
УДК 612.66/.68 (470.621)
ББК 28.903.7 (2Рос.Ады)
П 50

Тугуз А.Р.

Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Муженя Д.В.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru

Ашканова Т.М.

Врач высшей категории Адыгейской республиканской клинической больницы (АРКБ), тел. 89034663883, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Анохина Е.Н.

Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, тел. 89615276794, e-mail: lab_genetic@mail.ru

**Полиморфизмы ангиотезиногена и рецептора I типа
ангиотензиногена в подростковых группах
(Рецензирована)**

Аннотация

Частоты Met235Thr и Thr174Met полиморфизмов гена AGT, A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1), ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), у здоровых обследованных подростков, проживающих в г. Майкопе (Республика Адыгея), составляют соответственно 0,410; 0,177; 0,211. Частота Met235Thr полиморфизмов гена AGT превышает аналогичные показатели для населения Ростовской области (0,179). Достоверных различий по частоте Met235Thr полиморфизма гена AGT в этнических популяциях адыгов, русских и армян не выявлено.

Ключевые слова: *сердечно-сосудистые заболевания, генетические факторы предрасположенности к ССЗ: полиморфизмы генов, ассоциированные с ССЗ, частоты Met235Thr, Thr174Met аллелей гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1), население Республики Адыгея.*

Tuguz A.R.

Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89184384418, e-mail: artuguz52@gmail.com

Muzhenya D.V.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89064351332, e-mail: run666@mail.ru

Ashkanova T.M.

Doctor of Higher Category of Adyghe Republican Clinical Hospital, ph. 89034663883, e-mail: lab_genetic@mail.ru

Anokhina E.N.

Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, ph. 89615276794, e-mail: lab_genetic.ru

**Polymorphisms of angiotensinogen and receptor I of the angiotensinogen type
in teenage groups**

Abstract

Frequencies of Met235Thr and Thr174Met in the polymorphisms of a gene of AGT and A1166C of 2 alleles of receptor I of the angiotensinogen-2 (AGT2R1) type associated with risk of development of cardiovascular diseases at the healthy surveyed teenagers living in Maikop (Adygheya Republic), are 0.410; 0.177; and 0.211, respectively. Frequency of Met235Thr in the polymorphisms of AGT gene exceeds similar indicators characteristic of the population in the Rostov region (0.179). No significant distinctions in frequency of Met235Thr of the polymorphisms of AGT gene in ethnic populations of the Adyghees, Russians and Armenians have been revealed.

Keywords: cardiovascular diseases, genetic factors of predisposition to cardiovascular diseases: the polymorphisms of genes associated with cardiovascular diseases, frequencies of Met235Thr, Thr174Met, allele of a gene of angiotensinogen (AGT) and A1166C, polymorphism of a gene of receptor 1 of the angiotensinogen-2 (AGT2R1) type, the population of the Adygeya Republic.

Болезни сердечно-континуума (БСК) – основная причина заболеваемости и смертности населения; в мире ежегодно от ССЗ умирает 17,5 млн. человек. Россия занимает одно из первых мест среди развитых стран по заболеваемости ССЗ; число людей с впервые выявленными БСК с 2000 г. по 2009 г. возросло с 17,1 до 26,5 на 1000 населения. В 2009 г. зарегистрировано 3761000 людей с диагнозом ССЗ, установленным впервые. В Республике Адыгея (РА) заболеваемость БСК на протяжении последних пяти лет (2005–2009 гг.) держится на высоком уровне и составляет 311–395 на 100 тыс. населения [1-3].

По данным ВОЗ ССЗ обусловлены, в основном, образом жизни, состоянием медицинского обслуживания населения, экологическими и генетическими факторами [1].

Генетические факторы в развитии ССЗ могут играть значительную роль, поэтому в мировой практике современных научных исследований по фундаментальной медицине большое внимание уделяют молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией полиморфных участков (единичных нуклеотидных замен генов, SNP – single nucleotide polymorphism, с заменой одного нуклеотида на другой), повышающих риск развития заболеваний. Любой отдельный полиморфизм гена объясняет 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами [4].

