
МАТЕРИАЛЫ IV МОЛОДЕЖНОЙ НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ “ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ”

УДК 616.12-092-07.

Т.В. Косянкова, К.В. Пузырев

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА: ИССЛЕДОВАНИЕ В СИБИРСКИХ ПОПУЛЯЦИЯХ И У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Проведено исследование полиморфных вариантов генов синтаз оксида азота (*NOS*) у населения Сибири, различающегося по расово-этническому составу (русские, тывинцы, буряты и якуты), а также в группах больных с сердечно-сосудистой патологией: ишемической болезнью сердца, эссенциальной гипертензией, идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

В популяциях было показано отклонение от равновесия Харди-Вейнберга для двух полиморфных вариантов гена *NOS3*: С774Т – в пос. Тоора-Хем, С691Т – в пос. Тоора-Хем и Кунгуртут (Тыва), Томске и во всех выборках бурят ($p < 0,001$). Установлено, что полиморфизмы G894Т и С691Т гена *NOS3* достоверно чаще встречаются у пациентов с коронарным атеросклерозом и эссенциальной гипертензией, С691Т – у лиц с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией. Показано, что полиморфные варианты группы генов *NOS*: G894Т *NOS3*, С/Т *NOS1*, G954С *NOS2* взаимосвязаны с показателями липидного спектра крови (холестерин в составе липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицериды) у больных коронарным атеросклерозом и параметрами суточного профиля артериального давления у больных эссенциальной гипертензией.

Ключевые слова: синтазы оксида азота, полиморфизм генов, популяции, сердечно-сосудистая патология

Биомедицинские исследования оксида азота (NO), интегрированные в различные области науки, показали его важную роль в функционировании различных систем организма человека. Установлено участие NO в регуляции центральной нервной и иммунной систем, в работе желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и мочеполовой системы [2, 3, 4, 8, 30]. Присутствие NO в высоких концентрациях в организме человека обнаруживает его цитостатическую/цитотоксическую активность. Кроме того, показано влияние NO на иницирование и протекание процесса апоптоза [3, 4, 29]. Открытие функциональной активности NO в сердечно-сосудистой системе явилось полной неожиданностью для всех исследователей. Как и оксиды серы, NO был известен как вредный промышленный поллютант, присутствие которого в атмосфере приводит к ее загрязнению и выпадению кислотных дождей. В большом количестве NO содержится в табачном дыме, и в связи с этим все исследования биологического действия этого

агента проводились только с учетом его вредного действия на организм человека и животных. Естественно, что при таком подходе к NO никому не приходило в голову заняться изучением его положительного влияния на метаболизм. Первый прорыв в разрушении взгляда на NO как биологически вредного агента был сделан в середине 70-х годов нобелевским лауреатом Феридом Мьюрэдом с сотрудниками, показавшим, что NO способен активировать гуанилатциклазу – важнейший внутриклеточный фермент [2, 11, 16, 30]. Работы Ф. Мьюрэда позволили подойти к пониманию механизма вазодилатирующего действия различных нитросоединений, в том числе такого широко используемого сердечно-сосудистого средства, как нитроглицерин. Исследования на изолированных сосудах, к которым подключилась группа другого нобелевского лауреата – Луиса Игнаро, полностью подтвердили эти представления [11, 27].

Регуляторное действие NO в организме обеспечивается его генерацией из L-аргинина, катали-

зируемой изоформами NO-синтаз (NOS) [17]. В обычных условиях изоформы I и III типов (nNOS – нейрональная, eNOS – эндотелиальная) конститутивны, однако при определенных воздействиях их экспрессия также способна индуцироваться. Второй класс NOS – так называемая “индуцибельная” форма (iNOS) – экспрессируется даже в отсутствие стимуляции [5, 17, 28]. Основное различие между конститутивными и индуцибельной изоформами состоит в количестве синтезированного NO, продолжительности синтеза, а также клеточной локализации продуктов экспрессии. Таким образом, способность NO выступать в качестве физиологического регулятора или же возможного токсического агента может быть обусловлена наличием и активностью определенных изоформ NOS.

Ферменты семейства NOS являются продуктами экспрессии генов *NOS1*, *NOS2* и *NOS3*. Ген нейрональной синтазы оксида азота, обозначенный как *NOS1*, локализован на 12 хромосоме человека [23]. Продуцируемый геном *NOS1* оксид азота известен как нейротрансмиттер нервных синапсов, а также как регулятор физиологических процессов дыхания [17]. Генетические данные показывают значимость гена *NOS1* в генезисе бронхиальной гиперчувствительности при астме [19].

