

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МАРКЕРА M235T ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В ПОПУЛЯЦИЯХ РАЗЛИЧНОГО ЭТНИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПРИ ГЕСТОЗЕ

К.К. Павлова<sup>1</sup>, Е.А. Трифонова<sup>2</sup>, А.А. Едачева<sup>2</sup>, Т.В. Габидулина<sup>5</sup>, Т.А. Агаркова<sup>4</sup>, Н.А. Габитова<sup>4</sup>, Е.Р. Еремина<sup>6</sup>, Н.Р. Максимова<sup>1</sup>, Р.Д. Филиппова<sup>3</sup>, В.А. Степанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Якутский научный центр комплексных медицинских проблем СО РАМН

<sup>2</sup>НИИ медицинской генетики СО РАМН, Томск

<sup>3</sup>ГУ РБН: 1 НЦМ ПЦ, Якутск

<sup>4</sup>НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии СО РАМН, Томск

<sup>5</sup>ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Томск

<sup>6</sup>ГОУ ВПО Бурятский государственный университет, Улан-Удэ

E-mail: kunna\_pavlova@mail.ru

## MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF M235T ANGIOTENSINOGEN GENE MARKER IN THE POPULATIONS OF DIFFERENT ETHNIC ORIGIN DURING GESTOSIS

K.K. Pavlova<sup>1</sup>, E.A. Trifonova<sup>2</sup>, A.A. Edacheva<sup>2</sup>, T.V. Gabidulina<sup>5</sup>, T.A. Agarkova<sup>4</sup>, N.A. Gabitova<sup>4</sup>, E.R. Eremina<sup>6</sup>, N.R. Maximova<sup>1</sup>, R.D. Filippova<sup>3</sup>, V.A. Stepanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yakut Scientific Center of Complex Medical Problems of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

<sup>2</sup>Institute of Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>3</sup>Perinatal Center Republican Hospital No. 1, Yakutsk

<sup>4</sup>Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>5</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>6</sup>Buryat State University, Ulan-Ude

Цель: анализ ассоциации полиморфизма M235T гена ангиотензиногена (AGT) с гестозом в популяциях различного этнического происхождения. Всего было обследовано 924 беременных из трех популяций (якуты, Якутск, n=329; буряты, Улан-Удэ, n=305 и русские, Томск, n=290), из них 494 пациентки с гестозом. В контрольную группу были включены женщины с физиологической беременностью в анамнезе. Проанализированы данные о частотах встречаемости полиморфного варианта M235T гена AGT в популяциях якутов, бурят и русских. Ассоциаций изученного полиморфного варианта с гестозом во всех исследованных популяциях не установлено. Проведен сравнительный анализ полученных результатов с данными мировой литературы по распространенности полиморфизма M235T гена AGT в мировых популяциях.

**Ключевые слова:** гестоз, ангиотензиноген, полиморфизм M235T.

The purpose of this study is to analyze the association of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT) with gestosis in the populations of different ethnic origin. 924 pregnant women from the three populations (Yakuts of city Yakutsk, n=329, Buryats of city Ulan-Ude, n=305, Russians of city Tomsk, n=290) were examined, among them – 494 patients with gestosis. The control group included women with physiological pregnancy history. Data on the occurrence rate of the polymorphic variant M235T of AGT gene in populations of the Yakuts, Buryats and Russians is analyzed. Association for the studied polymorphic variants with preeclampsia in the three populations is not established. A comparative analysis of the results with the world literature data on the prevalence of M235T polymorphism of AGT gene in world populations has been conducted.

**Key words:** gestosis, angiotensinogen gene (AGT), M235T polymorphism.

### Введение

На сегодняшний день одним из наиболее тяжелых и распространенных осложнений беременности остается гестоз, определяющий в значительной мере уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Несмотря на существенные достижения отечественной и зарубежной медицины в комплексной терапии гестоза, частота его развития не имеет тенденции к снижению и составляет от 15,5 до 30,5% [4]. Последнее указывает на необходимость дальнейшего изучения патогенеза гестоза на мо-

лекулярно-клеточном, органном и системном уровнях, а также разработки высокоэффективных методов профилактики, диагностики и терапии гестоза, что позволит выявить и обеспечить мониторинг чувствительных метаболических и функциональных расстройств, свойственных прогрессирующим формам гестоза в целях оценки эффективности терапии и прогнозирования течения беременности, исхода родов.

