

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МУТАЦИИ M235T ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Котловский М.Ю.<sup>1</sup>, Котловская О.С.<sup>1</sup>, Якименко А.В.<sup>1</sup>, Якимович И.Ю.<sup>3</sup>,  
Аксютин Н.В.<sup>1</sup>, Котловский Ю.В.<sup>1</sup>, Дыгай А.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО "Красноярский государственный университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого", Красноярск, e-mail: csrl.ok@gmail.com;

<sup>2</sup> ГУ НИИ "Фармакологии ТНЦ СО РАМН", Томск, e-mail: mmmu@pharm.tsu.ru;

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет", Томск, e-mail: rector@ssmu.ru

Обследовано 272 человека: 145 женщин в возрасте 56±0,8 лет и 127 мужчин в возрасте 54±0,8 лет, из них 206 с диагнозом гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезнью (ИБС) и 66 человек, не имеющих гипертонической болезни. По результатам исследования выявлено, что полиморфизм ангиотензиногена M235T (AGTT704C) связан с развитием гипертонической болезни. На выявление сопряженности мутации M235T гена ангиотензиногена с гипертонической болезнью влияли вес, наличие ИБС и возраст. В общей группе, по возрасту, включающей людей с наличием ИБС и без ИБС, с избыточной массой тела и ожирением сопряженности мутации с патологией не выявлено. Однако у пациентов с нормальным весом проявилась сопряженность исследуемого полиморфизма с патологией с высокой достоверностью  $\chi^2=9,5$  ( $p=0,009$ ). Шансы развития заболевания у людей с мутацией в нормальном весе в этой группе были в 6 раз выше (ОШ: 6,263; 95%ДИ: 2,586-15,169,  $p=0,0001$ ) по сравнению с людьми без мутации. При исключении из этой группы больных ИБС, сопряженность мутации с заболеванием выявляется только у пациентов с нормальным весом, при этом  $\chi^2=22,6$  ( $P=0,001$ ), а шансы развития патологии в 2,3 раза выше у людей с мутацией, чем у тех, кто не имел полиморфизма (ОШ 2,29; 95% ДИ: 1,31-5,09,  $p<0,05$ ). У пациентов этой же группы, но с избыточным весом и ожирением, сопряженности мутации с патологией не было. Сопряженности мутации с гипертонической болезнью не отмечалось и среди пациентов, имеющих нормальный, избыточный вес и ожирение в общей группе по возрасту с ишемической болезнью сердца. Выявлена сопряженность мутации в общей по весу группе, включающей больных и не больных ИБС в возрастной группе 41–49 лет.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, полиморфизм, мутация, ангиотензиноген.

## THE STUDY OF THE RELATIONSHIP M235T MUTATION OF ANGIOTENSINOGEN GENE WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Kotlovsky M.Y.<sup>1</sup>, Kotlovskaya O.S.<sup>1</sup>, Yakimenko A.V.<sup>1</sup>, Yakimovich I.Y.<sup>3</sup>,  
Aksyutina N.V.<sup>1</sup>, Kotlovsky Y.V.<sup>1</sup>, Dygai A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk state university, Krasnoyarsk, e-mail: csrl.ok@gmail.com;

<sup>2</sup> Research Institute of Pharmacology TSC SB RAMS, Tomsk, e-mail: mmmu@pharm.tsu.ru;