Ген индуцибельной синтазы оксида азота, обозначенный как *NOS2*, локализован на хромосоме 17, состоит из 26 экзонов и 25 интронов, размером 37 кб [16]. Экспрессируемая им NOS обладает уникальными свойствами, характерными как для iNOS (индуцируется комбинацией факторов: интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, интерферон γ и липополисахарид), так и для конститутивных NOS (регулируется Ca^{2+} /кальмодулином) [18].

Ген *NOS2* был впервые клонирован и картирован Хартрайном в 1994 г. на хромосоме 17 – 17q11.2 из гепатоцитов [14]. Но последующие исследования этого участка хромосомы 17 позволили выделить клоны, содержащие три независимых гена. Один клон кодировал ранее идентифицированный ген, обозначенный теперь как *NOS2A*, и

экспрессировался этот ген главным образом в гепатоцитах. Два других гена были названы *NOS2B* и *NOS2C* с преимущественной экспрессией в макрофагах.

Полиморфные варианты гена *NOS2* рассматриваются в патогенезе сахарного диабета, аутоиммунных и неопластических заболеваний, а также подверженности инфекции [23, 24, 29].

NO, вырабатываемый eNOS, кодируемой геном *NOS3*, является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров, и его связь с сердечно-сосудистой патологией не вызывает сомнений [12, 13, 15, 16, 20, 25].

Таким образом, пожалуй, ни одно из достижений фундаментальной биологии не нашло столь быстрого приложения к практической медицине, как результаты исследований NO. Однако анализ литературы показывает множество пробелов в наших современных знаниях по некоторым аспектам исследований генов NOS. В частности, в литературе практически отсутствуют данные о популяционном распространении полиморфизмов генов NOS, их эволюционной специфике и географической изменчивости. Кроме того, данные о роли полиморфизмов генов NOS в детерминации сердечно-сосудистых заболеваний представлены лишь ассоциациями на уровне некоторых нозологических форм [15, 16, 19, 20, 21, 22], а не отдельных патогенетически значимых признаков.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать популяционно-генетическую изменчивость аллельных вариантов генов NOS и их патогенетическую значимость для сердечно-сосудистых заболеваний человека.

Методика. Исследование проведено в популяциях разного этнического состава и в различных группах больных с сердечно-сосудистой патологией, для чего использовались образцы ДНК-банка НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН.

Коренное население Сибири представлено тремя этническими группами (тывинцы, буряты, якуты); пришлое – русскими жителями Томской области: Томск и пос. Каргала (табл. 1). В Республике

Таблица 1

Этническая и антропологическая характеристики исследованных популяционных выборок

Национальность	Географическая локализация	N	Расовая принадлежность	Антропологический тип
Русские, Томская область	Томск	134	Европеоиды	Восточно-европейский
	пос. Каргала	66		
Буряты, Республика Бурятия	Улан-Удэ	60	Монголоиды	Центрально-азиатский
	пос. Курумкан	90		
	пос. Хурамша	60		
Якуты, Республика Саха (Якутия)	пос. Чэриктэй	80		
Тывинцы, Республика Тыва	пос. Кунгуртуг	90		
	пос. Тоора-Хем	120		

Примечание. Данные приведены по [9], N – количество обследованных.

Тыва проведено популяционно-генетическое изучение населения двух поселков: Кунгуртуг (расположен на юго-востоке Тывы) и Тоора-Хем (на северо-востоке). В Республике Бурятия изучены три популяции: одна – городская (Улан-Удэ) и две сельские – Хурамша, Курумкан. Якутский этнос представлен жителями пос. Чериктей Усть-Алданского улуса.

Группы больных с сердечно-сосудистой патологией сформированы из числа пациентов клиники НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН: 130 человек с эссенциальной гипертензией (ЭГ), 22 – с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией (ИГКМП) и 50 человек – с ишемической болезнью сердца. В группу больных ЭГ включены случаи легкой, умеренной и тяжелой артериальной гипертензии (АГ) при длительности заболевания более 1 года. ИГКМП была верифицирована по данным биопсии эндокарда.

Для подтверждения атеросклеротического поражения сосудов сердца больным проводилась коронарография. Проанализированы результаты 50 исследований с учетом как распространенности атеросклеротического процесса в коронарных артериях (левая коронарная артерия, ее ветви и правая коронарная артерия), так и степени стеноза пораженных сосудов. Средний возраст в группах больных составил от 32 до 59 лет ($45,3 \pm 0,4$).

