

## Abstract

*Bushueva O. Yu. \*,  
Stetskaya T. A., Vyalykh E. K.,  
Ivanov V. P., Polonikov A. V.,  
Kursk State Medical  
University,  
3 K. Marks St., Kursk, 305041,  
Russian Federation*

**AN ASSOCIATION STUDY OF A1166C POLYMORPHISM OF THE AGTR1 GENE WITH CEREBRAL STROKE IN RUSSIAN POPULATION OF CENTRAL RUSSIA**

**Introduction.** The renin-angiotensin system is a major regulator of blood pressure. The angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) plays a key role in blood pressure control, and is implicated in the pathogenesis of cerebrovascular disease. Polymorphisms within the AGTR1 gene have been found to be associated with the risk cerebral stroke (CS) in some populations. However, the exact role of this gene polymorphism in genetic predisposition to cerebrovascular disease is unclear.

**Purpose.** The aim of this study was to investigate the association of polymorphism A1166C (rs5186) of *AGTR1* gene with the risk of cerebral stroke in hypertensive patients of Central Russia.

**Materials and methods.** The patients with CS and healthy controls were recruited at Kursk hospitals during periods 2007 and 2010, and also between 2012 and 2013. We studied DNA samples obtained from 830 subjects, including 454 CS patients and 276 sex- and age-matched healthy controls with normal blood pressure level. The diagnosis of CS in all cases was confirmed by magnetic resonance imaging investigation. The polymorphism A1166C of *AGTR1* gene was genotyped by TaqMan allele discrimination assay.

**Results and discussion.** Comparative analysis showed a difference in allele and genotype frequencies of polymorphism A1166C of *AGTR1* gene between the case and control groups. The study suggests that the *AGTR1* gene A1166C polymorphism is not associated with susceptibility to CS in population from Central Russian region. Analysis stratified by a gender did not reveal the associations of the *AGTR1* gene A1166C polymorphism with the CS risk. Our results are in agreement with the studies performed in other Russian and African Americans populations regarding the polymorphism A1166C of the *AGTR1* gene. It is not a susceptibility gene for cerebral stroke.

**Key words:** cerebral stroke, genetic predisposition, angiotensinogen gene, single nucleotide polymorphism, sexual dimorphism.

**Corresponding author:** \*olga.bushueva@inbox.ru

## Резюме

*Бушужева О. Ю. \*,  
Стецкая Т. А.,  
Вялых Е. К., Иванов В. П.,  
Полоников А. В.,  
Курский государственный  
медицинский университет,  
ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041,  
Российская Федерация*

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА A1166C ГЕНА AGTR1 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА В ПОПУЛЯЦИИ РУССКИХ ЖИТЕЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ РОССИИ**

Целью исследования было изучение ассоциации полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (rs5186) с предрасположенностью к МИ на фоне гипертонической болезни (ГБ) в популяции русских жителей

Центрального Черноземья.

Материалом для исследования послужили 830 образцов ДНК: 454 пациента с мозговым инсультом и 276 относительно здоровых индивидуумов соответствующего пола и возраста с нормальным уровнем артериального давления. Генотипирование полиморфизмов проводили методом аллельной дискриминации с помощью TaqMan-зондов.

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* (как в обобщенном, так и в стратифицированном по полу анализе) различий между исследуемыми группами обнаружено не было.

Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* не ассоциирован с риском развития мозгового инсульта у русских жителей Центрального Черноземья.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, наследственная предрасположенность, гены-кандидаты, рецептор к ангиотензину II, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, однонуклеотидный полиморфизм.

#### Резюме

Бушужева О. Ю. \*, Стецька Т. А.,  
Вялых Е. К., Иванов В. П.,  
Полоников О. В.,  
Курський державний медичний  
університет,  
вул. К. Маркса, 3, 305041, Курськ,  
Російська Федерація

#### ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ ПОЛІМОРФІЗМУ A1166C ГЕНА *AGTR1* З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ В ПОПУЛЯЦІЇ РОСІЙСЬКИХ ЖИТЕЛІВ ЦЕНТРАЛЬНОЇ РОСІЇ

Метою дослідження було вивчення асоціації поліморфізму A1166C гена *AGTR1* (rs5186) зі схильністю до мозкового інсульту (МІ) на фоні гіпертонічної хвороби у популяції російських жителів Центрального Чернозем'я.

Матеріалом дослідження стали 830 зразків ДНК. 454 пацієнти з мозковим інсультом та 278 відносно здорових індивідуумів відповідної статі та віку із нормальним рівнем артеріального тиску. Генотипування поліморфізмів виконували методом алельної дискримінації за допомогою TaqMan-зондів.

При порівняльному аналізі частот алелей і генотипів поліморфізму A1166C гена *AGTR1* (як в узагальненому, так і у стратифікованому за статтю аналізі) відмінностей між групами не було відмічено.

Поліморфізм A1166C гена *AGTR1* не асоційований з ризиком розвитку мозкового інсульту у російських жителів Центрального Чернозем'я.

**Ключові слова:** мозковий інсульт, спадкова схильність, гени-кандидати, рецептор до ангіотензину II, ренин-ангіотензин-альдостеронова система, однонуклеотидний поліморфізм.

**Автор, ответственный за корреспонденцию:** \*olga.bushueva@inbox.ru

#### Введение

Мозговой инсульт (МИ) занимает одно из ведущих мест в структуре причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения [1]. С точки зрения медицинской генетики МИ представляет собой полиэтиологическое заболевание, которое является результатом взаимодействия множества генов и факторов окружающей среды. Такие общеизвестные факторы риска

МИ, как курение, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет, вносят существенный вклад в развитие заболевания, однако они не в полной мере объясняют патогенетические механизмы формирования цереброваскулярных нарушений. В литературе накоплено значительное количество данных о важной роли генетических факторов в развитии цереброваскулярных заболеваний [2, 3, 4]. Межпопуляционные

различия в распространенности МИ также свидетельствуют о значимой роли генетических факторов в патогенезе заболевания [5]. Анализируя данные литературы, следует отметить, что в наибольшей мере внимание исследователей сфокусировано на поиске ассоциации МИ с полиморфизмами генов липидного обмена, факторов гемостаза, эндотелиальной дисфункции и генов, вовлеченных в регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [6, 7, 8, 9]. Учитывая ключевую роль РААС в поддержании уровня кровяного давления и водно-солевого гомеостаза, а также высокую эффективность применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (АТ II) 1-го типа для профилактики МИ, многие исследователи рассматривают гены РААС как важные независимые факторы риска развития МИ [10, 11].

Одним из ключевых пептидов РААС является АТ II. Рецептор 1-го типа к АТ II (AGTR1) опосредует все известные функциональные эффекты АТ II, такие как повышение артериального давления (АД), вазоконстрикция, увеличение сократительной способности миокарда, высвобождение альдостерона из надпочечников, высвобождение катехоламинов, реабсорбция воды и натрия в почках [12]. В связи с этим ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II многими исследователями рассматривается в роли гена-кандидата МИ [10, 11, 13]. Через этот тип рецепторов опосредуется стимуляция синтеза вазоактивных субстанций [14]. В гене описано семь однонуклеотидных полиморфизмов и один динуклеотидный повтор [15]. Наиболее частым и хорошо изученным является полиморфизм A1166C гена AGTR1 в 3' нетранслируемой области гена. Исследования ассоциации полиморфизма A1166C гена AGTR1 с предрасположенностью к МИ немногочисленны. В некоторых из них была обнаружена связь полиморфизма A1166C гена AGTR1 с риском развития МИ [10, 11, 16], тогда как другими исследованиями данная ассоциация не подтвердилась [17, 18, 19]. Противоречивость результатов генетико-эпидемиологических исследований можно объяснить относительно небольшими размерами исследованных выборок, генетической гетерогенностью исследованных популяций, а также различиями

в дизайнах исследований и критериях отбора пациентов. Это обосновывает необходимость проведения подтверждающих исследований на независимых популяциях. В этой связи целью настоящего исследования было изучение ассоциации полиморфизма A1166C гена AGTR1 с предрасположенностью к МИ на фоне ГБ в популяции русских жителей Центральной России.