<sup>3</sup> Siberian state medical University, Tomsk, e-mail: rector@ssmu.ru

Surveyed 272 people: 145 women aged 56±0,8 years and 127 men aged 54±0,8 years, including 206 with a diagnosis of hypertensive disease (HD) and coronary heart disease (CHD) and 66 people without hypertension. According to the results of the study revealed that polymorphism of the angiotensinogen M235T (AGT T704C) is associated with the development of hypertension. Weight, age and the presence of CHD affects the identification of the relationship of the mutation with the disease. There was no relationship of mutation with the pathology of the General age group, in the group with CHD and without CHD, if there is overweight or obesity. However, in patients with normal weight demonstrate the Association of the studied polymorphism with the pathology with high accuracy  $\chi^2=9.5$  ( $p=0.009$ ). The likelihood of developing the disease in people with normal body weight and mutagenesis, 6 times higher (OR: 6,263; 95% CI: 2,586-15,169,  $p=0.0001$ ) compared to people without the mutation. If we exclude patients with CHD, the Association of the mutation with the disease is detected only in patients of normal weight, with  $\chi^2=22,6$  ( $P=0.001$ ), and the chances of disease 2.3 times higher in people with the mutation than those who did not have the polymorphism (OR, 2,29; 95% CI: 1,31-5,09,  $p<0.05$ ). Patients of the same group, but with overweight and obesity, correlation of mutations with disease was not. The relationship of the polymorphism with hypertension was not observed among patients with normal, overweight and obesity in the General age group and in the group with coronary heart disease. Correlation of identified mutations with GB in total weighting group, the group with CHD and without CHD, aged 41–49 years.

Keywords: essential hypertension, polymorphism, mutation, angiotensinogen.

Артериальная гипертензия, по данным ВОЗ, является распространенным заболеванием. Согласно данным Росстата, на 2000 год было зарегистрировано 434 тыс. человек с болезнями, характеризующимися повышенным артериальным давлением, к 2012 году эта цифра увеличилась почти в два раза и составила уже 841 тыс. человек [1]. За I квартал 2015 года смертность населения России выросла на 5,2 % по сравнению с тем же периодом прошлого года. Выявили огромное число умерших в результате болезней кровообращения (5 % на каждые 100 тысяч человек), включая гипертоническую и ишемическую болезнь. Гипертоническая болезнь – это стойкое повышение артериального систолического и диастолического давления от 140/90 мм рт. ст. и выше. Около 65 % всех артериальных гипертензий составляет эссенциальная первичная гипертензия или гипертоническая болезнь. Длительное стойкое повышение АД негативно отражается на органах и тканях, затрагивая в первую очередь функционирование сердца и почек, являясь непосредственным фактором риска заболеваний этих органов. На этом фоне зачастую развиваются осложнения в виде ишемической болезни сердца (ИБС), стенокардии (СТ) и сердечной недостаточности (СН), приводящие к смертельным исходам. Несмотря на значительные достижения генетики и медицины последних лет, решить проблему распространенности ГБ и сопутствующих ей сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также снизить высокую смертность от этой патологии до сих пор не удастся. Тот факт, что гипертония – мультифакориальное заболевание, является очевидным [2-4]. Безусловно и образ жизни, психо-эмоциональное состояние и биологические факторы влияют на развитие болезни, но без генетической составляющей риск развития заболевания гораздо ниже. Важную роль наследственного фактора в данной патологии показали множество исследований близнецов [4-6] и семей родственников с отягощенным ССЗ анамнезом [6,7]. Исследователи полагают, что порядка 15–60 % случаев повышения АД определяются наследственными факторами, однако точные механизмы этого процесса еще не установлены [4,10]. Большинство удачных исследований, с воспроизводимыми результатами, были проведены с распространенными мутациями в генах ренин-ангиотензиновой системы (РАС), как основного важного регулятора АД в организме. В частности, точечная замена в гене ангиотензиногена М235Т (АГТТ704С) является достаточно распространенной. Ген кодирует белки ренин-ангиотензиновой системы. Мутации любой области гена, как транслируемой? так и не транслируемой могут повлиять либо на сам продукт, его функциональную активность, либо на его конечную концентрацию в случае активации или ингибирования его экспрессии. Однако помимо результатов, где ассоциация полиморфизмов, в частности ангиотензиногена, с гипертонической болезнью была подтверждена [4,10], есть сообщения, когда исследователи показали отсутствие взаимосвязи точечной замены с патологией [9],

или вовсе продемонстрировали протекторную роль мутации AGTM235T [8]. Такие противоречия заставляют искать объяснения и новые доказательства для последующего применения знаний в клинической практике. Для выяснения причины противоречий мы провели исследование взаимосвязи полиморфизма гена ангиотензиногена M235T (или AGT T704C) в разных группах пациентов с учетом ожирения, возраста и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Целью работы являлось оценить шансы развития ГБ у людей, имеющих мутацию гена ангиотензиногена M235T при наличии или отсутствии ИБС в разных группах по весу и возрасту.

### **Материал и методы**

Обследовано 272 человека: 145 женщин в возрасте  $56 \pm 0,8$  лет и 127 мужчин в возрасте  $54 \pm 0,8$  лет (Табл. 2), из них 206 с диагнозом гипертонической болезни (ГБ) первой, второй и третьей стадии и ИБС и 66, не имеющих гипертонической болезни (Табл. 1). По полу исследуемые группы контроля и опыта не отличались ( $p=0,173$ ). Для выявления взаимосвязи наличия мутации в гене ангиотензиногена M235T провели анализ сопряженности полиморфизма с патологией путем сравнения контрольной и опытной групп и оценку шансов болезни под действием фактора. В контрольной группе обследуемые не имели гипертонической болезни и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, в опытной группе сравнения пациенты были с гипертонической болезнью, но также без сопутствующих сердечных патологий. Статистическую оценку достоверности отличий проводили путем построения таблиц сопряженности и анализа критерия  $\chi^2$  Пирсона. В статистически значимых группах определяли отношение шансов для оценки шансов развития патологии при наличии мутантного аллеля. Статистическую обработку провели с использованием программного пакета SPSS 20.00. В качестве клинического материала использовался образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента. Для забора крови использовали стерильные пробирки с добавлением антикоагулянта – EDTA. Для выделения геномной ДНК был использован стандартный фенол-хлороформный метод. Для проведения последующих этапов молекулярно-генетических исследований использовался специальный набор для идентификации одноточечных нуклеотидных полиморфизмов (ООО НПФ «ЛИТЕХ», ТУ 9398-902-17253567). Согласно инструкции последовательно проводили реакции амплификации, дефосфорелирования и минисеквенирования для дальнейшей идентификации полиморфизмов на время пролетном MALDI-TOF масс-спектрометре.

Таблица 1

Характеристика исследуемых общих по возрасту групп пациентов с наличием или отсутствием гипертонической болезни, имеющих и не имеющих ИБС

Исследуемые группы		ГБ		Итого в основной группе
		нет	есть	
Группы основного контроля и опыта		контроль	опыт	
<b>ИБС</b>	<b>нет</b>	61	80	141
Группы условного контроля и опыта		контроль	опыт	<b>Итого в условной группе</b>
<b>ИБС</b>	<b>есть</b>	5	122	127
<b>Итого</b>		66	206	272

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь.

В качестве условного контроля и опыта, те же процедуры анализа провели в группах людей, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь, но уже с ИБС.

### Результаты

Ниже приведены таблицы с результатами анализа связи мутации AGT T704C с гипертонической болезнью в группах: без ИБС (Табл. 3–5) и с ИБС (Табл. 6–8) с учетом ожирения, а также без учета сопутствующих патологий в зависимости от веса и возраста (Табл. 9, 10).

Частота мутантного генотипа обследуемой группы (Табл. 2) соответствовала литературным данным и равновесию Харди – Вайнберга как в общей группе, так и в группах по наличию гипертонической болезни.

Таблица 2

Распределение частот генотипов гена AGT T704C в общей группе пациентов с ГБ без ГБ

Ген/мутация	Общая выборка			
	Генотипы	Частоты (%)	Ожидаемые Частоты (%)	P
<b>AGTT704C</b>	<b>ТТ</b>	22	21,81	0,72
	<b>ТС</b>	49	49,78	
	<b>СС</b>	29	28,41	

В группе пациентов без ИБС наличие мутации в гене AGTM235T не сопрягалось с наличием заболевания ( $p=0,052$ ). Частота мутантных аллелей составила 0,2 в группе без гипертонии и 0,4 при наличии заболевания (Табл. 3).

Таблица 3

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ у пациентов без ИБС, в общей группе по весу и возрасту

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGTT704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
нет	61	17 (27,8)	32 (52,5)	12 (19,7)	5,9	0,052
есть	80	25 (31,2)	27 (33,8)	28 (35)		

Примечание: Примечание: n- количество пациентов,  $\chi^2$ -хи квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп. Данные представлены в основных контрольной и опытной группе, то есть с ГБ и без.

Исследование мутации AGTT704C на группе людей, не страдающих сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в общей по весу и возрасту группах, показал ОШ 1,69; 95% ДИ: 0,8-3,56,  $p>0,05$  (Табл. 3).

Область распределения генотипов в группе без сопутствующих сердечных заболеваний, но с весом тела выше нормы (Табл. 4), не позволяет увидеть взаимосвязи с исследуемой патологией, как ранее в (Табл. 3). Несмотря на то, что частота мутантного аллеля в опытной группе с ГБ выше, чем в контроле, различия статистически не достоверны ( $p>0,05$ ).

Таблица 4

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ у пациентов общей группе по возрасту, без ИБС, с избыточным весом и ожирением

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGT T704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
нет	20	5 (25,0)	11 (55,0)	4 (20,0)	0,2	0,3
есть	28	7 (25,0)	10 (35,7)	11 (39,3)		

Примечание: n- количество пациентов,  $\chi^2$ - хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

У пациентов без наличия сопутствующих заболеваний и с нормальной массой тела, исследуемая патология сопряжена с полиморфизмом M235T в гене AGT с высокой статистической достоверностью ( $p=0,001$ ). Отношение шансов гипертонической болезни при

наличии мутации составило ОШ 2,29; 95 % ДИ: 1,31-5,09,  $p < 0,05$  (Табл. 5). Эта группа пациентов показывает, что шанс развития заболевания при мутации в 2,3 раза выше.

Таблица 5

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ у пациентов в общей группе по возрасту, без ИБС, при нормальном весе

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGT T704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
нет	31	11 (20,3)	31 (57,4)	12 (22,3)	22,6	<b>0,001</b>
есть	22	9 (40,9)	0 (0)	13 (59,1)		

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$ - хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

Распределение генотипов гена условного контроля и опыта, то есть у пациентов с ИБС помимо ГБ, достоверно не отличалось (табл. 6) и сопряженности с полиморфизмом не выявлено.

Таблица 6

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ у пациентов с ИБС, в общей по возрасту и весу группе

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGT T704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
нет	5	0 (0)	4 (80,0)	1 (20,0)	1,38	0,5
есть	122	18 (14,8)	68 (55,7)	36 (29,5)		

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

У людей с ИБС различия групп опыта и контроля были не достоверны (Табл. 7, 8, 9).

Таблица 7

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ у пациентов с ИБС в нормальном весе, в общей по возрасту группе

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGT T704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
нет	3	0 (0)	2 (66,7)	1 (33,3)	0,34	0,8

<b>есть</b>	61	6 (9,8)	35 (57,4)	20 (32,8)	

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

У людей с ИБС закономерности в наличии гипертонической болезни при мутации исследуемого гена выявить не удалось.

Таблица 8

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ у пациентов с ИБС в общей по возрасту группе, с массой тела выше нормы

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGT T704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
<b>нет</b>	2	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	1,28	0,5
<b>есть</b>	30	6 (20,0)	18 (60,0)	6 (20,0)		

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

У людей разного возраста с нормальным весом, как с ишемической болезнью сердца, так и без нее распределение частот полиморфизмов достоверно отличалось и было сопряжено с гипертонической болезнью (Табл. 9).

Таблица 9

Распределение и сопряженность генотипов ангиотензиногена с ГБ в общей по возрасту группе пациентов с ИБС и без ИБС, с нормальным весом

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGT T704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
<b>нет</b>	35	11 (31,4)	20 (57,1)	4 (11,5)	9,5	<b>0,009</b>
<b>есть</b>	83	15 (18,1)	35 (42,2)	33 (39,7)		

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

В данной группе отношение шансов составило 6,263; 95 %ДИ: 2,586-15,169, p<0,05 с высокой достоверностью (p=0,0001). Здесь, с высокой степенью достоверности шанс

обнаружить заболевание у людей с AGTM235T в 6 раз выше, чем без нее.

Молодой возраст также был сопряжен с развитием гипертензии, что сочетается с литературными данными.

Таблица 10

Распределение частот генотипов полиморфизма AGTT704C и их сопряженность с ГБ у пациентов с ИБС и без ИБС в общей группе по весу, в возрасте от 41 до 49 лет

Гипертоническая болезнь	n*	Частоты генотипов AGTT704C (%)			$\chi^2$	p
		T/T	T/C	C/C		
нет	38	12 (31,6)	19 (50)	7 (18,4)	6,77	<b>0,034</b>
есть	49	10 (20,4)	17 (34,7)	22 (44,9)		

Примечание: n – количество пациентов,  $\chi^2$  – хи-квадрат Пирсона, p-достоверность отличий исследуемых групп.

В возрастной группе 41–49 мы получили ОШ 3,87; 95 % ДИ 1,77-8,49,  $p < 0,05$  для мутантных генотипов гена ангиотензиногена. В то время как в других возрастных группах 50–58 ( $p = 0,235$ ), 59-68 ( $p = 0,58$ ) отличий не было.

### Обсуждение

Так как по возрасту и индексу массы тела (ИМТ) различия были статистически значимы, дальнейший анализ полученных данных был проведен с учетом групп по возрасту и весу. Средний возраст в контрольной группе  $48 \pm 0,8$ , в опытной  $52 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ), ИМТ  $25,5 \pm 0,5$  и  $28 \pm 0,5$  соответственно ( $p < 0,05$ ). На выявление сопряженности мутации с гипертонической болезнью влияли вес, возраст и наличие ИБС у пациентов. У пациентов без ИБС в общей группе по весу, отношение шансов показало отсутствие связи гипертонической болезни с фактором наличия мутации (ОШ 1,69; 95% ДИ: 0,8-3,56,  $p > 0,05$ ). В этой же группе с избыточной массой тела и ожирением достоверных отличий так же не установлено. Однако, в группе с нормальным весом выявлено, что шанс развития болезни у людей с мутацией в гене ангиотензиногена в 2.3 раза выше, чем у людей без мутации (ОШ 2,29; 95% ДИ: 1,31-5,09,  $p < 0,05$ ). Такой же анализ, с учетом веса, проведенный с пациентами, имеющими сопутствующую гипертонической болезни ИБС, не дал возможность обнаружить взаимосвязь с патологией. Достоверность различий в группе общей по весу, с ожирением вместе с избыточным весом и группе нормального веса составила:  $p = 0,5$ ; 0,5 и 0,8 соответственно. Общая группа по сопутствующим сердечно-сосудистым патологиям, то есть с пациентами имеющими и не имеющими ИБС помимо ГБ, проанализированная по весу, показала значимую сопряженность гипертонической болезни с фактором наличия мутации у



людей в нормальном весе. Группа с нормальным весом показала, что шанс развития болезни в 6 раз выше (ОШ: 6,263; 95%ДИ: 2,586-15,169,  $p=0,0001$ ) при мутации, чем без нее, что было невозможно увидеть у людей с массой тела выше нормы, где отличия были статистически незначимы. Анализ общей выборки с сопутствующими заболеваниями, различным весом по возрастным группам, показал, что у пациентов от 41 до 49 лет, мы можем видеть взаимосвязанный процесс развития болезни у людей с мутацией AGT T704C, в то время как в возрастных группах 50–58, 59–68 и старше сопряженность увидеть не удалось. Отсутствие достоверных отличий в группах с сопутствующими сердечными патологиями, избытка веса и ожирением и наличие сопряжения без этих факторов свидетельствует о том, что у пациентов при ожирении и сопутствующих сердечных патологиях в проявлении гипертонической болезни участвует не генетические или не только генетические факторы. По результатам работы наглядно видно, что фактор избытка массы тела, сопутствующие патологии и особенности регуляции экспрессии гена в разные возрастные периоды маскируют патогенетическую роль мутации AGT T704C при гипертонической болезни.

### **Заключение**

Таким образом, по результатам исследования можно сказать, что наличие мутации в исследуемом гене действительно способствует развитию гипертонической болезни. Мутации в гене AGT T235M в 6 раз увеличивают вероятность развития патологии. В возрастной группе 41–49 лет показано четырехкратное увеличение риска патологии. Отсутствие достоверных отличий в группах с ИБС, ожирением, избытком веса, и наличие сопряжения без этих факторов свидетельствует о том, что у пациентов при весе выше нормы и сопутствующих сердечных патологиях в проявлении гипертонической болезни участвует не генетические или не только генетические факторы, маскируя закономерные связи патологии с мутацией ангиотензиногена. В свете имеющихся противоречий в литературных данных относительно изучаемого здесь вопроса можно заключить, что результаты во многом определяются сопутствующими факторами и действительно могут быть причиной разногласий, поскольку в общей группе обследуемых нами людей выявленные связи не были очевидны.

### **Список литературы**

1. Онучина Н.Ю., Мильчаков Д.Е. Экономическая целесообразность профилактики гипертонической болезни и реальные затраты на стандартное обследование и лечение // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 10-4 (41). – С. 65-68.

2. Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A. J. L. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1994. № 33. P. 1629–1633.
3. Corvol P., Persu A., Gimenez-Roqueplo A-P., Jeunemaitre X. J. (1999) Seven lessons from two candidate genes in human essential hypertension. // *Hypertension.* 1999. № 33. P. 1324–1331.
4. Gene variants of the rennin-angiotensin system and hypertension: from a trough of disillusionment to a welcome phase of enlightenment? // *Richard Brooksbank Journal: Clinical Science - CLIN SCI.* 2010. Vol. 118. № 8. P. 487-506.
5. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y. V., Lifton R. P., Williams C. S., Charru A., Hunt S. C., Hopkins P. N., Williams R. R., Lalouel J-M. // *Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen.* 1992. № 71. P. 169–180.
6. Knuiman M. W., Divitini M. L., Welborn T. A., Bartholomew H. C. Familial correlations, cohabitation effects, and heritability for cardiovascular risk factors. // *Ann. Epidemiol.* 1996. № 6. P. 1007–1013.
7. Luft F. C. Twins in cardiovascular genetic research. // *Hypertension.* 2001. № 37. P. 350–356.
8. Mondry A., Loh M., Liu P., Zhu A-L., Nagel M. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis. // *BMC Nephrol.* 2005. Vol. 6. № 1. P. 1.
9. Niu T., Yang J., Wang B., Chen W., Wang Z., Laird N., Wei E., Fang Z., Lindpainter K., Rogus J. J., Xu X. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M. No excess transmission to hypertensive Chinese. // *Hypertension.* 1999. № 33. P. 698–702.
10. Rijn M. J., Schut A. F., Aulchenko Y. S., Deinum J., Sayed-Tabatabaei F. A., Yazdanpanah M., Isaacs A., Axenovich T. I., Zorkoltseva I. V., Zillikens M. C., et al. (2007) Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood pressure-related genes. // *J. Hypertens.* 2007. № 25. P. 565–570.