

Л. Є. Фищук

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ НА РИЗИК РОЗВИТКУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ У ЖІНОК

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ, Україна

УДК 575.191:616.12-008.331.1-055.2

Л. Е. Фищук

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА РИСК РАЗВИТИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН

ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины», Киев, Украина

Проведено изучение влияния полиморфных вариантов генов *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C) на риск развития гипертонической болезни (ГБ) у женщин. Показано, что выбранные полиморфные варианты генов и сочетание их генотипов являются прогностическими маркерами риска развития ГБ у женщин. Результаты анализа для общих и распределенных по возрасту групп женщин отличаются. Для женщин в возрасте от 18 до 35 лет достоверных различий не выявлено. Для женщин в возрасте от 36 до 54 лет повышенный риск развития ГБ обусловлен наличием аллеля D гена *ACE*. Для женщин старше 54 лет наиболее повышенный риск развития ГБ отмечен при наличии сочетания генотипов 235MT/AGT ID ACE/1166AC AT2R1.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, ген, полиморфизм, гипертоническая болезнь, женщины.

UDC 575.191:616.12-008.331.1-055.2

L. Ye. Fishchuk

INFLUENCE OF GENE POLYMORPHISMS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM ON THE RISK OF HYPERTENSION IN WOMEN

SI "Institute of Genetic and Regenerative Medicine of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Cardiovascular disease is the leading cause of death among women in Ukraine. Renin-angiotensin system dysfunction leads to the development of cardiovascular disease.

The aim of this study was to assess the influence of polymorphisms of genes *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C) on the risk of hypertension in women.

Materials and methods. 131 women with diagnosed hypertension were enrolled in the study. The control group was composed of 102 women without any cardiovascular disease. Polymorphic variants of genes *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D), *AT2R1* (A1166C) were studied with the use of PCR and PCR-RFLP methods.

Results. It has been revealed that the presence of 1166AC genotype of *AT2R1* gene elevates nearly 2-fold the risk of hypertension development. The results of analysis for common group and subgroups distributed by age are different. Women from 18 to 35 years old were not found significant differences. For women from 36 to 54 years old an increased risk of hypertension development is determined by the presence of D allele of *ACE* gene. In women older than 54 years the most increased risk of hypertension development was found in the presence of combination of hypertension ID ACE/235MT AGT/166AC AT2R1.

Conclusions. The results suggest that polymorphic variants of renin-angiotensin system genes and their associations may be considered as possible prognostic markers of hypertension development. The results of analysis are different in total cohort and in subgroups distributed by age.

Key words: renin-angiotensin system, gene, polymorphisms, hypertension, women.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) — одне з найпоширеніших серцево-судинних захворювань серед працездатного населення України. Саме ГХ та її ускладнення є важливою причиною смертності населення від серцево-судинних захворювань, частка якої у загальній структурі смертності становить 20–50 %. За кілька останніх десятиліть успіхи доказової

медицини привели до розробки чітких критеріїв діагностики та лікування ГХ. Але стало очевидно, що дана кардіоваскулярна патологія у жіночій популяції діагностується і лікується гірше, ніж у чоловічій. Сьогодні вже відомо, що існує гендерна різниця при виникненні та прогресуванні серцево-судинних захворювань, зокрема ГХ, яку пояснюють роллю

статевих гормонів, що здатні регулювати активність деяких регуляторних систем, включаючи ренин-ангіотензинову систему (РАС) [1].

Ренин-ангіотензинова система — це система ферментів і гормонів, які регулюють артеріальний тиск, електролітний і водний баланс. Ренин-ангіотензиновий каскад починається із секреції ренину, ферменту



аспартил-протеїнази, субстратом для якого є ангіотензиноген (angiotensinogen — AGT) з подальшим відщепленням ангіотензину I. Далі, при гідролізі ангіотензину I під дією ангіотензин-перетворюючого ферменту (angiotensin I-converting enzyme — ACE) утворюється ангіотензин II — октапептидний гормон, потужний вазоконстриктор і стимулятор клітинного росту. Біологічні функції ангіотензину II реалізуються при зв'язуванні зі специфічними рецепторами. Установлено, що рецептори 1-го типу до ангіотензину II (angiotensin II receptor type 1 — AT2R1) беруть участь у реалізації найбільшої кількості встановлених фізіологічних і патофізіологічних функцій ангіотензину II.