Контрольную группу ($n=130$) составляли индивиды сходного с больными возраста, которые не имели клинических проявлений сердечно-сосудистых нарушений.

Для анализа ассоциаций полиморфизмов генов с сердечно-сосудистой патологией использовали количественные признаки, которые включали антропометрические показатели, иммунобиохимические, показатели липидного спектра крови и суточного профиля артериального давления (АД), а также показатели ультразвукового исследования сердца.

Типирование полиморфизмов генов NOS. Исследовано 6 полиморфных вариантов 3-х генов NOS (табл. 2): два исследованных полиморфизма локализованы в регуляторных областях генов – промоторах – G954C (NOS2), C691T (NOS3); две нуклеотидные замены (C774T, G894T – NOS3), одна

транзиция C/T в гене NOS1 и одна вариабельность по числу tandemных повторов (VNTR) в гене NOS3.

Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных и литературе [26]. Генотипирование полиморфизмов осуществляли путем ПДРФ-анализа: продукты амплификации обрабатывали соответствующими рестриктазами с последующим разделением в 3% агарозном или 6% полиакриламидном гелях. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

В работе использовали стандартные алгоритмы биометрии, в том числе расчет и сравнение основных статистик распределений (средние, дисперсии, асимметрия, эксцесс); линейный корреляционно-регрессионный, факторный и дисперсионный анализы [6]. При описании генетической структуры популяций использовали следующие методы: тестирование на соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вейнберга; сравнение частот аллелей между группами проводили точным тестом Фишера.

Результаты. Популяционно-генетическое разнообразие по полиморфизмам генов NOS.

Для большинства изученных полиморфизмов распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вейнберга. Отклонение было показано для варианта G954C гена NOS2 и C774T гена NOS3 в пос. Тоора-Хем ($\chi^2=8,58$; $p<0,01$) за счет недостатка гетерозигот (наблюдаемая и ожидаемая гетерозиготность составили 0,285 и 0,386 соответственно); для полиморфизма C691T в пос. Тоора-Хем ($\chi^2=33,68$; $p<0,001$), пос. Кунгуртуг ($\chi^2=6,53$; $p<0,05$), Томске ($\chi^2=43,75$; $p<0,001$) и во всех выборках бурят ($p<0,001$), но в последних случаях за счет избытка гетерозигот. Уровни наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности были соответственно равны у тывинцев в пос. Кунгуртуг – 0,517 и 0,405; в пос. Тоора-Хем – 0,745 и 0,483; у русских жителей в Томске – 0,783 и 0,498; у бурят в Улан-Удэ – 0,728 и 0,499; в пос. Хурамша – 0,750 и 0,497 и пос. Курумкан – 0,787 и 0,490. Наблюдаемые отклонения могут возникать в силу случайных причин. С другой стороны, случаи достоверного отклонения наблюдаемого распределения генотипов от ожидаемого могут отражать специфику популяционно-генетических процессов, в частности, могут отражать особенности генетико-демографической структуры или эффекты отбора, обусловленные функциональной значимостью данных локусов (гены NOS вовлечены в патогенез многих заболеваний, и полиморфизмы этих генов

Таблица 2
Характеристика исследованных полиморфизмов генов NOS

Ген	Полиморфизм	Локализация в гене	Фермент рестрикции
NOS1	C/T	Экзон 18	Bsp 19 I
NOS2	G954C	Промотор	Sph I
NOS3	C691T	Промотор	Bso I
	C774T	Экзон 6	Fok I
	G894T	Экзон 7	FriO I
	VNTR	Инtron 4	–

не могут являться селективно нейтральными вариантами) [1, 7, 10].

Среди всех изученных полиморфизмов трех генов наибольшее разнообразие показано для полиморфизма промоторной части гена *NOS3* – С691Т. Как было отмечено выше, отклонение от равновесия Харди-Вейнберга по данному полиморфизму регистрировалось в большинстве популяций, кроме сельского населения Томской области (пос. Каргала) и коренных жителей Республики Саха (Якутия) – пос. Чериктей. При этом наибольшая частота распространения аллеля С691 показана в пос. Каргала (85%) и пос. Чериктей (93%).

Таким образом, результаты изучения полиморфизма генов *NOS* показывают, что изученные популяции Сибири, несмотря на их географическую близость в пределах этноса, характеризуются различным уровнем генетического разнообразия по группе генов *NOS*. Эти наблюдения представляются важными для проведения генетико-эпидемиологических исследований мультифакториальных заболеваний в Сибирском регионе.

