

С.И. Софронова, А.Н. Романова, М.П. Кириллина

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА M235T ГЕНА AGT С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ФАКТОРАМИ РИСКА У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ АРКТИЧЕСКОЙ ТЕРРИТОРИИ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.04

УДК 616-008.9. 1-81(571.56)

Проведено исследование «случай-контроль» у коренного населения, проживающего на арктической территории Якутии, для определения связи полиморфизма M235T гена AGT с артериальной гипертензией (АГ) и ее факторами риска. Выявлены более высокий средний уровень артериального давления, повышенное содержание холестерина и его фракций, более высокая частота абдоминального ожирения у носителей мутантного GG-генотипа как в общей популяции, так и отдельно для лиц с АГ. Проведенное исследование показывает вклад G-аллеля гена AGT в развитие АГ, липидных нарушений и абдоминального ожирения.

Ключевые слова: ген AGT, полиморфизм, артериальная гипертензия, факторы риска, коренное население, Якутия.

A case-control study was conducted for the indigenous population living in the Arctic territory of Yakutia to determine the association of the M235T polymorphism of the AGT gene with hypertension and its risk factors. A higher average blood pressure, elevated cholesterol and its fractions, a higher incidence of abdominal obesity in carriers of the mutant GG genotype were found both in the general population and separately for people with hypertension. The study shows the contribution of the G allele of the AGT gene to the development of hypertension, lipid disorders and abdominal obesity.

Keywords: AGT gene, polymorphism, arterial hypertension, risk factors, indigenous people, Yakutia.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующее место среди ведущих факторов риска инвалидизации и преждевременной смертности населения всего земного шара. По состоянию на 2010 год, 31,1% взрослого населения мира (1,39 млрд чел.) страдали АГ (30,7% мужчин и 28,8% женщин) [10]. В России, по данным проведенного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, выполненного в 12 регионах, распространенность АГ составила 50,2% (51,1% у мужчин, 49,7% у женщин) [2]. Признано, что АГ является полигенным многофакторным заболеванием, на сегодняшний день генетическая роль в котором доказана. На данный момент идентифицировано более 1500 генетических полиморфизмов, ассоциированных с уровнем АД, которые осуществляют свой вклад через различные патогенетические механизмы [7]. Особенно важная роль принадлежит генам ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ответственным за сосудистый тонус. Наиболее актуальными полиморфизмами генов РАС при АГ являются полиморфизмы гена ангиотензиногена (AGT). Результаты многочисленных исследований неоднозначны. Несмотря на проведенные многочисленные ис-

следования, степень и достоверность ассоциаций варьирует, для некоторых локусов данные противоречивы.

Целью исследования явилось изучение связи полиморфизма гена ангиотензиногена с артериальной гипертензией и ее факторами риска у коренных жителей арктической территории Якутии.

Материалы и методы исследования. Набор материала для исследования осуществлен в экспедиционных условиях на арктической территории Якутии, в том числе в местах компактного проживания коренных малочисленных народов (Нижнеколымский, Верхнеколымский, Томпонский районы). Сплошным методом обследовано 348 чел. коренной национальности. Выборка состояла из взрослого населения в возрасте от 20 до 70 лет, из них женщин 225, мужчин 123. Отклик составил 75%. Средний возраст респондентов составил 48,16±0,52 года, у женщин 49,71±0,63, у мужчин 44,98±0,91.

Критерии включения: представители коренного населения (эвены, чукчи, якутагиры, якуты).

Критерии исключения: представители некоренной национальности.

Программа исследования включала в себя следующие разделы: опрос по анкете для оценки объективного состояния; информированное согласие респондента на проведение исследований; антропометрическое обследование с измерением объема талии и объема бедер; забор крови для биохимического исследования из локте-

вой вены в утренние часы натощак с 12-часовым предварительным воздержанием от пищи. Забор крови для молекулярно-генетического исследования проводился из локтевой вены в пробирку с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Аллельные варианты гена AGT тестировали с помощью полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР). Генотипирование полиморфного гена AGT проводили с помощью наборов ООО НПФ «Литех», (Россия, Москва), на амплификаторе Real-time CFX96 («BioRad», США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для контроля качества 10% случайно выбранных образцов были подвергнуты повторному генотипированию.

Биохимические методы исследования включали определение липидного спектра крови: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ) и уровня глюкозы.