В этногеографических исследованиях, проведенных с 1990 г. по 2007 г., выявлены гены-маркеры ССЗ. Из 16 генов-кандидатов, обуславливающих ССЗ, научный и практический интерес представляют гены, вовлеченные в регуляцию артериального давления (АД): гены ангиотензиногена (AGT), рецептора ангиотензиногена (AGTR). В отдельных этнических группах населения мира полиморфизмы в определенных кодонах этих генов ассоциированы с риском развития и прогнозом исхода ССЗ [5-8].

Ген ангиотензиногена (AGT) расположен на коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42. Из 30 идентифицированных полиморфных сайтов (полиморфизмов) AGT, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам, наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами: метионина на треонин в 235 кодоне (Met235Thr или M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met или T174M; T1198C) [9, 10].

В качестве генетических маркеров ССЗ чаще всего используются полиморфные аллели, кодирующие AGT с заменой Met→Thr в кодоне 235 (Met235Thr или M235T, M→T) и Thr→Met в 174 кодоне (Thr174Met или T174M, T→M). Наличие одного или двух T аллелей AGT(235) приводит к существенному повышению ангиотензина II (AT II), поэтому M235T полиморфизм ассоциирован с артериальной гипертензией [10-12].

Мета-анализ в трех крупных этнических группах (европеоидной, монголоидной и негроидной) выявил ассоциацию M235T аллеля гена ангиотензиногена (AGT) с риском развития артериальной гипертензии (АГ) у европеоидов и коренных жителей Азии (A.A. Sethi et al., S., Rotimi et al.) [6, 11, 12].

Исследованиями Нгуен Тхи Чанг и Шкурат Т.П. (2011 г.) установлена ассоциация полиморфных вариантов AGT M235T и T174M с ишемической болезнью сердца (ИБС) у русских г. Ростова-на-Дону Ростовской области (РО), граничащей с Краснодарским краем. В работах Калакуток З.Н., проведенных в Республике Адыгеи в 2000–2002 гг., выявлена ассоциация T174M полиморфизма гена AGT с риском развития эссенциальной гипертензии преимущественно у адыгов [13, 14].

Ген сосудистого рецептора I типа ангиотензина-2 (AGT2R1) локализован в 3-й хромосоме (3q21_3q25). Из 4 основных видов рецепторов ангиотензина-2, наиболее значимым является рецептор ангиотензина 1 типа (AGT2R1), расположенный на эндотелии сосудов и опосредующий все основные эффекты ангиотензина-2 (АГ, которая сама по себе может привести к сердечной недостаточности или к инфаркту миокарда). Изменения экспрессии или структуры гена AGT2R1 в результате точечных мутаций (полиморфизмов) могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации элементов сосудистой стенки, окклюзии просвета сосуда, поэтому ген AGT2R1 рассматривается как один из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [8, 15].

Из 10 видов мутаций гена AGT2R1, затрагивающих в основном промоторный регион, наиболее изучена A1166C мутация AGT2R1. Замена А на С в локусе 1166 (A1166C) сказывается на функциональной активности рецептора и осуществлении эффектов ангиотензина-2. Высокая частота A1166C полиморфизма выявлена в европейской популяции у больных с артериальной гипертензией и здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертонией. A1166C аллель AGT2R1 в китайской популяции ассоциирована с АГ [6, 8].

Для некоторых народов не выявлено корреляции АГ и других ССЗ с A1166C полиморфизмом гена AGT2R1 [16-18].

Высокая частота A1166C аллеля AGT2R1 у жителей Европейской части России, Украины и достоверная связь этих мутаций с протромботическими изменениями гемостаза, которые приводят к инфаркту миокарда (ИМ), ишемической болезни сердца, подтверждается в работах российских и украинских ученых [19, 20].

Исследованиями, проведенными в 2002 г. и 2010 г., выявлена ассоциация Thr174Met и Met235Thr полиморфизмов гена AGT с риском развития эссенциальной гипертензии и ССЗ у жителей Республики Адыгея [14, 21]. У 84% обследованных кардиологических больных и 63,6% доноров с наследственной отягощенностью по ССЗ обнаружена гетерозиготная Met235Thr аллель AGT. Все больные, гетерозиготные по 235 локусу гена AGT, имели различные варианты ИБС от нарушений ритма до инфаркта миокарда, сопровождавшиеся гипертонической болезнью [21].

