

МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 575.17

АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА С ПОКАЗАТЕЛЯМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА

ASSOCIATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM WITH BLOOD PRESSURE IN PREGNANT WOMEN TAKING INTO ACCOUNT THE BODY MASS INDEX

Е.А. Решетников ¹, Л.Ю. Акулова ², В.С. Орлова ¹, О.А. Ефремова ¹,
М.И. Чурносов ¹
E.A. Reshtnikov ¹, L.Y. Akulova ², V.S. Orlova ¹, O.A. Efremova ¹, M.I. Churnosov ¹

¹⁾ Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

²⁾ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа
Россия, 308007, г. Белгород, ул. Некрасова, 8/9,

¹⁾ Belgorod National Research University
Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

²⁾ Belgorod Regional Clinical Hospital
Russia, 308007, Belgorod, Nekrasova St., 8/9

E-mail: reshetnikov@bsu.edu.ru, lusiak757@yandex.ru, orlova@bsu.edu.ru, efremova@bsu.edu.ru

Аннотация. Введение: Нарушения в работе сердечно-сосудистой системы во время беременности могут оказывать негативное воздействие на систему «мать-плод». В норме у беременной женщины развивается адаптация сердечно-сосудистой системы к повышенным нагрузкам. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), как известно, играет важную роль в этой адаптации. Целью настоящего исследования было изучение связи инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) гена АПФ с уровнем артериального давления у женщин до возникновения беременности и в конце беременности.

Материалы и методы: Уровень артериального давления измеряли у 591 женщины, являющихся уроженками Центральной России, до возникновения беременности и на сроке беременности 37-40 недель. Женщины были разделены на три группы с нормальным индексом массы тела, высоким индексом массы тела и низким индексом массы тела. Генотипирование I/D полиморфизма гена АПФ проводили с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин амплифицируемых фрагментов (ПДАФ).

Результаты: Женщины с генотипом DD и нормальным индексом массы тела имели более высокий уровень артериального давления во время беременности и к концу беременности ($p < 0.05$).

Выводы: Выявлено, что у женщин с нормальным индексом массы тела генотип DD ACE взаимосвязан с большими показателями артериального давления к концу беременности и более выраженной динамикой артериального давления при возникновении беременности.

Abstract. Introduction: Malfunctioning of the cardiovascular system during pregnancy may be responsible for adverse effects on the 'mother-fetus' system. The cardiovascular system of a pregnant woman develops adaptation to the increased load. Angiotensin-converting enzyme (ACE) is known to play an important role in the adaptation. The present study was designed to investigate whether the insertion-deletion (I/D) polymorphism of the ACE gene is associated with the level of arterial blood pressure in women before and during pregnancy.

Materials and methods: The level of blood pressure was measured in 591 Russian women (Central Russia) before and during (37–40 weeks term) pregnancy. The women were divided into three groups which were normal body mass index, high body mass index and low body mass index. Genotyping of the ACE I/D polymorphism was performed using polymerase chain reaction (PCR) and amplified fragment length polymorphism assay.

Results: Women with genotype DD and normal body mass index showed the highest blood pressure level both during and at the end of pregnancy ($p < 0.05$).



Conclusions: The deletion variant of the ACE gene is associated with high blood pressure level in pregnant women with normal body mass index.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, артериальное давление, беременность, ангиотензин-конвертирующий фермент, индекс массы тела.

Keywords: genetic polymorphism, blood pressure, pregnancy, angiotensin-converting enzyme, body mass index.

Введение

Изучение изменений функционирования сердечно-сосудистой системы у женщин в период беременности и факторов их определяющих, является важной медицинской проблемой, так как беременность – одно из физиологических состояний, требующее долговременной и кардинальной перестройки многих функциональных систем в связи с необходимостью поддержания гомеостаза [Thornburg et al., 2000; Tran, 2005]. Эти изменения обуславливают повышение нагрузки на сердечно-сосудистую систему женщины [Desai, 2004]. Нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы у беременных могут приводить к развитию преэклампсии, частота которой составляет 4-18% [Sibai, 2004; Clark et al., 2008]. При преэклампсии наблюдается высокий процент нарушений функционального состояния плода, развитие хронической внутриутробной гипоксии и плацентарной недостаточности [Berg et al., 2005].

Важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система, в частности ангиотензин-конвертирующий фермент (АСЕ), гидролизующий ангиотензин I в ангиотензин II, являющийся мощным вазоконстриктором [Diez, 2004]. Это определяет большое значение АСЕ в регуляции артериального давления.

К настоящему времени выявлены ассоциации генетических полиморфизмов ангиотензин-конвертирующего фермента с функционированием сердечно-сосудистой системы в норме и при разных заболеваниях [Moore et al., 2007; Zafarmand et al., 2008; Itani et al., 2009]. Одним из таких полиморфизмов гена АСЕ является присутствие или отсутствие (вставка/делеция, I/D) 287bp фрагмента в 16 интроне гена [Rigat et al., 1990]. Полиморфизм этот не является структурным, но видимо, влияет на степень экспрессии данного гена. Это подтверждается рядом исследований, в которых было показано, что у здоровых лиц с DD генотипом определяется максимальный уровень АСЕ крови, у людей с II генотипом уровень АСЕ крови вдвое ниже, а у гетерозигот уровень фермента крови промежуточный [Rigat et al., 1990; Tiret et al., 1992; Danser et al., 1995].

Имеющиеся данные о связи полиморфизма гена АСЕ с уровнем артериального давления у беременных противоречивы, что может быть связано с межпопуляционными и межрасовыми различиями в частотах аллелей [Bai et al., 2002; Wang et al., 2004; Kobashi et al., 2005; Mello et al., 2005]. В этой связи необходимы дальнейшие исследования по изучению роли локуса I/D АСЕ в формировании изменений в функционировании сердечно-сосудистой системы у беременных.

Объекты и методы исследования

Клиническая характеристика исследованных женщин.

Проведен анализ результатов обследования 591 беременной (срок беременности 37-40 недель). Средний возраст обследуемых женщин составил 27.98 ± 5.29 лет (варьировал от 20 до 43 лет). В выборку включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрально-Черноземного региона России и не имеющие родства между собой.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин проводилось на базе Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа.

Всем обследуемым женщинам осуществлялось измерение артериального давления (АД) (систолического и диастолического) с расчетом среднего и пульсового АД. Данные об АД до беременности получены из амбулаторных карт пациенток. Для оценки изменения уровня АД при возникновении беременности рассчитывались показатели изменения систолического (ΔСАД), диастолического (ΔДАД), пульсового (ΔПД) и среднего (ΔАД ср) артериального давления.

Проводилась оценка прибавки веса у беременных, наличие отеков и белка в моче. Осуществлялся расчет индекса массы тела (ИМТ) [Григорян и др., 2006].

Молекулярно-генетические методы.

Всем женщинам проведено типирование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента (I/D АСЕ). Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Забор венозной крови проводили в пробирки с консервантом, содержащим 0.5 М раствор ЭДТА.

Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции [Miller et al., 1988].

Генотипирование ДНК-маркеров производилось методом анализа полиморфизма длин амплифицируемых фрагментов продуктов ПЦР-амплификации. Визуализация фореграмм осуществлялась в темном боксе с трансиллюминатором фирмы UVP (Швеция).

Статистические методы

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0». Определение фенотипических и генных частот проводили стандартными методами [Животовский, 1983]. Для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использован критерий χ^2 [Вейр, 1995]. При проведении множественных сравнений использовали поправку Бонферрони [Реброва, 2006].

