

# Comparison of AGTR1 rs5186 (A1166C) Polymorphism between Coronary Artery Disease Patients and Normal Subjects: a Case Control Study

Mohammad Mehdi Heidari<sup>1</sup>, Shirin Ghasemi<sup>2</sup>, Faeghe Haji hosseini<sup>2</sup>, Mehdi Hadadzadeh<sup>3</sup>

**Background and Aim:** Coronary artery disease (CAD) is a multifactorial inherited disorder in which the arteries that blood to the heart muscle become hardened and narrowed. We aimed at investigating the role of rs5186 (*A1166C*) polymorphism the angiotensin II type 1 receptor (*AGTR1*) gene as risk factors in some Iranian CAD patients.

**Materials and Methods:** In this case-control study 137 samples were selected from 141 CAD Iranian patients, who had had CABG surgery. Besides, 137 healthy controls matched for age, sex, and ethnicity were taken. After extracting DNA of the blood samples, A1166C *AGTR1* gene polymorphism was studied using tetra-primer ARMS-PCR method. The results of a single tube T-ARMS-PCR were validated using DNA sequencing method. For genetic analysis dominant, co-dominant, and recessive models of multiple logistic regression were applied using SPSS software (V: 22).

**Results:** It was found that 67.4% of the cases belonged to AA genotype, genotypes amounted 26.9% to AC, and 5.7% to CC. A significant association of *AGTR1* polymorphisms with CAD was found.

**Conclusion:** Polymorphism A1166C *AGTR1* gene can have an effective role in increasing the risk of coronary artery disease; thus, it can be used in clinical studies.

**Key Words:** CAD, Gene polymorphism, rs5186, *AGRT1*, T-ARMS-PCR.

*Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2017; 24 (1): 10-18.*

*Received: August 9, 2016*

Accepted: May 31, 2017

<sup>1</sup> Corresponding Author; Department of Biology, Faculty of Science, Yazd University, Yazd, Iran.  
Email: Heidarimm@yazd.ac.ir Tel: +983531233381 Fax: +9835138210644

<sup>2</sup> Department of Biology, Faculty of Science, Yazd University, Yazd, Iran.

<sup>3</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Afshar Hospital, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

## مقایسه پلیمورفیسم (AGTR1 rs5186 ژن A1166C) بیماران ایرانی مبتلا به عروق کرونری با افراد سالم: یک مطالعه مورد - شاهدی

محمدمهدی حیدری<sup>۱</sup>, شیرین قاسمی<sup>۲</sup>, فائزه حاجی‌حسینی<sup>۲</sup>, مهدی حدادزاده<sup>۳</sup>

### چکیده

زمینه و هدف: بیماری عروق کرونری (CAD)، بیماری چندعاملی وراثتی است و شربانه‌هایی که تامین کننده خون به قلب هستند سخت و بایک می‌شوند. هدف از این مطالعه، بررسی پلیمورفیسم (AGTR1 rs5186 ژن A1166C) به عنوان عامل خطر در بیماران ایرانی مبتلا به عروق کرونری بود.

روش تحقیق: در این مطالعه مورد - شاهدی، 141 بیمار مبتلا به آتروسکلروز عروق کرونری که در بیمارستان افسار یزد تحت عمل جراحی CABG قرار گرفته بودند و 137 فرد سالم به عنوان گروه شاهد، بررسی شدند. پس از استخراج DNA از نمونه‌های خونی، پلیمورفیسم (AGTR1 rs5186 ژن A1166C) به روش Tetra-primer ARMS-PCR مورد بررسی قرار گرفت. برای آنالیز داده‌های ژنتیکی (مدل‌های co-dominant, dominant, recessive) از آنالیز رگرسیون لجستک چندگانه (multiple logistic regression) توسط نرم‌افزار آماری SPSS (ویرایش 22) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ۶۷/۴٪ افراد دارای پلیمورفیسم AA، ۹/۲۶٪ دارای پلیمورفیسم AC و ۵/۷٪ دارای پلیمورفیسم CC بودند. نتایج نشان داد که پلیمورفیسم AGTR1 A1166C ژن از نظر آماری دارای تفاوت معنی‌دار در دو گروه بود.

