



**ПОЛИМОРФНЫЕ ДНК-МАРКЕРЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ И ГЕНОВ JAK-STAT СИГНАЛЬНОГО ПУТИ И РИСК ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН ДО 45 ЛЕТ**

Насибуллин Т.Р., Тимашева Я.Р., Эрдман В.В., Туктарова И.А., Корытина Г.Ф.

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054, Пр. Октября, 71, E-mail: [nasibullintr@yandex.ru](mailto:nasibullintr@yandex.ru)

**Резюме**

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет важную роль в процессах, ответственных за формирование инфаркта миокарда (ИМ). Она задействована в регуляции окислительного стресса, в развитии дисфункции эндотелия и воспалительном ответе, в дестабилизации атеросклеротической бляшки, регуляции тонуса сосудов и объема циркулирующей крови. При этом значительная часть этих эффектов опосредуется через молекулы JAK/STAT сигнального пути и ядерного фактора NF-κB.

Цель настоящего исследования состояла в анализе ассоциаций ИМ с сочетаниями аллелей/генотипов по полиморфным маркерам rs310216\**JAK1*, rs12693591\**STAT1*, rs3212780\**JAK3*, rs2293152\**STAT3*, rs28362491\**NFKB1*, rs4762\**AGT*, rs2368564\**REN*, rs4343\**ACE*, rs5186\**AGTR1*, rs1800875\**CMA1*, rs4491175\**LINC02748*, rs1799998\**CYP11B2*, rs2285666\**ACE2*, rs1403543\**AGTR2*. Материалом для исследования были ДНК больных, перенёсших ИМ в возрасте до 45 лет (144) и контрольной группы (152). Все участники исследования были мужчинами, русскими по этнической принадлежности. Поиск сочетаний проводился с помощью ПО APSampler. Критериями отбора сочетаний были: значение  $P < 0.05$  после поправки на множественность сравнений (процедура Бенджамини-Хохберга FDR) и значение показателя OR более 3 для маркеров повышенного риска и менее 0.3 для протективных маркеров. В результате проведённого анализа выявлены сочетания, ассоциированные как с повышенным, так и с пониженным риском ИМ в которых встречаются аллели следующих полиморфных маркеров rs5186\**AGTR1*, rs2368564\**REN*, rs4491175\**LINC02748*, rs1800875\**CMA1*, rs2285666\**ACE2*, rs1403543\**AGTR2*, rs12693591\**STAT1*, rs3212780\**JAK3*, rs2293152\**STAT3*.

**Ключевые слова:** полиморфные маркеры, инфаркт миокарда

**Цитирование:** Насибуллин Т.Р., Тимашева Я.Р., Эрдман В.В., Туктарова И.А., Корытина Г.Ф. Полиморфные ДНК-маркеры генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и генов JAK-STAT сигнального пути и риск инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет // *Biomics*. 2022. Т.14(3). С. 264-271. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-23

© Авторы

**POLYMORPHIC DNA MARKERS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM GENES, JAK-STAT SIGNALING PATHWAY GENES AND RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION IN MEN UNDER 45 YEARS OLD**

Nasibullin T.R., Timasheva Y.R., Erdman V.V., Tuktarova I.A., Korytina G.F.

Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences (IBG UFRC RAS), Ufa, Russian Federation, 450054, 71 Pr. Oktyabrya, E-mail: [nasibullintr@yandex.ru](mailto:nasibullintr@yandex.ru)

### Resume

The renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in the processes responsible for the formation of myocardial infarction (MI). It is involved in the regulation of oxidative stress, in the development of endothelial dysfunction and inflammatory response, in destabilization of atherosclerotic plaque, regulation of vascular tone and circulating blood volume. A significant part of these effects are mediated through the molecules of the JAK/STAT signaling pathway and the nuclear factor NF-kappa-B1. The aim of this study was to analyze associations of MI with combinations of alleles/genotypes by polymorphic markers rs310216\**JAK1*, rs12693591\**STAT1*, rs3212780\**JAK3*, rs2293152\**STAT3*, rs28362491\**NFKB1*, rs4762\**AGT*, rs2368564\**REN*, rs4343\**ACE*, rs5186\**AGTR1*, rs1800875\**CMA1*, rs4491175\**LINC02748*, rs1799998\**CYP11B2*, rs2285666\**ACE2*, rs1403543\**AGTR2*. The material for the study was the DNA of patients with onset MI at the age of 45 years (144) and the control group (152). All study participants were male, ethnically Russian. Combinations were searched using the APSampler software. The selection criteria for combinations were: a P value <0.05 after adjusting for multiple comparisons (Benjamini-Hochberg FDR procedure) and an OR value of more than 3 for high-risk markers and less than 0.3 for protective markers. As a result of the analysis, combinations of alleles with both increased and reduced risk of MI were obtained, in which allelic variants rs5186\**AGTR1*, rs2368564\**REN*, rs4491175\**LINC02748*, rs1800875\**CMA1*, rs2285666\**ACE2*, rs1403543\**AGTR2*, rs12693591\**STAT1*, rs3212780\**JAK3*, rs2293152\**STAT3* occur.