При изучении взаимосвязей генетических полиморфизмов с патогенетически значимыми количественными признаками, вначале оценивали характер распределения этих признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка [Реброва, 2006]. Получено, что распределение всех исследуемых количественных признаков не соответствовало закону нормального распределения и поэтому для их описания применяли медиану (Me), и интерквартильный размах (Q25–Q75), а для сравнительного анализа – критерий Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони [Реброва, 2006].

Результаты и их обсуждение

Данные по медико-биологическим и клиническим характеристикам обследованных групп женщин приведены в таблице 1.

Таблица 1
Table. 1

Основные характеристики исследованной группы женщин The biomedical and clinical characteristics of the study women

Показатели	Значение показателей
Общее количество	591
Возраст, лет	26.0 (24.0-31.0)
Рост, м	1.65 (1.62-1.68)
До беременности	
Вес, кг	70.0 (59.0-81.7)
ИМТ, кг/м ²	23.0 (21.2-26.9)
САД, мм.рт.ст.	110.0 (110.0-120.0)
ДАД, мм.рт.ст.	70.0 (70.0-80.0)
ПД, мм.рт.ст.	40.0 (40.0-45.0)
АД ср, мм.рт.ст.	83.3 (81.7-93.3)
В конце беременности (на сроках 37-40 недель)	
Вес, кг	79.3 (71.6-90.4)
ИМТ, кг/м ²	29.2 (26.4-33.8)
САД, мм.рт.ст.	130.0 (115.0-145.0)
ДАД, мм.рт.ст.	80.0 (75.0-90.0)
ПД, мм.рт.ст.	50.0 (40.0-55.0)
АД ср, мм.рт.ст.	100.0 (88.3-110.0)
ΔАД ср, мм.рт.ст.	13.3 (3.3-23.3)
ΔСАД, мм.рт.ст.	20.0 (10.0-30.0)
ΔДАД, мм.рт.ст.	10.0 (0.0-20.0)

Проведенный анализ взаимосвязей инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента с уровнем артериального давления у женщин в конце беременности и его динамикой при возникновении беременности в группах индивидумов с разным индексом массы тела (сниженный, нормальный и повышенный) (табл. 2) показал, что значимые взаимосвязи наблюдаются среди женщин со сниженным и нормальным ИМТ. Тогда как в группе беременных с повышенным ИМТ достоверных ассоциаций I/D полиморфизма ACE с рассматриваемыми показателями АД у беременных не выявлено. Получено, что у женщин со сниженным ИМТ,



имеющих генотип DD на сроках беременности 37-40 недель регистрируются более высокие показатели систолического ($p=0.4$), диастолического ($p=0.5$) и среднего ($p=0.5$) артериального давления, а также для них характерны и более выраженные изменения систолического ($p=0.5$) и среднего ($p=0.5$) артериального давления при возникновении беременности в сравнении с беременными со сниженным ИМТ, но имеющих генотип II.

Таблица 2
Table. 2

Взаимосвязи I/D полиморфизма гена ангиотензин-конвертирующего фермента с показателями артериального давления у женщин в конце беременности в зависимости от индекса массы тела, Me (Q25–Q75)
Association of the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme with blood pressure in women with different body mass index at the end of pregnancy, Me (Q25–Q75)

