

# БИОЛОГИЯ. ФИЗИОЛОГИЯ

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ — T174M ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА И A1166C ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА К АНГИОТЕНЗИНУ В ВЫБОРКАХ ИЗ ПОПУЛЯЦИЙ АЛЖИРА, СИРИИ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ

А. АитАисса, М.М. Азова, О.О. Гигани,  
О.Б. Гигани, М.Л. Благоднравов

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Проанализирована частота полиморфизмов T174M гена *AGT* и A1166C гена *AGTR1*, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди популяций Алжира, Сирии и русских из центральной России. Определение полиморфизмов осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР. Выявлено достоверное различие между изучаемыми выборками в распределении генотипов по полиморфизму T174M, в то время как по полиморфизму A1166C значимых отличий обнаружено не было ( $p = 0,93$ ).

**Ключевые слова:** генный полиморфизм, T174M, A1166C, популяция, сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой группу мультифакториальных болезней, широко распространенных во всем мире. Согласно данным ВОЗ, с ними связано более 30% смертельных исходов [7].

Как известно, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) участвует в регуляции сосудистого тонуса и водно-электролитного баланса. Каскад РААС начинается с ренина, который действует на ангиотензиноген (AGT), формируя при этом биологически неактивный декапептидангиотензин I (AngI), который при помощи ангиотензинпревращающего фермента преобразовывается в активный ангиотензин II (Ang II) [14]. Эффекты Ang II обусловлены его взаимодействием с двумя специфическими рецепторами: AGTR1 и AGTR2. Преимущественно Ang II связывается с AGTR1-рецепторами, что приводит к активации ряда сигнальных каскадов, ведущих к ремоделированию ткани, вазоконстрикторному эффекту и секреции альдостерона надпочечниками.

Генные полиморфизмы РААС, к которым относятся T174M в гене *AGT*, приводящий к замене треонина в 174-м положении на метионин, и A1166C в гене

рецептора *AGTR1*, заключающийся в замещении аденина цитозином, ассоциированы с различными видами патологии сердечно-сосудистой системы.

Однако литературные данные не всегда однозначны [1; 5]. Это может быть связано с существованием этнических и географических различий в распределении полиморфизмов, что указывает на необходимость учета популяционных особенностей при изучении роли полиморфизмов в развитии мультифакториальных болезней и эффективности лечения. Поскольку до настоящего времени данные полиморфные маркеры не были исследованы среди сирийского населения, а также практически отсутствуют сведения об их распространенности среди алжирцев, представляется крайне актуальным изучение встречаемости полиморфизмов T174M гена *AGT* и A1166C гена *AGTR1* среди населения Сирии и Алжира в сравнении с русскими из Центральной России.

**Материалы и методы исследования.** Работа проводилась на кафедре биологии и общей генетики медицинского института Российского университета дружбы народов. В исследуемую группу вошли 56 здоровых алжирцев ( $33,4 \pm 11,6$  лет), среди которых 33 араба ( $31,8 \pm 11$  лет) и 23 берберы ( $35,8 \pm 1,4$  лет), 50 здоровых сирийцев арабского происхождения ( $26,0 \pm 8$  лет) и 59 русских из центральной России ( $20,5 \pm 6,8$  лет). ДНК выделяли из венозной крови и слюны с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Москва).

Для анализа полиморфизмов T174M гена *AGT* и A1166C гена *AGTR1* применяли аллель-специфичную ПЦР с последующей детекцией продуктов амплификации в 3% агарозном геле. В работе использовали наборы реагентов «SNP-экспресс» НПФ «Литех».

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «R language» [12], для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Результаты считали статистически значимыми при значениях  $P < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Большинство компонентов РААС вовлечены в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем в последние годы проводится множество исследований, направленных на изучение генов данной системы и, прежде всего, ангиотензиногена и рецептора к ангиотензину II. В представленной работе впервые исследованы частоты полиморфизмов T174M гена *AGT* и A1166C гена *AGTR1* среди сирийской популяции алжирских берберов. Статистический анализ данных показал отсутствие в изучаемых выборках отклонений частот аллелей и генотипов по исследованным полиморфизмам от популяционного равновесия Харди—Вайнберга ( $P > 0,05$ ).