**Keywords:** polymorphic markers, myocardial infarction

**Citation:** Nasibullin T.R., Timasheva Y.R., Erdman V.V., Tuktarova I.A., Korytina G.F. Polymorphic DNA markers of renin-angiotensin-aldosterone system genes, JAK-STAT signaling pathway genes and risk of myocardial infarction in men under 45 years old. *Biomics*. 2022. Т.14(3). P. 264-271. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2022-23 (In Russian)

### © Authors

#### Введение

На сегодняшний день одним из подходов к изучению молекулярных основ наследственной предрасположенности к инфаркту миокарда (ИМ) является анализ полиморфизма ядерного и митохондриального геномов. При этом сложились две основные стратегии выбора полиморфных маркеров. Первая заключается в том, что анализируются маркеры, расположенные в области генов-кандидатов, т.е. генов, чьи продукты экспрессии могут быть задействованы в этиопатогенезе заболевания. Во второй – это полное геномное сканирование с использованием полиморфных маркеров более или менее равномерно распределённых по всему геному (GWAS – genome wide association study). К настоящему времени накоплена значительная база данных результатов по ассоциациям отдельных полиморфных ДНК маркеров с ИМ. Однако, до сих пор это не дало существенных результатов в прогнозировании заболевания.

ИМ – представляет собой многофакторное, полигенное заболевание, чьё развитие определяется совместным вкладом множества сложно взаимодействующих генов и факторов внешней среды, соответственно вклад отдельного гена в формировании патологии не велик. Более того, поскольку многие гены обладают плейотропными эффектами, один и тот же аллельный вариант гена, в зависимости от сопутствующих факторов, может, как способствовать развитию заболевания, так и

оказывать противоположное влияние по отношению к изучаемому фенотипу. Соответственно более эффективным подходом к поиску информативных маркеров риска представляется анализ сочетаний из нескольких факторов способных вносить значительный вклад в развитие заболевания. При этом, поскольку увеличение количества элементов, составляющих сочетание, сопровождается экспоненциальным ростом возможных комбинаций, что существенно затрудняет анализ, более рациональным представляется ограничивать количество переменных на основе уже известных данных о патогенезе заболевания.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в процессах, ответственных за формирование ИМ. Так показано, что она задействована в регуляции окислительного стресса, в развитии дисфункции эндотелия и воспалительного ответа [Poznyak A. V. et al. 2021], в дестабилизации атеросклеротической бляшки [Li S. Et al 2016], регуляции тонуса сосудов и объема циркулирующей крови [Su C. et al. 2021]. При этом значительная часть этих эффектов опосредуется через молекулы JAK/STAT сигнального пути и ядерного фактора NF-kappa-B1.

Исходя из вышеизложенного, цель настоящего исследования заключалась в анализе ассоциаций с ИМ сочетаний полиморфных маркеров генов РААС, JAK/STAT сигнального пути и ядерного фактора NF-kappa-B 1 (табл. 1).