ИМТ	Показатели	Генотипы			p		
		DD 1	ID 2	II 3	1-2	2-3	1-3
Сниженный	N	15	21	12			
	САД, мм.рт.ст.	130.0 (115.0-140.0)	130.0 (115.0-135.0)	122.5 (100.0-130.0)	0.6	0.05	0.04
	ДАД, мм.рт.ст.	90.0 (75.0-100.0)	80.0 (75.0-90.0)	80.0 (67.5-90.0)	0.3	0.3	0.05
	ПД, мм.рт.ст.	40.0 (40.0-50.0)	40.0 (40.0-50.0)	40.0 (35.0-40.0)	0.3	0.04	0.2
	АД ср, мм.рт.ст.	103.3 (88.3-113.3)	96.7 (90.0-103.3)	94.2 (78.3-103.3)	0.3	0.2	0.05
	ΔСАД, мм.рт.ст.	20.0 (5.0-30.0)	20.0 (10.0-30.0)	10.0 (0.0-20.0)	1.0	0.01	0.05
	ΔДАД, мм.рт.ст.	20.0 (5.0-30.0)	10.0(10.0-20.0)	10.0 (2.5-15.0)	0.2	0.4	0.09
ΔАДср, мм.рт.ст.	20.0 (8.3-30.0)	13.3 (10.0-20.0)	10.0 (2.5-16.7)	0.5	0.1	0.05	
Нормальный	N	88	174	70			
	САД, мм.рт.ст.	135.0 (120.0-145.0)	120.0 (110.0-140.0)	122.5 (110.0-135.0)	0.001	0.5	0.001
	ДАД, мм.рт.ст.	80.0 (75.0-90.0)	80.0 (70.0-90.0)	80.0 (70.0-90.0)	0.005	0.9	0.01
	ПД, мм.рт.ст.	50.0 (40.0-57.5)	40.0 (40.0-50.0)	45.0 (40.0-50.0)	0.006	0.5	0.004
	АД ср, мм.рт.ст.	100.0 (88.3-110.0)	93.3 (83.3-106.7)	93.3 (83.3-103.3)	0.002	0.6	0.002
	ΔСАД, мм.рт.ст.	20.0 (5.0-32.5)	15.0 (5.0-25.0)	12.5 (5.0-25.0)	0.006	1.0	0.03
	ΔДАД, мм.рт.ст.	10.0 (0.0-22.5)	10.0 (0.0-20.0)	10.0 (0.0-20.0)	0.05	0.5	0.3
ΔАДср, мм.рт.ст.	15.8 (3.3-26.7)	10.0 (3.3-20.0)	10.8 (3.3-20.0)	0.02	0.7	0.1	
Повышенный	N	54	121	36			
	САД, мм.рт.ст.	140.0 (130.0-155.0)	145.0 (135.0-150.0)	140.0 (120.0-150.0)	0.7	0.2	0.4
	ДАД, мм.рт.ст.	90.0 (80.0-100.0)	90.0 (85.0-100.0)	90.0 (80.0-95.0)	0.4	0.08	0.1
	ПД, мм.рт.ст.	50.0 (40.0-60.0)	50.0 (45.0-60.0)	50.0 (47.5-60.0)	0.7	0.9	0.9
	АД ср, мм.рт.ст.	106.7 (96.7-116.7)	108.3 (101.7-116.7)	106.7 (93.3-112.5)	0.4	0.08	0.2
	ΔСАД, мм.рт.ст.	22.5 (10.0-30.0)	25.0 (10.0-35.0)	25.0 (10.0-30.0)	1.0	0.3	0.4
	ΔДАД, мм.рт.ст.	10.0 (10.0-20.0)	20.0 (10.0-20.0)	10.0 (0.0-20.0)	0.4	0.09	0.1
ΔАДср, мм.рт.ст.	19.2 (10.0-23.3)	20.0 (8.3-26.7)	15.0 (5.8-23.3)	0.6	0.08	0.2	

Кроме этого, в данной группе женщин ($19.4 < \text{ИМТ}$ в возрасте 18-25 лет и $19.9 < \text{ИМТ}$ в возрасте старше 26 лет) обнаружены различия в уровнях систолического артериального давления ($p=0.5$), пульсового давления ($p=0.04$) в конце беременности и динамики систолического артери-

ального давления при возникновении беременности ($p=0.01$) между индивидуумами с генотипами ID и II. Следует отметить, что при введении поправки Бонферрони практически все выше выявленные различия нивелируются ($p_{\text{cor}}=0.12-0.15$).