نتیجه‌گیری: پلیمورفیسم AGTR1 ژن A1166C احتمالاً نقش مؤثری در افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری دارد و می‌تواند در مطالعات بالینی به کار رود.

. واژه‌های کلیدی: بیماری عروق کرونری، پلیمورفیسم ژنی، rs5186، AGTR1، T-ARMS-PCR

. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی یزد. ۱۳۹۶: ۲۴(۱): ۱۰-۱۸.

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۱۰

دریافت: ۱۳۹۵/۰۵/۱۹

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول؛ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران.

تلفن: ۰۳۵-۳۱۲۳۳۳۸۱ نامبر: ۰۳۵-۳۸۲۱۰۶۴۴ پست الکترونیکی: Heidarimm@yazd.ac.ir

<sup>۲</sup> گروه زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد، یزد، ایران.

<sup>۳</sup> بخش جراحی قلب، بیمارستان افسار، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران.

## مقدمه

سلولی با هم مرتبط می‌شوند. ناحیه C-Terminal غنی از سرین، ترئونین و تیروزین می‌باشد و سه جایگاه فسفویلاسیون پروتئین کیناز C (PKC) در این ناحیه قرار دارد (12, 13). ژن AGTR1 در موقعیت 3q23-25 واقع شده است و حدود 45 kb طول دارد. بر اساس توالی Refseq سایت NCBI شامل 4 اگزون و 3 اینترنون است (14).

یکی از پلی‌مورفیسم‌های ژن AGTR1، تبدیل A به C در نوکلئوتید 1166 (rs5186, A1166C, rs5186) واقع در ناحیه 3'-UTR این ژن می‌باشد که فاکتور پیشنهادی برای آترواسکلروز قلبی است (15). مطالعات نشان می‌دهد که ژنتیک CC به آنژیوتانسین II پاسخ بیشتری می‌دهد و با خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی مانند: هیپرتروفی بطن چپ، آنفارکتوس میوکارد و آنوریسم آورت شکمی همراه است (16-19). از این رو هدف از این مطالعه، بررسی پلی‌مورفیسم (rs5186, A1166C) ژن AGTR1 به روش tetra-primer ARMS-PCR بود.

## روش تحقیق

در این مطالعه موردی - شاهدی، تعداد 141 بیمار مبتلا به آترواسکلروز در محدوده سنی 45 تا 65 سال که از سال 1392 تا 1394 به بیمارستان افشار یزد ارجاع شده و تحت عمل جراحی CABG<sup>4</sup> قرار گرفته بودند، به عنوان گروه مورد، انتخاب و بررسی شدند؛ همچنین 137 فرد سالم به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. حجم نمونه با استفاده از فرمول  $N = z^2 p(1-p)/d^2$  بدست آمد.

پس از انجام آنژیوگرافی و بر اساس رؤیت فیلم آن توسط متخصصین قلب و عروق، بیماران دارای گرفتگی بیش از 50% در حداقل یکی از عروق کرونری، به عنوان گروه مورد انتخاب شدند (جدول 1). افراد گروه کنترل همگی تحت آزمایش‌های لازم و معاینات کامل قرار گرفتند و پس از تأیید سالم‌بودن آنها، نمونه‌های خون این افراد مورد استفاده قرار

آترواسکلروز یا بیماری عروق کرونری (CAD)<sup>1</sup>، یک بیماری شایع در جوامع امروزی می‌باشد که از نظر آماری بیشترین تعداد افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی و مرگ ناشی از آن را در قرن بیست و یک به خود اختصاص می‌دهد. به عبارتی این بیماری شکل غیر معمول از التهاب مزمن در دیواره سرخرگ‌هاست که ممکن است موجب سکته و یا بیماری‌های فرعی سرخرگی شود (1, 2). بروز آترواسکلروز به نوع زندگی فردی نیز بستگی دارد و عواملی چون: فشار خون، دیس‌لیپیدما، دیابت و همچنین عدم فعالیت فیزیکی، از عوامل تشیدکننده آن به حساب می‌آید. عملکرد نادرست متابولیسم لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و همچنین آسیب به دیواره اندوتیلیال از فاکتورهای بروز آترواسکلروز می‌باشند (3). آترواسکلروز یک بیماری چندعاملی است که در بروز آن، میانکنش بین فنتیپ و محیط وجود دارد که البته عامل ژنتیک نقش مهمتری را در این میان ایفا می‌کند (4).