Ген ангіотензиногену (AGT) локалізований на довгому плечі хромосоми 1 в локусі 1q42-q43, містить 5 екзонів. У гені AGT найбільш вивченими є поліморфні варіанти M235T і T174M. Поліморфізм T174M (rs4762) характеризується заміною треоніну в пептидному ланцюзі в позиції 174 на метіонін, що викликано точковою заміною цитозину на тимін у позиції 521 гена AGT (C521T). Поліморфізм M235T (rs699) — це заміна метіоніну на треонін у позиції 235 пептидного ланцюга, яка зумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції 704 гена AGT (T704C). У носіїв алеля 235T (при поліморфізмі M235T) і носіїв алеля 174M (при поліморфізмі T174M) рівень ангіотензиногену в крові підвищений щодо норми [2].

Ген ACE, що кодує ангіотензин-перетворюючий фермент, локалізований на довгому плечі хромосоми 17 у локусі 17q23 і містить 26 екзонів і 25 інтронів. У гені ACE найбільш вивченим є інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм — наявність чи відсутність Alu-повтору (розміром 284 п. н.) у 16-му інтроні. Алель із наявністю Alu-

повтору отримав назву інсерційного (I), з відсутністю — делеційного (D). Установлено чітку залежність між поліморфним варіантом гена і рівнем ACE в крові. У дослідженнях показано, що рівень ферменту ACE в осіб із DD генотипом приблизно вдвічі вищий порівняно з особами, що мають II генотип, а особи з ID генотипом мають проміжний рівень ферменту в крові [3].

Ген AT2R1 розташований на довгому плечі хромосоми 3 в локусі 3q24. Найбільш вивчений поліморфізм гена AT2R1 — A1166C (заміна аденіну на цитозин у локусі 1166) у 3' ділянці, що не транскрибується. У носіїв алеля 1166C відмічається підвищена чутливість до ангіотензину II [4].

Відомі роботи з вивчення зв'язку генів, які кодують окремі компоненти PAC, із ризиком розвитку ГХ у жінок, але їх результати достатньо суперечливі [5; 6], до того ж у більшості з них досліджувалося не більше двох генів, які кодують компоненти PAC. В Україні таких досліджень не проводилося, тому цікавим є проведення комплексного аналізу поліморфних варіантів кількох генів, які кодують компоненти ренін-ангіотензинового каскаду, й оцінка їх внеску у ризик розвитку ГХ у жінок.

Мета нашого дослідження — аналіз зв'язку поліморфних варіантів генів AGT (T174M, M235T), ACE (I/D) і AT2R1 (A1166C) та їх асоціацій із ризиком розвитку ГХ у жінок.

Матеріали та методи дослідження

До проведення дослідження було залучено 131 жінку зі встановленим діагнозом гіпертонічна хвороба II ступеня без цукрового діабету та серцево-судинних ускладнень. До контрольної групи увійшли 102 жінки без серцево-судинних захворювань. Ці особи були порівнювані за віком. На проведення роботи було одержано

дозвіл комітету з біоетики ДУ «ІГРМ НАМН України». Від усіх жінок було одержано інформовану згоду на проведення досліджень.

Для проведення молекулярно-генетичного дослідження в усіх обстежуваних проводилося взяття венозної крові. Генотипування ДНК для дослідження виділяли з венозної крові з використанням комерційного набору «ДНК-сорб-В» (ЦНДІ епідеміології Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації). Генотипування поліморфного варіанта I/D гена ACE проводили з використанням методу алель-специфічної ПЛР, аналіз поліморфних варіантів генів AGT (T174M, M235T), AT2R1 (A1166C) проводили з використанням методу ПЛР-ПДРФ згідно з протоколами, наведеними в літературі [7–10] і оптимізованими до наших умов.