Среди женщин с нормальным индексом массы тела отмечаются статистически достоверные различия между индивидуумами с генотипами DD, с одной стороны, и индивидуумами с генотипами ID и II, с другой стороны ($p=0.001-0.05$). Причем беременные с генотипом DD имеют более высокие значения систолического, диастолического, среднего и пульсового артериального давления на сроках 37–40 недель, чем беременные с генотипом ID и II ($p=0.001-0.01$, с учетом поправки Бонферрони $p_{\text{cor}}=0.003-0.03$). Вместе с этим, выявлены различия между женщинами с генотипами DD и ID по динамике изменения систолического ($p=0.006$, $p_{\text{cor}}=0.018$), диастолического ($p=0.05$, $p_{\text{cor}}=0.15$) и среднего артериального давления ($p=0.02$, $p_{\text{cor}}=0.06$) при возникновении беременности.

Отсутствие выявленных нами ассоциаций полиморфизма I/D ACE с показателями АД среди женщин с пониженным и повышенным ИМТ может быть связано со следующими факторами: во-первых, различия по показателям артериального давления между женщинами с разными генотипами по локусу I/D ACE (генотипы DD и II) выражены незначительно, так как ожидаемый вклад отдельных генетических полиморфизмов в фенотипическую изменчивых количественных признаков (к которым относится и уровень артериального давления) может составлять в среднем 5–6% [Гинтер, 2007]. И, следовательно, для выявления этих небольших влияний необходимы достаточно многочисленные выборки. Поэтому отсутствие достоверных ассоциаций I/D полиморфизма с уровнем артериального давления у женщин со сниженным индексом массы тела может быть обусловлено небольшим объемом выборки в этой группе ($n=48$), тогда как в группе с нормальным индексом массы тела количество исследуемых индивидуумов составляет 332 человека, а в группе с повышенным ИМТ – $n=211$.

Во-вторых, женщины с повышенным индексом массы тела имеют, как свидетельствуют литературные данные [Чиркин, Данченко, 2010], значительные нарушения липидного обмена (изменение метаболизма холестерина, триглицеридов и др.), что может играть более значимую роль в сравнении с вазоактивными гормонами (и в том числе ренин-ангиотензиновой системой) в детерминации показателей артериального давления в этой группе женщин. В-третьих, наличие взаимосвязей I/D полиморфизма гена ACE с уровнем артериального давления у женщин с нормальным ИМТ и отсутствие таких ассоциаций в группах индивидуумов с пониженным и повышенным ИМТ может быть выявленной нами особенностью фенотипического эффекта исследуемого генетического полиморфизма в зависимости от метаболического «портрета» женщин, маркируемого индексом массы тела.

В основе выявленных нами взаимосвязей I/D полиморфизма ангиотензин-конвертирующего фермента с уровнем артериального давления у женщин могут лежать следующие медико-биологические механизмы: согласно литературным данным [Rigat et al., 1990; Tired et al., 1992; Danser et al., 1995; Лимборская и др., 2002] у здоровых лиц с DD генотипом по локусу I/D ACE определяется максимальный уровень фермента крови, у людей с II генотипом уровень ангиотензин-конвертирующего фермента крови вдвое ниже, а у гетерозигот уровень данного фермента в крови промежуточный. При этом ангиотензин II, концентрация которого повышается при увеличении синтеза ангиотензин-конвертирующего фермента, обладает вазоконстрикторным эффектом и обуславливает более высокий тонус кровеносных сосудов у женщин с высокопродуктивным генотипом DD, приводит к повышению артериального давления у женщин.

Согласно данным, представленным в работах разных групп исследователей [Сирожиддинова, 2004; Barbalic et al., 2006; Спиридонова и др., 2007; Хамидуллаева и др., 2007; Целуйко и др., 2008; Reshetnikov, 2015], установлена ассоциация аллеля D ACE с развитием гипертензии. Однако в ряде исследований не подтверждается предположение о взаимосвязи I/D полиморфизма гена АПФ с гипертензией [Бойцов и др., 2003; Czarnicka et al., 2004; Di Pasquale et al., 2004; Mondry et al., 2005]. Это может быть связано с межпопуляционными, межрасовыми и половыми различиями в частотах аллелей.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена взаимосвязь генотипа DD ACE с большими показателями артериального давления у женщин в конце беременности и более выраженной их динамикой при возникновении беременности у женщин с нормальным индексом массы тела.

Благодарности

Данное исследование было выполнено в рамках проекта «Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека» (гос. задание №511-420/2014).



Список литературы References

- Бойцов С. А. 2004. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*, 5 (6): 315–319.
- Bojcov S. A. 2004. Chto my znaem o patogeneze arterial'noj gipertenzii. [What we know about the pathogenesis of hypertension] *Consilium Medicum*, 5 (6): 315–319. (in Russian)
- Вейр Б. 1995. Анализ генетических данных. Пер. с англ. М., Мир, 400. (Weir B.S. 1990. Genetic data analysis: Method for discrete population genetic data. Sunderland, MA: Sinauer associates, 337).
- Vejr B. 1995. Analiz genicheskih dannyh. [Genetic data analysis: Method for discrete population genetic data]. Moscow, Mir, 400. (Weir B.S. 1990. Genetic data analysis: Method for discrete population genetic data. Sunderland, MA: Sinauer associates, 337).
- Гинтер Е. К. 2007. Перспективы развития медицинской генетики. *Медицинская генетика*, 1 (6): 3–9.
- Ginter E. K. 2007. Perspektivy razvitija medicinskoj genetiki. [Prospects of Medical Genetics] *Medicinskaja genetika*, 1 (6): 3–9. (in Russian)
- Григорян О. Р., Гродницкая Е. Э., Чеботникова Т. В., Андреева Е. Н. 2006. Гормональная рилизинг-система НоваРинг у женщин с сахарным диабетом I типа в позднем репродуктивном периоде. Проблемы репродукции, 3: 18–21.
- Grigorjan O. R. Grodnickaja E. Je., Chebotnikova T. V., Andreeva E. N. 2006. Gormonal'naja rilizing-sistema NovaRing u zhenshhin s saharnym diabetom I tipa v pozdnem reproduktivnom periode. [Hormone releasing system NuvaRing in women with type I diabetes in the late reproductive period] *Problemy reprodukcii*, 3: 18–21. (in Russian)
- Животовский Л. А. 1983. Статистические методы анализа частот генов в природных популяциях. В кн.: Итоги науки и техники. Общая генетика. М., ВИНТИ: 76–104.
- Zhivotovskij L.A. 1983. Statistical methods for the analysis of the frequency of genes in natural populations. In: *Itogi nauki i tehniki. Obshhaja genetika* [The results of science and technology. General genetics]. Moscow, VINITI: 76–104. (in Russian)
- Лимборская С. А., Хуснутдинова Э. К., Балановская Е. В. 2002. Этногеомика и геногеография народов Восточной Европы. М., Наука, 261.
- Limborskaja S. A., Husnutdinova Je. K., Balanovskaja E. V. 2002. Jetnogenomika i genogeografija narodov Vostochnoj Evropy [Ethnogenomics genogeography and peoples of Eastern Europe]. Moscow, Nauka, 261. (in Russian)
- Реброва О. Ю. 2006. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера, 312.
- Rebrova O. Ju. 2006. Staticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software package]. Moscow, MediaSfera, 312. (in Russian)
- Сирождидинова Н. З., Абдуллаева Г. Ж., Елисеева М. Р., Закирова Ф. А., Каримова Б. Ш., Адьлов Б. Ш. 2004. Полиморфизм гена рецепторов I типа ангиотензина II и процессы ремоделирования сердца и сосудов у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности. В кн.: Ключи к диагностике и лечению заболеваний сердца и сосудов. Материалы 6-го Российского научного форума (Москва 23-24 января 2004 г.). Москва, МЕДИ Экспо, 79–80.
- Sirozhiddinova N. Z., Abdullaeva G. Zh., Eliseeva M. R., Zakirova F. A., Karimova B. Sh., Adylov B. Sh. 2004. AGTR1 gene polymorphism and the remodeling of the heart and blood vessels in patients with essential hypertension in population of Uzbeks. In: *Kljuchi k diagnostike i lecheniju zabojevanij serdca i sosudov. Materialy 6-go Rossijskogo nauchnogo foruma* [Keys to the diagnosis and treatment of diseases of the heart and blood vessels. Materials of the 6th Russian scientific forum (Moscow, 23-24 January, 2004 g.)]. Moscow, MEDI Ekspo, 79–80. (in Russian)
- Спиридонова М. Г., Трифонова Е. А., Фадюпина С. Е., Диденко Л. И., Еремина Е. Р., Минайчева Л. И., Назаренко Л. П., Соколова Т. Ю., Агаркова Л. А., Габитова Н. А., Федорова О. А., Белова Н. Г., Степанов В. А., Пузырев В. П. 2007. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности. *Медицинская генетика*, 7 (61): 38–42.
- Spiridonova M. G., Trifonova E. A., Fadjushina S. E., Didenko L. I., Eremina E. R., Minajcheva L. I., Nazarenko L. P., Sokolova T. Ju., Agarkova L. A., Gabitova N. A., Fedorenko O. A., Belova N. G., Stepanov V. A., Puzyrev V. P. 2007. Molekuljarno-geneticheskij analiz polimorfnyh markerov genov, otvetstvennyh za funkcionirovanie faktorov jendotelial'noj sistemy v svjazi s oslozhnennym protekaniem beremennosti. [Molecular genetic analysis of polymorphic markers of genes responsible for the operation of the factors endothelial system in connection with the occurrence of complicated pregnancy] *Medicinskaja genetika*, 7 (61): 38–42. (in Russian)
- Хамидуллаева Г. А., Елисеева М. Р., Срождидинова Н. З., Абдуллаева Г. Ж. 2007. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности. *Кардиология*, 4: 54–58.
- Hamidullaeva G. A. Eliseeva M. R., Srozhiddinova N. Z., Abdullaeva G. Zh. 2007. Osobennosti raspredelenija polimorfnyh markerov genov renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy, svjaz' s gipertrofiej levogo zheludochka u bol'nyh jessencial'noj gipertoniej uzbekskoj nacional'nosti. [Features of distribution of polymorphic markers of the renin-angiotensin-aldosterone system, the relationship with left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension of Uzbek nationality] *Kardiologija*, 4: 54–58. (in Russian)
- Целуйко В. И., Пелецкая О. В. 2008. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни. *Український кардіологічний журнал*, 2: 33–37.

- Celujko V. I., Peleckaja O. V. 2008. Vlijanie tipa I/D polimorfizma gena angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta na klinicheskoe techenie gipertonicheskoj bolezni. [Influence of the type I/D converting enzyme gene polymorphism on the clinical course of hypertension] *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal*, 2: 33–37. (in Russian)
- Чиркин А. А., Данченко Е. О. 2010. Биохимия. М., Медицинская литература, 624.
- Chirkin A.A., Danchenko E.O. 2010. *Biohimija [Biochemistry]*. Moscow, Medical literature, 624. (in Russian)
- Bai H., Liu X., Liu R., Liu Y., Li M., Liu B. 2002. Angiotensinogen and angiotensin-I converting enzyme gene variations in Chinese pregnancy induced hypertension. *Journal of West China University of Medical Sciences*, 33 (2): 233–237.
- Barbalic M., Skarić-Jurić T., Cambien F., Barbaux S., Poirier O., Turek S., Vrhovski-Hebrang D., Cubrilo-Turek M., Rudan I., Rudan P., Narancić N. S. 2006. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension. *American Journal of Hypertension*, 8 (19): 837–842.
- Berg C.J., Harper M. A., Atkinson S. M., Bell E.A., Brown H. L., Hage M. L., Mitra A. G., Moise K. J., Callaghan W. M. 2005. Preventability of pregnancy-related deaths. *Obstetrics & Gynecology*, 106 (6): 1228–1234.
- Clark S.L., Belfort M. A., Dildy G. A., Herbst M. A., Meyers J. A., Hankins G. D. 2008. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 199 (1): 36.e1–36.e5.
- Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K., Olszanecka A., Kieć-Wilk B., Dembińska-Kieć A. 2004. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism. *Kardiologia polska*, 7 (61): 1–10.
- Danser A. H. 1995. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation*, 92 (6): 1387–1388.
- Desai D. K., Moodley J., Naidoo D. P. 2004. Echocardiographic assessment of cardiovascular hemodynamics in normal pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 104: 20.
- Di Pasquale P., Cannizzaro S., Paterna S. 2004. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. *European Journal of Heart Failure*, 1(6): 11–16.
- Diez J. 2004. Profibrotic effects of angiotensin II in the heart a matter of mediators. *Hypertension*, 43: 1164.
- Itani H., Liu X., Sarsour E. H., Goswami P. C., Born E., Keen H. L., Sigmund C. D. 2009. Regulation of renin gene expression by oxidative stress. *Hypertension*, 53(6): 1070–1076.
- Kobashi G., Hata A., Shido K., Ohta K., Yamada H., Kato E. H., Minakami H., Tamashiro H., Fujimoto S., Kondo K. 2005. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and preeclampsia in Japanese patients. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 31 (3): 346–350.
- Mello G., Parretti E., Fatini C., Riviello C., Gensini F., Marchionni M., Scarselli G. F., Gensini G. F., Abbate R. 2005. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension*, 45 (1): 86–91.
- Miller S. A., Dykes D. D., Polesky H. F. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16 (3): 1215.
- Mondry A., Loh M., Pengbo L., Ai-Ling Z., Nagel M. 2005. Polymorphism of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: Surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrology*, 1 (6): 321–325.
- Moore N., Dicker P., O'Brien J. K., Stojanovic M., Conroy R. M., Treumann A., O'Brien E. T., Fitzgerald D., Shields D., Stanton A. V. 2007. Renin gene polymorphisms and haplotypes, blood pressure, and responses to renin-angiotensin system inhibition. *Hypertension*, 50 (2): 340–347.
- Reshetnikov E. A., Akulova L. Y., Dobrodomova I. S., Dvornyk V. Y., Polonikov A. V., Churnosov M.I. 2015. The insertion-deletion polymorphism of the ACE gene is associated with increased blood pressure in women at the end of pregnancy. *Journal of the Renin-AngiotensinAldosterone System*, 16 (3): 623–632.
- Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*, 86 (4): 1343–1346.
- Sibai B.M. 2004. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 190 (6): 1520–1526.
- Thornburg K. L., Jacobson S. L., Giraud G. D., Morton M. J. 2000. Hemodynamic changes in pregnancy. *Seminars in Perinatology*, 24 (1): 11–14.
- Tiret L., Rigat B., Visvikis S., Breda C., P Corvol P., Cambien F., Soubrier F. 1992. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *American Journal of Human Genetics*, 51 (1): 197–205.
- Tran H. 2005. Biochemical tests in Pregnancy. *Australian prescriber*, 28: 98–101.
- Wang H. Y., Li C. M., Wang Z., Yang F. 2004. Relationships between polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase genes and genetic susceptibility to pregnancy induced hypertension. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 39 (6): 369–372.
- Zafarmand M. H., Nijdam M. E., Franx A., Grobbee D. E., Bots M. L. 2008. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and development of preeclampsia/eclampsia: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *Journal of Hypertension*, 26 (9): 1726–1734.