#### Материалы и методы

Материалом для исследования послужила выборка неродственных индивидов, проживающих в Курской области, общей численностью 830 человек. Сбор материала для исследования осуществлялся в два этапа: в исследование вошли 269 пациентов с МИ, которые находились на стационарном лечении в неврологических отделениях Курской областной клинической больницы и городской больницы скорой медицинской помощи г. Курска в период с 2007 по 2010 г. [20], а также 185 пациентов, проходивших лечение в Региональном сосудистом центре Курской областной клинической больницы в 2012–2013 гг. Из 454 пациентов с диагнозом «мозговой инсульт» геморрагический инсульт перенесли 37 пациентов, ишемический инсульт – 417 больных. Диагноз МИ устанавливался квалифицированными врачами-неврологами на основании данных неврологического статуса и подтверждался данными магнитно-резонансной томографии головного мозга. В исследование не включали пациентов с хроническими болезнями сердца, почек, эндокринными, онкологическими и другими заболеваниями, которые могли быть причиной ОНМК. Все пациенты с МИ имели ГБ в анамнезе и получали гипотензивную терапию. Контрольную группу [21] составили 276 относительно здоровых добровольцев с нормальным уровнем артериального давления. Все исследованные группы пациентов были русской национальности и проживали на территории Курской области. Средний возраст больных группы МИ (265 мужчин, 189 женщин) составил  $(61,05 \pm 10,18)$  года, контрольной группы (195 мужчин, 181 женщина) –  $(61,74 \pm 8,03)$  года. Исследуемые группы (больные МИ и контроля) были сопоставимы по полу и по возрасту ( $P > 0,05$ ).

У всех обследуемых проводился забор венозной крови. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизма

A1166C гена AGTR1 (rs5186) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, описанных в литературе (GeneCanvas <http://genecanvas.ecgene.net>) и синтезированных компанией “Синтол” (Москва). После денатурации (4 мин при 95 °C) выполняли 40 циклов амплификации по схеме: отжиг праймеров – 1 мин при 49 °C; денатурация – 15 с при 95 °C.

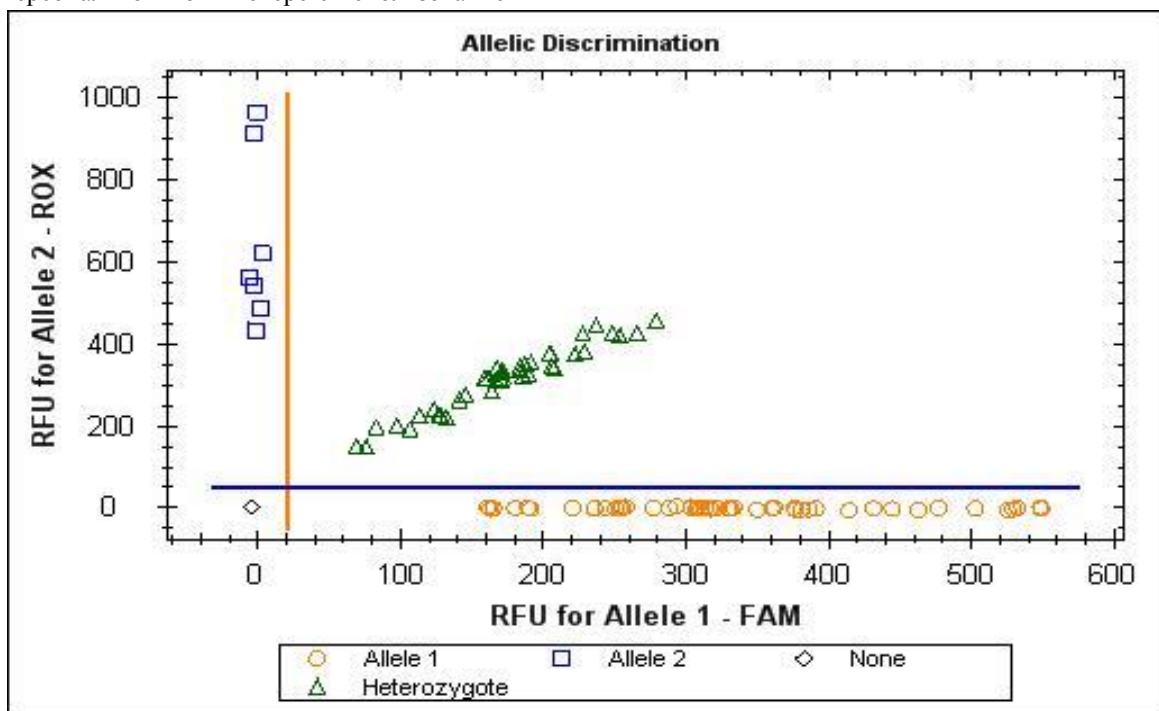
При проведении ПЦР в амплификаторе с флуоресцентной детекцией генотипирование осуществлялось методом TaqMan зондов по данным величин RFU (уровень относительной флуоресценции) каждого зонда, представленном на рис 1.

Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов с риском развития МИ использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95 % доверительным интервалом (CI). Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием

программных пакетов Statistica for Windows 8.0 (“StatSoft”).

### Результаты

В группе больных МИ отклонения частот аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AGTR1 от уравнения Харди–Вайнберга не наблюдалось ( $P > 0,05$ ). В контрольной группе мы наблюдали отклонения от равновесия Харди–Вайнберга за счет уменьшения фактической гетерозиготности ( $P < 0,01$ ). Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма гена AGTR1 в группах больных инсультом и здоровых индивидуумов представлен в табл. 1. Из данных таблицы видно, что статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AGTR1 между группами не установлено. Учитывая вероятность проявления полового диморфизма, нами был проведен стратифицированный анализ по полу (результаты представлены в табл. 2). При этом статистически значимых ассоциаций исследуемого полиморфизма с риском развития МИ также обнаружено не было.







-  Гомозиготы 1166AA
-  Гетерозиготы гетерозиготы 1166AC
-  Гомозиготы 1166CC
-  Отрицательный контроль

Рис. 1. Генотипирование полиморфизма A1166C гена AGTR1. Дискриминация аллелей полиморфного локуса A1166C гена AGTR1, где зонд с флуоресцентным красителем FAM соответствует аллелю 1166A, зонд с красителем ROX – аллелю 1166C

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена *AGTR1* у пациентов с мозговым инсультом и здоровых лиц

Аллели, генотипы		Больные МИ (n = 454) n (%) <sup>1)</sup>	Контроль (n = 376) n (%) <sup>1)</sup>	$\chi^2$ (p) <sup>2)</sup>	OR (95 % CI) <sup>3)</sup>
Аллели	1166A	0,721	0,719	0,01	0,99
	1166C	0,279	0,218	(0,93)	(0,80–1,23)
Генотипы	1166AA	248 (54,6)	202 (53,7)	0,07 (0,80)	0,96 (0,73–1,27)
	1166AC	159 (35,0)	137 (36,4)	0,18 (0,67)	0,94 (0,71–1,25)
	1166CC	47(10,4)	37 (9,8)	0,06 (0,81)	1,06 (0,67–1,67)

1) Абсолютное число и процент лиц с исследуемым генотипом.

2) Статистики Хи-квадрат и *p*-уровни значимости (*df* = 1).

3) Отношение шансов с 95 % доверительными интервалами.