Результати було проаналізовано з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0. Частоти гаплотипів гена AGT розраховували з використанням програми EH (“The EH software program (EH)”, Rockefeller University, США). Для визначення вірогідності різниці частот генотипів, алелів, поєднань генотипів і гаплотипів у групах, які порівнювалися, використовували стандартний критерій Пірсона χ^2 . Про асоціацію алелів, генотипів, гаплотипів та їх поєднань із ризиком розвитку захворювання судили за величиною відношення шансів (Odds ratio — OR) у межах 95 % довірчого інтервалу. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. Міжгенні взаємодії вивчали з використанням біоінформативного методу мультифакторної просторової редукції (Multifactor Dimensionality Reduction — MDR), який дозволяє змодельювати генотипні взаємодії високого порядку, що неможливо зробити традиційними параметричними методами [11].



Частота генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами генів *AGT*, *ACE*, *AT2R1*, n (%)

Ген (поліморфізм)	Генотип	ГХ, n=131	Контроль, n=102
<i>AGT</i> (T174M)	174TT	99 (75,57)	77 (75,49)
	174TM	30 (22,90)	24 (23,53)
	174MM	2 (1,53)	1 (0,98)
<i>AGT</i> (M235T)	235MM	34 (25,95)	32 (31,37)
	235MT	78 (59,54)	55 (53,92)
	235TT	19 (14,50)	15 (14,71)
<i>ACE</i> (I/D)	II	36 (27,48)	31 (30,39)
	ID	70 (53,44)	50 (49,02)
	DD	25 (19,08)	21 (20,56)
<i>AT2R1</i> (A1166C)	1166AA	73 (55,73)	64 (62,75)
	1166AC	47 (35,88)	24 (23,53)
	1166CC	11 (8,40)	14 (13,73)

Розподіл частот генотипів досліджуваних поліморфних варіантів генів *PAC* у досліджуваних групах жінок наведено в табл. 1.

Вірогідну різницю між групами жінок із ГХ та контролем знайдено для варіанта 1166AC гена *AT2R1* ($\chi^2=4,13$; $OR=1,82$ (95 % CI: 1,02–3,25)), що свідчить про асоціацію даного генотипу з підвищенням ризику розвитку ГХ майже у 2 рази. Наші результати підтверджуються результатами дослідження С. В. Франчук, у якому брали участь мешканки Вінницької області. Зокрема було показано, що у жінок, хворих на неускладнену ГХ II ступеня, частота генотипу 1166AC й алеля 1166C вірогідно більша ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою [12].

За даними літератури, частота виявлення ГХ у жінок для різних вікових груп відрізняється. У зв'язку з цим групу жінок зі встановленим діагнозом ГХ було поділено на три підгрупи за дебютом захворювання: від 18 до 35 років (жінки молодого віку, 18–35), від 36 до 54 років (жінки середнього віку, 36–54) та старше 54 років (жінки постменопаузального віку). Контрольну групу жінок було аналогічно поділено на три підгрупи та проведено оцінку впливу поліморфних варіантів генів *AGT* (T174M, M235T), *ACE* (I/D) і *AT2R1* (A1166C) та поєднань їх генотипів на ризик розвитку ГХ в окремих вікових підгрупах. Характеристику вікових підгруп наведено в табл. 2.

При аналізі розподілу можливих варіантів генотипів у жінок із ГХ та у контрольній групі для кожної вікової підгрупи було виявлено вірогідні відмінності лише для жінок віком від 36 до 54 років. Так, у даній віковій підгрупі жінок було виявлено, що наявність генотипу II або алеля I гена *ACE* асоційована зі зниженням ризику роз-