При суждении о частоте нарушений липидного профиля крови в популяции пользовались российскими рекомендациями V пересмотра Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов 2012 г., составленными с учетом Европейских рекомендаций 2011г. За гиперхолестеринемию (ГХС) принимался уровень ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л (190 мг/дл), за повышенный

ЯНЦ КМП: **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с.-руковод. отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru, **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., kirillina@mail.ru.

уровень – ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл), за сниженный уровень – ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у женщин. К гипертриглицеридемии (ГТГ) относили уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл). Для выявления нарушений углеводного обмена проводили тест толерантности к глюкозе. У больных сахарным диабетом тест не проводился. Сахарный диабет 2-го типа устанавливали при глюкозе натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и при $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 ч после нагрузки глюкозой (ВОЗ, 2007).

Измерение артериального давления (АД) проводилось дважды автоматическим тонометром OMRON (Япония) на правой руке в положении сидя с расчетом среднего АД. За АГ принимался уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (2017 ACC/AHA Guideline).

За абдоминальное ожирение (АО) принимались значения объема талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин (по критериям ВНОК, 2009 г.).

Исследование проходило согласно протоколу локального этического комитета ЯНЦ КМП об информированном согласии респондента на обработку персональных данных и исследование.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных методов математической статистики, используя пакет программ SPSS (версия 17.0). Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней величины признака (m). Межгрупповые различия оценивали с помощью дисперсионного анализа или непараметрических критериев. При сравнении частоты генотипов использовался

группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указано с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В общей популяции коренного населения арктических территорий Якутии частота генотипов AA, AG и GG M235T гена AGT составила 15,5 ($n=54$), 45,1 ($n=157$) и 39,4% ($n=137$) соответственно, что отвечает равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,18$, $p=0,66$), А-аллелей - 38,1 ($n=265$), G - 61,9% ($n=431$).

При сравнении средних значений липидов и глюкозы в зависимости от того или иного генотипа гена AGT нами получены статистически значимые различия по всем показателям у носителей гетерозиготного AG и мутантного гомозиготного GG генотипов. У GG носителей все значения были выше: ОХС AG $4,93 \pm 0,06$ и GG $5,12 \pm 0,06$, $p=0,037$; ЛВП $1,32 \pm 0,02$ и $1,22 \pm 0,02$ ($p=0,003$); ЛНП $3,12 \pm 0,05$ и $3,33 \pm 0,05$, ($p=0,005$); ТГ $1,06 \pm 0,02$ и $1,21 \pm 0,04$ соответственно ($p=0,005$). Наше исследование подтверждает вклад G аллеля в нарушения липидного обмена. Напротив, средние значения глюкозы у них достоверно ниже по сравнению с носителями AG генотипа ($4,83 \pm 0,11$ и $4,35 \pm 0,08$ соответственно, $p=0,001$). Значимые различия также получены при сравнении средних значений у лиц с гомозиготными AA и GG генотипов, а именно в значениях ТГ ($1,03 \pm 0,05$ и $1,21 \pm 0,04$, $p=0,029$), глюкозы ($4,88 \pm 0,14$ и $4,35 \pm 0,08$, $p=0,001$).

При анализе частоты липидных и углеводных нарушений у респондентов установлено, что у всех носителей

половины респондентов частота ГХС ЛНП была наиболее высокой у лиц с AA генотипом (64,8%) и GG генотипом (59,8%). Частота Гипо- α -ХС составила у лиц с AA генотипом 33,3%, AG - 29,9, GG - 43,1%. Достоверно различалась частота ГТГ у носителей гомозиготных генотипов AA и GG (5,5 и 17,5% соответственно, $p=0,033$). Также достоверно выше была частота ГГ у гетерозиготных AG носителей по сравнению с лицами с мутантным GG генотипом (8,3 и 2,9% соответственно, $p=0,048$).

Также провели исследование сопряжения полиморфизма AGT с наличием абдоминального ожирения. Наибольшую статистически незначимую частоту АО имели носители AG и GG генотипов (59,2 и 60,6%) против 46,3% у лиц с AA генотипом, тем самым свидетельствуя о некоторой сопряженности G аллеля с наличием АО.

Учитывая высокую встречаемость AG в популяции (53,3%), для дальнейшего исследования общая популяция коренных жителей арктической территории Якутии была разделена на 2 группы - «случай» и «контроль»: «случай» - лица, страдающие АГ (175 чел.), «контроль» – лица без АГ (173 чел.). Средний возраст гипертоников составил $53,07 \pm 0,49$, лиц без АГ - $38,88 \pm 0,60$ года.

