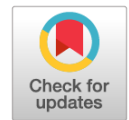


DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

# Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение

Н.А. Бебякова<sup>1</sup>, С.Н. Левицкий<sup>1</sup>, И.А. Шабалина<sup>1</sup>, Т.М. Командресова<sup>2</sup>, А.В. Кудрявцев<sup>1</sup><sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация;<sup>2</sup> Псковский государственный университет, Псков, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Разработка персонализированных программ обеспечения здорового старения, нацеленных на сохранение функциональных способностей человека в пожилом возрасте, требует принятия во внимание генетических (наследственных) факторов, оказывающих влияние на структуру и функции органов и систем организма и их возрастные изменения. Индивидуальные генетические особенности человека могут влиять на процессы старения, поэтому в настоящее время активно изучаются генетические механизмы старения и долголетия, ассоциированные с мультифакторными заболеваниями. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) играет важную роль в формировании патологических состояний, обуславливающих заболевания сердечно-сосудистой системы, когнитивные изменения, дисфункции слухового и зрительного анализаторов, и может предопределять сохранение функциональных способностей в пожилом возрасте. Данная статья представляет собой литературный обзор участия полиморфизма генов РАС в процессах старения. Анализ современной отечественной и зарубежной литературы позволил установить вклад полиморфных вариантов генов ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и гена рецептора 1 типа ангиотензина II (*AGTR1*) в возникновение и развитие патологических состояний, обуславливающих снижение функциональных способностей пожилого человека. Проведение тестирования на предмет выявления этих полиморфизмов может иметь важное прикладное значение для персонализированного прогноза и своевременных профилактических вмешательств, направленных на улучшение качества и продолжительности жизни пожилых людей.

**Ключевые слова:** ренин-ангиотензиновая система; полиморфизм генов; пожилой возраст.

## Как цитировать:

Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Командресова Т.М., Кудрявцев А.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и старение // Экология человека. 2023. Т. 30. № 8. С. 571–587. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

# Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging

Natalia A. Bebyakova<sup>1</sup>, Sergey N. Levitsky<sup>1</sup>, Irina A. Shabalina<sup>1</sup>,  
Tatyana M. Komandresova<sup>2</sup>, Alexander V. Kudryavtsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> Pskov State University, Pskov, Russian Federation

## ABSTRACT

A personalized healthy aging program, aimed at preservation of functional capacities in old ages, should consider genetic (hereditary) factors that determine the structure and functions of body organs and systems, and their age-related changes. Individual genetic characteristics of a person can influence the aging process. For this reason, recent research focuses on identifying genetic mechanisms of aging and longevity associated with multifactorial diseases. Renin-angiotensin system (RAS) contributes to the development of pathological conditions leading to cardiovascular diseases, cognitive changes, disorders of auditory and visual analyzers, and may determine the preservation of functional capacities in older adults. We present a literature review of the role of the RAS gene polymorphisms in the aging processes. The results of the synthesis of Russian and international literature indicated the contribution of polymorphic variants of the angiotensinogen (*AGT*), angiotensin-converting enzyme (*ACE*), and angiotensin II receptor type 1 (*AGTR1*) genes to the development of pathological conditions and the associated decreases in functional capacities of an elderly person. Testing for these polymorphisms can be of a practical importance for personified health assessment and development of timely preventive interventions aimed at improving life expectancy and quality of life among older adults.

**Keywords:** renin-angiotensin system; gene polymorphism; aging.

## To cite this article:

Bebyakova NA, Levitsky SN, Shabalina IA, Komandresova TM, Kudryavtsev AV. Renin-angiotensin system gene polymorphism and aging. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2023;30(8):571–587. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco516580>

Received: 30.06.2023

Accepted: 01.11.2023

Published online: 07.11.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Старение организма является сложным многофакторным процессом, в развитии которого принимают участие как эндогенные, так и экзогенные воздействия, в том числе природно-климатические и социально-экономические. В настоящее время активно изучаются генетические механизмы старения и долголетия. Выделяют группы генов, полиморфизмы которых ассоциированы с мультифакторными заболеваниями и процессами старения и долголетия: в первую очередь, это гены, вовлечённые в работу сердечно-сосудистой системы, которая обеспечивает адекватное кровоснабжение органов и тканей, гены антиоксидантной защиты, гены предрасположенности к онкологическим и аутоиммунным заболеваниям, а также другие генетические системы [1].

К настоящему времени накоплен значительный объём материала, позволяющий утверждать об участии ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в процессе старения. Установлено, что гены РАС, наряду с генами метаболизма, иммунной системы, системы детоксикации и др., играют ключевую роль в формировании патологических состояний, сопряжённых с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [2]. Многие из них непосредственно регулируют энергетический обмен и вовлечены в процесс старения [3].

Исследования показали роль РАС как одного из главных источников хронического воспаления и окислительного стресса [4]. Активация хронического воспаления и окислительного стресса под влиянием РАС может оказывать воздействие и на процессы репликативного клеточного старения, которые являются причиной сосудистого старения [5]. Установлено, что активация транскрипционного ядерного фактора каппа В AT II стимулирует иммунные клетки вырабатывать провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 [6, 7], а экспрессия белков-участников РАС повышена у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8].

Роль полиморфизма генов РАС в процессе старения на клеточном уровне доказывается наличием ассоциаций между ними и относительной длиной теломер, являющихся маркерами клеточного старения [9, 10]. Полиморфизм генов РАС способен вызывать структурные и функциональные изменения сосудов при старении, повышая активность бета-галактозидазы — биомаркера клеточного старения [11].

Одним из наиболее значимых достижений в изучении РАС в последние два десятилетия стало открытие местной или тканевой РАС [12]. Тканевая РАС выявлена в сердце [13], почках [14], мозге [15]. Имеются убедительные экспериментальные данные, доказывающие, что локальная РАС представлена также в тканях глаза, в частности в сетчатке и ретинальных сосудах [16, 17].

Эти данные свидетельствуют о важной роли РАС в сохранении функциональных способностей в пожилом возрасте, лежащих в основе здорового старения.

**Цель научного обзора.** Обобщение имеющейся информации о влиянии полиморфизма генов РАС на функционирование сердечно-сосудистой системы, когнитивные функции, работу слухового и зрительного анализатора у пожилых людей. Снижение перечисленных функций обычно сопряжено с соматической и ментальной патологией и ухудшает качество жизни. Изменения работы данных систем организма наиболее часто встречаются у людей пожилого возраста. Актуальность данного исследования базируется на том, что основным аспектом современной концепции здорового старения является увеличение продолжительности активной жизни [18], а вклад наследственных (генетических) факторов в механизмы её обеспечения является недостаточно изученными.

## МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ ДАННЫХ

Поиск литературы проведён в базах данных PubMed, eLIBRARY, поисковой системе Google Scholar. Ключевые слова и словосочетания, которые в различных комбинациях были использованы в процессе поиска: «ренин-ангиотензиновая система»; «полиморфизм»; «пожилой возраст»; «когнитивные способности»; «сердечно-сосудистая система»; «орган зрения»; «орган слуха»; «возрастные нарушения»; «rs699»; «rs4762»; «rs5186»; «ACE I/D». Литературный обзор составлен на основе 104 публикаций на русском и иностранных языках, содержащих клинические исследования, метаанализы и обзоры, опубликованные в период с 1990 по 2022 гг.

Для изучения этнических и национальных различий частот встречаемости полиморфных аллелей анализировались данные общедоступной базы ALFRED (the ALlele FREquency Database, 2023), которая интегрирована с базами данных dbSNP, GenBank и PubMed и каталогизирует данные о частотах аллелей для широкого спектра популяционных образцов и полиморфизмов ДНК, содержит данные о популяциях и генетических системах, включая однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), полиморфизмы с коротким tandemным повтором (STR), переменное число tandemных повторов (VNTR) и инсерционно-делеционные полиморфизмы [19].

## ГЕНЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ИХ ПОЛИМОРФИЗМ

Эффекты действия РАС, а также вероятность развития патологии, способствующей старению, зависят от экспрессии генов, которые регулируют данную систему: гена ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и гена рецептора 1 типа ангиотензина II (*AGTR1*).

Ген *AGT* локализован в 1 хромосоме (1q42.2), содержит 6 экзонов, кодирует белок ангиотензиноген —

предшественник сильнодействующего вазоконстриктора ангиотензина II (АТ II). В гене выявлено более 40 полиморфизмов [2].

Ген *AGTR1* расположен в 3 хромосоме (3q24), кодирует рецептор 1 типа ангиотензина II. В состав гена входят 5 экзонов, причём первые четыре кодируют 5'-нетранслируемую область (5'-UTR), а пятый является кодирующей областью. Взаимодействие АТ II с рецептором 1 типа приводит к стимуляции синтеза и секреции альдостерона, реабсорбции натрия в почечных канальцах, снижению почечного кровотока, торможению секреции ренина, стимуляции высвобождения вазопрессина, усилению активности центрального звена симпатической нервной системы, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, гипертрофии кардиомиоцитов, усилению транспорта липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистую стенку и др. [20].