Полиморфные маркеры, включенные в исследование, их локализация  
Table 1 – Polymorphic markers included in the study, their localization

Маркер (Marker)	Хромосомная Локализация (Chromosomal localization) GRCh38	Ген/локализация маркера (Gene/marker localization)	Продукт гена (Gene product)
rs310216 g.64850992G>A	chr1:64850992	<i>JAK1/11</i> интрон ( <i>JAK1/11</i> intron)	Янус-киназа 1 (Janus Kinase 1)
rs2368564 g.204155737C>T	chr1:204155737	<i>REN/9</i> интрон ( <i>REN/9</i> intron)	Ренин (Renin)
rs4762 g.230710231G>A 174T>M	chr1:230710231	<i>AGT/2</i> экзон ( <i>AGT/2</i> exon)	Ангиотензиноген (Angiotensinogen)
rs12693591 g.190995776C>A	chr2:190995776	<i>STAT1/9</i> интрон ( <i>STAT1/9</i> intron)	Транскрипционный фактор преобразователь сигналов и активатор транскрипции 1 (Signal transducer and activator of transcription 1)
rs5186 g.148742201A>C	chr3:148742201	<i>AGTR1/3'</i> нетранслируемый регион ( <i>AGTR1/3'</i> untranslated region)	Рецептор к ангиотензину II типа 1 (angiotensin II receptor, type 1)
rs28362491 g.102500998ATTG -94ATTG(I/D)	chr4:102501002	<i>NFKB1</i> /промотор ( <i>NFKB1</i> /promoter)	Субъединица ядерного фактора NF-каппа-B 1 (Nuclear factor kappa-B, subunit 1)
rs1799998 g.4660T>C	chr8:142918184	<i>CYP11B2</i> /промотор ( <i>CYP11B2</i> /promoter)	Альдостеронсинтаза (aldosterone synthase)
rs4491175 g.91223046T>A	chr11:91223046	<i>LINC02748/4</i> интрон ( <i>LINC02748/4</i> intron)	Длинная некодирующая РНК 02748 (long intergenic non-protein coding RNA)
rs2293152 g.42329511G>C	chr17:42329511	<i>STAT3/13</i> интрон ( <i>STAT3/13</i> intron)	Транскрипционный фактор преобразователь сигналов и активатор транскрипции 3 (Signal transducer and activator of transcription 3)
rs4343 g.63488670G>A 776T>T	chr17:63488670	<i>ACE/16</i> экзон ( <i>ACE/16</i> exon)	Ангиотензин-превращающий фермент (Angiotensin I-converting enzyme)
rs3212780 g.17830033G>A	chr19:17830033	<i>JAK3/23</i> интрон ( <i>JAK3/23</i> intron)	Янус-киназа 3 (Janus Kinase 3)
rs1800875 g.24510132C>T -1903C>T	chr19:48955847	<i>СМА1</i> /промотор ( <i>СМА1</i> /promoter)	Химаза 1 (Chymase 1)
rs2285666 g.15592225C>T	chrX:15592225	<i>ACE2/4</i> интрон ( <i>ACE2/4</i> intron)	Ангиотензин-превращающий фермент 2 (Angiotensin I-converting enzyme 2)
rs1403543 g.116170939G>A	chrX:116170939	<i>AGTR2/2</i> интрон ( <i>AGTR2/2</i> intron)	Рецептор к ангиотензину II типа 2 (angiotensin II receptor, type 2)

### Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы ДНК неродственных между собой больных, перенёсших крупноочаговый ИМ в возрасте от 27 до 44 лет (N=144, средний возраст 39.64±3.87). Все больные находились на лечении в Республиканском кардиологическом диспансере г. Уфы. Диагноз ИМ устанавливался на основании критериев АНА/ESC 2012 г. с помощью современных инструментальных и биохимических методов, включая ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализ крови, определение маркеров некроза миокарда и показателей липидного спектра. Из исследования исключались больные с эндокринной патологией, другими сопутствующими тяжёлыми хроническими заболеваниями. Контрольную группу составили не родственные между собой лица в возрасте от 30 до 44 лет (N=152, средний возраст 38.07±3.81) без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. Все участники исследования были мужчинами, русскими по этнической принадлежности. От всех было получено информированное согласие на проведение исследования. Исследование одобрено комитетом по этике ИБГ УФИЦ РАН; от всех участников исследования получали информированное добровольное согласие на использование биологического материала в планируемых исследованиях.

ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции [Sambrook et al. 1989]. Генотипирование полиморфных маркеров проводили с помощью аллель-специфичной ПЦР. Разделение полученных ампликонов проводили с помощью электрофореза в 2% агарозном геле.

Статистическую обработку полученных результатов по отдельным локусам (проверка равновесия Харди-Вайнберга для контрольной группы, анализ ассоциаций) проводили с помощью программной среды R v. 4.1.0, с применением базовых функций и пакета SNPassoc [González et al 2007]. Анализ ассоциаций полиморфных ДНК маркеров с ИМ проводился с использованием различных моделей (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и аддитивной). Статистически значимыми принимались результаты при  $P < 0.05$ , лучшую модель выбирали с использованием информационного критерия Акайке (AIC).