Цель работы: исследование распределения ассоциированных с ССЗ Met235Thr и Thr174Met полиморфизмов гена AGT, A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в подростковых группах населения Республики Адыгея.

Материалы и методы

Полиморфизмы генов, с заменой одного нуклеотида на другой, исследованы методом SNP (single nucleotide polymorphism – единичные нуклеотидные замены) на тест-системах «SNP-экспресс» НПФ «Литех» [22].

ДНК выделена из лейкоцитов стабилизированной ЭДТА цельной крови реагентом «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех») с последующей амплификацией на программируемом термостате Mj Mini («Био-Рад») с использованием комплекта реагентов «SNP-экспресс» (НПФ «Литех»). Результаты электрофореза визуализированы при УФ-облучении с длиной волны 310 нм в трансиллюминаторе (Gel Doc XR, «Био-Рад») с помощью программы Quantity One [22].

Контингент обследованных лиц включал 115 неродственных здоровых доноров (50 юношей и 65 девушек), подобранных эмпирически из четырех этнических групп (табл. 1), проживающих в РА: адыгов ($n=60$), русских ($n=32$), армян ($n=15$), чеченцев ($n=8$) в возрасте от 14 до 29 лет (средний возраст $17,4 \pm 2,25$), без клинических проявлений ССЗ (по данным осмотра, регистрации АД и ЭКГ).

Таблица 1

Распределение обследованных подростков и юношей по этническим группам

	Этнические группы обследованных подростков				
	адыги	русские	армяне	чеченцы	всего
Кол-во	60	32	15	8	115
%	52,2	27,8	13	7	
Юноши	28	10	7	5	50
Девушки	32	22	8	3	65

Результаты исследований

1. Сердечно-сосудистая заболеваемость взрослого, подросткового и детского контингентов населения Республики Адыгея

В структуре общей заболеваемости населения РА ССЗ занимают одно из ведущих мест. Незначительное снижение частоты БСК в 2009 г. по сравнению с 2008 г. отмечено в возрастных группах взрослых и подростков 15–17 лет. У детей до 14 лет частота ССЗ с 2008 г. по 2009 г. наоборот возросла более чем в 2 раза [3].

Манифестация ССЗ в столь раннем возрасте может свидетельствовать о возрастной наследственных форм ССЗ, поэтому представлялось целесообразным исследовать частоты полиморфизмов генов, ассоциированных с БСК в подростковых группах населения Республики Адыгея.

2. Частоты Met235Thr, Thr174Met полиморфизмов гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков Республики Адыгея

В соответствии с SNP методом [22], наличие мутантных или нормальных аллелей по 235 и 174 позициям гена AGT и 1166 кодону рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) определены на основании интенсивности и сочетания полос ампликонов в «НОРМЕ» и «ПАТОЛОГИИ», трактуемые как нормальный гомозиготный (Ngom–Norma), гетерозиготный (Gt) и патологический гомозиготный (Pgom) генотипы (табл. 2).

Таблица 2

Исследуемые генотипы

Исследуемый ген/кодон	Генотипы		
	Нормальный гомозиготный (Norma)	Гетерозиготный (Gt)	Патологический гомозиготный (Pgom)
AGT (235)	Met235 Met (MM)	Met235Thr (MT)	Thr 235Thr (TT)
AGT (174)	Thr 174Thr (TT),	Thr 174Met (TM)	Met174 Met (MM)
AGT2R1 (1166)	A1166A (AA)	A1166C (AC)	C1166C (CC)

2.1. Частоты MM, MT, TT генотипов, Met235 и 235Thr аллелей гена AGT

Сравнительный анализ частот генотипов гена AGT по 235 кодону в обследованных группах доноров, проживающих в г. Майкопе (РА) и г. Ростове-на-Дону (РО), представлен в диаграммах на рисунках 1 и 2.