بسیاری از مطالعات، ارتباطی قوی بین فاکتورهای ژنتیکی و بیماری CAD ارائه داده‌اند (6-8). یکی از این فاکتورهای ژنتیکی، پلی‌مورفیسم‌های ژنی در سیستم رنین - آنژیوتانسین آلدوسترон است که شامل: آنزیم‌های مبدل آنژیوتانسین (ACE)، رسپتور نوع 1 آنژیوتانسین II (AGT)، آنژیوتانسینوژن (AGT) و آلدوسترون سنتاز<sup>2</sup> (CYP11B2) می‌باشد (9, 10). تاکنون مطالعات زیادی، تأثیرات فیزیولوژیکی رسپتور نوع 1 آنژیوتانسین II را که به طور گسترده در اکثر اندام‌ها شامل: کبد، غده فوق کلیه، مغز، ریه، کلیه، قلب و عروق دیده شده را اثبات کرده‌اند (11, 12).

یک گیرنده وابسته به G پروتئین است که از 359 آسید‌امینه تشکیل شده است. وزن تقریبی آن 40KD است و شامل هفت دُمین<sup>3</sup> عرض غشایی می‌باشد. هفت دمین عرض غشایی، از طریق سه لوپ خارج سلولی و سه لوپ داخل

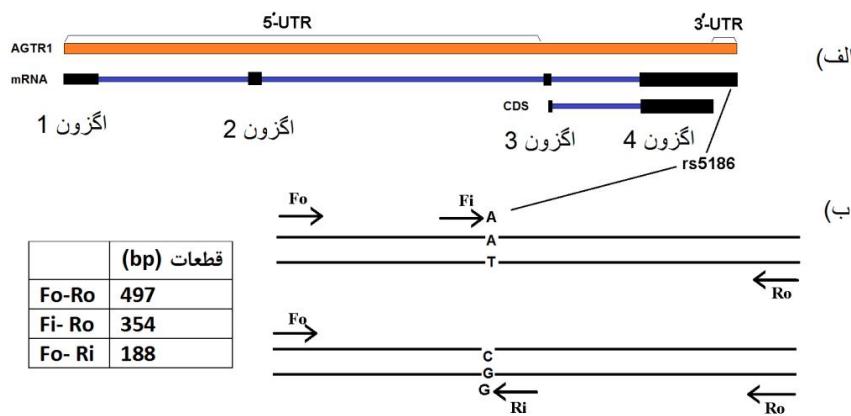
<sup>1</sup> Coronary Artery Disease (CAD)

<sup>2</sup> Aldosterone synthase

<sup>3</sup> Domain

<sup>4</sup> Coronary artery bypass grafting

پرایمر که در این مطالعه استفاده شد، توسط وبسایت: Primer1: <http://primer1.soton.ac.uk/primer1.html> برای پلی‌مورفیسم A1166C ژن *AGTR1* طراحی گردید و با استفاده از برنامه BLAST در سایت <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast> از نظر همولوژی با ژنوم، مورد بررسی قرار گرفت. برای افزایش اختصاصیت پرایمرهای داخلی، سوئمین نوکلئوتید از انتهای ۳' دارای جفت اشتباہ بود (جدول 2).



شکل ۱- (الف) نقشه ژن *AGTR1* انسانی و جایگاه پلی‌مورفیسم rs5186 و (ب) قطعات حاصل از واکنش T-ARMS-PCR

جدول ۱- مشخصات بالینی بیماران و افراد شاهد مورد مطالعه

p-value	گروه شاهد (137 نفر)	گروه بیمار (141 نفر)	متغیر
63/0	90 (%66)	100(%71)	جنس مذکور
51/0	51/4±6/2	52/3±7/3	متوسط سن (سال)
54/0	31 (%23)	34 (%24)	استعمال سیگار
001/0	181/6±46/8	207/3±52/3	* کلسترول تام ( mg/dl)
215/0	112/7±44	124/9±44/3	( mg/dl) LDL-C
410/0	48/7±12/3	47/8±8/3	( mg/dl) HDL-C
019/0	149/4±92/9	201/8±105/7	* ( mg/dl) TGs
002/0	24/9±2/7	26/7±2/3	شاخص توده بدن (کیلوگرم/امتورمربع)
023/0	116/5±0/6	153/8±0/8	* (mmHg) فشار خون سیستولی
016/0	79/7±0/2	96/2±0/5	* (mmHg) فشار خون دیاستولی