Таблица 2

Анализ ассоциации полиморфного варианта A1166C гена *AGTR1* с риском развития мозгового инсульта в зависимости от пола

Аллели, генотипы	Мужчины				Женщины				
	Больные МИ (n = 265) n (%) <sup>1)</sup>	Контроль (n = 195) n (%) <sup>1)</sup>	$\chi^2$ (p) <sup>2)</sup>	OR (95 % CI) <sup>3)</sup>	Больные МИ (n = 189) n (%) <sup>1)</sup>	Контроль (n = 181) n (%) <sup>1)</sup>	$\chi^2$ (p) <sup>2)</sup>	OR (95 % CI) <sup>3)</sup>	
Аллели	1166A	0,738	0,700	1,59	0,83	0,698	0,740	1,61	1,23
	1166C	0,262	0,300	(0,21)	(0,62–1,11)	0,302	0,260	(0,20)	(0,89–1,70)
Генотипы	1166AA	152(57,4)	102(52,3)	1,16 (0,28)	0,82 (0,56–1,18)	96(50,8)	100(55,2)	0,74(0,39)	1,20 (0,79–1,80)
	1166AC	87(32,8)	69(35,4)	0,33 (0,57)	0,89 (0,60–1,32)	72(38,1)	68(37,6)	0,01(0,92)	1,02 (0,67–1,56)
	1166CC	26(9,8)	24(12,3)	0,72 (0,40)	0,78 (0,43–1,40)	21(11,1)	13(7,2)	1,71(0,19)	1,62 (0,78–3,33)

1) Абсолютное число и процент лиц с исследуемым генотипом.

2) Статистики Хи-квадрат и *p*-уровни значимости (*df* = 1).

3) Отношение шансов с 95 % доверительными интервалами.



## Обсуждение

В данной работе мы исследовали вклад полиморфизма A1166C гена *AGTR1* – важного компонента РААС – в формирование риска развития мозгового инсульта на фоне АГ. Выбор данного гена-кандидата обусловлен важной ролью РААС в поддержании водно-солевого гомеостаза и регуляции сосудистого тонуса и артериального давления (Marcheselli S., 2008). Известно, что через рецепторы 1-го типа к АТ II опосредуется не только вазоконстрикторное его действие, но и стимуляция образования ренина и других вазоактивных веществ, ремоделирование сердца и сосудов вследствие увеличения экспрессии и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Ренин высвобождается почками в кровь в ответ на снижение почечного перфузионного давления [22]. Затем циркулирующий ренин расщепляет ангиотензиноген (AGT) в неактивный пептид ангиотензин I, который трансформируется в активный октапептид ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента [23]. Ангиотензин взаимодействует по меньшей мере с двумя типами рецепторов: *AGTR 1* и *AGTR 2* [24]. Многие патологические эффекты АТ II могут быть опосредованы через взаимодействие с *AGTR1* [25]. Взаимодействие с *AGTR 1* приводит к вазоконстрикции, высвобождению альдостерона и задержке воды и соли [26].

Предполагается, что носительство аллеля 1166C данного полиморфизма является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [27]. Так, Rubattu с соавт. [10], Brenner D. с соавт. [13] обнаружили связь данного полиморфного маркера с риском развития ишемического инсульта, тогда как в других исследованиях данная ассоциация не подтвердилась [28, 29]. Исследование, проведенное в популяции Центральной России, также не обнаружило положительной ассоциации полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском развития МИ [18]. Мета-анализ 5 популяционных исследований не подтвердил наличие ассоциации полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском развития ишемического инсульта [19]. Таким образом, данные о взаимосвязи полиморфизма A1166C гена *AGTR1* с риском развития МИ противоречивы, а исследования выполнены на

генетически гетерогенных популяциях и зачастую на относительно небольших выборках пациентов.