витку ГХ ($\chi^2=4,88$; $OR=0,34$ (95 % CI: 0,13–0,90) та $\chi^2=4,44$; $OR=0,46$ (95 % CI: 0,22–0,96) відповідно). Частота алеля D гена *ACE* була вірогідно вищою у жінок із ГХ порівняно з контролем ($\chi^2=4,44$; $OR=2,19$ (95 % CI: 1,05–4,58)), що свідчить про асоціацію даного алеля з підвищенням ризику розвитку ГХ більше ніж удвічі. Для жінок молодшої та старшої вікової підгрупи (віком від 18 до 35 років і старше 54 років) вірогідних відмінностей не виявлено. Наші результати підтверджуються результатами досліджень інших учених [13], у яких, зокрема, показано асоціацію генотипу DD і алеля D із підвищенням ризику розвитку ГХ у жінок.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз впливу поєднань досліджуваних поліморфних варіантів генів *ACE*, *AGT*, *AT2R1* на ризик розвитку ГХ для трьох вікових підгруп жінок. Виявлені вірогідні відмінності наведено в табл. 3. Для жінок із ГХ та контрольної групи, що увійшли до молодшої вікової підгрупи (від 18 до 35 років), вірогідних відмінностей не виявлено ($p>0,05$).

Аналізуючи дані таблиці, можна твердити, що у жінок віком від 36 до 54 років поєднання генотипів 174TT *AGT*/II *ACE* має вірогідний протектив-

ний ефект при розвитку ГХ. Протективний ефект при розвитку ГХ збільшується, якщо до даного поєднання генотипів додати генотип 1166AA за поліморфним варіантом A1166C гена *AT2R1*. А поєднання генотипів 235MT *AGT*/174TT *AGT*/II *ACE* для даної вікової підгрупи жінок знижує ризик розвитку ГХ майже у 4 рази. Максимальне зниження ризику розвитку ГХ, згідно з показником OR, зафіксовано за наявності поєднання генотипів 235MT *AGT*/174TT *AGT*/II *ACE*/1166AA *AT2R1* — більше ніж у 7 разів.

У старшій віковій підгрупі жінок, як видно з табл. 3, на підвищення ризику розвитку ГХ впливають поєднання гетеро-

Таблиця 2 Розподіл основних груп дослідження за віком

Група дослідження	Кількість жінок	Середній вік
18–35 років		
ГХ	22	31,23±3,01
Контроль	33	29,24±4,02
36–54 роки		
ГХ	70	47,04±5,37
Контроль	23	45,87±5,78
старше 54 років		
ГХ	38	61,42±6,24
Контроль	46	62,22±6,75



Поєднання генотипів, які впливають на ризик розвитку гіпертонічної хвороби у вікових підгрупах жінок

Поєднання генотипів ген	ГХ, %	Контроль, %	χ^2	p	OR (95 % CI)
36–54 роки					
174TT AGT/II ACE	20,00	47,83	6,82	< 0,01	0,27 (0,10–0,75)
235MT AGT/174TT AGT/II ACE	10,00	30,43	4,17	< 0,05	0,25 (0,08–0,83)
174TT AGT/II ACE/1166AA AT2R1	7,14	26,09	4,28	< 0,05	0,22 (0,06–0,80)
235MT AGT/174TT AGT/II ACE/1166AA AT2R1	2,86	17,39	3,89	< 0,05	0,14 (0,02–0,82)
старше 54 років					
235MT AGT/174TT AGT	60,53	34,78	5,54	< 0,05	2,88 (1,18–7,00)
235MT AGT/174TT AGT/ID ACE	34,21	8,7	6,89	< 0,01	5,46 (1,60–18,59)
235MT AGT/ID ACE/1166AC AT2R1	18,42	2,17	4,63	< 0,05	10,16 (1,19–86,77)
235MT AGT/174TT AGT/ID ACE/1166AC AT2R1	15,79	0	5,62	< 0,05	—

зиготних генотипів генів PAC у різних варіаціях. Причому частота поєднання генотипів за досліджуваними поліморфними варіантами 235MT AGT/174TT AGT/ID ACE/1166AC AT1R була вірогідно вищою у жінок із ГХ порівняно з контролем. Це логічно, оскільки гетерозиготи відповідають за підвищення рівня/активності продукту гена й асоційовані з підвищенням артеріального тиску і відповідно ризиком розвитку ГХ.