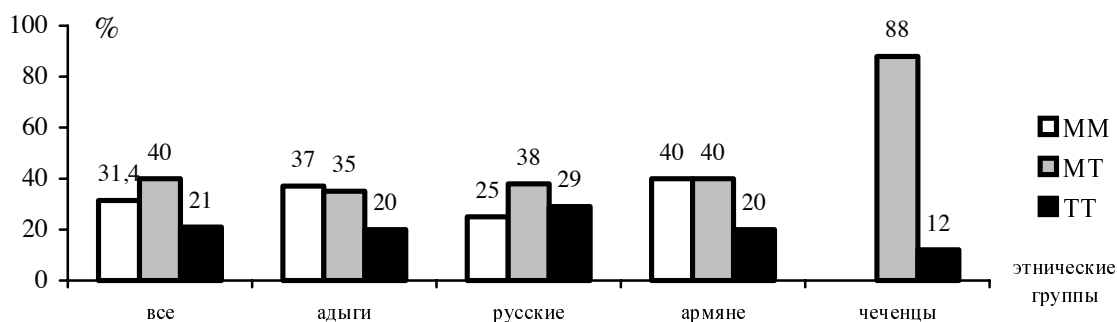


Рис. 1. Распределение MM, MT, TT генотипов AGT 235 в этнических группах адыгов, русских, армян и чеченцев, проживающих в Республике Адыгея

В общей группе обследованных подростков г. Майкопа соотношение MM-«нормальных» гомозиготных, MT-гетерозиготных и TT-гомозиготных «мутантных» генотипов AGT по 235 локусу составляет 31,4 : 40 : 21,6 % подростков являются носителями полиморфной аллели в гетеро- и гомозиготном состоянии.

Этнических различий по частоте генотипов AGT 235 в группах адыгов, русских и армян не выявлено. Высокая частота MT-гетерозиготных при отсутствии MM-«нормальных» гомозиготных генотипов AGT235 у обследованных чеченских подростков не является достоверной из-за немногочисленности выборки ($n=8$).

Сравнительный анализ частот генотипов AGT 235 в популяциях соседних регионов Южного федерального округа (ЮФО) России, у жителей Республики Адыгея (г. Майкоп) и Ростовской области (г. Ростов-на-Дону) проведен на основании наших экспериментальных данных и данных Т.Ч. Нгуен, Т.П. Шкурат [13] (рис. 2).

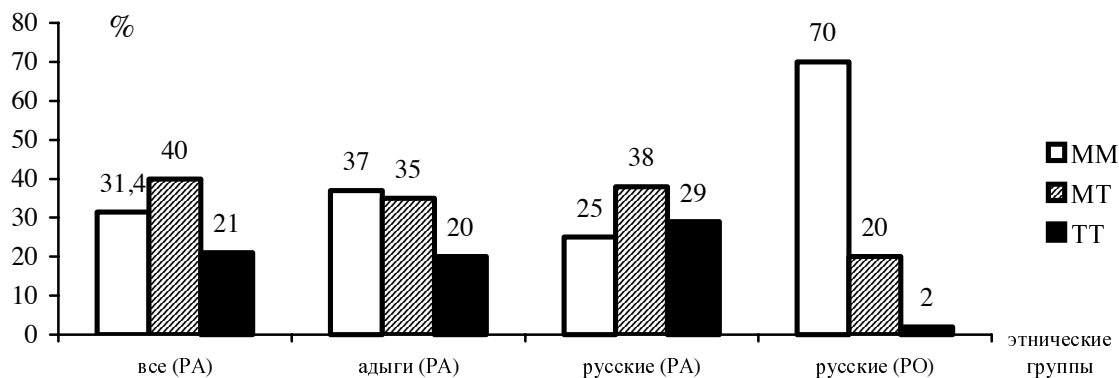


Рис. 2. Частоты генотипов AGT 235 в популяциях адыгов и этнических русских, проживающих в Республике Адыгея и Ростовской области

В популяции русских г. Ростова-на-Дону (РО) частота MM-«нормального» генотипа по гену AGT (235) составляет 0,700 или 70%, что почти в три раза превышает этот показатель для этнических русских из г. Майкопа (РА) (рис. 2). Соотношения частот MT и TT генотипов в двух группах русских из РА и РО составляют соответственно 0,380 (38%) : 0,200 (20%) для MT и 0,290 (29%) : 0,02 (2%) в случае TT генотипов. Суммарный процент MT и TT генотипов у русских, проживающих в РА, составляет 67% (38+29), в то время как у ростовчан – 22% (20+2) [13].