Ген *AGTR1* клонирован и картирован на длинном плече 3-й хромосомы (3q21–25) [30] и экспрессируется преимущественно в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, сердечной мышце, надпочечниках и почках [31]. Замена аденина на цитозин в 3' нетранслируемой области гена – один из наиболее исследованных полиморфных вариантов гена. Патогенетические эффекты данного гена относительно риска развития ГБ [24, 32] и атеросклероза [32, 33] были тщательно изучены в большом количестве исследований. По данным многочисленных исследований этот полиморфизм ассоциирован с ГБ и атеросклерозом [34, 35].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно функциональных эффектов генетического полиморфизма A1166C, так как он локализуется в некодирующей части гена и сайта сплайсинга. Однако многие авторы предполагают, что он может влиять на стабильность мРНК и транскрипцию гена [34], или, возможно, находится в неравновесии по сцеплению с другим полиморфизмом, обладающим значимыми функциональными эффектами относительно регуляции сосудистого тонуса и риска развития ССЗ [16, 36]. Частота вариантного аллеля С в европейских популяциях составляет 0,19–0,31 [17, 19]. Некоторые исследователи обнаружили увеличение мРНК у носителей вариантного аллеля С [37]. Напротив, в исследовании Abdollahi и соавт. обнаружено снижение экспрессии гена у гетерозигот 1166АС и еще более низкий уровень экспрессии у вариантных гомозигот 1166СС [38]. Функциональные исследования показали, что этот полиморфизм распознается специфической микроРНК-155, способной комплементарно соединяться с 1166А-аллелем, а не с мутантным 1166С-аллелем [39, 40].

Наиболее важными являются патофизиологические эффекты, возникающие вследствие активации АТ1-рецепторов. Через этот тип рецепторов опосредуется не только вазоконстрикторное действие ангиотензина II и стимуляция образования вазоактивных веществ и ренина. В этом отношении было показано, что стимуляция АТ1-рецепторов приводит к

клеточному росту, экспрессии и пролиферации гладкомышечных клеток [41], кардиомиоцитов [42], клеток эндотелия [43], ведущим к ремоделированию сердца и сосудов. Соответственно, рецептор АТ1 вовлечен в такие проявления сердечнососудистой, почечной и церебральной патологии, как гипертрофия миокарда левого желудочка, гипертрофия сосудистой меди, гломерулосклероз и др. [44]. Другой механизм вовлеченности генов РААС в риск развития МИ может быть опосредован патологическими эффектами АП II, связанными с риском развития атеросклероза. Высокий уровень АТ II может влиять на риск развития атеросклероза путем изменения функции эндотелия посредством следующих механизмов: изменения экспрессии генов, кодирующих цитокины, факторы роста, адгезивные свойства эндотелия [14]; изменения окислительно-восстановительного потенциала эндотелиальных клеток в результате АТ II-индуцированной гипертонии, что может приводить к повышению концентрации свободных радикалов и усилению окислительного стресса [45].

Однако, согласно результатам нашего исследования, мы не обнаружили взаимосвязи полиморфизм А1166С гена *AGTR1* с риском развития МИ, что согласуется с результатами других авторов [17, 18, 19, 28] и противоречит данным, полученным другими исследователями [10, 11, 16]. По всей видимости, различия в результатах исследований можно объяснить, с одной стороны, генетической гетерогенностью исследуемых популяций, и, соответственно, разными особенностями патогенеза; с другой стороны, возможностью влияний средовых факторов риска, представленных в отдельных популяциях, которые совместно с влиянием данного генетического полиморфизма могут увеличивать риск МИ. К примеру, в работе Szolnoki Z и соавт. было показано, что полиморфизм А1166С гена *AGTR1* увеличивает риск развития МИ на фоне артериальной гипертензии только у курильщиков [11]. Поэтому представляется целесообразным учитывать средовые факторы риска при анализе ассоциаций генетических маркеров с риском развития патологии. Выявление генно-средовых взаимодействий может иметь важное практическое значение для разработки индивидуализированных подходов к оценке риска развития заболевания и своевременного проведения профилактических мероприятий.

## Выводы

Таким образом, согласно полученным нами результатам полиморфизм А1166С гена *AGTR1* не является значимым фактором риска развития мозгового инсульта в популяции русских жителей Центральной России.