Анализ сочетаний аллелей/генотипов по полиморфным ДНК маркерам осуществлялся с помощью программы APSampler 3.6.3 (<http://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Основной алгоритм описан в статье [Favorov et al. 2005].

Основными критериями отбора сочетаний были значение  $P < 0.05$  после поправки на множественность сравнений (процедура Бенджамини-Хохберга FDR) и значение показателя OR более 3 для маркеров повышенного риска и менее 0.3 для проактивных маркеров.

### Результаты и обсуждение

Распределения частот генотипов по изученным полиморфным маркерам в контрольной группе и группе больных представлены в таблице 2. В контрольной группе все полученные спектры частот соответствовали теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга. Анализ ассоциаций ИМ с представленными полиморфными маркерами показал значимые результаты для полиморфных маркеров rs3212780\**JAK3* (доминантная модель – аллель \*T OR=1.83 95%CI 1.15-2.91  $P=0.01$ ), rs2293152\**STAT3* (доминантная модель – аллель \*C OR=0.62 95%CI 0.39-0.99  $P=0.045$ ), rs5186\**AGTR1* (рецессивная модель – генотип \*C/C OR=6.79 95%CI 1.94-23.72). Результаты по полиморфным маркерам генов *JAK3* и *STAT3* согласуются с ранее полученными данными [Эрдман и др. (Erdman et al.), 2019], где показана обратная корреляция частоты генотипа *JAK3*\*T/T и прямая корреляция *STAT3*\*C/C с возрастом в этнической группе татар. По результатам других исследований для носителей аллеля *AGTR1*\*C характерно более раннее развитие ИМ среди жителей г. Москвы [Сидько А. Р. и др (Sidko et al), 2021], в работе [Abdul-Hasan, 2022] показано, что генотип rs5186\**AGTR1*\*C/C связан с повышенным риском ИМ в Иране.

Нами проведён анализ совместного вклада в формирование предрасположенности к ИМ аллелей и генотипов исследуемых генов (табл. 3). В результате были выявлены сочетания, ассоциированные как с повышенным, так и с пониженным риском ИМ. Причем в состав сочетаний входят не только варианты генов *JAK3*, *STAT3* и *AGTR1*, по которым были получены значимые результаты в ходе анализа ассоциаций по отдельным локусам, но и аллели генов *STAT1*, *REN*, *LINC02748*, *ACE2*, *AGTR2*, *CMA1*.

В работе [Эрдман и др. (Erdman et al.), 2019] продемонстрирована обратная корреляция частоты генотипа rs12693591\**STAT1*\*C/C с возрастом среди женщин от 55 до 109 лет, тогда как в нашем исследовании аллель *STAT1*\*C встречается в составе протективного сочетания, а аллель *STAT1*\*A присутствует в составе сочетания связанного с повышенным риском ИМ. В тоже время, наш результат согласуется с данными полученными в исследовании [Korytina et al., 2016], где показана связь генотипа *STAT1*\*A/A со снижением показателей функции внешнего дыхания среди больных с хронической обструктивной болезнью лёгких.

Таблица 2

Распределение частот генотипов изученных полиморфных маркеров в группе больных и контрольной группе  
Table 2 – Distribution of genotype frequencies the studied polymorphic markers in the case group and the control group