Ген *ACE* локализован в 17 хромосоме (17q23.3), состоит из 26 экзонов и 25 интронов, кодирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который контролирует превращение ангиотензиногена в АТ II. В гене выявлено более 20 полиморфизмов [21, 22].

Развитие молекулярной генетики привело к пониманию роли полиморфизма генов PАС в развитии и прогрессировании различных мультифакторных заболеваний, наиболее часто проявляющихся в пожилом возрасте [1, 9, 21–23].

В каждом гене выявлено достаточно большое число полиморфизмов, но наиболее изученными и значимыми с точки зрения развития патологии и старения являются следующие.

В гене *AGT* это вариант гена, связанный с миссенс-мутацией в экзоне 2 (rs699) — замена тимина на цитозин в 704 положении (T704C), что приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в 268 положении (M268T) (исторически известен как M235T). Вариант гена *AGT* C521T (rs4762) связан с заменой цитозина на тимин, что приводит к замене триптофана на метионин в 147 положении (T147M) [24–26].

В гене *AGTR1* наиболее изученным полиморфизмом является rs5186, обусловленный трансверсией аденина на цитозин (A/C) по основанию 1166 (A1166C) в 3'-нетранслируемой области гена. Было показано, что присутствие данного полиморфизма связано с изменением регуляции экспрессии гена *AGTR1* посредством взаимодействия с микроРНК (miR155), способной комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. miR155 представляет собой некодирующую молекулу РНК, которая негативно регулирует экспрессию гена *AGTR1*. Была выявлена зависимость между генотипом C/C, снижением экспрессии miR155 и повышением уровня экспрессии *AGTR1*, что приводило к увеличению количества рецепторов 1 типа ангиотензина II и, следовательно, к увеличению чувствительности клеток к действию АТ II [27–30].

Для гена *ACE* это I/D (инсерционно-делеционный полиморфизм), который представляет собой инсерцию/делецию повторяющегося элемента ALU длиной 287 пар нуклеотидных оснований (rs4646994) в 16 интроне [31]. Метаанализ большого числа исследований, в которых определялась ассоциация полиморфизма гена *ACE* с уровнем АПФ, выявил, что уровень АПФ при наличии D/D или I/D генотипов выше по сравнению с I/I генотипом [32].

Имеются экспериментальные данные об ассоциации между полиморфизмом *ACE* I/D и повреждением ДНК. У носителей данного полиморфизма установлены более выраженные механизмы и интенсивность повреждений ДНК, определяемых по уровню гибели клеток, микроядер и накопления лейкоцитов периферической крови в фазах G1/G0, S, G2/M клеточного цикла [33].

Анализ базы данных ALFRED (the Allele FREquency Database, 2023) показал, что информация по изучению распространения полиморфных вариантов генов PАС в российских популяциях практически отсутствует. Представленная информация касается, в основном, населения центральной России и Сибири. Из 157 популяционных исследований полиморфизмов rs4762 и rs699 гена *AGT*, представленных в данной базе, только 5 публикаций рассматривают русские популяции. Сравнительный анализ встречаемости патологических аллелей *AGT* гена показал, что частоты встречаемости патологических аллелей в популяциях России в среднем не отличаются от других популяций Европы. Частота полиморфного аллеля 521T в популяциях России колеблется от 0,115 до 0,176, а полиморфного аллеля 704C — от 0,394 до 0,539. Обнаружены единичные данные о популяционных исследованиях распространения полиморфизма rs4646991 гена *ACE* в популяциях России, в которых установлены значительно более высокие частоты встречаемости инсерционно-делеционных полиморфизмов (0,552–0,590) по сравнению со среднемировыми значениями (0,036–0,431). Информация о распространенности полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в генетической базе данных ALFRED относительно популяций России отсутствует. По данным мировых исследований, в популяциях Европы и Америки минорный аллель 1166C гена *AGTR1* встречается чаще (0,240–0,350), чем в популяциях Азии (0,048–0,060).

## РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Сердечно-сосудистые заболевания — ведущая причина смертности и стойкой потери трудоспособности населения в большинстве стран мира, они совместно с другими социально значимыми заболеваниями являются важным фактором влияния на качество жизни, так как течение любой сердечно-сосудистой патологии оказывает выраженное воздействие на пожилых пациентов [11, 34, 35].

К настоящему времени выявлено большое число нуклеотидных полиморфизмов в генах PАС, ассоциированных с функционированием сердечно-сосудистой системы в норме и при различных заболеваниях [36].

**Полиморфизмы T704C и M268T гена AGT.** Для полиморфизмов rs699 и rs4762 гена *AGT* установлены взаимосвязи с сердечно-сосудистой патологией (артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, гипертрофией левого желудочка) [37–41]. Наличие данных полиморфизмов вызывает констрикторную реакцию сосудистого русла [42–46], однако имеются исследования, в которых данные полиморфизмы не оказывали влияния на биохимические показатели крови, связанные с вазоконстрикторными реакциями сосудистого тонуса у больных ишемической болезнью сердца, а также при хронической сердечной недостаточности [47, 48]. Имеются материалы о связи определённых генотипов по полиморфизму rs699 гена *AGT* с долгожительством. Так, доминирующим среди долгожителей оказался генотип M/T. Авторы считают, что с возрастом происходит элиминация из популяции гомозигот M/M и гомозигот по мутантному аллелю T, а данный полиморфизм является функционально значимым не только для функционирования сердечно-сосудистой системы, но и для качества и продолжительности жизни [49].

**Полиморфизм I/D гена ACE.** Метаанализ большого числа исследований, в которых определялся полиморфизм гена *ACE*, показал, что уровень АПФ при наличии D/D или I/D генотипа выше по сравнению с I/I генотипом [32]. Имеются многочисленные данные о наличии ассоциаций данного полиморфизма с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [50–52], однако не установлены ассоциации между наличием данного полиморфизма и особенностями протекания хронической сердечной недостаточности на фоне приёма блокаторов АПФ в пожилом возрасте [53, 54]. Установлено, что в выборке людей старше 60 лет снижается частота I/I генотипа *ACE*, достигающая статистически значимого снижения в группе после 70 лет, что может свидетельствовать о более низкой продолжительности жизни у носителей генотипа I/I [1].

**Полиморфизм A1166C гена AGTR1.** В гене *AGTR1* полиморфизм A1166C при наличии аллеля C приводит к повышенной чувствительности рецептора 1 типа к АТ II и к констрикторным реакциям. Установлено, что генотип A/C в 4,4 раза увеличивает риск развития артериальной гипертензии по сравнению с генотипом A/A [55]. Лица с генотипами A/C и C/C отличаются более низкими скоростными характеристиками кровотока в почечных артериях и имеют более продолжительное время ускорения кровотока по сравнению с генотипом A/A [56].

Лица, страдающие артериальной гипертензией, чаще имели генотип A/C или C/C гена *AGTR1* [57, 58], однако существуют данные об отсутствии ассоциации между генотипом C/C гена *AGTR1* и риском развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в некоторых этнических группах [59, 60]. Установлено, что ген *AGTR1*

играет важную роль в развитии атеросклероза [20], а генотип A/C гена может являться независимым фактором риска у пациентов с ишемической болезнью сердца старше 60 лет [61].

## РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И КОГНИТИВНЫЕ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Одним из важных факторов, определяющих функциональную способность человека при старении, является сохранение когнитивных и психологических функций. Известно, что факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний играют важную роль в развитии когнитивных нарушений и деменции [62, 63].

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о роли PАС в качестве потенциального фактора, определяющего когнитивные функции, в том числе и когнитивные расстройства у пожилых людей. Это связано с наличием локальной системы PАС головного мозга, открытие которой состоялось еще в 1971 г. [64], влиянием системы PАС на формирование артериального давления и сердечно-сосудистой патологии. Было показано отрицательное влияние артериальной гипертензии на когнитивные функции [65]. При проведении более подробных исследований было отмечено, что артериальная гипертензия оказывает влияние на исполнительную функцию, скорость моторного ответа и внимание у пожилых людей [66]. Есть данные о том, что нескорректированное повышенное артериальное давление у людей среднего возраста увеличивает риск развития когнитивных нарушений 20 лет спустя [67]. В обзорной статье [68] показано, что кроме артериальной гипертензии, причиной развития когнитивных нарушений может являться фибрилляция предсердий. Это обусловлено сниженным сердечным выбросом и, соответственно, низким уровнем мозговой перфузии, а также повышенным риском тромбоэмболии. Еще одним патологическим состоянием сердечно-сосудистой системы, влияющим на когнитивные функции, авторы называют хроническую сердечную недостаточность.