Із використанням програми EN було розраховано та проаналізовано частоти гаплотипів за досліджуваними поліморфними варіантами гена AGT (4 можливих гаплотипи) у вікових підгрупах жінок із ГХ порівняно з контролем. При аналізі отриманих частот гаплотипів вірогідних відмінностей у групах порівняння не виявлено. Хоча, згідно з результатами, отриманими у дослідженні V. U. Mohana et al., наявність гаплотипу 235M/174M свідчить про підвищення ризику розвитку ГХ у жінок [5]. Можливо, різниця в тому, що даний колектив авторів проводив дослідження в групах жінок із ГХ та контролю без розподілу за віком дебюту захворювання.

Іншим аспектом нашої роботи було проведення моделювання взаємодії досліджуваних генів при розвитку ГХ у жінок. Для цього був використаний метод MDR, який дозво-

ляє проводити одночасний аналіз багатьох поліморфних варіантів генів, обираючи такі комбінації, які мають найбільшу патогенетичну значущість для розвитку захворювання. Для оцінки взаємодії між поліморфними варіантами генів методом MDR застосовували алгоритм усебічного пошуку (Exhaustive search), який оцінює всі можливі комбінації досліджуваних ДНК-маркерів щодо ризику розвитку ГХ. Найкраща модель міжгенної взаємодії при розвитку ГХ у жінок показана для вікової підгрупи жінок старше 54 років — це чотирилокусна модель міжгенної взаємодії AGT (M235T)/AGT (T174M)/ACE (I/D)/AT2R1 (A1166C), яка характеризувалася 100 % відтворюваністю (cross-validation consistency) та точністю передбачення (testing balancing accuracy) 62,94 %, але дана модель не пройшла пермутаційний тест, тому вона не є статистично значущою.

Підсумовуючи все вищезазначене, можемо стверджувати, що поліморфні варіанти генів PAC впливають на ризик розвитку ГХ у жінок середнього та старшого віку. Для жінок віком від 18 до 35 років необхідно проводити додатковий пошук генів-кандидатів, які можуть впливати на ризик розвитку ГХ.

Висновки

Таким чином, при дослідженні впливу поліморфних ва-

ріантів досліджуваних генів та їх асоціацій на ризик розвитку ГХ у жінок ми виявили:

1) результати для загальних і розподілених за віком груп відрізняються;

2) для жінок віком від 36 до 54 років відмічено зростання ризику розвитку ГХ за наявності алеля D гена ACE, а поєднання генотипів 235MT AGT/174TT AGT/II ACE/1166AA AT2R1, навпаки, знижує ризик розвитку ГХ більше ніж у 7 разів;

3) для жінок старше 54 років виявлено асоціацію поєднання генотипів 235MT AGT/ID ACE/1166AC AT2R1 зі збільшенням ризику розвитку ГХ більше ніж у 10 разів. Отримані результати свідчать, що поліморфні варіанти генів, які кодують компоненти PAC, є важливими прогностичними маркерами ризику розвитку ГХ у жінок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sandberg K. Sex differences in primary hypertension / K. Sandberg, H. Ji // *Biology of Sex Differences*. – 2012. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 7.
2. Association of angiotensinogen T174M and M235T gene variants with development of hypertension in Turkish subjects of Trakya Region / A. Ay. Basak, T. Sipahi, S. Ustundag [et al.] // *Biotechnology & biotechnological equipment*. – 2008. – Vol. 22, Iss. 4. – P. 984–989.
3. Lack of association between angiotensin converting enzyme (ACE) genotype, serum ACE activity, and haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension / M. M. Hoepfer, A. Tacacs, U. Stellmacher [et



al.] // *Heart*. – 2003. – Vol. 89, Iss. 4. – P. 445–446.

4. *Angiotensin II* type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / P. P. van Geel, Y. M. Pinto, A. A. Voors [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 717–721.

5. *Gender-related* association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension — a case-control study / V. U. Mohana, N. Swapna, R. S. Surender [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2012. – Vol. 34, Iss. 1. – P. 38–44.

6. *Candidate* gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a south Indian Tamilian population / P. P. Ramu, G. Umamaheswaran, D. G. Shewade [et al.] // *International journal of human genetics*. – 2011. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 31–40.

7. *Angiotensin II* receptor gene polymorphism in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeynemaier [et al.] // *Hypertension*. – 1994. – Vol. 21, Iss. 1. – P. 63–69.

