

revealed by mtDNA / M.E.Hurles [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - V.63. - P.1793-1806.

7. Genes mirror geography within Europe / J.Novembre [et al.] // Nature. - 2008. - V.456. - P.98-103.

8. Genetic Structure of Europeans: A View from the North-East / M. Nelis [et al.] // PLoS ONE. - 2009. - V.4(5). - e5472.

9. Genetic structure of human populations / N.A.Rosenberg [et al.] // Science. - 2002. - V.298. - P.2381-2385.

10. Global distribution of genomic diversity underscores rich complex history of continental human populations / A.Auton [et al.] // Genome Res. - 2009. - V.19(5). - P.795-803.

11. Hammer M.F. A recent common ancestry for human Y chromosomes / M.F.Hammer // Nature. - 1995. - V.378. - P.376-378.

12. High level of male-biased Scandinavian admixture in Greenlandic Inuit shown by Y-chromosomal analysis / E.Bosch [et al.] // Hum. Genet. - 2003. - V.112. - P.353-363.

13. Independent histories of human Y

chromosomes from Melanesia and Australia / M. Kayser [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2001. - V.68. - P.173-190.

14. M. Analysis of the complete human mtDNA genome: methodology and inferences for human evolution / M. Ingman, U.Gyllensten // J. Hered. - 2001. - V.92. - P.454-461.

15. Investigation of the fine structure of European populations with applications to disease association studies / S.C. Heath [et al.] // European Journal of Human Genetics. - 2008. - V.16. - P.1413 - 1429.

16. New binary polymorphisms reshape and increase resolution of the human Y chromosomal haplogroup tree / T. M. Karafet [et al.] // Genome Res. - 2008. - V.18. - P.830-838.

17. Signals of recent positive selection in a worldwide sample of human populations / J.K.Pickrell [et al.] // Genome Res. - 2009. - V.19(5). - P.826-837.

18. Single, rapid coastal settlement of Asia revealed by analysis of complete mitochondrial

genomes / V.Macaulay [et al.] // Science. - 2005. - V.308. - P.1034-1036.

19. Strong Amerind/white sex bias and possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia / L.G.Carvajal-Carmona [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - V.67. - P.1287-1295.

20. The role of geography in human adaptation / G.Coop [et al.] // PLoS Genet. - 2009. - V.5(6). - e1000500.

21. Via M. The 1000 Genomes Project: new opportunities for research and social challenges / M. Via, C.Gignoux, E.G.Burchard // Genome Medicine. - 2010. - V.2:3 <http://genomemedicine.com/content/2/1/3>

22. Worldwide Human Relationships Inferred from Genome-Wide Patterns of Variation / J.Z.Li [et al.] // Science. - V.319. - P.1100-1104.

23. Y-chromosomal diversity in Europe is clinal and influenced primarily by geography, rather than by language / Z.H.Rosser [et al.] // Am. J. Hum. Genet. - 2000. - V.67. - P.1526-1543.

М.В. Гомелля, С.Е. Большакова, Е.С. Филиппов,
В.А. Шенин, В.В. Долгих, С.С. Шулунов

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

УДК: 616.151.15-06:616:12-008.331.1-053.2

В обзоре научной литературы представлены современные данные о распространенности артериальной гипертензии у детей, ее ассоциация с протромботическими нарушениями. Проведен анализ литературных данных и определена взаимосвязь изменчивости генетических маркеров протромботических нарушений и генетических маркеров артериальной гипертензии. Кроме того, приведены сведения о наиболее изученных генах-кандидатах на участие в формировании артериальной гипертензии и тромбофилии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тромбофилия, гены-кандидаты, мультифакториальные заболевания, полиморфизм генов.

In the survey of the scientific researches there are modern data about prevalence of the arterial hypertension of children, its association with prothrombotic dysfunctions is presented. Comparative analysis of the data of the scientific researches and frequencies association of variability of the genetic markers of the prothrombotic dysfunctions with genetic markers of the arterial hypertension is held. Besides, information about the most studied population's candidate genes of the arterial hypertension and thrombophilia are introduced.

Keywords: arterial hypertension, thrombophilia, candidate genes, multifactorial diseases, genes polymorphism.

В структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран лидирующее место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы [4,6]. По данным ВОЗ, одним из основных заболеваний сердечно-сосудистой системы явля-

ется артериальная гипертензия (АГ) [13]. По данным докладов специалистов экспертной группы ВОЗ (1996, 2000 гг.), Россия имеет самый высокий показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди развитых стран Европы [6]. При этом значительная часть случаев смерти приходится на сравнительно молодой возраст (25-65 лет) [4]. Актуальность проблемы АГ в педиатрии обусловлена тем, что АГ существенно «помолодела» и не является редкостью у детей и подростков. Массовые исследования уровня артериального давления (АД) в детской популяции подтверждают высокую частоту встречаемости АГ среди детей и подростков – от 4,8 до 18% [6]. Важным фактором развития и прогрессирования АГ являются нарушения в системе гемостаза, что приводит к час-

тому возникновению тромботических и тромбгеморрагических осложнений, которые непосредственно связаны с ранней инвалидизацией и смертностью среди взрослых больных [11,13]. Для клиницистов данный вопрос представляет большой интерес, поскольку АГ, равно как и тромбозы, занимают одно из доминирующих мест в патологии человека. В этой связи проблемам изменчивости генетических маркеров протромботических нарушений, а также генетических маркеров АГ посвящен целый ряд фундаментальных работ, что подчеркивает их актуальность [2,5].

Проблема тромбоза актуальна и для педиатрии, поскольку различные тромботические осложнения наблюдаются у детей не так редко, как это представлялось ранее [13]. Между тем

Иркутский ГМУ: ГОМЕЛЛЯ Марина Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии, marinagomellya@mail.ru, БОЛЬШАКОВА Светлана Евгеньевна – аспирант, bolgib@mail.ru, ФИЛИППОВ Евгений Семенович – д.м.н., проф., зав. кафедрой. НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН: ШЕНИН Владимир Анатольевич – д.б.н., зав. лаб., sheninV@mail.ru, ДОЛГИХ Владимир Валентинович – д.м.н., проф., зам. директора, ШУЛУНОВ Станислав Семенович – м.н.с., shulunov.stas@mail.ru.

обращает на себя внимание отсутствие научных трудов, посвященных проблеме изменчивости генетических маркеров протромботических нарушений при АГ у детей, что дало нам основание для анализа немногочисленных литературных данных и попытки установить взаимосвязь изменчивости генетических маркеров протромботических нарушений и генетических маркеров АГ.

По современным представлениям большинства исследователей эссенциальная АГ (ЭАГ) относится к мультифакториальным заболеваниям и формируется при взаимодействии эндогенных (генетических) и экзогенных факторов риска [3,8,10]. При мультифакториальных заболеваниях генетическая система полигенов представлена огромным полиморфизмом аллелей генов, эффекты которых в отдельности незначительны. В этом случае болезнь является результатом аддитивного действия неблагоприятной комбинации («генетических ансамблей») функционально «патогенных» аллелей у индивида [10].

При ЭАГ потомству передается не болезнь как таковая, а признаки, определяющие предрасположенность к ней. Наследственные факторы не всегда приводят к развитию АГ, однако генетические эффекты отчетливо реализуются при действии неблагоприятных факторов внешней среды (гиподинамия, вредные привычки, избыточный вес, психоэмоциональное напряжение и другие внешнесредовые воздействия). Но, несмотря на то, что влияние среды в происхождении АГ значительно, данное заболевание детерминировано на уровне ДНК [6,10,19].

АГ характеризуется клинической и генетической гетерогенностью и предрасположенностью к ней различается в зависимости от фенотипических особенностей течения [23] и этнической принадлежности пациентов [17]. Исследования полиморфизмов генов, участвующих в возникновении АГ проводят для различных популяций. Так, в России проводились исследования в русской популяции Новосибирска [22] и северо-западного региона [14], в популяции башкир, русских и татар в Башкирии [7], московской популяции [12], жителей города Томска [10], славянского населения Сибири, различных этнических групп, проживающих на территории республики Бурятия [3]. Противоречивость данных о связи полиморфизмов генов, участвующих в развитии АГ, по мнению исследователей, можно объяснить влиянием сум-

марного эффекта генотипа всего организма, отличного не только для разных популяций, но и для разных этнических групп [1]. В литературе, в основном, встречаются исследования роли наследственных факторов в развитии АГ у взрослых [19,23]. Исследования генетических маркеров АГ у детей и подростков немногочисленны [8].

Несмотря на длительную историю изучения наследственности при АГ, сущность генетического влияния на возникновение и развитие этого заболевания остается нераскрытой. Возможность наследования АГ у человека в настоящее время не подвергается сомнению и считается фактором, доказанным в популяционно-генетических, генеалогических и клинических исследованиях [1,4]. Установлено, что наследственными факторами определяется 30–50% всех случаев вариаций величины АД в популяции. Наличие АГ у членов одной семьи объясняется не только наличием общих генов, но и рядом особенностей, связанных с одинаковыми условиями жизни [8,17,22].

При изучении заболеваний, имеющих полигенную природу, часто используется принцип выделения так называемых основных генов-кандидатов – генов, продукты экспрессии которых (ферменты, гормоны, рецепторы, структурные или транзитные белки) могут прямо или косвенно участвовать в формировании болезни [1,10]. Количество исследованных генов-кандидатов для развития АГ постоянно увеличивается. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о связи формирования АГ с 67 локусами

15 регионов генома гипертензивных крыс. У человека исследовано 6 областей генома, при этом связь с АГ обнаружена для генов 5 из них [19].

Наиболее изученные гены-кандидаты на участие в формировании АГ представлены в табл. 1 [1,3,7,8].

Как упоминалось выше, важным фактором развития и прогрессирования АГ являются нарушения в системе гемостаза, что приводит к частому возникновению тромботических и тромбогеморрагических осложнений, которые непосредственно связаны с ранней инвалидизацией и смертностью среди взрослых больных [4,11,13].

Проблема тромбоза актуальна и для педиатрии. Между тем в педиатрии этот важный вопрос до настоящего времени изучен недостаточно [5]. К сожалению, в литературе встречаются единичные исследования гемостаза при АГ у детей, при этом исследовано всего от 3 до 15 параметров сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, противосвертывающей и фибринолитической систем. Согласно немногочисленным исследованиям при АГ у детей и подростков имеется дисфункция эндотелия, активация агрегации тромбоцитов, тромбогенные сдвиги (скрытая гиперкоагуляция в плазменном гемостазе). Генез указанных изменений, по мнению исследователей, может быть связан с продолжительной гемодинамической травмой сосудистого эндотелия, что закономерно снижает его атромбогенные свойства [13].

По мнению исследователей, несмотря на отсутствие у обследован-

Таблица 1

Гены-кандидаты на участие в формировании АГ

Гены-кандидаты	Полиморфные маркеры
Ген ангиотензиногена (AGT)	T174M M235T
Ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE)	I/D G7831A
Ген рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT2R1)	A1166C A(-153)G
Ген эндотелиальной NO-синтазы (NOS3)	4a/4b G298A
Ген альдостеронсинтазы (CYP11B2)	T-344C
Ген эндотелина-1 (END1)	L198A
Ген β-субъединицы 3 изоформы белка G (GNB3)	C825T
Ген 5,10- метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)	C677T A1298C
Ген рецептора активатора пролиферации пероксисом типа α (PPARA)	C24313G
Ген рецептора активатора пролиферации пероксисом типа γ2 (PPARG2)	P12A
Ген апополипротеина В (APOB)	I/D
Ген апополипротеина Е (APOE)	E2/E3/E4
Ген липопротеинлипазы (LPL)	S477T
Ген супероксиддисмутазы митохондрий (SOD2)	A(-9)V
Ген каталазы (CAT)	T(-262)C
Ген пароксоназы 1-го типа (PON1)	M55L G192A
Ген пароксоназы 2-го типа (PON2)	A148G C311S
Ген рецептора ангиотензина II 2-го типа (AT2R2)	C3123A

ных клинически значимых тромбозов, гиперкоагуляционная направленность гемостаза является потенциально опасной, создавая реальные предпосылки для возникновения указанных осложнений [9]. Не исключено, что данные нарушения в системе гемостаза при АГ могут быть генетически детерминированы. Однако возможный вклад мутационных повреждений генов, кодирующих факторы гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем в увеличение риска протромботических нарушений при АГ у детей к настоящему времени однозначно не определен. Результаты работ, посвященных этому вопросу у взрослых, носят противоречивый характер и по некоторым данным зависят от половых, возрастных особенностей исследуемых популяций [2,15,16,18].

Согласно современной отечественной классификации, утвержденной Пленумом Президиума РАМН в 1996 г., повышенная склонность крови к тромбообразованию, или тромбофилии (ТФ), подразделяются на наследственные и приобретенные (вторичные). Причины приобретенных ТФ многочисленны и включают в себя целый ряд заболеваний, в том числе, по данным некоторых авторов, АГ [2,4,11]. В патогенезе наследственных форм ТФ представлены генетические дефекты всех звеньев системы гемостаза. Повышенная склонность к тромбообразованию может быть обусловлена мутациями в генах, кодирующих факторы коагуляционной, антикоагулянтной и фибринолитической систем, нарушениями в генах гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и ферментах, участвующих в системе обмена гомоцистеина. Особая патогенность свойственна смешанным видам ТФ, которые далеко нередки в клинической практике [5].

По данным литературы, к настоящему времени выявлено более 1500 различных генетических дефектов при ТФ [2,9,18,20,24].

В большинстве случаев ТФ определяются носительством мутаций в генах системы гемостаза. В настоящее время обнаружены дефекты практически во всех известных факторах свертывания крови, противосвертывающей системы, фибринолиза, причем наибольшее практическое значение имеют мутации в следующих генах (табл.2) [9-11,18,21].

Наиболее часто из наследственных ТФ встречаются следующие: 1) фактор V-Лейден (резистентность к активированному протеину С, APC-резистентность, Лейденская аномалия), 2) му-

тация гена протромбина G20210A, 3) дефицит антитромбина III, 4) дефицит протеина С, 5) дефицит протеина S, 6) гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [2,5].

В настоящее время благодаря многочисленным популяционным исследованиям стало ясно, что ТФ является мультифакториальным и полигенным заболеванием. Лица с несколькими генетическими факторами риска развития тромботических осложнений или комбинацией генетических и приобретенных факторов имеют больший риск, чем индивидуумы с одним наследственным нарушением гемостаза [16].

Таким образом, сравнивая и анализируя данные научной литературы по изучению генов-кандидатов, участвующих в формировании АГ и протромботических нарушений, выявлено, что общим геном-кандидатом для той и другой патологии является ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (мажорные мутации - C677T, A1298C).

Ген 5,10- метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

5,10- метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) – фермент процесса реметилирования гомоцистеина в метионин [2]. Дефицит данного фермента встречается у 5-10% людей в общей популяции [16,18]. Гомоцистеин (ГЦ) – аминокислота, для метаболизма которой необходимы витамины В12, В6, фолиевая кислота. При дефиците MTHFR развивается гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [20].

Из известных полиморфизмов в гене MTHFR наиболее полно изучен вариант C677T, локализованный в 21-й хромосоме, при котором цитозин в позиции 677 заменен тимидином (677C>T), ведущий к замене аминокислотного остатка аланина на валин. У носителей данной мутации отмечаются термолабильность MTHFR и снижение его активности (до 35% от нормы у гомозигот), а также повыше-

ние уровня ГЦ в крови. Частота встречаемости полиморфизма зависит от их этнической принадлежности [21]. Частота гетерозиготного носительства C677T в популяции достигает 40%, а гомозиготного – 5-14% у лиц европейской расы [16,18]. F.Carrusio и соавт. (2002 г.) получили данные о том, что уровень гомоцистеинемии выше у лиц с T/T-генотипом по сравнению с C/C-генотипом.

Важные данные опубликованы A.Reyes-Engel и соавт. (2002 г.). Исследователи доказали, что у лиц, имеющих T/T-генотип гена MTHFR, отмечаются не только высокий уровень ГЦ, но и повышение активности ренина плазмы, что в какой-то степени может объяснить взаимосвязь повышения активности ренина в крови у пациентов и высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Другим полиморфным вариантом гена MTHFR является замена нуклеотида аденина на цитозин в позиции 1298 (A1298C). Носительство мутации не сопровождается повышением концентрации ГЦ в крови, однако сочетанию гетерозиготности C677T и A1298C сопутствует снижение активности фермента, повышение концентрации ГЦ в плазме и снижение уровня фолата – как при гомозиготном носительстве C677T [19].

Избыток ГЦ оказывает системное повреждающее действие на эндотелий сосудов с последующей активацией тромбоцитов и экспрессией тканевого фактора, активирующего каскад коагуляции, перекисное окисление липидов. Одновременно происходит угнетение синтеза тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего естественные антикоагулянты. Последние не оказывают прерывного действия на активность факторов ФVa и ФVIIIa. ГЦ также ингибирует функцию естественных антикоагулянтов: антитромбина III и протеина С. Таким образом, при ГГЦ

Таблица 2

Общая характеристика генетически обусловленных ТФ

Ген, белок	Количество мутаций
Антитромбин-III	Более 100
Фактор V	Более 10; мажорная мутация R506Q
Протромбин	17; мажорная мутация G20210A
Плазминоген	14
Ингибитор активатора плазминогена	2
Кофактор гепарина II	3
Протеин С	Около 200
Протеин S	Более 100
Тканевой фактор	1
Тромбомодулин	7
5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза	Мажорные мутации – C677T, A 1298C

формируются сосудистый и коагуляционный компоненты тромбосклерозной болезни [2].

ГГЦ является независимым фактором риска тромботических инсультов, инфаркта миокарда, атеросклероза и АГ. В 1969 г. К. McCully впервые отметил, что у детей с высоким содержанием ГЦ рано возникают тяжелые формы поражения артерий. Поэтому было предположено, что ГГЦ является фактором риска тромботического поражения сосудов. ГГЦ снижает вазодилатацию окисью азота, стимулирует продукцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, изменяет эластичные свойства сосудистой стенки и таким образом участвует в патогенезе АГ [20].

Работ, в которых проводились бы исследования экспрессии различных генов в зависимости от уровня гомоцистеинемии, встречается мало, однако существуют сведения о сочетании ГГЦ с генетическими изменениями, ассоциированными с развитием АГ [19,20,24].

Таким образом, согласно немногочисленным литературным данным, возможный вклад мутационных повреждений генов, кодирующих факторы гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем в увеличение риска протромботических нарушений при АГ у детей к настоящему времени однозначно не определен. Результаты работ, посвященных этому вопросу у взрослых, носят противоречивый характер и по некоторым данным зависят от половых, возрастных особенностей исследуемых популяций. К сожалению, в литературе не найдено данных о вкладе генетических факторов предрасположенности к протромботическим изменениям при АГ у детей. Перспективной группой генов – кандидатов, которые потенциально могут быть связаны с формированием протромботических нарушений при АГ у детей, являются гены системы гемостаза и обмена ГЦ [16,19].

Известно, что АГ, равно как и ТФ, являются полигенными заболеваниями [13,14]. Логично предположить, что взаимодействие между различными факторами риска, включая генетические детерминанты, обуславливающие

склонность к ТФ, будут играть ведущую роль в генезе данных заболеваний. Вопрос о том, какие именно взаимодействия приобретенных и генетических факторов, а также генные сочетания, определяют предрасположенность к развитию протромботических изменений при АГ у детей, особенности течения, остается открытым.

Литература

1. Андреева М.Г. Наследственные факторы развития первичной артериальной гипертензии, формирование особенностей ее течения и выбора гипотензивной терапии / М.Г.Андреева, А.Н. Аскарова, И.А. Латфуллин // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т.86, № 3. – С. 13-15.
2. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. - Издание 2-е дополненное. М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
3. Бимбаев А.Ю. Прогностические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп, проживающих на территории Республики Бурятия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / А.Ю. Бимбаев; НЦ МЭ ВСО РАМН. – Иркутск, 2004. – 24 с.
4. Бугун О.В. Клинико-патогенетические варианты артериальной гипертензии у детей и подростков и обоснование рациональной терапии и реабилитационных программ: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16, 14.00.09 / О.В. Бугун; НЦ ПЗ и РЧ СО РАМН. – Иркутск, 2008. – 412 с.
5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 томах с приложениями / А.И. Воробьев. - 4-е издание. М.: Ньюдиамед, 2007. – 1275 с.
6. Долгих В.В. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей / В.В. Долгих, Л.И. Колесникова. – Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН, 1999. – 220 с.: ил.
7. Мустафина О.Е. Полиморфизм минисателита гена эндотелиальной синтазы окиси азота: исследование в популяциях Волго-Уральского региона и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией / О.Е. Мустафина, Е.И. Шагисултанова, Т.Р. Насибуллин // Генетика. – 2001. – №5. – С. 668-674.
8. Образцова Г.И. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / Г.И. Образцова, А.С. Глозов, Т.В. Степанова // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №1. – С. 127 – 133.
9. Подчерняева Н.С. Тромбоз в педиатрической практике / Н.С. Подчерняева // Врач. – 2006. – № 9. – С. 20-23.
10. Пузырев В.П. Состояние и перспективы геномных исследований в генетической карди-

ологии / В.П. Пузырев // Вестник РАМН. – 2000. – №7. – С. 28 -32.

11. Румянцев А.Г. Гематология/онкология детского возраста / А.Г. Румянцев, Е.В. Самочатова. - М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2004. – 792 с.

12. Чистяков Д.А. Полиморфизм 1174M-гена ангиотензиногена связан с гипертонической болезнью в московской популяции / Д.А. Чистяков, Р.И. Туракулов, В.С. Моисеев // Молекулярная биология. – 1999. – №8. – С.592-594.

13. Состояние системы свертывания крови при артериальной гипертензии у детей / А.В. Чупрова [и др.] // Педиатрия. – 1998. – № 6. – С. 48-52.

14. Взаимосвязь между полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой системы и гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии / Е.В. Шляхто [и др.] // Гематология. – 2001. – Т.10, №3. – С. 135-141.

15. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England / F. Cappuccio [et al.] // Atherosclerosis. – 2002. – V. 164, N 1. – P.95-102.

16. Ischemic Stroke subtypes and thrombophilia in young and elderly brazilian stroke patients admitted to a rehabilitation hospital / F.J. Carod-Artal [et al.] // Stroke. – 2005. – V. 36. – P.2012-2014.

17. Comprehensive linkage and linkage heterogeneity analysis of 4344 sibling pairs affected with hypertension from the Family Blood Pressure Program / T. Greenwood [et al.] // Genet Epidemiol. – 2007. – V. 31, N3. – P. 195-210.

18. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients / G.Y. Ho [et al.] // Stroke. – 2006. – V. 37. – P.456-460.

19. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins / R. Kahleov [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2002. – V. 15, N. 10. – P. 857-864.

20. Correlation of plasma homocysteine and mitochondrial DNA content in peripheral blood of healthy women / S. Lim [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – V. 158, N. 2. – P. 399-405.

21. Plasma homocysteine levels, C667T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma renin activity and cardiovascular risk / A. Reyes-Engel [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2002. – V.14, N. 4. – P. 154.

22. Beta- Adducin polymorphisms, blood pressure, and sodium excretion in three European populations / V. Tikhonoff [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2003. – V. 16., N10. – P. 840-846.

23. Linkage analysis using co-phenotypes in the BRIGHT study reveals novel potential susceptibility loci for hypertension / C.A. Wallace [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2006. – V. 79, N.2. – P. 323-331.

24. An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease / E.M. Wrona [et al.] // Kidney Int. – 2001. – V. 60, N. 3. – P. 1106-1114.