В настоящее время накапливается клинический материал, свидетельствующий о влиянии полиморфизма генов PАС на когнитивные и психологические функции, а также на развитие таких тяжёлых последствий нарушения когнитивных функций, как болезнь Альцгеймера (БА) и деменция.

**Ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с когнитивными нарушениями.** В ряде исследований выявлена ассоциация I/D полиморфизма гена *ACE* с когнитивными функциями, однако эти данные противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что у пациентов без деменции аллельные варианты гена *ACE* не ассоциированы с когнитивной функцией [69, 70]. В других исследованиях было выявлено, что носители генотипа D/D гена *ACE*



имели повышенный риск когнитивных нарушений [71–73]. При исследовании людей в возрасте старше 50 лет было выявлено, что носители I аллеля полиморфизма ACE демонстрировали более высокие показатели вербальной памяти по сравнению с гомозиготными D/D. Использование ингибиторов АПФ благотворно влияло на производительность памяти [74]. С другой стороны, метаанализ, включающий 6037 случаев БА и 12 099 контрольных людей трёх этнических групп показал, что гомозиготы D/D во всех трёх группах имели более низкий риск развития БА, в то время как у гетерозигот I/D чаще выявлялась БА. Ассоциация генотипа I/I с БА не была выявлена [75]. В более поздних исследованиях было показано, что у пациентов с БА, гомозиготных по аллелю I, наблюдалось быстрое развитие БА по сравнению с пациентами с другими генотипами ACE [76]. При анализе постинсультного восстановления когнитивной функции была выявлена ассоциация генотипа D/D гена ACE с более низким уровнем восстановления когнитивной функции [77].

**Ассоциация полиморфизма A1166C гена AGTR1 с когнитивными и психологическими нарушениями.** Анализ наличия в геноме полиморфизмов гена AGTR1 выявил его участие в развитии когнитивных нарушений у пожилых людей. Наличие полиморфизма A1166C гена AGTR1 в генотипе ассоциировалось с атрофией гиппокампа и когнитивными нарушениями [78]. Обнаружено, что наличие аллеля C полиморфизма A1166C гена AGTR1 у здоровых лиц определяет значительно больший объём подкорковой гиперактивности, чем у лиц с генотипом A/A. Данное состояние может наблюдаться как при нормальном старении, так и при наличии ряда неврологических расстройств [79]. Ряд исследователей изучали роль варианта rs5186 в развитии такой психологической проблемы, как депрессия. Так в исследовании [80], проведённом на 132 больных с депрессией и их родственниках первой степени родства было выявлено, что генотип C/C данного полиморфизма гена AGTR1 сопровождается развитием депрессии. В более поздних исследованиях прямая связь больших депрессивных расстройств с наличием в геноме полиморфизма гена AGTR1 не была выявлена, тем не менее, ученые полагают, что повышенная активность системы PAC может увеличивать относительный риск депрессии у пожилых людей [81].

**Ассоциация варианта T704C гена AGT с когнитивными и психологическими нарушениями.** Известно, что с развитием депрессии с поздним началом у лиц пожилого возраста связаны аномалии белого вещества мозга [82]. В то же время выявлено, что аллель T полиморфизма rs699 гена AGT связан с развитием глубоких подкорковых поражений белого вещества мозга даже у здоровых пожилых людей, что подтверждает участие PAC в развитии депрессии у пожилых людей [84]. Кроме того, эти авторы выявили, что замена метионина на треонин в ангиотензиногене связана с более низкими показателями когнитивных тестов на скорость, внимание

при обработке информации. PAC мозга не только участвует в развитии различных психических и когнитивных расстройств, но и оказывает влияние на клеточную структуру мозга, приводя к дегенеративным нарушениям, способствует возникновению воспалительных процессов. Эта связь выявлена при усилении экспрессии генов AGTR1 и ACE [65, 84].

По мнению ряда исследователей, препараты, модулирующие систему PAC, особенно перспективны с точки зрения профилактики деменции [85]. Исследование OSCAR (One Stop Clinic for Assessment of Risk), в котором приняли участие 28 стран, убедительно показало, что антигипертензивная терапия на основе препаратов, влияющих на PAC, ассоциируется с сохранностью когнитивной функции [63].

## РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА И СЕНСОРНЫЕ СПОСОБНОСТИ (ЗРЕНИЕ, СЛУХ)

Нарушения зрения и слуха являются распространёнными видами патологии среди пожилых людей, которые значительно снижают качество жизни. В этиологии возрастных изменений зрения и слуха широко изучают сосудистые, микрососудистые и генетические факторы.

Доказано, что нормальные ткани глаза взрослого человека экспрессируют основные компоненты PAC [86]. На небольшой выборке было установлено, что в сосудистой оболочке глаза и сетчатке экспрессия компонентов PAC выше, чем в роговице, конъюнктиве и склере [87]. Исследования показывают, что компоненты местной PAC вовлечены в физиологию глаза, способны опосредовать патологические процессы [87], например, участвуют в развитии диабетической ретинопатии (ДР), регуляции внутриглазного давления и патогенезе глаукомы, прогрессировании катаракты и возрастной дегенерации жёлтого пятна [86]. Применение ингибиторов PAC является терапевтическим подходом к лечению заболеваний глаз.

В представлении о роли полиморфизмов генов PAC в качестве генетических маркеров патологических процессов органа зрения существуют расхождения [88, 89]. В части работ [65, 86] не обнаружена связь между полиморфизмами I/D, M235T, A1166C и ретинопатией у пациентов с диабетом или гипертонией. Исследования [90, 91], наоборот, показали, что полиморфизм ACE I/D может способствовать развитию ДР, особенно в азиатской популяции. У пациентов с глаукомой из Японии было установлено, что при наличии генотипа C/C гена AGTR2 (3123C>A) наблюдались самые выраженные дефекты поля зрения, в случае носительства аллеля D гена ACE [92]. По данным [93], наличие аллеля D не является фактором риска окклюзии артерии сетчатки у пациентов с артериальной гипертонией. Другие исследователи рассматривают этот аллель в качестве прогностического фактора окклюзии артерии сетчатки [94].

Представления о наличии местной PAC в органе слуха противоречивы. В исследованиях культуры клеток стрессовой кости пациентов с отосклерозом обнаружили рецепторы 1 и 2 типа AT II и клеточный ангиотензиноген и установили генетическую ассоциацию между полиморфизмами *AGT* M235T, *ACE* I/D и отосклерозом [95]. Другие исследователи не выявили экспрессию генов PAC в стрессовой кости, поражённой отосклерозом, и не подтвердили этиологическую роль PAC в патогенезе отосклероза [96].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что полиморфизм генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы, влияет на функционирование сердечно-сосудистой системы, когнитивные и психологические функции, особенности функционирования сенсорных систем. Три четверти проанализированных публикаций показали взаимосвязь факторов, определяющих соответствующие функциональные способности в пожилом возрасте, с наличием в геноме мутантных аллелей, особенно у гомозигот, в то же время в десятой части публикаций мутантные аллели не ассоциировались с этими факторами. Также имеются опубликованные данные, в которых гетерозиготные генотипы ассоциируются с долгожительством [49].

Данные, полученные разными исследователями, неоднозначны, что может быть связано с различным вкладом этнических особенностей в функционирование генов системы PAC. Так, в популяциях Северной Индии аллель 1166C гена *AGTR1* коррелировал с развитием артериальной гипертензии, среди больных преобладал гетерозиготный генотип A/C [97]. В популяции Турции среди людей с гипертонической болезнью чаще встречались генотипы C/C и A/C [98], а в популяции Польши только с генотипом C/C [99]. Иные результаты были получены при изучении разных популяций Китая (ханьцев, тибетцев и группы народов, объединяющих население Юго-Восточной Азии) [100]. В данных исследованиях не обнаружена ассоциация наличия аллеля 1166C с гипертензией в популяции ханьцев и других народов Юго-Восточной Азии, то есть данный аллель встречался с одинаковой частотой в группе гипертоников и нормотоников. Более того, у мужчин, жителей Тибета с артериальной гипертензией, наоборот, частота аллеля 1166A была значительно выше, чем у мужчин без артериальной гипертензии. Эти данные не согласуются с общепринятым мнением о протективной роли аллеля 1166A. Противоречивые данные были получены и при изучении роли полиморфизма A1166C гена *AGTR1* в развитии сердечной недостаточности. В популяции жителей Китая выявили, что полиморфизм rs5186 гена *AGTR1* в значительной степени связан с диастолической сердечной недостаточностью [101], в то время как в популяции Европы различия в частоте генотипов между пациентами с сердечной недостаточностью и здоровыми

добровольцами не обнаружены [102]. Все эти данные свидетельствуют о необходимости изучения взаимосвязи полиморфизма генов PAC со старением с учётом этнических особенностей.