Полиморфизмы генов *NOS* у больных с сердечно-сосудистой патологией и их ассоциация с кли-

ническими патогенетически значимыми признаками.

Показано отклонение от равновесия Харди-Вейнберга по полиморфизму G954C гена *NOS2* у больных ЭГ ($\chi^2=23,69$; $p<0,001$) и для трех полиморфных вариантов гена *NOS3*: у пациентов с коронарным атеросклерозом (КА) по С774Т ($\chi^2=4,61$; $p<0,05$) и G894Т ($\chi^2=19,30$; $p<0,001$); в группе больных ЭГ по варианту С691Т ($\chi^2=12,48$; $p<0,001$). Это может быть связано с тем, что группы больных не являются случайной популяционной выборкой, а отобраны на основании четких диагностических критериев.

На основе данных о частоте встречаемости аллелей в контрольной группе и группе больных был рассчитан относительный риск развития изучаемой патологии (RR) (табл. 3). Значения $RR>1$ указывают на возможную положительную ассоциацию аллеля с заболеванием. Обсуждение величин относительного риска проводили при уровне значимости не более 5%.

Высокие значения RR были показаны для больных КА по аллелю С691 ($RR=5,34$) и G894 гена *NOS3* ($RR=3,45$); у больных ЭГ и ИГКМП с аллелем С691 ($RR=1,71$ и $RR=3,37$ соответственно).

С помощью однофакторного дисперсионного анализа показано, что с полиморфными вариантами генов *NOS* у больных КА ассоциирован целый ряд патогенетически значимых признаков (табл. 4).

Для признаков, по которым были показаны статистически значимые отклонения от нормального распределения (в основном за счет существенной правосторонней асимметрии), в табл. 4 приведены логарифмированные показатели. После логарифмической трансформации (по экспоненциальному основанию) асимметрия практически исчезла, однако нормальное распределение так и не было достигнуто. Поэтому в дальнейших расчетах использовали логарифмические трансформированные значения этих признаков.

Транзиция С/Т гена *NOS1* взаимосвязана с показателями холестерина (ХС) в составе липопротеинов общей низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ); полиморфизм G954C гена *NOS2* – с индексом массы тела (ИМТ) и холестерином в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП); аллельные варианты полиморфизма С691Т гена *NOS3* – с активностью каталазы в сыворотке крови больных и полиморфизм G894Т гена *NOS3* – с показателями ХС-ЛПНП и циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК). Известно, что ген *NOS3* контролирует активность конститутивной *NOS*, содержащейся преимущественно в эндотелиальных клетках. Образующаяся под ее влиянием окись азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов, увеличение кровотока, снижение периферического сопротивления и сис-

Таблица 3
Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных маркеров генов *NOS* в группах больных с сердечно-сосудистой патологией и контроля

Патология	Частота аллеля		p	RR
	контроль	больные		
Ген <i>NOS1</i> , транзиция С/Т, аллель С				
КА	0,936	0,860	0,042	0,418
ЭГ		0,817	0,000	0,337
Ген <i>NOS2</i> , полиморфизм G954C, аллель С				
КА	0,964	0,480	0,000	0,182
ЭГ		0,870	0,017	0,036
Ген <i>NOS3</i> , VNTR полиморфизм (A/B), аллель А				
КА	0,159	0,163	0,991	1,026
ЭГ		0,193	0,546	1,264
ИГКМП		0,200	0,665	1,317
С774Т, аллель С				
КА	0,730	0,690	0,087	0,608
ЭГ		0,716	0,106	0,688
ИГКМП		0,840	0,513	1,442
G894Т, аллель G				
КА	0,567	0,819	0,00003	3,453
ЭГ		0,542	0,872	0,350
ИГКМП		0,590	0,900	1,101
С691Т, аллель С				
КА	0,526	0,855	0,00001	5,344
ЭГ		0,655	0,022	1,716
ИГКМП		0,607	0,003	3,378

Примечание. p – уровень значимости.