Ген (Gene)	Аллель (Allele)		Контроль, % (Control)		Больные, % (Case)		P**
			N	P (%)***	N	P (%)***	
<i>REN</i>	C	T	147	52.38 / 41.5 / 6.12	130	50.77 / 37.69 / 11.54	0.674
<i>AGT</i>	G	A	150	82 / 16.67 / 1.33	139	75.54 / 23.74 / 0.72	0.628
<i>STAT1</i>	C	A	151	72.85 / 25.83 / 1.32	132	70.45 / 24.24 / 5.3	0.74
<i>AGTR1*</i>	A	C	148	61.49 / 36.49 / 2.03	138	47.1 / 40.58 / 12.32	0.199
<i>NFKB1</i>	I	D	152	32.89 / 47.37 / 19.74	134	40.3 / 42.54 / 17.16	0.074
<i>CYP11B2</i>	T	C	144	24.31 / 54.86 / 20.83	133	27.07 / 45.11 / 27.82	0.316
<i>LINC02748</i>	C	T	147	38.78 / 46.94 / 14.29	130	34.62 / 50 / 15.38	1
<i>STAT3</i>	G	C	152	40.579 / 43.42 / 15.79	143	52.45 / 34.97 / 12.59	0.388
<i>ACE</i>	A	G	147	36.05 / 48.3 / 15.65	129	39.53 / 41.86 / 18.6	1
<i>JAK3*</i>	C	T	150	60 / 35.33 / 4.67	142	45.07 / 50 / 4.93	1
<i>CMA1</i>	T	C	148	31.08 / 46.62 / 22.3	139	31.65 / 46.04 / 22.3	0.508
<i>ACE2</i>	C	T	145	75.86 / 24.14	130	82.31 / 17.69	–
<i>AGTR2</i>	G	A	147	48.98 / 51.02	130	42.31 / 0 / 57.69	–

\* различия между контрольной группой и группой больных P<0.05  
(differences between the control group and the case group P<0.05)

\*\* результаты теста на равновесия Харди-Вайнберга для контрольной группы  
(results of the Hardy-Weinberg equilibrium test for the control group)

\*\*\* данные представлены следующим образом: гомозиготы по первому аллелю / гетерозиготы / гомозиготы по второму аллелю  
(data are presented as follows: homozygotes for the first allele / heterozygotes / homozygotes for the second allele)

Данные полученные в исследованиях по полиморфному маркеру rs2368564\**REN* свидетельствуют о том, что аллель \*Т может рассматриваться в качестве потенциального маркера риска по сердечнососудистым

заболеваниям. В частности была выявлена связь аллеля \*Т с повышенным риском эссенциальной гипертензией [Тимашева и др. (Timasheva et al.), 2022] и риском рестеноза коронарных артерий [Azova et al., 2021]. В

нашем исследовании среди маркеров повышенного риска встречается сочетание *AGTR1\*С/С+REN\*С*. Одним из возможных объяснений данного результата является то, что аллель \*Т ассоциирован с более высоким уровнем экспрессии гена *REN* который так или иначе способен снижать ответ *AGTR1* на стимуляцию ангиотезином II.

Данное предположение подтверждается результатами исследования в котором показано, что у крыс с добавленной копией гена *ren* мыши в сравнении с диким типом крыс возможность стимуляции *AGTR1* ангиотезином II значительно снижена [Nickenig et al., 1997].

Таблица 3.

Результаты анализа ассоциаций сочетаний аллелей/генотипов изученных полиморфных маркеров с инфарктом миокарда  
Table 3 – Results of the analysis of associations of combinations of alleles/genotypes of the studied polymorphic markers with myocardial infarction

Сочетание (Combination)	Контроль (Control)	Больные (Case)	P	P <sub>FDR</sub>	OR	95%CI
<i>STAT1*С+AGTR1*А</i>	96.62	82.03	5.07x10 <sup>-05</sup>	0.035	0.16	0.06-0.43
<i>AGTR1*С/С+LINC02748*С</i>	0.68	11.54	7.06x10 <sup>-05</sup>	0.03	19.04	2.48-146.3
<i>STAT3*G+AGTR1*С/С+REN*С</i>	0.68	11.54	7.06x10 <sup>-05</sup>	0.024	19.04	2.48-146.3
<i>AGTR1*С/С+REN*С</i>	1.36	12.31	1.70x10 <sup>-04</sup>	0.034	10.18	2.29-45.16
<i>STAT3*G+AGTR1*С/С</i>	1.35	11.85	2.3x10 <sup>-04</sup>	0.039	9.82	2.21-43.54
<i>JAK3*Т+ACE2*С+AGTR2*А</i>	10.49	26.56	4.40x10 <sup>-04</sup>	0.048	5.67	2.08-15.48
<i>STAT1*А+СМА1*С+AGTR1*С</i>	2.70	14.06	4.60x10 <sup>-04</sup>	0.049	5.89	1.94-17.9

rs4491175\**LINC02748\*Т* ассоциирован с более выраженным ответом на антагонисты *AGTR1* [Turner et al., 2012]. Данный результат даёт основания предполагать что аллель \*С способен усиливать эффекты связанные с *AGTR1*, что соответствует полученному нами результату по сочетанию *AGTR1\*С/С+LINC02748\*С*.