Анализ литературы показал, что большинство работ посвящено изучению влияния какого-либо полиморфизма конкретного гена системы PAC на развитие нарушенных функций определённых органов и систем организма. Учитывая большое количество компонентов ренин-ангиотензиновой системы, точное прогнозирование степени риска будет возможно на основании изучения совокупного воздействия вариантов генов PAC. Работы, включающие изучение совокупности полиморфизмов разных генов PAC, малочисленны. Так, авторы, которые изучали одновременно влияние на формирование эссенциальной артериальной гипертензии вариантов генов PAC, таких как M235T (*AGT*), I/D (*ACE*), C3123A (*AGTR2*), пришли к выводу, что изучение комбинаций различных генетических локусов при эссенциальной артериальной гипертензии более актуально в отличие от проведения ассоциативного анализа с заболеванием каждого локуса в отдельности [103]. Изучение комбинации генов, включавшей наличие аллеля T полиморфизма M235T гена *AGT*, аллеля D полиморфизма I/D гена *ACE* и аллеля C гена *AGTR1*, показало, что сочетание данных аллелей ассоциировано с осложнениями ишемической болезни сердца, инсультом головного мозга, потребностью в реваскуляции коронарных сосудов и летальностью [104]. Таким образом, изучение сочетания полиморфных аллелей генов PAC в обеспечении здорового старения и активного долголетия является, безусловно, актуальным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы свидетельствует, что полиморфизмы генов PAC, такие как rs699 и rs4762 гена ангиотензиногена (*AGT*), rs5186 гена *AGTR1* и rs4646994 гена *ACE*, связанные с функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы, когнитивными и психологическими нарушениями и влияющие на функцию сенсорных систем, могут выступать в качестве маркеров нарушения работы сердечно-сосудистой системы, слухового и зрительного анализаторов и когнитивных процессов у людей пожилого и старческого возрастов. Для носителей данных вариантов генов необходимы профилактические мероприятия, направленные на предотвращение их патологического действия.

Ведущим фактором неблагоприятного влияния полиморфизма генов PAC является изменение функции сердечно-сосудистой системы. Учитывая сложность генетического регулирования сердечно-сосудистой системы, необходимо комплексное изучение каскада генов, определяющих адекватное кровоснабжение органов и тканей. Составление индивидуальной базы ДНК-данных (генетического паспорта), содержащей информацию

об уникальных генетических особенностях каждого человека, может стать основой для перехода к предиктивной медицине, базирующейся на профилактике возникновения, а не на лечении уже появившихся возрастных заболеваний. Это может позволить достичь увеличения периода активного долголетия для каждого человека [21].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Н.А. Бебякова — общая концепция статьи, сбор и анализ литературных источников, написание текста раздела «РАС и когнитивные, психологические изменения», редактирование статьи; С.Н. Левицкий — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи по разделу «РАС и сердечно-сосудистая система», систематизация списка литературы; И.А. Шабалина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи по разделу «РАС и сенсорные способности (зрение, слух)»; Т.М. Командресова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи по разделу «РАС и сердечно-сосудистая система»; А.В. Кудрявцев — общая концепция статьи, редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетические полиморфизмы и старение // Успехи геронтологии. 2007. Т. 20, № 2. С. 35–55.
2. Акопян А.А., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., и др. Обзор полиморфизма генов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Российский журнал гериатрической медицины. 2020. № 4. С. 333–338. doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338
3. Vasan R.S., Demissie S., Kimura M., et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2008. Vol. 117, N 9. P. 1138–1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731794
4. Wei Y., Whaley-Connell A.T., Habibi J., et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation // *Hypertension*. 2009. Vol. 53, N. 2. P. 158–165. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121954
5. Min L.J., Mogi M., Iwai M., Horiuchi M. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence // *Ageing Reserch Reviews*. 2009. Vol. 8, N. 2. P. 113–121. doi: 10.1016/j.arr.2008.12.002
6. McMaster W.G., Kirabo A., Madhur M.S., Harrison D.G. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage // *Circulation Research*. 2015. Vol. 116, N. 6. P. 1022–1033. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
7. Neves M.F., Cunha A.R., Cunha M.R., et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018; Vol. 25, N. 2. P. 137–145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5
8. Hristova M., Stanilova S., Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy // *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019. Vol. 41, N. 7. P. 662–669. doi: 10.1080/10641963.2018.1529782
9. Павлова О.С., Коробко И.Ю., Ливенцева М.М., и др. Патогенез клеточного старения: полиморфизм генов и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2020. Т. 4, № 1. С. 898–903.
10. Zgheib N.K., Sleiman F., Nasreddine L., et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals // *Aging and Disease*. 2018. Vol. 9, N 1. P. 77–89. doi: 10.14336/AD.2017.0310
11. Abbas M., Jesel L., Auger C., et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways // *Circulation*. 2017. Vol. 135, N 3. P. 280–296. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513
12. Пыхтина В.С., Стражеско И.Д., Агальцов М.В., Ткачева О.Н. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и репликативное клеточное старение: их взаимодействие в ходе старения сосудов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10, № 3. С. 312–316.
13. van Kats J.P., Danser A.H., van Meegen J.R., et al. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions // *Circulation*. 1998. Vol. 98, N 1. P. 73–81. doi: 10.1161/01.cir.98.1.73

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contribution.** N.A. Bebyakova — general concept of the article, collection and analysis of the literature, writing the section RAS and cognitive, psychological disorders, editing the article; S.N. Levitsky — collection and analysis of the literature, writing the section RAS and cardiovascular system, working on the references; I.A. Shabalina — literature review, collection and analysis of the literature, writing the section RAS and sensory abilities; T.M. Komandresova — literature review, collection and analysis of the literature, writing the section RAS and cardiovascular system; A.V. Kudryavtsev — general concept of the article, editing the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

**Funding source.** The study was supported by the Russian Science Foundation, grant № 23-15-20017, <https://rscf.ru/project/23-15-20017/>.

**Competing interests.** The authors declare no competing interests.



14. Kobori H., Prieto-Carrasquero M.C., Ozawa Y., Navar L.G. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension // *Hypertension*. 2004. Vol. 43, N 5. P. 1126–1132. doi: 10.1161/01.HYP.0000122875.91100.28
15. Mouluk S., Speth R.C., Turner B.B., Rowe B.P. Angiotensin II receptor subtype distribution in the rabbit brain // *Experimental Brain Research*. 2002. Vol. 142, N 2. P. 275–283. doi: 10.1007/s00221-001-0940-5
16. Рябина М.В., Охочимская Т.Д. Современный взгляд на роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе диабетической ретинопатии // *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2012. Т. 13, № 2. С. 52–59.
17. Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений // *Сахарный диабет*. 2010. Т. 13, № 3. С. 14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
18. Дейникова Т.И., Якунина Е.Н., Калашникова Е.Г., Олейникова И.А. Некоторые аспекты современной концепции здорового старения // *Многопрофильный стационар*. 2019. Т. 6, № 1. С. 17–22.
19. Cheung K.H., Osier M.V., Kidd J.R., et al. ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms // *Nucleic Acids Research*. 2000. Vol. 28, N 1. P. 361–363. doi: 10.1093/nar/28.1.361
20. Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией // *Здоровье и образование*. 2018. Т. 20, № 2. С. 46–49. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49
21. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Геномика старения и предиктивная медицина // *Успехи геронтологии*. 2010. Т. 23, № 3. С. 329–338.
22. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ангиотензин-превращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т. 26, № S1. С. 4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
23. Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Батлуцкая И.В. Молекулярно-генетические механизмы функционирования сердечно-сосудистой системы и роль ренин-ангиотензиновой системы в обеспечении сердечно-сосудистых реакций в организме // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. № 11. С. 179–184.
24. Park H.K., Kim M.C., Kim S.M., Jo D.J. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013. Vol. 5, N 1. P. 343–349. doi: 10.3892/etm.2012.790
25. Yao R., Du Y.Y., Zhang Y.Z., et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis // *Genetics and Molecular Research*. 2015. Vol. 14, N 2. P. 5527–5534. doi: 10.4238/2015.May.25.4
26. Муженя Д.В. Патолофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК) // *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2012. № 1. С. 66–79.
27. Larsson S.C., Mason A.M., Bäck M., et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases // *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, N 35. P. 3304–3310. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa193
28. Бебякова Н.А., Левецкий С.Н., Первухина О.А., Шабалина И.А. Роль полиморфизма A1166C гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGT2R1) в формировании факторов сердечно-сосудистого риска у юношей и девушек Европейского Севера // *Журнал медико-биологических исследований*. 2019. Т. 7, № 4. С. 371–380. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371
29. Jazwicz P., Gac P., Chaszczewska-Markowska M., et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiotomography // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2018. Vol. 254. P. 10–15. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.001
30. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M., et al. 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 // *American Journal of Human Genetics*. 2007. Vol. 81, N 2. P. 405–413. doi: 10.1086/519979
31. Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., и др. Факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов липидного обмена и регуляции артериального давления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2015. Т. 30, № 3. С. 19–24. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-19-24
32. Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study // *European Journal of Medical Research*. 2015. Vol. 20, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s40001-015-0166-9
33. Pavlyushchik O.O., Afonin V.Y., Sarokina V.N., et al. Association of the ace I/D gene polymorphism with DNA damage in hypertensive men // *Tsitologiya i genetika*. 2016. Vol. 50, N. 5. P. 48–58.
34. Higuera-Fresnillo S., Cabanas-Sánchez V., García-Esquinas E., et al. Physical activity attenuates the impact of poor physical, mental, and social health on total and cardiovascular mortality in older adults: a population-based prospective cohort study // *Quality of Life Research*. 2018. Vol. 27, N 12. P. 3293–3302. doi: 10.1007/s11136-018-1974-5
35. Pearson A.C. The evolution of basal septal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy // *Echocardiography*. 2017. Vol. 34, N 7. P. 1062–1072. doi: 10.1111/echo.13588
36. Мартынович Т.В., Акимова Н.С., Федотов Э.А., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 3. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17392> Дата обращения: 27.04.2023.
37. Kim H.K., Lee H., Kwon J.T., Kim H.J. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure //

- Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2015. Vol. 16, N 4. P. 712–719. doi: 10.1177/1470320313516174
38. Zhao H., Zhao R., Hu S., Rong J. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis // *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40, N 7. P. BSR20201414. doi: 10.1042/BSR20201414
  39. Wang W.Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013. Vol. 10, N 1. P. 59–65. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010
  40. Cai G., Zhang B., Ma C., et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 Polymorphisms in Endothelial Lipase Gene with Risk of Coronary Artery Disease and Lipid Levels in a Chinese Population // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 9. P. e0162727. doi: 10.1371/journal.pone.0162727
  41. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Денисевич Т.Л., и др. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы // *Кардиология в Беларуси*. 2021. Т. 13, № 3. С. 354–368. doi: 10.34883/PI.2021.13.3.002
  42. Li Y.Y., Wang H., Wang H., Zhang Y.Y. Myocardial Infarction and AGT p.Thr174Met Polymorphism: A Meta-Analysis of 7657 Subjects // *Cardiovascular Therapeutics*. 2021. P. 6667934. doi: 10.1155/2021/6667934
  43. El-Garawani I.M., Shaheen E.M., El-Seedi H.R., et al. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians // *Genes (Basel)*. 2021. Vol. 12, N 3. P. 339. doi: 10.3390/genes12030339
  44. Akbarzadeh M., Riahi P., Kolifarhood G., et al. The AGT epistasis pattern proposed a novel role for ZBED9 in regulating blood pressure: Tehran Cardiometabolic genetic study (TCGS) // *Gene*. 2022. Vol. 831. P. 146560. doi: 10.1016/j.gene.2022.146560
  45. Dong M.Z., Lin Z.H., Liu S.S., et al. AGT rs5051 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese population // *Zhonghua ganzangbing zazhi*. 2021. Vol. 29, N 11. P. 1095–1100. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210106-00008
  46. Jia E.Z., Xu Z.X., Guo C.Y., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012. Vol. 29, N 3–4. P. 443–452. doi: 10.1159/000338498
  47. Bahramali E., Firouzabadi N., Jonaidi-Jafari N., Shafiei M. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms: lack of association with CRP levels in patients with coronary artery disease // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 559–565. doi: 10.1177/1470320312474051
  48. Краснова О.А., Ситникова М.Ю. Полиморфные варианты по генам ACE, AGT и ADRB2 и их комбинации у мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии: особенности распределения и влияние на прогноз // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. 2013. № 4. С. 70–76.
  49. Глотов А.С., Глотов О.С., Москаленко М.В., и др. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в популяции Северо-Западного региона России, у атлетов и у должностных // *Экологическая генетика*. 2004. Т. 2, № 4. С. 40–43. doi: <https://doi.org/10.17816/ecogen2440-43>
  50. Gong H., Mu L., Zhang T., et al. Association of polymorphisms of *CYP11B2* gene -344C/T and *ACE* gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension // *Journal of Genetics*. 2019. Vol. 98. P. 1. doi: 10.1007/s12041-018-1053-2
  51. Pinheiro D.S., Santos R.S., Jardim P.C.B.V., et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, N 8. P. e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
  52. Heidari M.M., Hadadzadeh M., Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients // *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2019. Vol. 11, N 1. P. 118–123.
  53. Волкова С.Ю., Томашевич К.А., Солобоева М.Ю., Пантеева Е.В. Анализ фармагенетических аспектов генетических полиморфизмов РААС у больных хронической сердечной недостаточностью // *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2017. № 3. С. 100–101.
  54. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. Vol. 361, N 1–2. P. 297–304. doi: 10.1007/s11010-011-1115-8
  55. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В., и др. Роль A1166C полиморфизма гена AGTR1 в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011. Т. 3, № 79, Ч. 2. С. 21–23.
  56. Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутрисердечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 5–10. doi: 10.18087/cardio.2019.3.10233
  57. Sousa A.C., Reis R.P., Pereira A., et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population // *Acta Medica Portuguesa*. 2018. Vol. 31, N 10. P. 542–550. doi: 10.20344/amp.9184
  58. Qian X., Guo D., Zhou H., et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018. Vol. 22, N 2. P. 90–97. doi: 10.1089/gtmb.2017.0141
  59. Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В., и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // *Артериальная гипертензия*. 2005. Т. 11, № 4. С. 235–238. doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-4-235-238
  60. Мулерова Т.А., Понасенко А.В., Цепочкина А.В., Огарков М.Ю. Полиморфизм A1166C гена рецептора 1 типа к ангиотензину (AGTR1) среди коренных и некоренных жителей горной Шории // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 3. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26436> Дата обращения: 27.04.2023.

61. Zhu M., Yang M., Lin J., et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2017. Vol. 18, N 1. P. 1470320316688774. doi: 10.1177/1470320316688774
62. Kivipelto M., Helkala E.L., Laakso M.P., et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study // *BMJ*. 2001. Vol. 322, N 7300. P. 1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447
63. Шляхто Е.В., Зуева И.Б. Влияние терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II на развитие когнитивных расстройств у больных артериальной гипертензией: результаты исследования OSCAR // *Артериальная гипертензия*. 2010. Т. 16, № 2. С. 219–222. doi: 10.18705/1607-419X-2010--2-
64. Jackson L., Eldahshan W., Fagan S.C., Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, N 3. P. 876. doi: 10.3390/ijms19030876
65. Elias M.F., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study // *American Journal of Epidemiology*. 1993. Vol. 138, N. 6. P. 353–364. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868
66. Goldstein F.C., Hajjar I.M., Dunn C.B., et al. The relationship between cognitive functioning and the JNC-8 guidelines for hypertension in older adults // *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017. Vol. 72, N. 1. P. 121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181
67. Gottesman R.F., Schneider A.L., Albert M., et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study // *JAMA Neurology*. 2014. Vol. 71, N. 10. P. 1218–1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646
68. Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Комплексная терапия когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях // *Нервные болезни*. 2022. № 1. С. 22–30. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12408
69. Liu M.-E., Tsai S.-J., Lu T., et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia // *NeuroMolecular Medicine*. 2011. Vol. 13, N 3. P. 212–216. doi: 10.1007/s12017-011-8153-y
70. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н., и др. Роль аллельных вариантов генов ангиотензинпревращающего фермента ACE и серотонинового транспортера SLC6A4 в развитии когнитивного дефицита у лиц с метаболическим синдромом // *Артериальная гипертензия*. 2012. Т. 18, № 6. С. 531–539. doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-6-531-539
71. Zhang Z., Deng L., Bai F., et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment // *Behavioural Brain Research*. 2011. Vol. 218, N 1. P. 114–120. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032
72. Bai F., Zhang Z., Watson D.R., et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment // *Biological Psychiatry*. 2009. Vol. 65, N 11. P. 951–958. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.017
73. Amouyel P., Richard F., Cotel D., et al. The deletion allele of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment // *Neuroscience Letters*. 1996. Vol. 217, N 2–3. P. 203–205.
74. Schuch J.B., Constantín P.C., da Silva V.K., et al. ACE polymorphism and use of ACE inhibitors: effects on memory performance // *Age*. 2014. Vol. 36, N 3. P. 9646. doi: 10.1007/s11357-014-9646-z
75. Lehmann D.J., Cortina-Borja M., Warden D.R., et al. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease // *American Journal of Epidemiology*. 2005. Vol. 162, N 4. P. 305–317. doi: 10.1093/aje/kwi202
76. Chou P.-S., Wu M.-N., Chou M.-C., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the longitudinal progression of Alzheimer's disease // *Geriatrics & Gerontology International*. 2017. Vol. 17, N 10. P. 1544–1550. doi: 10.1111/ggi.12929
77. Bour A.M., Rasquin S.M., Baars L., et al. The effect of the APOE-epsilon4 allele and ACE-I/D polymorphism on cognition during a two-year follow-up in first-ever stroke patients // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010. Vol. 29, N 6. P. 534–542. doi: 10.1159/000314678
78. Zannas A.S., McQuoid D.R., Payne M.E., et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age // *American Journal of Psychiatry*. 2014. Vol. 171, N 11. P. 1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543
79. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., et al. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults // *Age*. 2014. Vol. 36, N 4. P. 9664. doi: 10.1007/s11357-014-9664-x
80. Saab Y.B., Gard P.R., Yeoman M.S., et al. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007. Vol. 31, N 5. P. 1113–1118. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002
81. Taylor W.D., Benjamin S., McQuoid D.R., et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology // *Psychiatry Research*. 2012. Vol. 202, N 2. P. 104–109. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007
82. Herrmann L.L., Le Masurier M., Ebmeier K.P. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2008. Vol. 79, N 6. P. 619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651
83. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., et al. Neuromarkers of the common angiotensinogen polymorphism in healthy older adults: A comprehensive assessment of white matter integrity and cognition // *Behavioural Brain Research*. 2016. Vol. 296. P. 85–93. doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.028
84. Labandeira-Garcia J.L., Rodríguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. Vol. 9. P. 129. doi: 10.3389/fnagi.2017.00129
85. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // *Journal of Clinical Investigation*. 1990. Vol. 86, N 4, 1343–1346. doi: 10.1172/JCI114844

86. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders // *Journal of Current Ophthalmology*. 2016. Vol. 29, N 1. P. 7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
87. White A.J., Cheruvu S.C., Sarris M., et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015. Vol. 16, N 1. P. 59–66. doi: 10.1177/1470320314549791
88. Qiao Y.-C., Wang M., Pan Y.-H., et al. The relationship between ACE/AGT gene polymorphisms and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 1470320317752955. doi: 10.1177/1470320317752955
89. Bhatwadekar A.D., Shughoury A., Belamkar A., Ciulla T.A. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World // *Genes*. 2021. Vol. 12, N 8. P. 1200. doi: 10.3390/genes12081200
90. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F., et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension // *Kidney International*. 2000. Vol. 57, N 2. P. 561–569. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00876.x
91. Luo S., Shi C., Wang F., Wu Z. Association between the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Genetic Polymorphism and Diabetic Retinopathy—A Meta-Analysis Comprising 10,168 Subjects // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016. Vol. 13, N 11. P. 1142. doi: 10.3390/ijerph13111142
92. Hashizume K., Mashima Y., Fumayama T., et al. Glaucoma Gene Research Group. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005. Vol. 46, N 6. P. 1993–2001. doi: 10.1167/iovs.04-1100
93. Schäfer E., Weger M., Birgül T., et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and retinal artery occlusion // *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006. Vol. 84, N 3. P. 305–308. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00656.x
94. Kutluturk I., Karagöz A., Bezgin T., et al. Relationship between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and retinal vein occlusion // *Thrombosis Journal*. 2014. Vol. 12. P. 17. doi: 10.1186/1477-9560-12-17
95. Imauchi Y., Jeunemaître X., Boussion M., et al. Relation Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Otosclerosis: A Genetic Association and In Vitro Study // *Otology & Neurotology*. 2008. Vol. 29, N 3. P. 295–301. doi: 10.1097/mao.0b013e318164d12c
96. Liktor B., Csomor P., Szász C.S., et al. No Evidence for the Expression of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Otosclerotic Stapes Footplates // *Otology & Neurotology*. 2013. Vol. 34, N 5. P. 808–815. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827d8a80
97. Chandra S., Narang R., Sreenivas V., et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 7. P. e101502. doi: 10.1371/journal.pone.0101502
98. Agachan B., Isbir T., Yilmaz H., Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients // *Experimental & Molecular Medicine*. 2003. Vol. 35, N 6. P. 545–549. doi: 10.1038/emm.2003.71
99. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A., et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population // *Medical Science Monitor*. 2001. Vol. 7, N 6. P. 1236–1241.
100. Liu Y., Shan G.-L., Cui C.-Y., et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations // *Zhonghua yixue yichuanxue zazhi*. 2003. Vol. 20, N 3. P. 220–224.
101. Wu C.-K., Tsai C.-T., Chang Y.-C., et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure // *Journal of Hypertension*. 2009. Vol. 27, N 3. P. 502–507. doi: 10.1097/hjh.0b013e32831fda3a
102. Zakrzewski-Jakubiak M., de Denu S., Dubé M.P., et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure // *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. Vol. 65, N 5. P. 742–751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x
103. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Горбат Т.В., и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. 2016. Т. 22, № 3. С. 253–262. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262
104. Dzielńska Z., Matek L.A., Roszczyńko M., et al. Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease – a preliminary report // *Kardiologia Polska*. 2011. Vol. 69, N 7. P. 688–695.

## REFERENCES

1. Glotov OS, Baranov VS. Genetic polymorphisms and aging. *Uspekhi gerontologii*. 2007;20(2):35–55 (In Russ).
2. Akopyan AA, Strazhesko ID, Tkacheva ON, et al. Review of polymorphisms, associated with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(4):333–338. doi: 10.37586/2686-8636-4-2020-333-338
3. Vasan RS, Demissie S, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(9):1138–1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.731794
4. Wei Y, Whaley-Connell AT, Habibi J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates vascular apoptosis and injury via rescuing protein kinase B activation. *Hypertension*. 2009; 53(2):158–165. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121954
5. Min LJ, Mogi M, Iwai M, Horiuchi M. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence. *Ageing Research Reviews*. 2009;8(2):113–121. doi: 10.1016/j.arr.2008.12.002
6. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circulation Research*. 2015;116(6):1022–1033. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
7. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood*



- Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2018;25(2):137–145. doi: 10.1007/s40292-018-0252-5
8. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019;41(7):662–669. doi: 10.1080/10641963.2018.1529782
  9. Pavlova OS, Korobko IY, Liventseva MM, et al. Pathogenesis of cell aging: gene polymorphism and activity of renin-angiotensin-aldosterone system. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski (Emergency cardiology and cardiovascular risks)*. 2020;4(1):898–903 (In Russ).
  10. Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging and Disease*. 2018; 9(1):77–89. doi: 10.14336/AD.2017.0310
  11. Abbas M, Jesel L, Auger C, et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 Receptor/NADPH Oxidase-Mediated Activation of MAPKs and PI3-Kinase Pathways. *Circulation*. 2017;135(3):280–296. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513
  12. Pykhtina VS, Strazhesko ID, Agaltsov MV, Tkacheva ON. Renin-angiotensin-aldosterone system and replicative cellular aging: their interaction during vascular aging. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):312–316.
  13. van Kats JP, Danser AH, van Meegen JR, et al. Angiotensin production by the heart: a quantitative study in pigs with the use of radiolabeled angiotensin infusions. *Circulation*. 1998;98(1):73–81. doi: 10.1161/01.cir.98.1.73
  14. Kobori H, Prieto-Carrasquero MC, Ozawa Y, Navar LG. AT1 receptor mediated augmentation of intrarenal angiotensinogen in angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension*. 2004;43(5):1126–1132. doi: 10.1161/01.HYP.0000122875.91100.28
  15. Mouluk S, Speth RC, Turner BB, Rowe BP. Angiotensin II receptor subtype distribution in the rabbit brain. *Experimental Brain Research*. 2002;142(2):275–283. doi: 10.1007/s00221-001-0940-5
  16. Ryabina MV, Ohotsimskaya TD. Modern view on the role of renin-angiotensin system in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2012;13(2):52–59.
  17. Shestakova MV. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus*. 2010;13(3):14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481
  18. Deinikova TI, Yakunina EN, Kalashnikova EG, Oleinikova IA. Nekotorye aspekty sovremennoj koncepcii zdorovogo stareniya. *Mnogoprofil'nyj stacionar*. 2019;6(1):17–22. (In Russ).
  19. Cheung KH, Osier MV, Kidd JR, et al. ALFRED: an allele frequency database for diverse populations and DNA polymorphisms. *Nucleic Acids Research*. 2000;28(1):361–363. doi: 10.1093/nar/28.1.361
  20. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. The analysis of the efficiency of hypotensive therapy in the group of young patients on the background of genetic polymorphism associated with arterial hypertension. *Health and Education*. 2018;20(2):46–49. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49
  21. Baranov VS, Glotov OS, Baranova EV. Genomics of aging and predictive medicine. *Uspekhi gerontologii*. 2010;23(3):329–338 (In Russ).
  22. Elkina AYU, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphic variants of angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin receptor type I gene as genetic predictors of arterial hypertension development. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S):4143. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4143
  23. Reshetnikov YA, Akulova LY, Batlutskaya IV. Molecular genetic mechanisms of the functioning of the cardiovascular system and role of the renin-angiotensin system in providing cardiovascular reactions in the body. *Belgorod State University scientific bulletin. Medicine, pharmacy*. 2013;(11):179–184.
  24. Park HK, Kim MC, Kim SM, Jo DJ. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;5(1):343–349. doi: 10.3892/etm.2012.790
  25. Yao R, Du YY, Zhang YZ, et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(2):5527–5534. doi: 10.4238/2015.May.25.4
  26. Muzhenya DV. Pathophysiological role and prognostic significance of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT) in diseases of the heart of the continuum (HC). *Bulletin of the Adyge State University. Series Natural-mathematical and technical sciences*. 2012;(1):66–79.
  27. Larsson SC, Mason AM, Bäck M, et al. Genetic predisposition to smoking in relation to 14 cardiovascular diseases. *European Heart Journal*. 2020;41(35):3304–3310. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa193
  28. Bebyakova NA, Levitsky SN, Pervukhina OA, Shabalin IA. The role of polymorphism A1166C of angiotensin II receptor type 1 gene (AGT2R1) in formation of cardiovascular risk factors in European North young men and women. *Journal of Medical and Biological Research*. 2019;7(4):371–380. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.371
  29. Jazwicz P, Gac P, Chaszczewska-Markowska M, et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiography. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2018;254:10–15. doi: 10.1016/j.resp.2018.04.001
  30. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, et al. 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. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81(2):405–413. doi: 10.1086/519979
  31. Inozemtseva AA, Kashtalap VV, Barbarash OL, et al. Cardiovascular risk factors, lipid metabolism and blood pressure regulation gene polymorphism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;30(3):19–24. doi: 10.29001/2073-8552-2015-30-3-19-24
  32. Cosenso-Martin LN, Vaz-de-Melo RO, Pereira LR, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *European Journal of Medical Research*. 2015;20(1):74. doi: 10.1186/s40001-015-0166-9