جدول 2- توالی و موقعیت پرایمرهای طراحی شده برای واکنش T-ARMS-PCR

ژن (شناسه پلی‌مورفیسم)	توالی پرایمر	اندازه محصولات PCR
AGTR1 (SNP ID: rs5186)	Fo: 5'- TGAGCACCGCTTCCTACCGC-3' Ro: 5'- CCTTTGGAAACTGGACAGAAC-3' Fi: 5'-AGCACTTCACTACCAAATGAACA-3' Ri: 5'-TTCAATTCTGAAAAGTAGCTGAG-3'	باند کنترل (479 bp) (354 bp) A (188 bp) C

استخراج DNA از 200 میکرولیتر خون با روش استاندارد رسوب نمکی انجام شد و برای اطلاع از مقدار کمی ژنوم استخراج شده، از روش اسپکتروفوتومتری با نور ماوراء بنفش استفاده شد (20). واکنش PCR در حجم نهایی 25 میکرولیتر شامل 50 نانوگرم الگو، 5 پیکومول از هر یک از پرایمرهای خارجی (Fo و Ro)، 10 پیکومول از پرایمرهای داخلی (Fi و Ri) و محلول X1، با کمک دستگاه PCR Master Mix (شرکت یکتا تجهیز آزمایشگاهی، تهران، ایران) انجام گرفت. برنامه زمانی و دمایی واکنش Touchdown به این صورت انجام گرفت: دناتوراسیون اولیه در دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 2 دقیقه و به دنبال آن 10 سیکل دمایی مشکل از دمای دناتوراسیون 95 درجه سانتی گراد به مدت 20 ثانیه، دمای اتصال از درجه حرارت 70 تا 61 درجه سانتی گراد (به صورت کاهشی 1 درجه سانتی گراد به افزای هر سیکل) و مرحله گسترش به مدت یک دقیقه در درجه حرارت 72 درجه سانتی گراد. سپس 25 سیکل انتهایی هر چرخه شامل سه مرحله حرارتی: مرحله واسرشتی اولیه (در دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 30 ثانیه)، مرحله اتصال آغازگر به الگو (در دمای 60 درجه سانتی گراد به مدت 1 دقیقه) و مرحله گسترش (در دمای 72 درجه سانتی گراد به مدت 1 دقیقه) بود. در نهایت برای اطمینان از تکثیر قطعات مورد نظر و تعیین ژنوتیپ هر نمونه، محصولات PCR روی ژل آگاروز 2/5 درصد الکتروفورز شدند (شکل 2). در نهایت برای تأیید نتایج، تعدادی از نمونه ها برای تعیین توالی به شرکت ماکروژن (کره) ارسال گردید.

در این مطالعه 141 بیمار با گرفتگی 50% عروق کرونری و میانگین سنی  $3+7/52$  و 137 فرد سالم با میانگین سنی  $2+6/51$  مورد بررسی قرار گرفتند (جدول 1). فراوانی آلی پلیمورفیسم AGTR1 در بیماران CAD<sup>+</sup> و کنترل برای آل A به ترتیب: 90/9 و 80/9% و برای آل C (موتانت) به ترتیب: 9/1 و 19/1% مشاهده شد. نتایج این مطالعه اختلاف معنی داری بین گروه مورد و شاهد برای آل C نشان داد ( $P=0/001$ ، OR=2/39، 95% CI=1/41-3/97).

در مدل وراثت Dominant، فراوانی بالاتری از نظر آماری برای ژنوتیپ های AC و CC در گروه مورد در مقابل گروه شاهد (به ترتیب 32/6% در مقابل 17/5% در  $P=0/004$ ) در مقایسه با گروه های دارای ژنوتیپ AA با نسبت شانس 2/28 (95% CI=1/29-4/00) مشاهده شد (جدول 3).