Ведущие клинические проявления гестоза связаны с развитием гипертензивного и отеочно-протеинурического синдромов. В свою очередь, инициирующими патогене-

тическими факторами в развитии гипертензии при гестозе являются расстройства нейрогенного и базального тонуса сосудов, эндотелиальная дисфункция, нарушения микроциркуляции, прежде всего в почках, приводящие к активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [4]. Как известно, эндотелию отводится важная роль в регуляции кровоснабжения, оксигенации и трофики различных органов и тканей. Эндотелий является местом синтеза диаметрально противоположных по своим биологическим эффектам веществ, обладающих сосудосуживающим и вазодилатирующим эффектом, тромбогенных и анти-тромбогенных факторов [1]. Одним из наиболее значимых вазоконстрикторов РАС является ангиотензиноген.

Ген ангиотензиногена (AGT) локализован на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42-q43 [6]. AGT экспрессируется преимущественно в печени и находится под контролем эстрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов и ангиотензина 2. На сегодняшний день в гене AGT известно уже более 250 полиморфных сайтов [11]. Среди обнаруженных к настоящему времени аллелей гена AGT в качестве генетических маркеров предрасположенности к гестозу чаще всего рассматриваются полиморфные варианты T174M и M235T. Полиморфным вариантом, включенным в наше исследование, является однонуклеотидная замена тимина на цитозин в 704-м положении второго экзона гена ангиотензиногена, приводящая к замене Met → Thr в положении 235 конечного продукта (M235T) [6].

В данном исследовании мутация 235T представляет интерес, прежде всего, в связи с патологическими состояниями, ведущими к повышению на 15–20% уровня ангиотензина 1 в крови, что и является одним из факторов сердечно-сосудистой патологии. Большинство исследователей обнаруживают связь TT-генотипа с более вероятным развитием гипертонической болезни [14], с более высоким уровнем артериального давления [13] и более высокой концентрацией ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови [14]. К тому же частота встречаемости 235T-аллеля повышена у больных с врожденной гипертензией [14], и при изучении беременных женщин наблюдается сопряженный с ней риск преэклампсии [9, 21]. Также 235T-аллель гена AGT ассоциирован с гипертензией, индуцированной беременностью [6, 19, 27], в разных этнических популяциях, в том числе и в популяции Объединенных Арабских Эмиратов, характеризующейся полным отсутствием таких факторов риска, как употребление алкоголя и курение.

Изучение функциональной значимости полиморфизма M235T осложняется этническими различиями в распределении аллелей. Так, в японской популяции 235T-вариант гена встречается гораздо чаще [19], чем в европейской расе, а среди чернокожего населения Америки частота 235T-аллеля вдвое превосходит таковую среди представителей белой расы [14]. В связи с вышеизложенным представляется важным исследование связи распространенного полиморфного варианта M235T гена AGT у женщин с осложненным течением беременности в различных этносах.

Цель настоящей работы: молекулярно-генетический анализ полиморфизма M235T гена ангиотензиногена

(AGT) в популяциях различного этнического происхождения при гестозе.

## Материал и методы

В рамках исследования полиморфизма генов, ответственных за развитие эндотелиальной дисфункции, была изучена частота аллельного варианта M235T гена ангиотензина (AGT). В исследуемую группу вошли 924 беременные из трех популяций (якуты, Якутск, n=329, буряты, Улан-Удэ, n=305 и русские, Томск, n=290), из них 494 пациентки с гестозом. Контрольную группу составили женщины с физиологическим течением беременности в анамнезе. У обследованных индивидуумов была выделена ДНК, проамплифицирован интересующий локус M235T (C704T) гена AGT с последующим рестрикционным анализом с помощью специфической эндонуклеазы BstFN I (BstU I). Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3%-м агарозном геле.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета статистических программ STATISTICA 7.0. Различие двух сравниваемых величин считалось статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий Шапиро–Уилка [24]. Соответствие распределения частот аллелей и генотипов по исследованным генам равновесию Харди–Вайнберга проверяли по критерию  $\chi^2$ . В исследуемых группах для полиморфных вариантов вычисляли отношение шансов  $OR = ad/bc$ , где  $a$  – частота анализируемого аллеля у больных;  $b$  – частота анализируемого аллеля в контрольной выборке;  $c$  и  $d$  – суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле соответственно и доверительные интервалы (CI) для отношения шансов (95% CI) по формуле:

$$\ln(OR) \pm 1,96 \times \sqrt{\text{var}(\ln(OR))}.$$

## Результаты и обсуждение

Нами был изучен полиморфизм M235T гена AGT, представляющий интерес в связи с патологическими состояниями, ведущими к нарушению функционирования РАС, играющей ключевую роль в регуляции кровяного давления, ренальной гемодинамики, водного и электролитического гомеостаза.

Распределение частот аллелей и генотипов, а также соответствие распределение генотипов равновесию Харди–Вайнберга, полученные в данном исследовании, представлены в таблице 1. Наблюдаемое распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга во всех изученных группах, а частоты аллелей и генотипов находились в диапазоне мировых. При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов между больными гестозом и контрольной группы не было установлено статистически значимых различий ни в одной из обследованных популяций.

Литературные данные о связи полиморфизма M235T гена AGT с нарушением физиологического течения бе-

ременности весьма противоречивы. Так, например, голландские ученые в своем исследовании ассоциации анamnестических данных родивших пациенток и маркера M235T показали, что наличие 235T-аллеля связано с гипертензивными нарушениями во время беременности [27]. В то же время Е. Knyrim и коллеги (2008) в аналогичном исследовании, проведенном в немецкой популяции, не установили связи между осложнением течения беременности и наличием полиморфного варианта M235T гена AGT [18]. Американские ученые, исследовавшие связь полиморфизма M235T с риском проявления преэклампсии в популяциях афроамериканских женщин и европеоидных американок, продемонстрировали, что частота мутантного аллеля различна в этих популяциях, но вместе с тем, связи с риском преэклампсии в этих популяциях установлено не было [14].

Относительно ассоциации с гестозом полиморфного варианта M235T гена AGT у женщин монголоидной расы, представители которой также были обследованы в нашей работе, существуют следующие данные: в популяции корейских женщин ассоциации полиморфизма M235T гена AGT с преэклампсией не установлено [17]; в популяции китайских женщин (город Чэнду) также показано отсутствие связи между частотой 235T-аллеля и риском возникновения артериальной гипертензии у беременных женщин данной популяции [8]. Однако стоит отметить, что существует ряд работ, подтверждающих ассоциацию полиморфизма M235T гена AGT с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек у представителей монголоидной расы. Имеются сообщения о наличии связи полиморфного варианта M235T гена AGT и повышенным риском заболевания эссенциальной гипертензии в популяции монголов [26], это подтверждают и китайские авторы, проводившие свои исследования в

популяции Пекина [25]. Аналогичные результаты получены и для малазийской популяции [23].

Анализ отечественной литературы показал незначительное количество работ по изучению ассоциаций полиморфизма M235T гена AGT с развитием гестоза. В одной из недавних работ не было обнаружено связи аллелей M235T гена AGT с гестозом у первородящих женщин [3]. Аналогичные результаты были получены и для другого полиморфного варианта T174M гена AGT при изучении наследственной предрасположенности к данной патологии у бурятских женщин [2].

Было показано, что единичная замена метионина на треонин в позиции 235 сопровождается увеличением количества циркулирующего ангиотензина примерно на 20% (у гомозиготных носителей) и повышением артериального давления. Впоследствии в промоторной области гена AGT был выявлен полиморфизм -6G/A (замена гуанина на аденин в положении -6), который оказался сцеплен с полиморфизмом M235T, что объясняет ассоциацию последнего с изменением уровня экспрессии ангиотензиногена и его концентрации в плазме крови [15]. Для более полного и детального понимания механизма взаимосвязи между полиморфизмами гена AGT и уровнем ангиотензина в плазме крови секвенировали область гена AGT протяженностью 14,4 килобаз у представителей европеоидной и монголоидной рас и идентифицировали 44 однонуклеотидных полиморфизма, 42 из которых были общими для обеих исследованных популяций [20]. Также в данной работе было продемонстрировано что, несмотря на общее сходство в характере неравновесия по сцеплению в этих двух популяциях, гораздо более высокая частота M235-связанных гаплотипов была идентифицирована для европейской популяций, что может объяснять наличие ассоциации маркера M235T с мульт