Таким образом, в этнических группах русских, проживающих в разных регионах ЮФО, частоты AGT 235 генотипов различаются в большей степени, чем между разными этническими группами подростков РА.

Частоты Met235 и Thr235 аллелей AGT 235 в этнических группах обследованных подростков РА и у русских РО [13] можно сопоставить по данным, приведенным на рисунке 3.

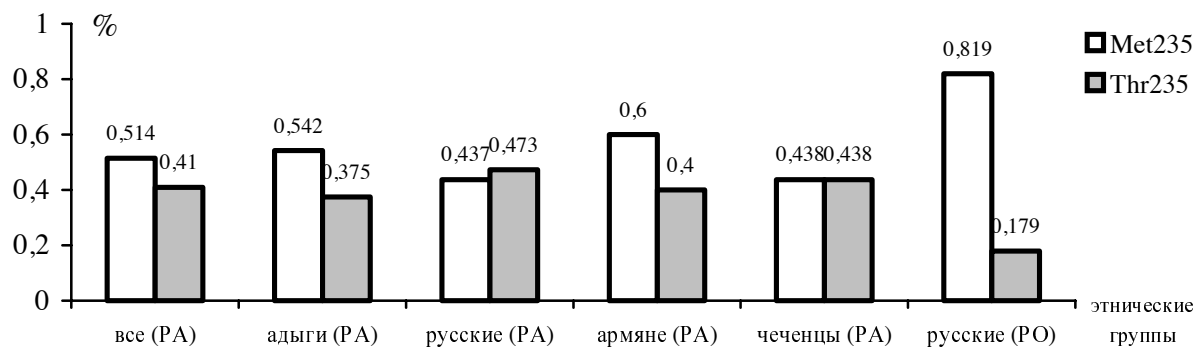


Рис. 3. Частота Met235 и Thr235 аллелей AGT в этнических группах адыгов, русских, армян, чеченцев Республики Адыгея и русских Ростовской области

Достоверных различий по частотам Met235 и Thr235 аллелей гена AGT в обследованных популяциях подростков Республики Адыгея не выявлено, однако, у русских из Ростова-на-Дону частота Thr235 полиморфизма гена AGT значительно ниже, чем в популяции русских г. Майкопа (РА).

2.2. Частоты генотипов и аллелей гена AGT 174

Частоты генотипов AGT 174 Thr174Thr (ТТ-гомозиготного «нормального»), Thr174Met (ТМ-гетерозиготного), Met174Met (ММ-гомозиготного патологического) исследованные SNP-методом в популяциях адыгов, русских, армян и чеченцев, проживающих в Республике Адыгея, в сравнении с русскими из Ростова-на-Дону представлены на рисунке 4.

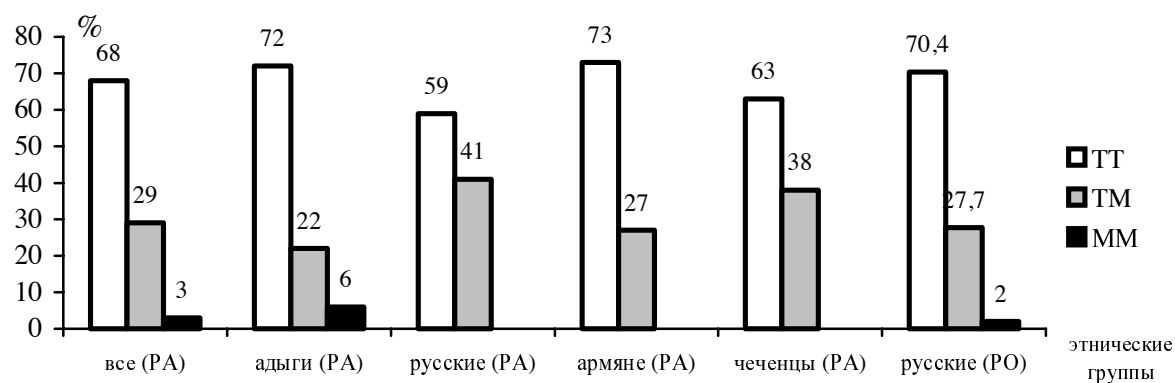


Рис. 4. Частоты (%) ТТ, ТМ, ММ генотипов AGT 174 в популяциях адыгов, русских, армян и чеченцев Республики Адыгея и русских Ростовской области

В обследованных популяциях людей, проживающих в Республике Адыгея и в Ростовской области, достоверных различий по частоте генотипов AGT 174 не выявлено. Частоты Thr174 («нормальных») и 174Met (полиморфных «мутантных») аллелей гена AGT 174 в этих группах также достоверно не различаются (рис. 5).