Таблица 4

Средние значения количественных признаков у носителей разных генотипов по генам *NOS* в группе больных коронарным атеросклерозом

Признак	Генотипы	M±S.D	F	p
Транзиция C/T гена <i>NOS1</i>				
Лог ХС-ЛПОНП	CC	0,688±0,167	7,235	0,009
	CT+TT	0,846±0,191		
Лог ТГ	CC	0,740±0,364	6,194	0,0161
	CT+TT	1,045±0,344		
Полиморфизм G954C гена <i>NOS2</i>				
ХС-ЛПНП	GG	6,474±1,151	5,410	0,024
	GC+CC	5,622±1,107		
ИМТ	GG	1,453±0,222	6,828	0,011
	GC+CC	1,259±0,253		
Полиморфизм C691T гена <i>NOS3</i>				
Каталаза	CC	63,507±37,007	6,031	0,0196
	CC+CT	31,219±28,949		
Полиморфизм G894T гена <i>NOS3</i>				
ЦИК	GG	4,174±0,754	7,811	0,007
	GT+TT	4,915±0,722		
ХС-ЛПНП	GG	1,369±0,234	4,373	0,041
	GT+TT	1,544±0,242		

Примечание. F – статистика Фишера – Снедекора для однофакторного дисперсионного анализа влияния генотипической изменчивости на варьирование количественных признаков; p – уровень значимости.

темного АД. К наиболее сильным естественным блокаторам *NOS* относится супероксидный радикал, ограничивающий распространение и снижающий концентрацию NO. При этом потенцирующим эффектом на действие окиси азота обладает супероксиддисмутаза и антиокислительный фермент – каталаза [7].

У больных ЭГ обнаружена ассоциация C/T полиморфизма гена *NOS1* с максимальными суточными (MC) значениями систолического (C) АД (МССАД); G954C полиморфизма гена *NOS2* – с конечным диастолическим размером (КДР) левого желудочка, полиморфными вариантами G894T; C774T гена *NOS3* – с площадью тела S; C774T – с разницей уровня САД и ДАД в дневное и ночное время суток (табл. 5).

С учетом участия молекулы NO в процессах вазоконстрикции и вазодилатации, взаимосвязь полиморфизмов генов *NOS* с тонометрическими признаками является вполне закономерной. Кроме того, полученные ассоциации не противоречат основным концепциям метаболических нарушений при АГ.

Все вышеперечисленные признаки вовлечены в комплекс метаболических нарушений при АГ и КА. Эпидемиологические исследования показывают растущую тенденцию к полипатии – множественности болезней. Например, известно, что ате-

Таблица 5

Взаимосвязь полиморфизма генов *NOS* с патогенетически значимыми признаками у больных эссенциальной гипертензией

Признак	Генотипы	M±S.D	F	p
Транзиция C/T гена <i>NOS1</i>				
МССАД, мм рт. ст.	CC	5,172±0,130	4,925	0,029
	CT+TT	5,249±0,143		
G954C <i>NOS2</i>				
КДР, мм	GG	49,683±5,615	9,222	0,003
	GC+CC	50,383±4,303		
G894T <i>NOS3</i>				
S тела, м ²	GG	0,657±0,078	5,212	0,007
	GT+TT	0,723±0,095		
C774T <i>NOS3</i>				
САДН	CC	4,789±12,698	4,006	0,049
	CT+TT	15,11±28,064		
ДАДН	CC	7,078±9,029	4,331	0,041
	CT+TT	14,269±18,338		
S тела, м ²	CC	0,690±0,088	4,453	0,037
	CT+TT	0,654±0,070		
	AB+AA	70,409±9,510		

Примечание. F – статистика Фишера – Снедекора для однофакторного дисперсионного анализа влияния генотипической изменчивости на варьирование количественных признаков; p – уровень значимости.

росклероз и артериальная гипертензия очень часто сочетаются друг с другом, представляя собой “соседство” болезней, либо “семейство” болезней – как результат общности этиологии и патогенеза. Поэтому, функциональное значение полиморфизмов генов *NOS* в детерминации одного патологического фенотипа будет оказывать влияние и на развитие другого.

Таким образом, суммируя результаты анализа ассоциаций количественных, патогенетически важных для сердечно-сосудистых заболеваний признаков и факторов их общей изменчивости с полиморфизмом генов *NOS*, нужно отметить следующее: очевидно, что исследованные гены вносят определенный вклад в изменчивость комплекса признаков, на основе варьирования которых складывается патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. В основе ассоциаций данных генов с признаками лежит функциональная значимость NO, “сфера компетенции” которой затрагивает многие физиологические системы организма.

Авторы выражают благодарность академику РАМН В.П. Пузыреву и доктору биологических наук А.Н. Кучер за помощь в обсуждении полученных результатов.