33. Pavlyushchik OO, Afonin VY, Sarokina VN, et al. Association of the ace I/D gene polymorphism with DNA damage in hypertensive men. *Cytology and Genetics*. 2016;50:304–311. doi: 10.3103/S0095452716050091
34. Higuera-Fresnillo S, Cabanas-Sánchez V, García-Esquinas E, et al. Physical activity attenuates the impact of poor physical, mental, and social health on total and cardiovascular mortality in older adults: a population-based prospective cohort study. *Quality of Life Research*. 2018;27(12):3293–3302. doi: 10.1007/s11136-018-1974-5
35. Pearson AC. The evolution of basal septal hypertrophy: From benign and age-related normal variant to potentially obstructive and symptomatic cardiomyopathy. *Echocardiography*. 2017;34(7):1062–1072. doi: 10.1111/echo.13588
36. Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism in patients with cardiovascular diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;3. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17392> (In Russ).
37. Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(4):712–719. doi: 10.1177/1470320313516174
38. Zhao H, Zhao R, Hu S, Rong J. Gene polymorphism associated with angiotensinogen (M235T), endothelial lipase (584C/T) and susceptibility to coronary artery disease: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2020;40(7):BSR20201414. doi: 10.1042/BSR20201414
39. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2013;10(1):59–65. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.010
40. Cai G, Zhang B, Ma C, et al. Associations of Rs3744841 and Rs3744843 Polymorphisms in Endothelial Lipase Gene with Risk of Coronary Artery Disease and Lipid Levels in a Chinese Population. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162727. doi: 10.1371/journal.pone.0162727
41. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Denisevich TL, et al. Prediction of risk of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension with regard to renin-angiotensin oldosterone system gene polymorphism. *Kardiologija v Belarusi*. 2021;13(3):354–368 (In Russ). doi: 10.34883/PI.2021.13.3.002
42. Li YY, Wang H, Wang H, Zhang YY. Myocardial Infarction and AGT p.Thr174Met Polymorphism: A Meta-Analysis of 7657 Subjects. *Cardiovascular Therapeutics*. 2021:6667934. doi: 10.1155/2021/6667934
43. El-Garawani IM, Shaheen EM, El-Seedi HR, et al. Angiotensinogen Gene Missense Polymorphisms (rs699 and rs4762): The Association of End-Stage Renal Failure Risk with Type 2 Diabetes and Hypertension in Egyptians. *Genes (Basel)*. 2021;12(3):339. doi: 10.3390/genes12030339
44. Akbarzadeh M, Riahi P, Kolifarhood G, et al. The AGT epistasis pattern proposed a novel role for ZBED9 in regulating blood pressure: Tehran Cardiometabolic genetic study (TCGS). *Gene*. 2022;831:146560. doi: 10.1016/j.gene.2022.146560
45. Dong MZ, Lin ZH, Liu SS, et al. AGT rs5051 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese population. *Zhonghua ganzangbing zazhi*. 2021;29(11):1095–1100. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210106-00008
46. Jia EZ, Xu ZX, Guo CY, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and coronary artery disease: detection of gene-gene and gene-environment interactions. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2012;29(3–4):443–452. doi: 10.1159/000338498
47. Bahramali E, Firouzabadi N, Jonaidi-Jafari N, Shafiei M. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms: lack of association with CRP levels in patients with coronary artery disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(4):559–565. doi: 10.1177/1470320312474051
48. Krasnova OA, Sitnikova MY. Polymorphic variants of ACE, AGT and ADRB2 genes and their combinations in men with systolic coronary artery disease: distribution features and influence on prognosis. *Bulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*. 2013;(4):70–76. (In Russ).
49. Glotov AS, Glotov OS, Moskalenko MV, et al. Analysis of genes polymorphisms of renin-angiotensin systems in population, athletes and elderly people. *Ecological genetics*. 2004;2(4):40–43. doi: 10.17816/ecogen2440-43
50. Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene -344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *Journal of Genetics*. 2019;98:1. doi: 10.1007/s12041-018-1053-2
51. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
52. Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2019;11(1):118–123.
53. Volkova SYu, Tomashevich KA, Soloboeva MYu, Panteeva EV. Analiz farmageneticheskikh aspektov geneticheskikh polimorfizmov RAAS u bol'nyh hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu. *Eurasian Heart Journal*. 2017;(3):100–101. (In Russ).
54. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012;361(1–2):297–304. doi: 10.1007/s11010-011-1115-8
55. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Belyaeva EV, et al. The role of A1166C polymorphism of AGTR1 gene in realization of arterial hypertension in children with glomerulonephritis. *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2011;3(79 Pt 2):21–23. (In Russ).
56. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1–2 Degrees. *Kardiologija*. 2019;59(3):5–10. (In Russ). doi: 10.18087/cardio.2019.3.10233
57. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population. *Acta Medica Portuguesa*. 2018;31(10):542–550. doi: 10.20344/amp.9184
58. Qian X, Guo D, Zhou H, et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension

in Chinese Han Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2018;22(2):90–97. doi: 10.1089/gtmb.2017.0141

59. Dorofeeva NP, Kastanayan AA, Shlyk SV, et al. Polymorphism of renin-angiotensin system genes in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease complicated by chronic heart failure. *Arterial'naya gipertenziya*. 2005;11(4):235–238 (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-4-235-238

60. Mulerova TA, Ponasenko AV, Tsepokina AV, Ogarkov MY. Polymorphism A1166C of angiotensinogen receptor type 1 gene (AGTR1) among indigenous and non-indigenous residents of Mountain Shoria. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;3. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26436>

61. Zhu M, Yang M, Lin J, et al. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2017;18(1):1470320316688774. doi: 10.1177/1470320316688774

62. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447–1451. doi: 10.1136/bmj.322.7300.1447

63. Shlyakhto YV, Zueva IB. Effect of therapy with angiotensin II receptor blockers on the development of cognitive disorders in patients with arterial hypertension: results of the OSCAR study. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010;16(2):219–222 (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2010--2-

64. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):876. doi: 10.3390/ijms19030876

65. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study. *American Journal of Epidemiology*. 1993;138(6):353–364. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868

66. Goldstein FC, Hajar IM, Dunn CB, et al. The relationship between cognitive functioning and the JNC-8 guidelines for hypertension in older adults. *The Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(1):121–126. doi: 10.1093/gerona/glw181

67. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurology*. 2014;71(10):1218–1227. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646

68. Pizova NV, Pizov NA, Pizov AV. Complex therapy of cognitive disorders in cerebrovascular diseases. *Nervnye bolezni*. 2022;1:22–30. (In Russ). doi: 10.24412/2226-0757-2022-12408

69. Liu ME, Tsai SJ, Lu T, et al. No association of angiotensin I converting enzyme I/D polymorphism with domain-specific cognitive function in aged men without dementia. *NeuroMolecular Medicine*. 2011;13(3):212–216. doi: 10.1007/s12017-011-8153-y

70. Zueva IB, Ulitina AS, Gorab DN, et al. The role of allelic variants of angiotensin-converting enzyme ACE and serotonin transporter SLC6A4 in cognitive deficit in persons with metabolic syndrome. *Arterial'naya gipertenziya*. 2012;18(6):531–539 (In Russ). doi: 10.18705/1607-419X-2012-18-6-531-539

71. Zhang Z, Deng L, Bai F, et al. ACE I/D polymorphism affects cognitive function and gray-matter volume in amnesic mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*. 2011;218(1):114–120. doi: 10.1016/j.bbr.2010.11.032

72. Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*. 2009;65(11):951–958. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.017

73. Amouyel P, Richard F, Cotel D, et al. The deletion allele of the angiotensin I converting enzyme gene as a genetic susceptibility factor for cognitive impairment. *Neuroscience Letters*. 1996;217(2–3):203–205.