مدل وراثتی Recessive نیز فراوانی بالاتری را از نظر آماری برای ژنوتیپ های AA و AC در گروه مورد در مقابل گروه شاهد (به ترتیب 94/3% در مقابل 99/3% در  $P=0/049$ ) در مقایسه با گروه های دارای ژنوتیپ CC با نسبت شانس 8/18 (95% CI= 1/01-66/31) نشان داد (جدول 3).

**یافته ها**

استخراج DNA از 200 میکرولیتر خون با روش استاندارد رسوب نمکی انجام شد و برای اطلاع از مقدار کمی ژنوم استخراج شده، از روش اسپکتروفوتومتری با نور ماوراء بنفش استفاده شد (20). واکنش PCR در حجم نهایی 25 میکرولیتر شامل 50 نانوگرم الگو، 5 پیکومول از هر یک از پرایمرهای خارجی (Fo و Ro)، 10 پیکومول از پرایمرهای داخلی (Fi و Ri) و محلول X1، با کمک دستگاه PCR Master Mix (شرکت یکتا تجهیز آزمایشگاهی، تهران، ایران) انجام گرفت. برنامه زمانی و دمایی واکنش Touchdown به این صورت انجام گرفت: دناتوراسیون اولیه در دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 2 دقیقه و به دنبال آن 10 سیکل دمایی مشکل از دمای دناتوراسیون 95 درجه سانتی گراد به مدت 20 ثانیه، دمای اتصال از درجه حرارت 70 تا 61 درجه سانتی گراد (به صورت کاهشی 1 درجه سانتی گراد به افزای هر سیکل) و مرحله گسترش به مدت یک دقیقه در درجه حرارت 72 درجه سانتی گراد. سپس 25 سیکل انتهایی هر چرخه شامل سه مرحله حرارتی: مرحله واسرشتی اولیه (در دمای 95 درجه سانتی گراد به مدت 30 ثانیه)، مرحله اتصال آغازگر به الگو (در دمای 60 درجه سانتی گراد به مدت 1 دقیقه) و مرحله گسترش (در دمای 72 درجه سانتی گراد به مدت 1 دقیقه) بود. در نهایت برای اطمینان از تکثیر قطعات مورد نظر و تعیین ژنوتیپ هر نمونه، محصولات PCR روی ژل آگاروز 2/5 درصد الکتروفورز شدند (شکل 2). در نهایت برای تأیید نتایج، تعدادی از نمونه ها برای تعیین توالی به شرکت ماکروژن (کره) ارسال گردید.

تجزیه و تحلیل توالی با استفاده از نرم افزار Chromas Lite صورت گرفت. هم رדיوفی توالی به کمک نرم افزار آنالیزی MEGA 4، با توالی مرجع ژن انسانی

جدول 3- فراوانی ژنوتیپی و آللی پلیمورفیسم AGTR1 زن در افراد مورد مطالعه

سطح معنی‌داری	OR(95% CI)	شاهد (137 نفر)	مورد (141 نفر)	ژنوتیپ‌ها
-	(فرنس) 1	(82/5%) 113	(67/4%) 95	AA
0/024	1/96 (1/09-3/52)	(16/8%) 23	(26/9%) 38	AC
0/035	9/51 (1/16-77/45)	(0/7%) 1	(5/7%) 8	CC
-	-	(82/5%) 113	(67/4%) 95	AA
0/004	2/28(1/29-4/00)	(17/5%) 24	(32/6%) 46	AC+ CC
-	-	(99/3%) 136	(94/3%) 133	AA+AC
0/049	8/18(1/01-66/31)	(0/7%) 1	(5/7%) 8	CC
-	-	(90/9%) 249	(80/9%) 228	A
0/001	2/39(1/41-3/97)	(9/1%) 25	(19/1%) 54	C

### بحث

microRNA-155، دچار اختلال کرده و باعث پایداری mRNA و افزایش بیان تولید پروتئین AGTR1 در شرایط آزمایشگاهی می‌شود. در ارزیابی این فرضیه، 708 فرد که به صورت تصادفی از جمعیت سفید اروپایی انتخاب شده بودند، شرکت داشتند. در این آزمایش ساختار بطن چپ از طریق اکوکاردیوگرافی و پلیمورفیسم A1166C AGTR1 زن همچنین آلدостرونون 24 ساعته ادرار بررسی شد. در این مطالعه، نتایج فراوانی ژنوتیپ‌ها به صورت AA 49/1%، AC 42/8% و CC 8/1% مشاهده شد (23).

در این مطالعه برای بررسی پلیمورفیسم A1166C AGTR1 tetra-primer ARMS-PCR از تکنیک ARMS-PCR استفاده شد. برتری این تکنیک نسبت به تکنیک‌هایی مانند: ARMS-PCR، SSCP، PCR-RFLP و PCR با این روش به آنزیم‌های محدود کننده و رادیوایزوتوب‌ها می‌باشد؛ همچنین این تکنیک قادر به تشخیص ژنوتیپ اختصاصی در یک واکنش PCR بدون نیاز به دستور زی پس از PCR می‌باشد.

در مطالعه حاضر، آنالیز داده‌ها بر اساس مدل‌های ژنتیکی Dominant، Co-dominant و Recessive انجام گرفت. نتایج نشان داد که پلیمورفیسم A1166C AGTR1 زن از

سیستم رنین-آنژبیوتانسین، یک سیستم هورمونی است که به عنوان تنظیم‌کننده اصلی فشار خون عمل می‌کند و تأثیرات فیزیولوژیکی متفاوتی بر ارگان‌های بدن دارد و می‌تواند در عملکردهای متعددی از جمله تنظیم سیکل سلوکی دخالت کند. AGTR1 یک گیرنده غالب در این سیستم می‌باشد و کاندید مناسبی به عنوان یک عامل تأثیرگذار در بیماری عروق کرونری است (21).

He و همکاران در مطالعه خود در سال 2010، بعد از بررسی 1906 شرکت کننده از ناحیه شمال چین، چندین پلیمورفیسم تکنولوژی در سیستم رنین-آنژبیوتانسین در ارتباط با فشار خون بالا را بررسی کردند. بر اساس این مطالعه تنوع ژنتیکی در سیستم رنین-آنژبیوتانسین از جمله پلیمورفیسم A1166C AGTR1 در زن با پاسخ فشار خون بالا آشکار شد (22).

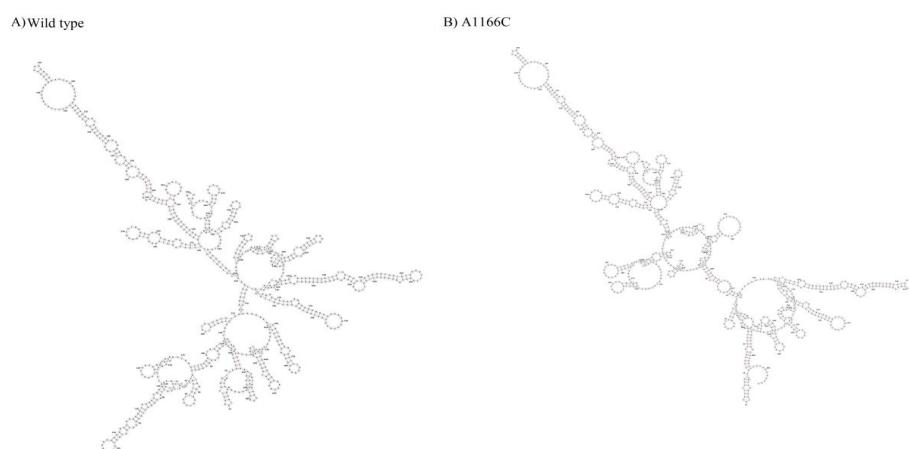
Jin و همکاران در سال 2012، فرضیه‌ای را براساس حضور پلیمورفیسم A1166C AGTR1 در زن مطرح کردند. طبق این فرضیه، حجم بطن چپ با پلیمورفیسم A1166C AGTR1 وابستگی دارد. در واقع حضور پلیمورفیسم C در mRNA از AGTR1 جفت شدن خود را با

مطالعه، علاوه بر تعیین فراوانی این پلی‌مورفیسم و تأثیر آن بر بیماری عروق کرونری، از طریق تعیین توالی تعدادی از نمونه‌های جمعیت مورد مطالعه، صحّت و دقّت استفاده از روش tetra primer ARMS PCR نیز ارزیابی شد. نتایج T-ARMS-PCR مطالعه حاضر انطباق 100% را بین نتایج