Это исследование типа «случай-контроль» было включено для определения связи вариантов гена AGT с АГ и ее факторами риска.

Проведено сравнение частоты встречаемости генотипов M235T гена AGT среди групп. Ни в одном наборе данных (табл.1) не было обнаружено заметных отклонений от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,32$, $p=0,24$ для

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей полиморфизма M235T гена AGT и соответствие равновесию Харди-Вайнберга (HWE)

Генотип	Случай	HWE	χ^2	p	Контроль	HWE	χ^2	p	Аллель	Частота аллелей	
										случай	контроль
AA	0,097	0,12	0,32	0,24	0,214	0,17	4,84	0,02	A	0,347	0,416
AC	0,497	0,45			0,405	0,49			C	0,653	0,584
CC	0,406	0,43			0,381	0,34					

стандартный критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Относительный риск (OR – odds ratio) развития заболевания при определенном генотипе вычисляли как отношение шансов (ОШ), которое рассчитывалось по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где а и b – количество больных соответственно имеющих и не имеющих мутантный генотип, и d, c – количество человек в контрольной

генотипов отмечались высокие цифры ГХС, в особенности атерогенной ГХС, у носителей GG генотипа выявлена наиболее высокая частота гипо-альфа-холестеринемии (Гипо- α -ХС). Частота ГХС, ГХС ЛНП, Гипо- α -ХС в общей популяции не имела существенных различий между генотипами. Так, у лиц с генотипом AA частота ГХС составила 46,3%, AG - 41,4, GG - 49,6%. У более

«случая» и $\chi^2=4,84$, $p=0,02$ для «контроля») и не было существенной разницы в частоте генотипов или аллелей между гипертониками и нормотониками, за исключением гомозиготного генотипа AA ($\chi^2=5,21$, $p=0,001$, ОШ=0,39, 95% ДИ= 0,27-0,89) (табл.2).

Нами использовано 2 типа генетических моделей для того, чтобы проверить связь полиморфизма M235T гена

Таблица 2

Распределение частоты генотипов M235T гена AGT среди лиц с АГ и без АГ

Генотип	Частота генотипа		χ^2	р	ОШ	95%ДИ
	случай	контроль				
AA	0,097	0,214	5,21	0,001	0,39	0,27-0,89
AG	0,497	0,405	1,71	нд	1,45	0,83-2,54
GG	0,406	0,381	0,13	нд	1,11	0,63-1,96

AGT с АГ (табл.3). Анализируя модели, нами обнаружена связь АГ с мутантным гомозиготным генотипом GG и G аллелем в рецессивной модели, что также подтверждено рядом исследований за рубежом, в частности о влиянии G аллеля и GG генотипа на риск развития эссенциальной гипертензии [4,6,8,9,15,16]. В российском исследовании, включавшем 514 пациентов, была показана ассоциация аллеля G с риском развития АГ у мужчин, с отношением шансов 1,95 ($p=0,003$) [1]. Напротив, в Колумбии, Монголии, на Кавказе, в Ливане и Индии не была

найдена достоверная связь AG и GG генотипов с АГ [3,5,11,14,18]. Было высказано предположение о неоднородности населения в этих странах, о том, что полиморфизм связан с различиями в популяциях.

Нами проведен анализ среднего уровня систолического АД (САД) у гипертоников в зависимости от генотипа. У носителей AA, AG и GG генотипов с артериальной гипертензией средний уровень САД составил $173,53 \pm 3,62$; $161,72 \pm 1,40$ и $159,72 \pm 1,92$ мм рт. ст. соответственно, достоверные отличия имелись у лиц с AA генотипом по

сравнению с другими ($p=0,001$). У нормотоников особых различий в средних значениях САД нами не обнаружено.

Проведено сравнение средних концентраций липидов и глюкозы крови у лиц с АГ и без АГ в зависимости от принадлежности к тому или иному генотипу M235T гена AGT (табл.4). У всех респондентов в группе «случай» значения липидного обмена, кроме ХС ЛВП, и глюкозы были выше по сравнению с «контролем». Достоверные различия имелись в средних концентрациях ТГ у всех представителей, ОХС у гомозиготных носителей AA и GG генотипов, ХС ЛНП у носителей мутантного GG генотипа, глюкозы у лиц с AA и AG генотипом. Средние концентрации ОХС, атерогенного ХС и ТГ у гипертоников были выше с GG генотипом.

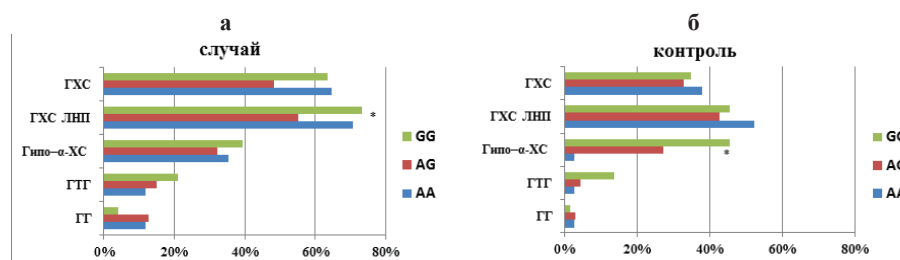
Нами определена частота липидных и углеводных нарушений для лиц с АГ и без АГ в зависимости от носительства генотипа (рисунок). У гипертоников все значения превышали таковые у нормотоников. При сравнении отдельных видов липидных нарушений и углеводного обмена по отношению к тому или иному генотипу отдельно у лиц групп «случай» и «контроль» выявлены достоверные различия в частоте ГХС ЛНП у гипертоников-носителей гетерозиготного и мутантного гомозиготного генотипов, тем самым доказывая вклад G аллеля в развитие атерогенеза. У нормотоников значимые различия отмечались в частоте Гипо- α -ХС, - наиболее высокая частота отмечалась у GG носителей. Во многих исследованиях по изучению ассоциации полиморфизма гена M235T AGT с липидными нарушениями не было выявлено особых достоверных связей. Лишь единичные исследования подтверждают факт достоверного влияния G аллеля на повышение концентрации ОХС и атерогенного ХС [12].

Исследование сопряжения полиморфизма AGT в группах «случай» и «контроль» с наличием абдоминаль-

Таблица 3

Распределение частоты генотипов M235T гена AGT среди лиц с АГ и без АГ по доминантной и рецессивной модели

Генотип	Частота генотипа		χ^2	р	ОШ	95%ДИ
	случай	контроль				
AA+ AG	0,581	0,618	0,28	0,51	0,86	0,56-1,31
GG	0,418	0,382				
AA	0,095	0,214	9,58	0,001	0,39	0,21-0,72
AG+ GG	0,905	0,786				



Частота нарушений липидного и углеводного обменов у лиц с АГ (а) и без АГ (б) в зависимости от генотипов M235T AGT. * $p < 0,05$

Таблица 4

Средний уровень липидного спектра и глюкозы крови у больных АГ и лиц без АГ в зависимости от генотипов M235T гена AGT ($M \pm m$)

Параметр крови	Генотип AA			Генотип AG			Генотип GG		
	случай	р	контроль	случай	р	контроль	случай	р	контроль
ОХС	$5,16 \pm 0,11$	$<0,05$	$4,74 \pm 0,16$	$4,98 \pm 0,08$	$>0,05$	$4,78 \pm 0,10$	$5,29 \pm 0,07$	$<0,01$	$4,74 \pm 0,09$
ХС ЛНП	$3,30 \pm 0,08$	$>0,05$	$3,06 \pm 0,12$	$3,17 \pm 0,06$	$>0,05$	$2,98 \pm 0,08$	$3,47 \pm 0,06$	$<0,01$	$3,04 \pm 0,08$
ХС ЛВП	$1,32 \pm 0,06$	$>0,05$	$1,26 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,02$	$<0,05$	$1,40 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,02$	$>0,05$	$1,23 \pm 0,03$
ТГ	$1,17 \pm 0,08$	$<0,02$	$0,90 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,03$	$<0,01$	$0,87 \pm 0,04$	$1,29 \pm 0,05$	$<0,05$	$1,05 \pm 0,06$
глюкоза	$5,37 \pm 0,24$	$<0,01$	$4,43 \pm 0,14$	$5,10 \pm 0,15$	$<0,01$	$4,15 \pm 0,10$	$4,40 \pm 0,10$	$>0,05$	$4,24 \pm 0,10$

ного ожирения выявило наибольшую частоту АО у лиц с АГ –носителей АГ и GG генотипов – от 76,1 до 83,9%. В группе «контроль» частота АО варьировала от 28,6% у носителей гетерозиготного генотипа до 43,9% у гомозиготных GG носителей. Как в группе с АГ, так и в контрольной, наибольшая частота АО сопряжена с G аллелем, тем самым доказывая его вклад в развитие метаболического синдрома. Это было также подтверждено рядом зарубежных исследований [13,17].

Заключение. Исходя из полученных нами данных, можно судить о единой генетической составляющей в реализации гипертонической болезни и ее факторов риска развития, таких как липидные нарушения и абдоминальное ожирение. Доказательством тому являются более высокий средний уровень артериального давления, повышенное содержание холестерина и его фракций, более высокая частота абдоминального ожирения у носителей мутантного GG генотипа как в общей популяции, так и отдельно для лиц коренного населения арктических территорий Якутии с артериальной гипертензией. Таким образом, генетические механизмы гипертонии в группе больных артериальной гипертензией реализуются через G аллель, программирующий ожирение, повышение давления, нарушения липидного обмена.

Исследование проводилось в рамках НИР ЯНЦ КМП «Вклад метаболического синдрома в развитие атеросклероза коронарных артерий у жителей Якутии», НИОКР «Разработка новых технологий лечения и прогнозирования риска артериальной гипертензии и инсульта в Республике Саха (Якутия)» (Госконтракт №1133).

Литература

1. Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции / В.Н. Максимов, П.С. Орлов, С.К. Малинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, №10. – С. 73-76.
Association of genetic markers with arterial hypertension in the Siberian population / V.N. Maximov, P.S. Orlov, S.K. Malyutina // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – V. 19, №10. – P. 73-76. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22260826>
2. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А.М. Ерина, О.П. Ротарь, В.Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59(№6). – С. 5-11.
Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation – importance of choice of diagnosis criteria / A.M. Erina, O.P. Rotar, V.N. Solntsev [et al.] // Cardiology. – 2019. – V. 59. -№6. – P. 5-11.
3. Bautista LE, Vargas CI, Oro'stegui M, Gamarra G. Population based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. Hypertens Res. 2008; 31: 401–8. doi: 10.1291/hypres.31.401
4. Fang YJ, Deng HB, Thomas GN [et al.]. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. J Hypertens. 2010; 28:1203–9. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283384b07
5. Glavnik N, Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. Folia Biol (Praha.) 2007; 53: 69–70. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448297>
6. Gopi Chand M, Srinath J, Rao RS [et al.]. Association between the M268T polymorphism in the angiotensinogen gene and essential hypertension in a South Indian population. Biochem Genet. 2011; 49: 474–82. doi: 10.1007/s10528-011-9423-y
7. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies et al, Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. Nature. 2011; 478: 103-9. doi: 10.1038/nature10405
8. Ji LD, Zhang LN, Shen P [et al.]. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. J Hypertens. 2010; 28: 419–28. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833456b9
9. Kurbanova D, Elisseyeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010; 38: 466–72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21206199>
10. Mills Katherine T., Bundy Joshua D., Kelly Tanika N. [et al.]. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control. Circulation. 2016; Vol.134 (No. 6):441–450. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912>
11. Mohana VU, Swapna N, Surender RS [et al.]. Gender-related association of AGT gene variants (M235T and T174M) with essential hypertension-a case-control study. Clin Exp Hypertens. 2012; 34: 38–44. doi: 10.3109/10641963.2011.618207
12. Niemiec P1, Zak I, Wita K. The M235T polymorphism of the AGT gene modifies the risk of coronary artery disease associated with the presence of hypercholesterolemia. Eur J Epidemiol. 2008; 23(5): 349-54. doi: 10.1007/s10654-008-9241-7.
13. Procopciuc LM, Sitar-Tăut A, Pop D et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome. European Journal of Internal Medicine. 2010; 5 (21): 414-418. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.06.001>
14. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The association of hypertension with renin-angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. 2011; 12: 588–94. doi: 10.1177/1470320311408465
15. Say YH, Ling KH, 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; 5: 7–13. DOI: 10.1186/1471-2261-5-7
16. Shamaa MM, Fouad H, Haroun M. [et al.]. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients. The Egypt Heart J. 2015; 67(1): 1-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2013.10.001>
17. Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K [et al.]. Angiotensinogen gene polymorphism (Met-235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. Metabolism. 2006; 55: 819–824. DOI: 10.1016/j.metabol.2006.02.008
18. Ying CQ, Wang YH, Wu ZL [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; 32: 293–300. doi: 10.3109/10641960903443517