74. Schuch JB, Constantin PC, da Silva VK, et al. ACE polymorphism and use of ACE inhibitors: effects on memory performance. *Age*. 2014;36(3):9646. doi: 10.1007/s11357-014-9646-z

75. Lehmann DJ, Cortina-Borja M, Warden DR, et al. Large meta-analysis establishes the ACE insertion-deletion polymorphism as a marker of Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology*. 2005;162(4):305–317. doi: 10.1093/aje/kwi202

76. Chou PS, Wu MN, Chou MC, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the longitudinal progression of Alzheimer's disease. *Geriatrics & Gerontology International*. 2017;17(10):1544–1550. doi: 10.1111/ggi.12929

77. Bour AM, Rasquin SM, Baars L, et al. The effect of the APOE-epsilon4 allele and ACE-I/D polymorphism on cognition during a two-year follow-up in first-ever stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2010;29(6):534–542. doi: 10.1159/000314678

78. Zannas AS, McQuoid DR, Payne ME, et al. Association of gene variants of the renin-angiotensin system with accelerated hippocampal volume loss and cognitive decline in old age. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(11):1214–1221. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111543

79. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD, et al. Impact of the AGTR1 A1166C polymorphism on subcortical hyperintensities and cognition in healthy older adults. *Age*. 2014;36(4):9664. doi: 10.1007/s11357-014-9664-x

80. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, et al. Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007;31(5):1113–1118. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.04.002

81. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Research*. 2012;202(2):104–109. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007

82. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2008;79(6):619–624. doi: 10.1136/jnnp.2007.124651

83. Salminen LE, Schofield PR, Pierce KD, et al. Neuromarkers of the common angiotensinogen polymorphism in healthy older adults: A comprehensive assessment of white matter integrity and cognition. *Behavioural Brain Research*. 2016;296:85–93. doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.028

84. Labandeira-Garcia JL, Rodríguez-Perez AI, Garrido-Gil P, et al. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:129. doi: 10.3389/fnagi.2017.00129

85. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(4):1343–1346. doi: 10.1172/JCI114844
86. Choudhary R, Kapoor MS, Singh A, Bodakhe SH. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *Journal of Current Ophthalmology*. 2016;29(1):7–16. doi: 10.1016/j.joco.2016.09.009
87. White AJ, Cheruvu SC, Sarris M, et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015;16(1):59–66. doi: 10.1177/1470320314549791
88. Qiao YC, Wang M, Pan YH, et al. The relationship between ACE/AGT gene polymorphisms and the risk of diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2018;19(1):1470320317752955. doi: 10.1177/1470320317752955
89. Bhatwadekar AD, Shughoury A, Belamkar A, Ciulla TA. Genetics of Diabetic Retinopathy, a Leading Cause of Irreversible Blindness in the Industrialized World. *Genes*. 2021;12(8):1200. doi: 10.3390/genes12081200
90. Pontremoli R, Ravera M, Viazzi F, et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney International*. 2000;57(2):561–569. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00876.x
91. Luo S, Shi C, Wang F, Wu Z. Association between the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Genetic Polymorphism and Diabetic Retinopathy—A Meta-Analysis Comprising 10,168 Subjects. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(11):1142. doi: 10.3390/ijerph13111142
92. Hashizume K, Mashima Y, Fumayama T, et al. Glaucoma Gene Research Group. Genetic polymorphisms in the angiotensin II receptor gene and their association with open-angle glaucoma in a Japanese population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(6):1993–2001. doi: 10.1167/iovs.04-1100
93. Schäfer E, Weger M, Birgül T, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and retinal artery occlusion. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2006;84(3):305–308. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00656.x
94. Kutluturk I, Karagöz A, Bezgin T, et al. Relationship between angiotensin I-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and retinal vein occlusion. *Thrombosis Journal*. 2014;12:17. doi: 10.1186/1477-9560-12-17
95. Imauchi Y, Jeunemaître X, Bousson M, et al. Relation Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Otosclerosis: A Genetic Association and In Vitro Study. *Otology & Neurotology*. 2008;29(3):295–301. doi: 10.1097/mao.0b013e318164d12c
96. Liktor B, Csomor P, Szász CS, et al. No Evidence for the Expression of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Otosclerotic Stapes Footplates. *Otology & Neurotology*. 2013;34(5):808–815. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827d8a80
97. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PLoS One*. 2014;9(7):e101502. doi: 10.1371/journal.pone.0101502
98. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H, Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Experimental & Molecular Medicine*. 2003;35(6):545–549. doi: 10.1038/emmm.2003.71
99. Dzida G, Sobstyl J, Puzniak A, et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population. *Medical Science Monitor*. 2001;7(6):1236–1241.
100. Liu Y, Shan GL, Cui CY, et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations. *Zhonghua yixue yichuanxue zazhi*. 2003;20(3):220–224.
101. Wu CK, Tsai CT, Chang YC, et al. Genetic polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and diastolic heart failure. *Journal of Hypertension*. 2009;27(3):502–507. doi: 10.1097/hjh.0b013e32831fda3a
102. Zakrzewski-Jakubiak M, de Denus S, Dubé MP, et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;65(5):742–751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x
103. Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbat TV, et al. Polygenic associations of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(3):253–262 (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262
104. Dzielińska Z, Matek LA, Roszczyńko M, Szperl M, Demkow M, Kądziała J, Prejbisz A, Zieliński A.T, Januszewicz A, Rużyłto W. Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease — a preliminary report. *Kardiologia Polska*. 2011;69(7):688–695.

## ОБ АВТОРАХ

\* **Левицкий Сергей Николаевич**, канд. биол. наук, доцент;  
адрес: Российская Федерация, 163000, Архангельск,  
пр-т Троицкий, д. 51;  
ORCID: 0000-0003-2588-620X;  
eLibrary SPIN: 9846-7867;  
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

**Бебякова Наталья Александровна**, д-р биол. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-9346-1898;  
eLibrary SPIN: 6326-5523;  
e-mail: nbebyakova@mail.ru

**Шабалина Ирина Алексеевна**, канд. биол. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-9425-3882;  
eLibrary SPIN: 8015-5230;  
e-mail: ira\_sha@mail.ru

**Командресова Татьяна Михайловна**, канд. биол. наук, доцент;  
ORCID: 0000-0001-5317-7617;  
eLibrary SPIN: 6792-8673;  
e-mail: tatmyh005@mail.ru

**Кудрявцев Александр Валерьевич**, PhD;  
ORCID: 0000-0001-8902-8947;  
eLibrary SPIN: 9296-2930;  
e-mail: ispha09@gmail.com

## AUTHORS' INFO

**Sergey N. Levitsky**, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;  
address: 51 Troickij avenue, 163000 Arkhangelsk,  
Russian Federation;  
ORCID: 0000-0003-2588-620X;  
eLibrary SPIN: 9846-7867;  
e-mail: sergeylevitski@yandex.ru

**Natalia A. Bebyakova**, Dr. Sci. (Biol.), professor;  
ORCID: 0000-0002-9346-1898;  
eLibrary SPIN: 6326-5523;  
e-mail: nbebyakova@mail.ru

**Irina A. Shabalina**, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;  
ORCID: 0000-0001-9425-3882;  
eLibrary SPIN: 8015-5230;  
e-mail: ira\_sha@mail.ru

**Tatyana M. Komandresova**, Cand. Sci. (Biol.), associate professor;  
ORCID: 0000-0001-5317-7617;  
eLibrary SPIN: 6792-8673;  
e-mail: tatmyh005@mail.ru

**Alexander V. Kudryavtsev**, PhD;  
ORCID: 0000-0001-8902-8947;  
eLibrary SPIN: 9296-2930;  
e-mail: ispha09@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author: