

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ Т174М И М235Т ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РОСТОВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Нгуен Тхи Чанг, Т. П. Шкурат

*Научно-исследовательский институт биологии Южного федерального
университета (trangtrang@yandex.ru)*

Реферат: Проведено сравнение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов Т174М и М235Т гена ангиотензиногена и выявлена их взаимосвязь с ишемической болезнью сердца (ИБС) и вариабельностью количественных факторов риска у больных с ИБС, в контрольной группе индивидов без клинических признаков сердечно-сосудистых нарушений и в общепопуляционной выборке лиц, не дифференцированных по отношению к коронарному атеросклерозу. Впервые определены частоты данного полиморфизма у населения Ростовской области.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, атеросклероз, ренин-ангиотензиновая система, ангиотензиноген, ишемическая болезнь сердца.

Association between Polymorphism T174M and M235T of the Angiotensinogen Gene and Ischemic heart trouble in the Rostov Population

NGUYEN THI TRANG, SHKURAT TATIANA PAVLOVA

RESEARCH INSTITUTE OF BIOLOGY OF THE SOUTHERN FEDERAL UNIVERSITY

Abstract: Comparison of frequencies of genotypes and alleles polymorphic variants T174M and M235T of angiotensinogen (AGT) is spent and their interrelation with an ischemic heart trouble and variability of quantitative risk factors at patients with an ischemic heart, in control group of individuals without clinical signs of cardiovascular infringements and in populations to sample of the persons who have been not differentiated in relation to a coronary atherosclerosis is

revealed. For the first time frequencies of the given polymorphism at the population of the Rostov region are defined.

Keywords: genetic polymorphism, an atherosclerosis, renin-angiotensin system, angiotensin, an ischemic heart trouble.

Цель данной работы - изучить распространенность аллели T174M и M235T гена AGT у русского населения Ростовской области и оценить связь предполагаемых маркеров с ишемической болезнью сердца (ИБС) и количественными патогенетически значимыми факторами риска этого заболевания.

Ген ангиотензиноген (*AGT*) локализован на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42-q43, содержит 5 экзонов, имеет размеры 12 т.п.о. (рис.1), а его транскрипт (РНК) — около 1 т.п.о. Первичный белковый продукт гена содержит 452 аминокислоты, а размер конечного продукта 53 кДа [1, 2]. AGT экспрессируется преимущественно в печени и находится под контролем эстрогенов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов и ангиотензина II. Ангиотензиноген синтезируется также в мозге, больших артериях, почках и жировой ткани.



Рис.1. Схема структуры гена ангиотензиногена человека

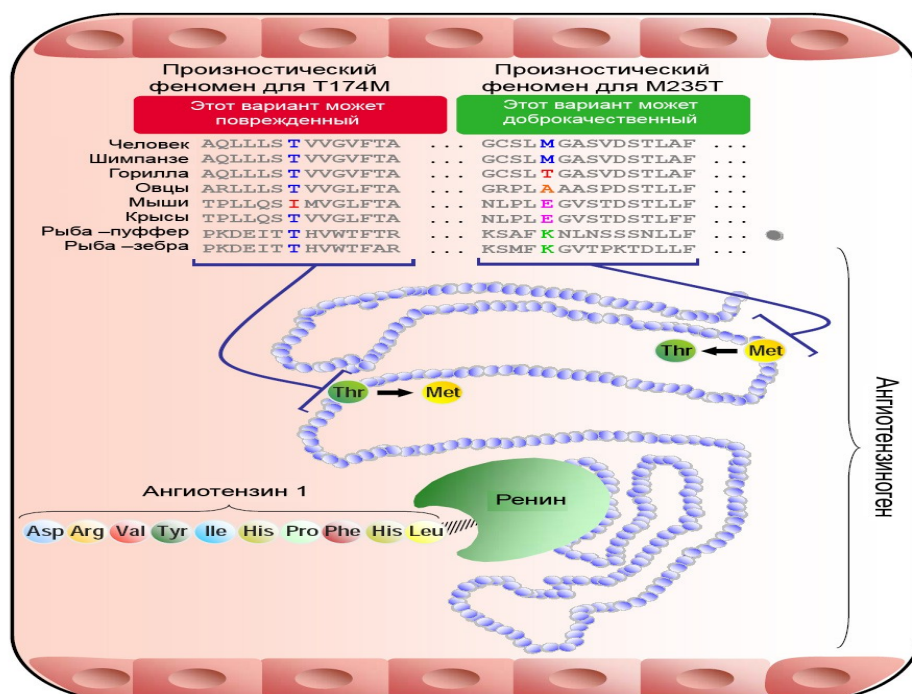


Рис.2.

Возможные варианты
последствия
полиморфизмов
T174M и M235T на
структуру и функцию
белка AGT различных
организмов и
человека

Плазматический уровень ангиотензиногена отражает уровень экспрессии гена ренина (*REN*). Ангиотензиноген является субстратом для ренина, который превращает его в ангиотензин 1 (рис.2).

В гене *AGT* уже известно более 30 различных полиморфных сайтов [3, 4]. Среди обнаруженных к настоящему времени аллелей гена *AGT* в качестве генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего используются полиморфные аллели, кодирующие *AGT* с заменой Met → Thr в положении 235 (M235T) и Thr → Met в позиции 174 (T174M). Частота этих мутаций в гене *AGT* варьирует в различных популяциях (табл. 1).

Таблица 1: Частота полиморфного варианта T174M гена *AGT* в различных популяциях

Географический регион	Популяция	Выборка (n) (дата)	Частота аллеля	
			C	T
Африка	Хема	34	0	0.

	(SA002028M)	(4/12/2007)	.088	912
Африка	Мбути (SA002025J)	64 (4/12/2007)	0 .016	0. 984
Африка	Нанде (SA002027L)	36 (4/12/2007)	0 .111	0. 889
Европа	Датчане (SA001987Z)	18368 (1/11/2007)	0 .878	0. 122
Европа	Эстония (SA003028N)	1936 (11/18/2009)	0 .828	0. 172
Европа	Ашкенадия (SA002033I)	48 (4/12/2007)	0 .187	0. 813
Азия	Пакистан (SA002034J)	60 (4/12/2007)	0 .183	0. 817
Азия	Монголия (SA002037M)	48 (4/12/2007)	0 .104	0. 896
Восточная Азия	Корей (SA002038N)	48 (4/12/2007)	0 .146	0. 854
Восточная Азия	Япония (SA002035K)	48 (4/12/2007)	0 .083	0. 917
Северная Америка	Американцев европейского происхождения (SA002029N)	48 (4/12/2007)	0 .146	0. 854

В результате типирования по полиморфизму T174M гена AGT у людей в разных популяциях были выявлены, что мутационный аллель Т встречается редко в европейских популяциях, при этом часто встречается в африканских и азиатских популяциях

Таблица 2: Частота полиморфных вариантов M235T гена AGT в различных популяциях

Географический регион	Популяция	Выборка (n) (дата)	Частота аллеля	
			C	T
Африка	Биакская (SA000005F)	136	0	0

		(1/29/2008)	.956	.044
Африка	Ибоская (SA000099S)	96 (1/29/2008)	0 .927	0 .073
Африка	Американцев африканского происхождения (SA000101C)	180 (1/29/2008)	0 .800	0 .200
Европа	Чешская (SA002031G)	48 (4/12/2007)	0 .521	0 .479
Европа	Датчане (SA000007H)	100 (1/29/2008)	0 .330	0 .670
Европа	Эстония (SA003028N)	1952 (11/18/2009)	0 .500	0 .500
Европа	Русская (SA000019K)	94 (1/29/2008)	0 .394	0 .606
Азия	Пакистан (SA002034J)	60 (4/12/2007)	0 .750	0 .250
Азия	Ханты (SA000488U)	100 (1/29/2008)	0 .620	0 .380
Азия	Монгольская (SA002037 М)	48 (4/12/2007)	0 .729	0 .271
Восточна я Азия	Японская (SA000010B)	102 (1/29/2008)	0 .677	0 .324
Восточна я Азия	Корейская (SA003027M)	106 (10/17/2009)	0 .824	0 .176
Океания	Новозеландец (SA00199 2V)	812 (1/25/2007)	0 .380	0 .620
Океания	Микронезии (SA000063J)	72 (1/29/2008)	0 .667	0 .333
Сибирь	Якутская (SA000011C)	102 (1/29/2008)	0 .559	0 .441
Северная Америка	Американцы европейского происхождения (SA001994X)	956 (1/25/2007)	0 .400	0 .600
Северная Америка	Пима, Мексика (SA000026I)	106 (1/29/2008)	0 .972	0 .028

Южная Америка	Каритяна (SA000028K)	106 (1/29/2008)	0 .991	0 .009
------------------	----------------------	--------------------	-----------	-----------

При изучении полиморфизма M235T гена AGT у коренных жителей Европы отмечается повышение частоты мутантного аллели T в сравнении с наблюдаемыми значениями в ряде африканских, азиатской и американской популяций. Некоторые американские популяции (Пима, Мексика, Каритяна) характеризуются снижением частоты аллели T по сравнению с популяциями с азиатской и европейской популяциями.

В 1992 г. было показано полное сцепление полиморфных вариантов M235T и T174M и вовлеченность гена AGT в патогенез эссенциальной гипертензии (ЭГ).

Таблица 4

Частота аллелей T235 и M174 и их связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями в различных популяциях

Популяция	Количество обследованных	Частота аллеля T235	Частота аллеля M174	Ссылка
Австралийцы	92	0,42	0,08	2
Французы	477	0,47	0,11	3
Японцы	92	0,91	0,12	3
Китайцы	268	0,91	0,09	4, 27
Европейцы (белые)	149	0,51	0,10	7

Частота аллелей T235 и M174 высока среди больных ЭГ и связана с этим заболеванием [5]. В дальнейшем была выявлена корреляция между аллелем T235 гена AGT

и степенью коронарного повреждения у больных с высоким риском коронарного атеросклероза у больных ишемической болезни сердца [6]. При обследовании 63 семей белых европейцев связи между ЭГ и двумя изученными полиморфными вариантами гена AGT (M235T и T174M) найдено не было [7], но изучение этнически однородной японской популяции показало, что вариант 174T связан с ЭГ [8] и с уровнем систолического давления [9]. На выборке из 422 больных из Новой Зеландии показано, что аллель T235 гена AGT является независимым фактором риска ишемической болезни сердца и примерно в два раза повышает риск этого заболевания [10]. Считается, что мутантный гомозиготный локус 235TT может быть надежным маркером риска артериальной гипертензии [11]. M235T гена AGT с сердечно-сосудистыми заболеваниями представлены в табл. 4. В большинстве случаев связь полиморфных вариантов гена AGT с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями вполне объяснима, учитывая прямое влияние AGT на уровень кровяного давления [29]

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение ассоциации полиморфных маркеров гена AGT с ИБС проводили, используя две группы пациентов, общая характеристика которых приведена в таблице 3. В исследование включались пациенты с ИБС, поступившие в стационар Ростовской областной клинической больницы. Диагноз ставили на основании клинических и биохимических исследований и данных коронароангиографии (у части больных). У части больных ИБС был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ). Контрольная группа представляла собой случайную выборку пациентов, имеющих аналогичный профиль основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у которых проведенная эхо- и электрокардиография не выявила достоверных признаков ИБС.

Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании паспортных данных), проживающих в г. Ростове на Дону. Геномную ДНК пациентов использовали для амплификации фрагментов ДНК, содержащих полиморфные маркеры гена AGT, предположительно вовлеченных в патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом [12].

Участок гена AGT, содержащий сайты T174M и M235T, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)[7].

Продукты амплификации и рестрикции анализировали с помощью электрофореза в 3%-ном агарозном и окрашивали бромистым этидием.

Анализ однонуклеотидных замен осуществляли с помощью системы NCBI в сети Интернет (www.ncbi.nlm.nih.gov) и dbSNP (информация о полиморфных маркерах).

Таблица 3. Общая характеристика обследованных групп больных с наличием (“ИБС+”) и отсутствием (“ИБС–”) ишемической болезни сердца

Показатель	“ИБС+“ (n = 50)	“ИБС–“ (n = 159)
Возраст, лет (среднее значение $\pm$ S.D*)	61,2 $\pm$ 2,9	55,5 $\pm$ 9,0
Пол (мужчины / женщины)	35/15	69/63
Курящие	49	15
Сахарный диабет типа 2 в анамнезе	19	0
Систолическое давление (мм.рт.ст.)	137.1 $\pm$ 1.18	144.1 $\pm$ 1.82
Диастолическое давление (мм.рт.ст.)	81.7 $\pm$ 0.59	88.8 $\pm$ 0.97

*S.D. – стандартное отклонение

Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 - Частоты аллелей в различных выборках сравнивали методом χ^2 . Показатели давления крови и содержания различных фракций липидов перед статистической обработкой были скорректированы по индексу массы тела, возрасту и полу методом множественной регрессии. Для оценки связи количественных признаков с генетическим полиморфизмом использовали

метод однофакторного дисперсионного анализа. Во всех статистических тестах в качестве критерия статистической достоверности рассматривали уровень значимости более 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты аллелей, распределение генотипов, а также оценка их соответствия равновесию Харди-Вайнберга в исследованных группах представлены в табл.5,6. Частота мутантного аллеля 174М гена AGT в различных популяциях варьирует от 0.122 у европейцев до 0.984 у африканцев (табл. 1). В нашей работе частота этого аллеля в контрольной группе составила 0,107, а в группе больных ишемической болезни сердца - 0.224 (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T174M* гена *AGT* в группах “ИБС+” и “ИБС–”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости p
	“ИБС+” (n = 50)	“ИБС–” (n = 159)		
Аллель <i>T174</i>	0,776	0,893	0,079	0.85
Аллель 174М	0,224	0.107		
Генотип ТТ	0,776	0,704	0,033	0,98
Генотип <i>ТМ</i>	0,204	0,277		
Генотип <i>ММ</i>	0,020	0,019		

При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *M235T* гена *AGT* (табл. 6) были обнаружены статистически достоверные различия. Было

показано, что частота аллеля *235T* в контрольной группе составила 0,179, а в группе с ИБС – 0,224.

Таблица 2.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *M235T* гена *AGT* в группах “ИБС+” и “ИБС–”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение χ^2	Уровень значимости <i>p</i>
	“ИБС+” (n = 50)	“ИБС–” (n = 159)		
Аллель <i>M235</i>	0,776	0,821	0,012	0,94
Аллель <i>235T</i>	0,224	0,179		
Генотип <i>MM</i>	0,531	0,765	0,257	0,87
Генотип <i>TM</i>	0,285	0,162		
Генотип <i>TT</i>	0,224	0,073		

В нашей работе при исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров T174M и M235T гена AGT в группах “ИБС+” и “ИБС–” статистически достоверных различий было получено (табл. 5,6). Таким образом, полиморфные маркеры T174M и M235T гена AGT ассоциированы с развитием ИБС у русских г. Ростова на Дону.

При изучении больных ИБС и ЭГ из японской популяции [9, 13] и популяции китайцев, больных одновременно ИБС и инфарктом миокарда было показано, что полиморфный маркер T174M тоже ассоциирован с развитием этих заболеваний[14, 26].

Частота мутантного аллеля (0.09) была, однако, в этих популяциях ниже, чем у больных ИБС (0.224) в ростовской популяции.

Столь высокая частота мутантного аллеля 174М, как в нашем исследовании, не встречалась ни в одной из описанных в литературе групп лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сравнительный анализ полиморфизма Т174М в московской популяции и группе больных инфарктом миокарда выявил достоверное снижение числа генотипов ТТ аллеля Т174 и увеличение доли аллеля 174М и гетерозигот ТМ у больных. У больных с гипертрофией левого желудочка также обнаружено достоверное по сравнению с контрольной группой уменьшение доли генотипа ТТ и аллеля 174Т на фоне существенного повышения частоты аллеля М [15]. Однако не во всех случаях обнаружена связь молекулярных вариантов гена *AGT* с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, при изучении 149 человек из английских семей, в которых не менее двух членов страдали ЭГ, не вы-

явлена связь полиморфизма Т174М (как и М235Т) гена *AGT* с этим заболеванием [7]. В то же время, при изучении 63 этих же семей с высоким риском ЭГ и 64 здоровых индивидов наблюдали достоверное сцепление и связь ЭГ с другим

полиморфным вариантом гена *AGT* (динуклеотидный фланкирующий GT-повтор) [7]. Представляет интерес изучение 10 диаллельных полиморфных вариантов локуса *AGT* (включая Т235М) и оценка неравновесия по сцеплению между ними. При генотипировании 477 пробандов, больных гипертензией, и 364 здоровых индивидов из французской популяции и выборки из японской популяции, включающей 92 больных гипертензией и 122 здоровых индивида, несмотря на широкие этнические различия в генных частотах, из всех изученных полиморфизмов связь с ЭГ установлена только для аллеля Т235 и гаплотипа,

комбинирующего аллели полиморфных вариантов М235Т и G-6А [16].

В нашей работе при попарном сравнении частот генотипов значимо различались частоты полиморфизма Т174М гена *AGT* у больных ишемической болезни сердца и в контроле по всем трем возможным генотипам.

При исследовании М235Т полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух Т аллелей приводило к существенному повышению уровня *AGT* в плазме, что ведет к увеличению содержания ангиотензина II, чем многие авторы объясняют ассоциацию этого полиморфизма с артериальной гипертензией [17, 18,19,20, 25].

При анализе M235T полиморфизма гена ангиотензиногена была обнаружена корреляция между T аллелем и разнообразными формами гипертензии, преимущественно в европейских популяциях и у японцев [21,22].

При исследовании популяции европейского происхождения из Новой Зеландии было обнаружено, что вариант 235T является независимым фактором риска развития инфаркта фактором риска ишемической болезни сердца [10]. В тоже время, у японцев не было найдено ассоциации данного полиморфизма с ИБС [23]. Также не была найдена корреляция между M235T полиморфизмом и артериальной гипертензией у американских негров [24].

Sethi A. et al. был проведен мета-анализ, цель которого заключалась в изучении связи M235T полиморфизма гена АТГ с концентрацией ангиотензиногена в плазме крови, уровне систолического и диастолического давления, АГ и риском развития ИМ и ИБС. В исследование были включены три крупные этнические группы: представители европеоидной, монголоидной и негроидной рас. У представителей европеоидной расы отмечалось повышение концентрации АТГ в плазме крови на 5% у МТ гетерозигот и на 11% у гомозигот по 235Т аллелю по сравнению с носителями ММ генотипа. M235T полиморфизм гена АТГ ассоциирован с риском развития АГ у европеоидов и коренных жителей Азии. Однако во всех трех этнических группах данный полиморфизм не был ассоциирован с риском развития ИМ и ИБС [19].

В Copenhagen City Heart Study проводился поиск ассоциаций между полиморфизмом промотора ангиотензиногена -6G/A, а также его сочетанием с T174M и M235T, и повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме крови, гипертензией, ИБС и ишемической цереброваскулярной болезнью. Было обнаружено, что лица с сочетанием аллелей -6AA, 174TT и 235TT имеют значительно повышенный уровень АТГ в плазме [18], а также у женщин с данным генотипом повышен риск развития АГ. Но ни одна из этих замен (самостоятельно или в комбинации с другими) не является независимым фактором риска ИБС или ИБМ [18].

Таким образом, обнаружена связь полиморфизма T174M и M235T гена АГТ с ИБС. Впервые определены частоты данной мутации у населения Ростова на Дону, которые в основном согласуются с частотами в других популяциях мира. Изучаемый генетический

маркер представляет интерес как ген, предположительно связанный с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний, и может быть использован в дальнейших популяционных и эпидемиологических исследованиях

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu G. et al. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene // J. Cell. Mol. Med.—2002.—Vol. 6, № 2.—P. 245–250.
2. Интернет-ссылки: (1) GeneCards: www.bioinfo.weizmann.ac.il/cards/index.shtml; (2) National centre for biotechnology information (NC BI): www.ncbi.nlm.nih.gov; (3) <http://www.sciam.ru>.
3. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J. et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial // Am J Hypertens.—2004. —Vol. 1.—P. 8–13.
4. Liljedahl U., Karlsson J., Melhus H. et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response // Pharmacogenetics.—2003.—Vol. 13, № 1.—P. 7–17.
5. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y., Lifton R.P., Williams CS., Charru A., Hunt S. C., Hopkins P.N., Williams R. R., Lalouel J.-M., Corvol P. //Cell. 1992. V. 71.P. 7-20
6. Jeunemaitre X., Ledru F., Battaglia S., Guillanneuf M.T., Courbon D., Dumont C, Darmon O., Guize L., Guernonprez J.-L., Diebold B., Ducimetiere P. I I Human.Genet. 1997. V. 99. P. 66-73.
7. Caulfield M., Lavender P., Farrall M., Munroe P., Lawson M., Turner P., Clark A. II New Eng. J. Med. 1994.V. 330. P. 1629-1633.