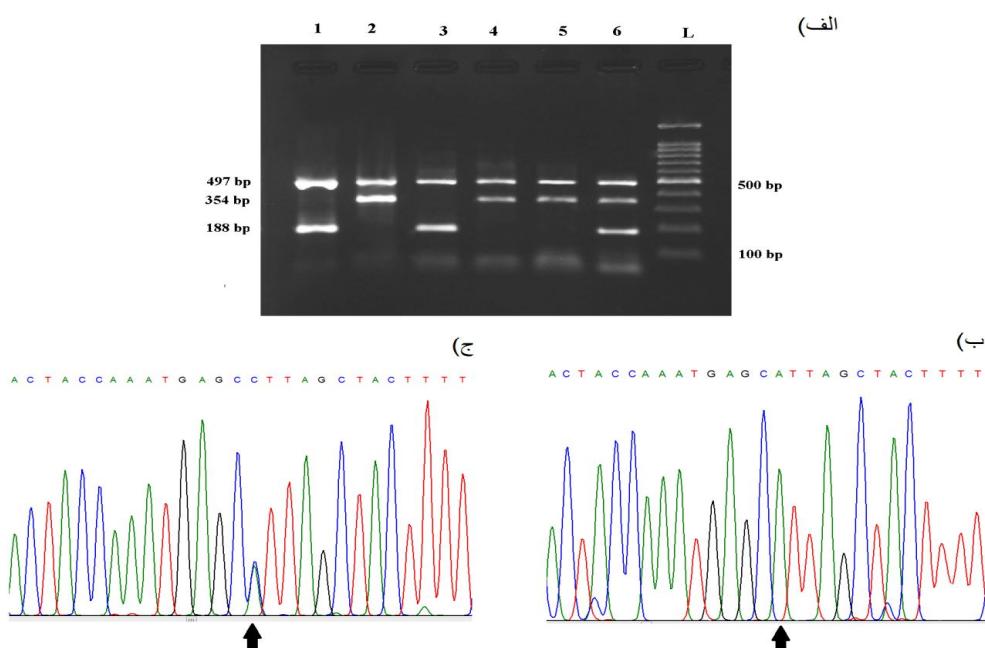
و تعیین توالی نشان داد (شکل 3).

نظر آماری دارای تفاوت معنی‌دار در دو گروه بود (جدول 3). در این مطالعه از نظر فراوانی ژنتیکی پلی‌مورفیسم A1166C به‌ترتیب: %67/4 افراد دارای پلی‌مورفیسم AA، %26/9 دارای پلی‌مورفیسم AC و %5/7 دارای پلی‌مورفیسم CC بودند.

همچنین بررسی تأثیر این پلی‌مورفیسم بر ساختار انتهای mRNA 3' ا، خمس اشتباه را نشان داد (شکل 2). در این



شکل 2. تأثیر پلی‌مورفیسم A1166C زن AGTR1 بر خمس انتهای 3'-UTR RNA. الف) ساختار 3'-UTR نرمال. ب) ساختار 3'-UTR موتانت.



شکل 3: الف) ژل الکتروفورز آگاروز واکنش T-ARMS-PCR پلی‌مورفیسم AGTR1 زن A1166C. لاین‌های 1، 2، 4 و 5 نمونه هموزیگوت AA و لاین 6 نمونه هتروزیگوت AC و لاین‌های 3 نمونه های هموزیگوت CC می‌باشد. ب) توالی نمونه هموزیگوت نرمال (AA)، ج) توالی نمونه هتروزیگوت (AC).

افراد بیشتر پیشنهاد می‌گردد؛ چرا که افزایش کمیت باعث کاهش ضریب خطای موجود در نتایج به دست آمده می‌شود.

### تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح مصوب در دانشگاه یزد با کد اخلاق IR.SSU.REC.1395.223 می‌باشد. بدین‌وسیله مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه و نیز از تمام افراد شرکت‌کننده در مطالعه، اعلام می‌داریم.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، می‌توان استنباط کرد که پلی‌مورفیسم AGTR1 A1166C ژن نقشی مؤثری در افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونری دارد.