8. *Angiotensin I* converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M. Lechin, M. A. Quiñones, A. Omran [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, Iss. 7. – P. 1808–1812.

9. *Angiotensinogen* gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese / T. Niu, J. Yang, B. Wang [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, Iss. 2. – P. 698–702.

10. *Rapid* detection of the hypertension-associated Met235→Thr allele of the human angiotensinogen gene / A. P. Russ, W. Maerz, V. Ruzicka [et al.] // *Human molecular genetics*. – 1993. – Vol. 2, Iss. 5. – P. 609–610.

11. *Ritchie M. D.* Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity / M. D. Ritchie, L. W. Hahn, J. H. Moore // *Genetic Epidemiology*. – 2003. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 150–157.

12. Франчук С. В. Статеві особливості розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, які перенесли судинні ускладнення при успадкуванні різних генотипів гена рецептора ангіотензину II першого типу / С. В. Франчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 446–452.

13. *Angiotensin* converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India / N. Devi, V. Lakshmi, K. Padhy [et al.] // *International Journal of Medical and Health Sciences*. – 2013. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 1–12.

REFERENCES

1. Sandberg K., Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biology of sex differences* 2012; 3 (1): 7.

2. Basak A. Ay., Sipahi T., Ustundag S., Ozgen Z., Budak M., Sen S., Senner S. Association of angiotensinogen T174M and M235T gene variants with development of hypertension in Turkish subjects of Trakya Region. *Biotechnology & biotechnological equipment* 2008; 22 (4): 984–989.

3. Hoepfer M.M., Tacacs A., Stellmacher U., Lichtinghagen R. Lack of association between angiotensin converting enzyme (ACE) genotype, serum ACE activity, and haemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2003; 89 (4): 445–446.

4. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A., Buikema H., Oosterga M., Crijns H.J., van Gilst W.H. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000; 35 (3), 717–721.

5. Mohana V.U., Swapna N., Surender R.S., Vishnupriya S., Padma T. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension — a case-control study. *Clinical and experimental hypertension* 2012; 34 (1): 38–44.

6. Ramu P.P., Umamaheswaran G., Shewade D.G., Swaminathan R.P., Dutta T.K., Balachander J., Adithan C. Candidate gene polymorphisms of renin angiotensin system and essential hypertension in a south Indian Tamilian population. *International journal of human genetics* 2011; 11 (1): 31–40.

7. Bonnardeaux A., Davies E., Jeynemaier X., Féry I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24 (1), 63–69.

8. Lechin M., Quicones M.A., Omran A., Hill R., Yu Q.T., Rakowski H., Wigle D., Liew C.C., Sole M., Roberts R., Marian A.J. Angiotensin I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92 (7): 1808–1812.

9. Niu T., Yang J., Wang B., Chen W., Wang Z., Laird N., Wei E., Fang Z., Lindpaintner K., Rogus J.J., Xu X. Angiotensinogen gene polymorphisms M235T/T174M: no excess transmission to hypertensive Chinese. *Hypertension* 1999; 33 (2): 698–702.

10. Russ A.P., Maerz W., Ruzicka V., Stein U., Gross W. Rapid detection of the hypertension-associated Met235→Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Human molecular genetics* 1993; 2 (5): 609–610.

11. Ritchie M.D., Hahn L.W., Moore J.H. Power of multifactor dimensionality reduction for detecting gene-gene interactions in the presence of genotyping error, missing data, phenocopy, and genetic heterogeneity. *Genetic epidemiology* 2003; 24 (2): 150–157.

12. Franchuk S.V. Sex features of the development left ventricular myocardial hypertrophy in patients with essential hypertension which suffered from vascular complication when inherit of different variants of angiotensin II type 1 receptor gene. *Visnyk Vinnitskogo natsionalnogo medychnogo universitetu* 2012; 2 (16): 446–452.

13. Devi N., Lakshmi V., Padhy K., Padhy R., Veerraju P. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and hypertension in north coastal Andhra Pradesh, India. *International journal of medical and health sciences* 2013; 2 (1): 1–12.

Надійшла 21.08.2013

