vascular endothelial cell-specific NF-kappaB suppression attenuates hypertension-induced renal damage. *Circ. Res.* 2007;101:268–276.
14. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes and arterial hypertension. Moscow: Medical News Agency; 2006:344 (In Russ.).
15. Muscogiuri G., Chavez A.O., Gastaldelli A. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;6:301–312.
16. Sironi A.M., Sicari R., Folli F., Gastaldelli A. Ectopic fat storage, insulin resistance, and hypertension. *Current Vascular Pharmacology*. 2011;17:3074–3080.
17. Jandeleit-Dahm K., Cooper M.E. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2006;35:469–490. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.06.007.
18. Novikov P.V. DNA testing: monogenic and multifactorial diseases. *Russian Medical Journal*. 2011;12:794–799 (In Russ.).
19. Gorbunova V.I. Medical genetics. Sankt-Peterburg: SPbGPU; 2007:351 (In Russ.).
20. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
21. Song G.G., Lee Y.H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(4):74–83. DOI: 10.4238/2014.October.7.12.
22. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Arima H. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014;16:3078–3097. DOI: 10.5551/jat.24166.
23. Abbas S.I., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A. et al. Association of ACE, FAP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann. Hum. Biol.* 2014;30:1–9. DOI: 10.3109/03014460.2014.968206.
24. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol. Cell Biochem.* 2012;361:297–304. DOI: 10.1007/s11010-011-1115-8.
25. Pereira S.B., Velloso S.W., Chermont S., Quintão M.M., Nunes Abadla R., Giro C. et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: implication of ethnicity. *Mol. Med. Report*. 2013;7(1):259–265. DOI: 10.3892/mmr.2012.1120.
26. Mulder H.J., van Geel P.P., Schali J.M., van Gilst W.H., Zwinderman A.H., Bruschke A.V. et al. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart*. 2003;89(5):557–558. DOI: 10.1136/heart.89.5.557.
27. Sakhteh M.I., Poopak B., Amirizadeh N., Shamshiri A.R. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(4):1168–1174. DOI: 10.1177/1470320314561247.
28. Keavney B., McKenzie C., Parish S. Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS). *Lancet*. 2000;355:434–442.
29. Govindaraju D.R., Adrienne Cupples L., Kannel W.B., O'Donnell C.J., Atwood L.D., D'Agostino R.B. et al. Genetics of the Framingham Heart Study Population. *Adv. Genet.* 2008;62:33–65. DOI: 10.1016/S0065-2660(08)00602-0.
30. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*. 2007;369:1208–1219.
31. Tseluyko V.I., Bregvadze T.R., Mishchuk N.E., Vashakidze Z.S. Polymorphism of a gene of a receptor of angiotensin of the II 1st type and its influence on efficiency of therapy olmesartany in patients with a hypertension. *Ukrainian Cardiological Journal*. 2013;4:21–27 (In Russ.).
32. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential. *Hypertension*. 1994;24:9–63.
33. Canavy I., Henry M., Morange P.E. Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France. *Thromb. Haemost.* 2000;83(2):212–216.
34. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension*. 2000;35:717–721.
35. Buraczynska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D., Nowicka T., Sodaliski T., Widomska-Czekajka T. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. *Kardiol. Pol.* 2003;58(1):1–9.
36. Danser A.H., Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;410:303–316.
37. Wang Q.S., Li Y.G., Chen J.F., Yu J.F., Wang J., Sun J. et al. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese. *J. Electrocardiol.* 2010;43(4):373–377.
38. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*. 2007;48:14–20.
39. Nguyen T.Ch. A research of T174M and M235T association of a gene of an andzhotenzinogen with coronary heart disease in the Rostov population. *Basic Researches*. 2010; 3:114–121 (In Russ.).
40. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholt M.L. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003;6:102–111.
41. Spivak I.M., Seilieva N.A., Smirnova T.Yu. Polymorphisms of the genes of the renin – angiotensin system and their correlation with the psychological manifestations of generic stress. *Citologiya*. 2008;50(10):899–906 (In Russ.).
42. Van Rijn M.J., Bos M.J., Isaacs A., Yazdanpanah M., AriasVásquez A., Stricker B.H.Ch. et al. Polymorphisms of the renin – angiotensin system are associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007;78:1083–1087. DOI: 10.1136/jnnp.2006.109819.
43. Ji L.D., Zhang L.N., Shen P. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *J. Hypertens.* 2010;28:419–428.
44. Fang Y.J., Deng H.B., Thomas G.N. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *J. Hypertens.* 2010;28:1203–1209.

Информация о вкладе авторов

Журавлева Л.В. предложила концепцию, дизайн, участвовала в обсуждении выводов, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Куликова М.В. осуществила литературный поиск и анализ материалов, написание рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Журавлева Лариса Владимировна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0002-0051-3530.

E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Куликова Мария Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренней медицины и эндокринологии № 3, Харьковский национальный медицинский университет. ORCID 0000-0001-5507-5577.

E-mail: medicl_2009@ukr.net.

 **Куликова Мария Валерьевна**, e-mail: medicl_2009@ukr.net.

Information on author contributions

Zhuravlyova L.V. proposed a concept and design, participated in the discussion of conclusions, and contributed to the refinement of the original version of the manuscript.

Kulikova M.V. carried out a literature search, analysis of materials, and writing the manuscript.

All authors gave their final consent to the submission of the manuscript and agreed to bear responsibility for all aspects of the work, vouching for their accuracy and impeccability.


Information about the authors

Larisa V. Zhuravlyova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University.

E-mail: prof.zhuravlyova@gmail.com.

Mariia V. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Endocrinology No. 3, Kharkiv National Medical University.

E-mail: medicl_2009@ukr.net.

 **Mariia V. Kulikova**, e-mail: medicl_2009@ukr.net.

Поступила 25.04.2019
Received April 25, 2019