Полиморфизм T174M расположен во 2-м экзоне гена *AGT*, локализованном в 1-й хромосоме. В настоящем исследовании показано, что встречаемость гомозигот TT во всех изучаемых выборках значительно превышает частоту гетерозигот MT, причем это более выражено у сирийцев (табл. 1). Следует отметить, что среди сирийцев и русских гомозиготы по мутантному аллелю M не выявлены, но это вполне объяснимо, так как согласно данным литературы они в принципе встречается редко. Распределение генотипов по полиморфизму T174M в популяционных выборках из трех стран достоверно отличается ( $P = 0,048$ ). Обнаруженное

отличие сирийцев от алжирцев ( $P = 0,033$ ) можно объяснить неоднородностью алжирской популяции, состоящей из арабов и берберов. В этой связи для дальнейшего исследования группа алжирцев была разделена на арабов и берберов (табл. 2). Статистический анализ выявил достоверные отличия между берберами и сирийцами ( $P = 0,018$ ), однако при сравнении алжирских и сирийских арабов, несмотря на явную тенденцию, отличие показателей статистически значимого порога не достигло ( $P = 0,086$ ). Алжирские арабы и берберы также между собой не отличаются ( $P = 0,196$ ), что можно объяснить отсутствием жесткой изоляции между разными этническими группами алжирцев.

Таблица 1

**Частоты генотипов и аллелей по полиморфизмам T174M гена AGT и A1166C гена AGTR1 в изучаемых группах**

Генотип/аллель	Алжирцы (N = 56)	Сирийцы (N = 50)	Русские (N = 59)
<b>AGT T174M</b>			
ТТ	75%	88%	77,97%
ТМ	23,21%	12%	22,03%
ММ	1,79%	0	0
Т	0,87	0,94	0,89
М	0,13	0,06	0,11
<b>AGTR1 A1166C</b>			
АА	66,07%	68%	64,41%
АС	32,14%	30%	32,20%
СС	1,79%	2%	3,39%
А	0,82	0,83	0,81
С	0,18	0,17	0,19

Таблица 2

**Частоты генотипов и аллелей по полиморфизму T174M гена AGT среди алжирских арабов и берберов в сравнении с сирийцами**

Генотип/аллель	Алжирские берберы (N = 23)	Сирийцы (N = 59)	P	Алжирские арабы (N = 33)
<b>AGT T174M</b>				
ТТ	73,91%	88%	$0,018^*$	75,76%
ТМ	26,09%	12%		21,21%
ММ	0	0		3,03%
Т	0,87	0,94		0,86
М	0,13	0,06		0,14

Примечание: \* точный тест Фишера.

Таким образом, среди населения Алжира, Сирии и Центральной России частота аллеля Т существенно превышает встречаемость аллеля М, что соответствует результатам исследований, проведенных в других популяциях: встречаемость аллеля М у азиатов колеблется в диапазоне 0,111—0,205, у белых европейцев в среднем составляет 0,125 [6]. Согласно литературным данным, полиморфный маркер T174M ассоциирован с повышенным уровнем АГТ в плазме крови [8]

и риском развития артериальной гипертензии и атеросклероза коронарных артерий [13]. Однако существуют публикации, опровергающие наличие подобных ассоциаций в арабских популяциях [1; 5].

Полиморфизм A1166C расположен в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1*, локализованного в третьей хромосоме. В настоящем исследовании отличий между изучаемыми группами в распределении аллелей по указанному полиморфизму обнаружено не было ( $P = 0,93$ ) (причем показано преобладание генотипа AA), а самыми редкими являются гомозиготы по мутантному аллелю С. Анализ литературы показал, что более высокая частота аллеля С характерна для европеоидов (0,138—0,346), а самая низкая обнаруживается у африканцев (0,021) [10]. Полиморфизм A1166C оказывает влияние на экспрессию рецепторов *AGTR1*, т.к. микроРНК-155 взаимодействует с участком гена, где локализован указанный полиморфизм, модулируя при этом экспрессию рецепторов *AGTR1* [11]. Однако в присутствии мутантного аллеля С подобное взаимодействие отсутствует, вследствие чего увеличивается экспрессия рецепторов *AGTR1*, что приводит к патологии сердечно-сосудистой системы [14]. Ассоциация аллеля С с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца была обнаружена среди многих популяций [2; 9]. Также важен тот факт, что данный полиморфизм влияет на эффективность гипотензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина [3; 4].

**Заключение.** Полиморфизмы T174M гена ангиотензиногена и A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину активно изучаются в последние годы, т.к. они влияют на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и эффективность их лечения. В результате проведенного нами исследования обнаружено, что частоты генотипов по полиморфизму T174M достоверно различаются у алжирцев, сирийцев и этнических русских, в то время как статистически значимых отличий по полиморфизму A1166C выявлено не было. Однако те отличия, которые мы наблюдали на уровне тенденции, могут достигнуть статистически значимого порога при увеличении объема изучаемой популяционной выборки. Таким образом, при исследовании влияния данных полиморфизмов на деятельность сердечно-сосудистой системы следует учитывать генетические особенности отдельных этносов и популяций.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Amrani A., Mesli Taleb Bendieb F., Baba Hamed M B. Relationship between Angiotensinogen gene T174M polymorphism and essential hypertension in a sample of Algerian population: case control study // *J Med*. 2014. V. 14. № 4. P. 168—173.
- [2] Bayramoglu A., Kurt H., Gunes HV. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C is Associated with the Risk of Hypertension // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015. V. 19. № 1. P. 7—14.
- [3] de Denus S., Zakrzewski-Jakubiak M., Dubé MP. et al. Effects of *AGTR1* A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan // *Ann Pharmacother*. 2008. V. 42. № 7. P. 925—932.
- [4] Diez J., Laviades C., Orbe J. et al. The A1166C polymorphism of the AT1 receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives // *J Hypertens*. 2003. V. 21. № 11. P. 2085—2092.