## References (список литературы)

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Cross M, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
2. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, Farrall M, Rothwell PM, Sudlow C, Dichgans M, Markus HS. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161–3167. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.665760
3. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain*. 2000;123(9):1784–1812.
4. Dichgans M, Markus HS. Genetic association studies in stroke methodological issues and proposed standard criteria. *Stroke*. 2005;36(9):2027–2031.
5. Wei JW, Arima H, Huang Y, Wang JG, Yang Q, Liu Z, Liu M, Lu C, Heeley EL, Anderson CS; ChinaQUEST Investigators. [Variation in the frequency of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke in China: a national, multicentre, hospital register study]. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29(4):321–327. doi: 10.1159/000278927
6. Marcheselli S, Micieli G. Renin-angiotensin system and stroke. *Neurological Sciences*. 2008;29(2):277–278. doi: 10.1007/s10072-008-0963-9
7. Cronin S, Furie KL, Kelly PJ. Dose-related association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke Evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke*. 2005;36(7):1581–1587.
8. Berger K, Stogbauer F, Stoll M, Wellmann J, Hüge A, Cheng S, Kessler C, John U, Assmann G, Ringelstein EB, Funke H. The glu298asp polymorphism in the nitric oxide synthase 3 gene is associated with the risk of



- ischemic stroke in two large independent case-control studies. *Human Genetics*. 2007;121(2):169–178.
9. Xu E, Li W, Zhan L, Guan G, Wang X, Chen S, Shi Y. Polymorphisms of the lipoprotein lipase gene are associated with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese. *Neuroscience*. 2008;155(2):403–408. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.007.
  10. Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R, Zanda B, Evangelista A, Pirisi A, De Paolis P, Cota L, Brunetti E, Volpe M. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: a role of the A1166C/AT1 gene variant. *Journal of Hypertension*. 2004;22(11):2129–2134.
  11. Szolnoki Z, Havasi V, Talian G, Bene J, Komlosi K, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L, Bodor A, Melegh B. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2006;28(3):285–290.
  12. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacological Reviews*. 1993;45(2):205–251.
  13. Brenner D, Labreuche J, Poirier O, Cambien F, Amarenco P. Renin-angiotensin-aldosterone system in brain infarction and vascular death. *Annals of Neurology*. 2005;58(1):131–138.
  14. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacological Reviews*. 2000;52(1):11–34.
  15. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Experimental Physiology*. 2005;90(3):277–282.
  16. Henskens LH, Kroon AA, van Boxtel MP, Hofman PA, de Leeuw PW. Associations of the angiotensin II type 1 receptor A1166C and the endothelial NO synthase G894T gene polymorphisms with silent subcortical white matter lesions in essential hypertension. *Stroke*. 2005;36(9):1869–1873.
  17. Hindorff LA, Heckbert SR, Tracy R, Tang Z, Psaty BM, Edwards KL, Siscovick DS, Kronmal RA, Nazar-Stewart V. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms in the cardiovascular health study: relation to blood pressure, ethnicity, and cardiovascular events. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(12):1050–1056.
  18. Usacheva MA, Nasedkina TV, Ikonnikova AYu, Kulikov AV, Chudinov AV, Lysov IuP, Bondarenko EV, Slominskii PA, Shamalov NA, Shetova IM, Limborskaia SA, Zasedatelev AS, Skvortsova VI. [Association study of renin-angiotensin system genes and hemostasis system genes with ischemic stroke among Russians of Central Russia]. *Molekuliarnaia Biogiia. (Mosk.)*. 2012;46(2):214–223.
  19. Zhang H, Sun M, Sun T, Zhang C, Meng X, Zhang Y, Yang J. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms and ischemic stroke: a meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2011;32(5):431–438. doi: 10.1159/000330655
  20. Vialykh EK, Solidolova MA, Bushueva OYu, Bulgakova IV, Polonikov AV. [Catalase gene polymorphism is associated with increased risk of cerebral stroke in hypertensive patients]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2012;112(8, pt 2):3–7.
  21. Polonikov AV, Solodilova MA, Ivanov VP, Shestakov AM, Ushachev DV, Vialykh EK, Vasil'eva OV, Poliakova NV, Antsupov VV, Kabanina VA, Kupriianova IaS, Bulgakova IV, Kozhukhov MA, Tevs DS. [A protective effect of GLY272SER polymorphism of GNB3 gene in development of essential hypertension and its relations with environmental hypertension risk factors]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;83(4):55–60.
  22. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet*. 2000;355(9204):637–645.
  23. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*. 2002;89(2):3–9.
  24. Stankovic A, Zivkovic M, Glisic S, Alavantic D. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population. *Clinica Chimica Acta*. 2003;327(1):181–185.
  25. Ferrario CM. Role of angiotensin II in cardiovascular disease therapeutic implications of more than a century of