Таблица 1

**Распределение генотипов и частот аллелей в изученных популяциях**

| Полиморфизм<br>C704T (M235T)<br>гена AGT                                     |                | Исследуемые группы          |                              |                             |                              |                             |                              |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                                                              |                | Русские                     |                              | Якуты                       |                              | Буряты                      |                              |
|                                                                              |                | Группа с гестозом,<br>n=140 | Контрольная<br>группа, n=150 | Группа с гестозом,<br>n=214 | Контрольная<br>группа, n=115 | Группа с гестозом,<br>n=140 | Контрольная<br>группа, n=165 |
| Частоты<br>генотипов,<br>%                                                   | CC<br>CT<br>TT | 29<br>42<br>29              | 30<br>42<br>25               | 40<br>42<br>18              | 37<br>46<br>17               | 47<br>44<br>9               | 56<br>32<br>12               |
| Значение критерия $\chi^2$<br>с поправкой Йейтса,<br>(уровень значимости p)* |                | 0,46 (p=0,80)               |                              | 0,49 (p=0,78)               |                              | 4,46 (p=0,11)               |                              |
| Частоты<br>аллелей, %                                                        | C<br>T         | 50<br>50                    | 52<br>48                     | 61<br>39                    | 60<br>40                     | 69<br>31                    | 72<br>28                     |
| Значение критерия<br>$\chi^2$ с поправкой Йейтса,<br>(уровень значимости p)* |                | 0,24 (p=0,62)               |                              | 0,04 (p=0,84)               |                              | 1,01 (p=0,321)              |                              |
| Уровень значимости<br>соответствия<br>равновесию Харди-<br>Вайнберга, p      |                | 0,21                        | 0,37                         | 0,22                        | 0,78                         | 0,82                        | 0,10                         |

Примечание: n – количество индивидов в группе. \* – значение критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и уровень значимости p получены при сравнении частот аллелей или генотипов контрольной группы и группы больных гестозом.

тифакториальными состояниями в одних этнических группах мира и отсутствие взаимосвязи в других.

Разнообразие по полиморфным вариантам, имеющим адаптивную значимость, как правило, может определяться действием естественного отбора в определенных этнических или географических группах населения, характеризующихся различными условиями внешней среды. Частоты аллелей полиморфных вариантов будут различными между этническими или географическими группами, если в качестве факторов естественного отбора выступают условия среды обитания, что продемонстрировано рядом исследований [10, 12, 22] и подтверждается результатами, полученными в данной работе при сравнительном анализе частот аллелей и генотипов между изученными этнотерриториальными группами – русских, якутов и бурят. Наиболее высокая частота аллеля Т и генотипа ТТ отмечается в популяции русских, как у больных, так и в контрольной группе по сравнению с якутами и бурятами, что может быть обусловлено эволюционной историей формирования данных популяций (табл. 1).

В данной работе был также проведен анализ распределения частот аллеля 235Т гена AGT в различных этнических выборках мира, результаты которого представлены в таблице 2. Можно сделать заключение, что аллель 235Т распространен в различных популяциях с большой гетерогенностью (табл. 2). Максимальная частота аллеля 235Т (60%) зафиксирована у русских (Вологодская область), минимальная (4%) – в племени Мбути (Южная Африка). При анализе частоты 235Т-аллеля внутри монголоидной и европеоидной рас, к которым принадлежат исследованные нами популяции, получены следующие результаты: среди монголоидной расы частота аллеля 235Т варьирует от 7% (ами) до 44% (якуты), частота данного аллеля среди европейцев колеблется от 25% (пакистанцы) до 60% (русские). По нашим данным, в русской популяции частота аллеля 235Т составила 50%, в популяции якутов этот аллель встречается с частотой 39%, а в популяции бурят 31%. Таким образом, частоты аллеля 235Т гена AGT, полученные в данном исследовании, находятся в диапазоне мировых.

## Заключение

Полученные в настоящей работе данные по изучению полиморфного варианта M235T гена AGT в популяциях русских, бурят и якутов дополняют сведения о вариабельности этого гена у населения мира и могут служить основой для дальнейших исследований роли гена AGT в

Таблица 2

### Частота 235Т-аллеля гена AGT в различных популяциях мира

| Географический регион | Популяция         | Выборка (n) | Частота аллеля 235Т |
|-----------------------|-------------------|-------------|---------------------|
| Европеоиды            |                   |             |                     |
| Азия                  | Белуджи           | 50          | 0,360               |
| Азия                  | Палестинцы        | 102         | 0,480               |
| Европа                | Друзы             | 202         | 0,312               |
| Европа                | Самаритяне        | 80          | 0,313               |
| Европа                | Евроамериканцы    | 956         | 0,400               |
| Европа                | Финны             | 70          | 0,514               |
| Европа                | Французы          | 1716        | 0,584               |
| Европа                | Венгры            | 176         | 0,540               |
| Европа                | Ирландцы          | 224         | 0,585               |
| Европа                | Русские           | 94          | 0,606               |
| Европа                | Евреи-ашкенази    | 158         | 0,519               |
| Азия                  | Коми-зыряне       | 94          | 0,532               |
| Азия                  | Пакистанцы        | 60          | 0,250               |
| Европа                | Эстонцы           | 1952        | 0,500               |
| Монголоиды            |                   |             |                     |
| Азия                  | Ханты             | 100         | 0,380               |
| Восточная Азия        | Китайцы           | 414         | 0,130               |
| Восточная Азия        | Ами               | 80          | 0,075               |
| Азия                  | Монголы           | 48          | 0,271               |
| Восточная Азия        | Японцы            | 548         | 0,190               |
| Восточная Азия        | Корейцы           | 108         | 0,194               |
| Сибирь                | Якуты             | 102         | 0,441               |
| Восточная Азия        | Тайваньцы (Атаял) | 82          | 0,098               |
| Северная Америка      | Майя, Юкатан      | 102         | 0,180               |
| Негроиды              |                   |             |                     |
| Азия                  | Бедуины           | 96          | 0,440               |
| Африка                | Биака             | 136         | 0,044               |
| Африка                | Хауса             | 78          | 0,128               |
| Африка                | Мбути             | 76          | 0,040               |
| Африка                | Йоруба-говорящие  | 154         | 0,084               |
| Африка                | Афро-американцы   | 180         | 0,200               |
| Африка                | Мозабиты          | 60          | 0,500               |
| Африка                | Банту-говорящие   | 24          | 0,130               |

Примечание: информация получена из базы данных <http://alfred.med.yale.edu> [5].

подверженности к гестозам и другим мультифакториальным состояниям в популяциях различного этнического происхождения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке  
РФФИ (гранты № 09-04-99028-р\_офи,  
№ 11-04-98043-р\_сибирь\_а).*

## Литература

1. Блошинская И.А., Петричко Т.А., Давидович И.М. и др. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т. 52. – № 1. – С. 26–32.
2. Косьянкова Т.В., Еремина Е.Р., Пузырев В.П. и др. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена в сибирских популяциях // Генетика. – 2000. – Т. 36, № 3. – С. 367–370.
3. Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Роль генетически опосредованного риска развития гестоза у первородящих женщин // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума Мать и Дитя. – М., 2009. – С. 122–123.
4. Сидорова И.С. Гестоз : учебное пособие. – М. : Медицина, 2003. – 416 с.
5. The Allele Frequency Database [Электронный ресурс] // ALFRED.MED.YALE.EDU: ALFRED is a resource of gene frequency

- data on human populations supported by the U. S. National Science Foundation – URL: [http://alfred.med.yale.edu/alfred/SiteTable1A\\_working.asp?siteuid=SI000257O](http://alfred.med.yale.edu/alfred/SiteTable1A_working.asp?siteuid=SI000257O).
6. Arngimsson R, Purandare S, Connor M. et al. Angiotensinogen: a candidate gene involved in preeclampsia? // *Nat. Genet.* – 1993. – Vol. 4. – P. 114–115.
  7. Azizi M., Hallouin M.C., Jeunemaitre X. et al. Influence of the M235T polymorphism of human angiotensinogen (AGT) on plasma AGT and renin concentrations after ethinylestradiol administration // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 4331–4337.
  8. Bai H., Liu X., Liu R. et al. Angiotensinogen and angiotensin-I converting enzyme gene variations in Chinese pregnancy induced hypertension // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2002. – Vol. 33 (2). – P. 233–237.
  9. Benedetto C., Marozio L., Ciccone G. et al. Synergistic effect rennin-angiotensin system and nitric oxidesynthase genes polymorphisms in pre-eclampsia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86. – P. 678–682.
  10. Borinskaya S., Marusin A., Kal'ina N. et al. Distribution of alcoholism protecting alcohol dehydrogenase ADH1B\*47His allele in Eurasia // *Amer. J. Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 84. – P. 89–94.
  11. The Database GeneCards [Электронный ресурс]. – URL: [www.genecards.org/](http://www.genecards.org/).
  12. Hernandez R.D., Kelley J.L., Elyashiv E. et al. Classic selective sweeps were rare in recent human evolution // *Science.* – 2011, Feb. 18. – Vol. 331(6019). – P. 920–924.
  13. Iwai N., Shimoike H., Ohmichi N. et al. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – P. 688–693.
  14. Jenkins L.D., Powers R.W., Cooper M. Preeclampsia risk and angiotensinogen polymorphisms M235T and AGT -217 in African American and Caucasian women // *J. Reprod. Sci.* – 2008. – Vol. 15(7). – P. 696–701.
  15. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system // *Therapie.* – 1998, May–Jun. – Vol. 53(3). – P. 271–277.
  16. Jurkovicova D., Sedlakova B., Riecanaky I. et al. Cardiovascular diseases and molecular variants of the renin-angiotensin system components in Slovak population // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2007. – Vol. 26. – P. 27–32.
  17. Kim Y.J., Park M.H., Park H.S. et al. Associations of polymorphisms of the angiotensinogen M235 polymorphism and angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with preeclampsia in Korean women // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2004. – Vol. 116 (1). – P. 48–53.
  18. Knyrim E., Muetze S., Eggermann T. et al. Genetic analysis of the angiotensinogen gene in pre-eclampsia: study of german women and review of the literature // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol. 66(3). – P. 203–208.
  19. Kobashi G. Genetic and Environmental Factors Associated with the Development of Hypertension in Pregnancy // *J. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16(1). – P. 1–8.
  20. Nakajima T., Jorde L.B., Ishigami T. et al. Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70. – P. 108–123.
  21. Pfab T., Stirnberg B., Sohn A. et al. Impact of maternal angiotensinogen M235T polymorphism and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure, protein excretion and fetal outcome in pregnancy // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1255–1261.
  22. Sanchez-Mazas A., Fernandez-Vina M., Middleton D. et al. Immunogenetics as a tool in anthropological studies // *Immunology.* – 2011, Jun. – Vol. 133(2). – P. 143–164.
  23. Say Y.H., Ling K.H., Duraisamy G. et al. Angiotensinogen M235T gene variants and its association with essential hypertension and plasma renin activity in Malaysian subjects: a case control study // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2005. – Vol. 5(1). – P. 7.
  24. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test for normality (complete samples) // *Biometrika.* – 1965. – Vol. 52. – P. 591–611.
  25. Wan Y.X., Zhang T.Z. Research on relationship between angiotensinogen gene M235T and TCM syndrome type in essential hypertension patients // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* – 2008. – Vol. 28 (1). – P. 36–38.
  26. Ying C.Q., Wang Y.H., Wu Z.L. et al. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2010. – Vol. 32(5). – P. 293–300.
  27. Zafarmand M.H., Franx A., Sabour S. et al. The M235T variant of the angiotensinogen gene is related to development of self-reported hypertension during pregnancy: the Prospect-EPIC cohort study // *J. Hypertens Res.* – 2008. – Vol. 31 (7). – P. 1299–1305.

Поступила 22.04.2011