- [5] Frossard PM., Hill SH., Elshahat YI. et al. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population // *Clin Genet.* 1998. V. 54. № 4. P. 285—293.
- [6] URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=4762](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4762).
- [7] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>.
- [8] Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell.* 1992. V. 71. P. 169—180.
- [9] Li Y., Li X., Jia N. et al. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013. V. 14. № 1. P. 82—90.
- [10] Liu Y., Zhuoma C., Shan G. et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations // *Hypertens Res.* 2002. V. 25. № 4. P. 515—521.
- [11] Pacurari M., Tchounwou PB. Role of MicroRNAs in Renin-Angiotensin-Aldosterone System-Mediated Cardiovascular Inflammation and Remodeling // *Int J Inflamm.* 2015. V. 2015. P. 1—7.
- [12] R Core Team. 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org>.
- [13] Spiridonova M.G., Stepanov V.A., Puzyrev V.P. et al. Association between Polymorphism T174M of the Angiotensinogen Gene and Coronary Atherosclerosis in the Tomsk Population // *Molecular Biology.* 2001. V. 35. № 1. P. 11—14.
- [14] Van Thiel BS., van der Pluijm I., Te Riet L. et al. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease // *Eur J Pharmacol.* 2015. V. 763. P. 3—14.

## **DISTRIBUTION OF THE AGT T174M AND AGTR1 A1166C POLYMORPHIC MARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG POPULATIONS OF ALGERIA, SYRIA, AND CENTRAL RUSSIA**

**A. AitAissa, M.M. Azova, O.O. Gigani,  
O.B. Gigani, M.L. Blagonravov**

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

We investigated the distribution of the *AGT* T174M and *AGTR1* A1166C polymorphisms, which predispose to cardiovascular diseases, among Algerians, Syrians and Russians from Central Russia. The genotypes were determined with the use of allele-specific PCR. A significant difference between the studied samples was revealed in the T174M genotype distribution, whereas no significant difference was found in case of the A1166C polymorphism.

**Key words:** gene polymorphism, T174M, A1166C, population, cardiovascular diseases

### **REFERENCES**

- [1] Amrani A., Mesli Taleb Bendieb F., Baba Hamed MB. Relationship between Angiotensinogen gene T174M polymorphism and essential hypertension in a sample of Algerian population: case control study. *J Med.* 2014. V. 14. № 4. P. 168—173.

- [2] Bayramoglu A., Kurt H., Gunes HV. et al. Angiotensin II Type 1 Receptor (AT1) Gene A1166C is Associated with the Risk of Hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2015. V. 19. № 1. P. 7—14.
- [3] de Denus S., Zakrzewski-Jakubiak M., Dubé MP. et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan. *Ann Pharmacother*. 2008. V. 42. № 7. P. 925—932.
- [4] Diez J., Laviades C., Orbe J. et al. The A1166C polymorphism of the AT1 receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives. *J Hypertens*. 2003. V. 21. № 11. P. 2085—2092.
- [5] Frossard PM., Hill SH., Elshahat YI. et al. Associations of angiotensinogen gene mutations with hypertension and myocardial infarction in a gulf population. *Clin Genet*. 1998. V. 54. № 4. P. 285—293.
- [6] URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=4762](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4762).
- [7] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>.
- [8] Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev YV. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992. V. 71. P. 169—180.
- [9] Li Y., Li X., Jia N. et al. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013. V. 14. № 1. P. 82—90.
- [10] Liu Y., Zhuoma C., Shan G. et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations. *Hypertens Res*. 2002. V. 25. № 4. P. 515—521.
- [11] Pacurari M., Tchounwou PB. Role of MicroRNAs in Renin-Angiotensin-Aldosterone System-Mediated Cardiovascular Inflammation and Remodeling. *Int J Inflam*. 2015. V. 2015. P. 1—7.
- [12] R Core Team. 2015. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org>.
- [13] Spiridonova MG., Stepanov VA., Puzyrev VP. et al. Association between Polymorphism T174M of the Angiotensinogen Gene and Coronary Atherosclerosis in the Tomsk Population. *Molecular Biology*. 2001. V. 35. № 1. P. 11—14.
- [14] Van Thiel BS., van der Pluijm I., Te Riet L. et al. The renin-angiotensin system and its involvement in vascular disease. *Eur J Pharmacol*. 2015. V. 763. P. 3—14.