В составе сочетаний, связанных с повышенным риском ИМ, также обнаружен алель rs1403543\**AGTR2\*А*, что соответствует результатам [Azova M. et al. 2021], где показана связь аллеля \*А с риском рестеноза коронарных артерий, и аллель rs1800875\**СМА1\*G*, который по данным [Orlowska-Baranowska et al., 2014] ассоциирован с большими показателями массы левого желудочка у лиц с аортальным стенозом.

В заключение следует отметить, что выявленные сочетания аллелей и генотипов, в случае подтверждения полученных результатов на независимой выборке, могут служить основой для создания теста по идентификации лиц с высоким риском ИМ и последующей разработке эффективных методов его профилактики.

**Финансирование:** НИР по госзаданию № 122041400169-2; мегагрант Правительства Российской Федерации (2020-220-08-2197, соглашение № 075-15-2021-595, работа выполнена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН). Образцы ДНК для исследования взяты из «Коллекции

биологических материалов человека» ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной Программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

**Литература**

1. Сидько А.Р., Осьмак Г.Ж., Титов Б.В., Сухинина Т.С., Фаворова О.О. Полиморфные варианты генов *PIK3CA*, *CDKN2B-AS1* и *AGTR1* ассоциированы с возрастом дебюта инфаркта миокарда // Кардиологический вестник. 2021. Т 16(№) 1.С. 43-48. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601143
2. Тимашева Я.Р., Герасимова К.А., Туктарова, И.А., Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии // Артериальная гипертензия. 2022. Т. 28(1). С. 33-45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45
3. Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Сомова Р.Ш., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов *JAK/STAT*-сигнального пути со старением и долголетием // Генетика. 2019. Т. 55(6). С. 684-693. doi: 10.1134/S0016675819050072.
4. Abdul-Hasan M.T., Omara A.M., Al-Koofee D.A.F. Association amongst human A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene with coronary artery disease in the Iraqi population // Journal of

- Diabetes & Metabolic Disorders. 2022. V21. P. 727-7733. doi: 10.1007/s40200-022-01041-z.
5. Azova M., Timizheva K., Ait Aissa A., Blagonravov M., Gigani O., Aghajanyan A., Tskhovrebova, L. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system as risk factors for the development of in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease // *Biomolecules*. 2021. V. 11(5). P. 763. doi: 10.3390/biom11050763
  6. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O. O., Parmigiani G., Ochs M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics*. 2005. V. 171(4). P. 2113–2121.
  7. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J. M., Estivill X., Moreno V. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies // *Bioinformatics*. 2007. V. 23(5). P. 654-655.
  8. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Aznabaeva Y.G., Zagidullin S.Z., Victorova, T.V. Inflammatory and immune response genes polymorphisms are associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Tatars population from Russia // *Biochemical Genetics*. 2016. V. 54(4). P. 388-412. doi :10.1007/s10528-016-9726-0
  9. Li S., Wang Y.N., Niimi M., Ning B., Chen Y., Kang D., Waqar A.B., Wang Z., Yu Q., Liu E., Zhang J., Shiomi M., Chen Y. E., Fan J. Angiotensin II destabilizes coronary plaques in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016. V. 36(5). P. 810-816. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306871
  10. Nickenig G. Laufs U., Schnabel P., Knorr A., Paul M., Böhm M. Down-regulation of aortic and cardiac AT1 receptor gene expression in transgenic (mRen-2) 27 rats // *British Journal of Pharmacology*. 1997. T. 121(1). P. 134-140. doi: 10.1038/sj.bjp.0701088
  11. Orłowska-Baranowska E. Gora, J., Baranowski, R., Stokłosa, P., Gadomska vel Betka, L., Pedzich-Placha, E., Mikowska M., Koblowska M., Hryniewiecki T., Gaciong Z., Placha, G.. Association of the common genetic polymorphisms and haplotypes of the chymase gene with left ventricular mass in male patients with symptomatic aortic stenosis // *PLoS One*. 2014. V. 9(5). P. e96306. doi: 10.1371/journal.pone.0096306
  12. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., Grechko A.V., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. (13). P. 6702. doi: 10.3390/ijms22136702
  13. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. 1989. *Molecular Cloning*. Ed. Nolan C. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press. 479 p.
  14. Su C., Xue J., Ye C., Chen A. et al. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension // *International Journal of Molecular Medicine*. 2021. V. 47(6). P. 1-16. doi: 10.1016/j.jsmb.2018.08.007
  15. Turner S.T., Bailey K.R., Schwartz G.L., Chapman A.B., Chai H.S., Boerwinkle E. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker // *Hypertension*. 2012. V. 59(6). P. 1204-1211. doi: 10.1161/HYP.0b013e31825b30f8