POLYMORPHISMS OF GENES OF NITRIC OXIDE SYNTASE: RESEARCH OF THE SIBERIAN POPULATION AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

T.V. Kosyankova, K.V. Puzyrev

The research of correlation of polymorphisms of genes NOS with the spread forms of the cardiovascular pathology is carried out: ischemic illness of heart, essential hypertension, idiopathic hypertrophic cardiomyopathy. It has been shown that polymorphisms of G894T and C691T of a gene NOS3 is authentically more often met for the patients with coronary atherosclerosis and essential hypertension, C691T - for the persons with the idiopathic hypertrophic cardiomyopathy.

It has been shown that polymorphisms of genes NOS such as G894T NOS3, C/T NOS1, G954C NOS2 in the patients with the coronary atherosclerosis are interdependent with metric of a lipide spectrum of a blood (cholesterin). There is interrelation between these polymorphisms and parameters of the daily of arterial pressure in the patients with the essential hypertension.

The populations-genetic analysis in groups of Russians (n=200), Tuvinians (n=210), Buryats (n=210) and Yakut (n=80) testifies to racial and ethnic specificity for the researched polymorphisms, that could determine the different susceptibility to complex diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балановская Е.В., Нурбаев С.Д. // Генетика. 1997. Т. 3. № 11. С. 1572–1588.
2. Ванин А.Ф. // Биохимия. 1998. Т. 63. № 5. С. 121–123.
3. Ванин А.Ф. // Там же. № 7. С. 867–869.
4. Ванин А.Ф. // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 3–5.
5. Горрен А.К.Ф., Майер Б. // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С. 870–880.
6. Животовский Л.А. // Итоги науки и техники. Серия Общая генетика. М., 1983. С. 76–104.
7. Кучер А.Н. Генетико-демографические процессы в популяциях человека: состояние и тенденции развития // Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Томск, 2001. 45 с.
8. Манухина Е.Б., Мальшиев И.Ю., Архипенко Ю.В. // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 16–21.
9. Народы России: Энциклопедия. М., 1994.
10. Рычков Ю.П. // Вопросы антропологии. 1982. № 70. С. 3–12.
11. Снайдер С., Бредт Д. // В мире науки. 1992. № 7. С. 16–24.
12. Степанов В.А., Пузырев К.В., Спиридонова М.Г. и др. // Генетика. 1998. Т. 34. № 11. С. 1578–1581.
13. Чистяков Д.А., Воронько О.Е., Савостьянов Г.В. // Там же. 2000. Т. 36. № 12. С. 1707–1711.
14. Bloch K. D., Worlfraam J. R., Brown D. M. // Genomics. 1995. Vol. 27. P. 526–530.
15. Bonnardeaux A., Nadaud S., Charru A. et al. // Circulation. 1995. № 91. P. 96–102.
16. Cooke J.P., Dzau V.J. // Annu Rev Med. 1997. Vol. 48. P. 489–509.
17. Fostermann U., Boissel J.-P., Kleinert H. // The FASEB J. 1998. Vol. 12. Juli. P. 773–790.
18. Gelic D.A., Billiar T. // Cancer and Metastasis Reviews. 1998. № 17. P. 7–23.
19. Grasemann H., Yandava C.N., Drazen J.M. // Clinical and Experimental Allergy. 1999. Vol. 29. Supl. 4. P. 39–41.
20. Guzik T., Black E., West N. et al. // Amer. J. Med. Genet. 2001. Vol. 130. P. 130–137.
21. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. // Hypertension. 1998. Vol. 32. P. 521–526.
22. Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J. et al. // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 1515–1520.
23. Kelly C.J., Gold D.P. // Semin Nephrol. 1999. Vol. 19. № 3. P. 288–295.
24. Levesque M.C., Hobbs M. R., Anstey N. M. et al. // The J. of Infectious Diseases. 1999. Vol. 180. P. 1994–2002.
25. Miyahara K., Kuwamoto T., Sase K. et al. // Eur. J. Biochem. 1994. Vol. 223. P. 719–726.
26. Novorodovsky A., Brantly M., Wacławski M. et al. // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999. Vol. 20. P. 441–447.
27. Shimasaki Y., Yasue H., Yoshimura M. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 1998. Jun. 31. № 7. P. 1506–1510.
28. Taylor B. S., Geller D. A. // SHOCK. 2000. Vol. 13. № 6. P. 413–424.
29. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F. et al. // Nat. Med. 1996. № 2. P. 41–45.
30. Wang Y., Marsden P. // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 1995. Vol. 4. P. 12–22.