- research. *Journal of the Renin-angiotensin-aldosterone System*. 2006;7(1):3–14.
26. Weir MR. Providing end-organ protection with renin–angiotensin system inhibition: the evidence so far. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2006;8(2):99–107.
  27. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, Larosa E, Guize L, Safar M, Soubrier F, Cambien F. Influence of angio-tensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94:698–703.
  28. Zhao Y, Ma LY, Liu YC, Wang XY, Liu LS, Klaus L. Relationship between AT R21 gene A1166C polymorphism and ischemic stroke. *Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases*. 2001;4:247–249.
  29. Hulyam K, Aysegul B, Veysi GH, Demet O, Irfan D, Ertugrul C, Didem CT, Banu B, Miris D. Frequency of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in Turkish acute stroke patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2013;17(4):475–81. doi: 10.1111/jcmm.12017
  30. Curnow KM, Pascoe L, White PC. Genetic analysis of the human type-1 angiotensin II receptor. *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*. 1992;6(7):1113–1118.
  31. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger TH. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacological Reviews*. 2000;52(3):415–472.
  32. Zhu S, Meng QH. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006;44(3):282–284.
  33. Alvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Alvarez V, Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovascular Research*. 1998;40(2):375–379.
  34. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genetics in Medicine*. 2008;10(8):560–574. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181809613
  35. Xu M, Sham P, Ye Z, Lindpaintner K, He L. A1166C genetic variation of the angiotensin II type I receptor gene and susceptibility to coronary heart disease: collaborative of 53 studies with 20,435 cases and 23,674 controls. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):191–199. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.046
  36. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24(1):63–69.
  37. Lehtonen J, Paukku K, Daviet L, Kontula K. Angiotensin II type 1 receptor 1166 polymorphism A to C Increases mRNA stability and steady-state levels. *Circulation*. 2006;114(II):190.
  38. Abdollahi MR, Lewis RM, Gaunt TR, Cumming DV, Rodriguez S, Rose-Zerilli M, Collins AR, Syddall HE, Howell WM, Cooper C, Godfrey KM, Cameron IT, Day IN. Quantitated transcript haplotypes (QTH) of AGTR1, reduced abundance of mRNA haplotypes containing 1166C (rs5186:A>C), and relevance to metabolic syndrome traits. *Human Mutation*. 2007;28:365–373.
  39. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS, Hatzigeorgiou AG, Antonarakis SE. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*. 2007;81(2):405–413.
  40. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, Strapazon G, Raqazzo F, Bratti P, Fabricio AS, Squaraina E, Gion M, Palatini P, Semplicini A. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *American Journal of Hypertension*. 2011;24:241–246. doi: 10.1038/ajh.2010.211
  41. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circulation Research*. 1988;62(4):749–756.
  42. Paquet JL, Baudouin-Legros M, Brunelle G, Meyer P. Angiotensin II-induced proliferation of aortic myocytes in spontaneously



- hypertensive rats. *Journal of Hypertension*. 1990;8(6):565–572.
43. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. [The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(2):651.
44. Lucius R, Gallinat S, Busche S, Rosenstiel P, Unger T. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1999;56(11–12):1008–1019.
45. Berry C, Brosnan MJ, Fennell J, Hamilton CA, Dominiczak AF. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2001;10(2):247–255.

(received 30.04.2014, published online 05.07.2014)

(получено 30.04.2014, опубліковано 05.07.2014)