با توجه به اهمیت پلی‌مورفیسم‌ها در ابتلا به انواع بیماری‌ها از جمله آترواسکلروز، پیشنهاد می‌شود که بررسی‌های بیشتری بر روی آنها انجام شود. همچنین با توجه به کمبودن جامعه آماری تحقیق حاضر، بررسی بر روی تعداد

### منابع:

- 1- Kovarnik T, Kral A, Skalicka H, Skalicka L, Dostal O, Kralik L, et al. Prediction of coronary vessel involvement on the basis of atherosclerosis risk factor analysis. Bratisl Lek Listy. 2013; 114(7): 413-7.
- 2- Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(23): 2129-38.
- 3- Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, Boudoulas H. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management. Prog Cardiovasc Dis. 2016; 58(6): 676-92.
- 4- Ganesh SK, Arnett DK, Assimes TL, Basson CT, Chakravarti A, Ellinor PT, et al. Genetics and genomics for the prevention and treatment of cardiovascular disease: update: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013; 128(25): 2813-51.
- 5- O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2011; 365(22): 2098-109.
- 6- Heidari MM, Khatami M, Hadadzadeh M, Kazemi M, Mahamed S, Malekzadeh P, et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF-alpha Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. Res Cardiovasc Med. 2016; 5(1): e29134.
- 7- Heidari MM, Foruzannia SK, Khatami M, Hadadzadeh M, Emami Meybodi M. Apolipoprotein E gene polymorphism in Iranian coronary atherosclerosis patients candidate for coronary artery bypass graft. Iran J Basic Med Sci. 2013; 16(7): 841-4.
- 8- Khatami M, Heidari MM, Hadadzadeh M, Scheiber-Mojdehkar B, Bitaraf Sani M, Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the Rs4762 and Rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian CAD Patients with Novel Hexa-primer ARMS-PCR. Iran J Public Health. 2017; 46(6): 811-9.
- 9- MacGregor GA, Markandu ND, Roulston JE, Jones JC, Morton JJ. Maintenance of blood pressure by the renin-angiotensin system in normal man. Nature. 1981; 291(5813): 329-31.
- 10- Kim HK, Lee H, Kwon JT, Kim HJ. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16(4): 712-9.
- 11- Vinson GP, Ho MM, Puddefoot JR. The distribution of angiotensin II type 1 receptors, and the tissue renin-angiotensin systems. Mol Med Today. 1995; 1(1): 35-9.
- 12- Guo DF, Sun YL, Hamet P, Inagami T. The angiotensin II type 1 receptor and receptor-associated proteins. Cell Res. 2001; 11(3): 165-80.
- 13- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292(1): C82-97.

- 14- Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med.* 1994; 330(23): 1629-33.
- 15- Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 24(1): 63-9.
- 16- Ulgen MS, Ozturk O, Yazici M, Kayrak M, Alan S, Koc F, et al. Association between A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor and biventricular functions in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2006; 70(10): 1275-9.
- 17- Tiret L, Bonnardeaux A, Poirier O, Ricard S, Marques-Vidal P, Evans A, et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. *Lancet.* 1994; 344(8927): 910-3.
- 18- Chistiakov DA, Kobalova ZhD, Tereshchenko SN, Moiseev SV, Nosikov VV. [Polymorphism of vascular angiotensin II receptor gene and cardiovascular disorders]. *Ter Arkh.* 2000; 72(4): 27-30. [Russian]
- 19- Makeeva OA, Puzyrev KV, Pavliukova EN, Koshel'skaia OA, Golubenko MV, Efimova EV, et al. [ACE and AGTR1 genes polymorphisms in left ventricular hypertrophy pathogenesis in humans]. *Mol Biol (Mosk).* 2004; 38(6): 990-6. [Russian]
- 20- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3): 1215.
- 21- Kato N, Tatara Y, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Maekawa Y, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertens Res. official journal of the Japanese Society of Hypertension.* 2011; 34(6): 728-34.
- 22- Kelly T, Hixson J, Rao D, Mei H, Rice T, Jaquish C, et al. Genome-wide Linkage and Positional Candidate Gene Study of Blood Pressure Response to Dietary Potassium Intervention: the genetic epidemiology network of salt sensitivity study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3(6): 539-47.
- 23- Jin Y, Kuznetsova T, Thijs L, Schmitz B, Liu Y, Asayama K, et al. Association of left ventricular mass with the AGTR1 A1166C polymorphism. *Am J Hypertens.* 2012; 25(4): 472-8.