8. Hata A., Namikawa C., Sasaki M., Sato K., Nakamura T., Tamura K., Lalouel J.-M. I I J. Clin. Invest. 1994. V. 93. P. 1285-1287.
9. Hegele R., Brunt J., Connelly P. // Circulation. 1994. V. 90. P. 2207-2212.
10. Katsuya T., Koike G., Yee T., Sharpe N., Jackson R., Norton R., Horiuchi M., Pratt R., Dzau V. // Lancet. 1995. V. 345. P. 1600-1603.
11. Hudecova S., Krizanov O., Szomolayova I., Polak E. // Bratisl. lek. Listy. 1995. V. 96. P. 322-325
12. Johns M., Paulus-Thomas J. // Anal. Biochem. 1989. V. 180. P. 276-278
13. Ward K., Hata A., Jeunemaitre X., Helin C., Nelson L., Namikawa C., Farrington P., Ogasawara M., Suzumori K., Tomoda S., Berrebi S., Sasaki M., Corvol P., Lifton R., Lalouel J.-M. // Nature Genet. 1993. V. 4. P. 59-61.
14. Yu-Lin Ko, Yu-Shien Ko, Chu-Mei Wang, Po-Hsien Chu, Ming-Sheng Teng, Nye-Jan Cheng, Wei-Jan Chen, TsuShiu Hsu, Chi-Tai Kuo, Chen-Wen Chiang, Ying-Shiung Lee II Human. Genet. 1997. V. 100. P. 210-214.
15. Чистяков Д., Таракулов Р., Моисеев В., Носиков В. II Генетика. 1999. Т. 35. С. 1160-1164.
16. Jeunemaitre X., Inoue I., Williams Ch., Charru A., Ticket J., Powers M., Sharma A.P., Gimenez-Roqueplo A.-P., Hata A., Corvol P., Lalouel J.-M. // Am. J. Hum. Genet. 1997. V. 60. P. 1448-1460.
17. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. Therapie. 1998 May-Jun;53(3):271-7.
18. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Agerholm-Larsen B., et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. Hypertension. 2001 Mar;37(3):875-81.
19. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L., et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. Hypertension. 2003 Jun;41(6):1202-11. Epub 2003 May 12.
20. Winkelmann B.R., Russ A.P., Nauck M., et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. Am Heart J. 1999 Apr;137(4 Pt 1):698-705.
21. Iwai N., Shimoike H., Ohmichi N., Kinoshita M. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. Hypertension. 1995 Apr;25(4 Pt 2):688-93.

22. Yamakawa-Kobayashi K., Arinami T., Hamaguchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese // Lancet. 1995. V. 346. P.515.
23. Martinez E., Puras A., Escribano J., et al. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. Br J Biomed Sci. 2002;59(2):95-100.
24. Rotimi C., Puras A., Cooper R., et al. Polymorphisms of renin- angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. Hypertension. 1996 Mar;27(3 Pt 2):558-63.
25. Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angioten-sinogen. Hypertension. 2006;48:14-20.
26. Wang QS, Li YG, Chen XD, Yu JF, Wang J, Sun J, Lu SB, Jin L, Wang XF. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese/ J Electrocardiol. 2009 Nov 20. [Epub ahead of print]
27. Zhang X.G., Sun Z.Q., Zheng L.Q., Li J., Liu S.S., Xu C.L., Li J.J., Zhao F.F., Hu D.Y., Sun Y.X. (2007) Archives of Medical Research, 38(4), 432-439.
28. The ALlele FREquency Database.
[http://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?condition=sites.site_uid=%27SI000257O//Kenneth K Kidd, Yale University](http://alfred.med.yale.edu/alfred/recordinfo.asp?condition=sites.site_uid=%27SI000257O//Kenneth%20Kidd%20Yale%20University). All rights reserved. The full Copyright Notification is also available 2009.
29. Walker W., Whelton P., Saito H., Hermann J. // Hypertension. 1997. V. 1. P. 287-291.