#### References

1. Abdul-Hasan M.T., Omara A.M., Al-Koofee D.A.F. Association amongst human A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene with coronary artery disease in the Iraqi population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2022. V21. P. 727-7733. doi: 10.1007/s40200-022-01041-z.
2. Azova M., Timizheva K., Ait Aissa A., Blagonravov M., Gigani O., Aghajanyan A., Tskhovrebova, L. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system as risk factors for the development of in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Biomolecules*. 2021. V. 11(5). P. 763. doi: 10.3390/biom11050763
3. Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Somova R.S., Mustafina O.E. Association analysis of polymorphic gene variants in the jak/stat signaling pathway with aging and longevity. *Russian Journal of Genetics*. 2019. V. 55(6). P. 728-737. doi: 10.1134/S1022795419050077.
4. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005. V. 171(4). P. 2113–2121.
5. González J.R., Armengol L., Solé X., Guinó E., Mercader J.M., Estivill X., Moreno V. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics*. 2007. V. 23(5). P. 654-655.
6. Korytina G.F., Akhmadishina L.Z., Kochetova O.V., Aznabaeva Y.G., Zagidullin S.Z., Victorova, T.V. Inflammatory and immune response genes polymorphisms are associated with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Tatars population from Russia. *Biochemical Genetics*. 2016. V. 54(4). P. 388-412. doi :10.1007/s10528-016-9726-0
7. Li S., Wang Y.N., Niimi M., Ning B., Chen Y., Kang D., Waqar A.B., Wang Z., Yu Q., Liu E., Zhang J., Shiomi M., Chen Y.E., Fan J. Angiotensin II destabilizes coronary plaques in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016. V. 36(5). P. 810-816. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306871

8. Nickenig G, Laufs U., Schnabel P., Knorr A., Paul M., Böhm M. Down-regulation of aortic and cardiac AT1 receptor gene expression in transgenic (mRen-2) 27 rats. *British Journal of Pharmacology*. 1997. V.121(1). P. 134-140. doi: 10.1038/sj.bjp.0701088
9. Orłowska-Baranowska E. Gora, J., Baranowski, R., Stokłosa, P., Gadomska vel Betka, L., Pedzich-Placha, E., Mikowska M., Koblowska M., Hryniewiecki T., Gacjong Z., Placha, G.. Association of the common genetic polymorphisms and haplotypes of the chymase gene with left ventricular mass in male patients with symptomatic aortic stenosis. *PLoS One*. 2014. V. 9(5). P. e96306. doi: 10.1371/journal.pone.0096306
10. Poznyak A.V., Bharadwaj D., Prasad G., Grechko A.V., Sazonova M.A., Orekhov A.N. Renin-angiotensin system in pathogenesis of atherosclerosis and treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. (13). P. 6702. doi: 10.3390/ijms22136702
11. Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. 1989. *Molecular Cloning*. Ed. Nolan C. Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press. 479 p.
12. Sidko A.R., Osmak G.Z., Titov B.V., Sukhinina T.S., Favorova O.O. Polymorphic variants of the PIK3CA, CDKN2B-AS1 and AGTR1 genes associated with age of myocardial infarction onset. *Journal: Kardiologicheskii vestnik*. 2021. V16(1). P. 43. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601143
13. Su C., Xue J., Ye C., Chen A. et al. Role of the central renin-angiotensin system in hypertension. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021. V. 47(6). P. 1-16. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.08.007
14. Timasheva Y.R., Gerasimova K.A., Tuktarova I.A., Erdman V.V., Nasibullin T.R. Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022. V. 28(1). P.33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45
15. Turner S.T., Bailey K.R., Schwartz G.L., Chapman A.B., Chai H.S., Boerwinkle E. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension*. 2012. V. 59(6). P. 1204-1211. doi: 10.1161/HYP.0b013e31825b30f8