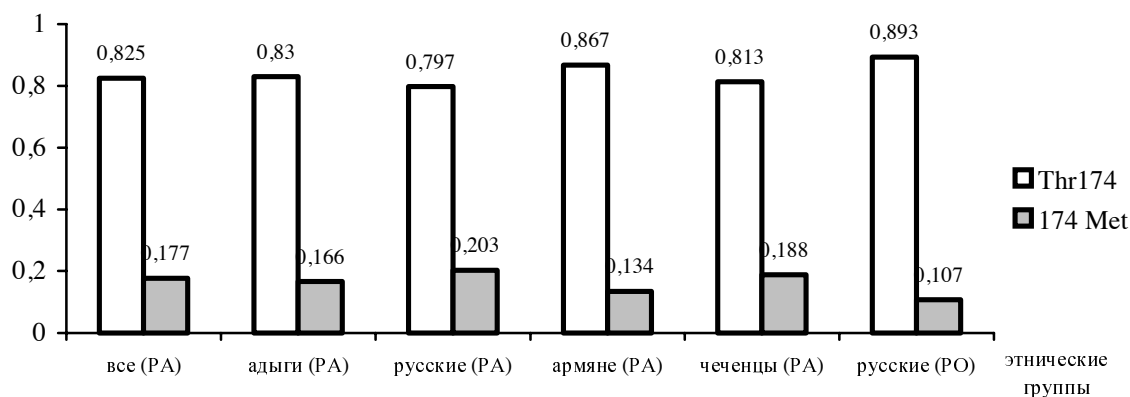


Рис. 5. Частота Thr174 и 174Met аллелей AGT 174 в популяциях адыгов, русских, армян, чеченцев, проживающих в Республике Адыгея, и русских Ростовской области

Частоты Thr174 и 174Met аллелей AGT в популяциях адыгов и русских Республики Адыгея, полученных нами в 2010–2011 гг., сопоставлены с аналогичными исследованиями Калакуток З.Н. в 2002 г. [14] (рис. 6).

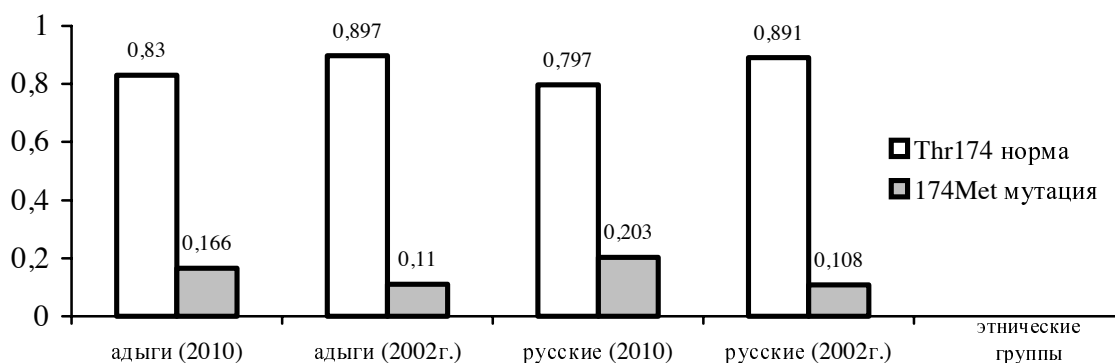


Рис. 6. Частоты Thr174 и 174Met аллелей AGT 174 в популяциях адыгов и русских Республики Адыгея в 2002 г. (Калакуток З.Н.) и 2010–2011 гг. (Тугуз А.Р.)

При ретроспективном анализе частот аллелей AGT174, полученных в 2002 г. (Калакуток З.Н.), в сравнении с нашими данными (2010–2011 гг.), в популяциях русских и адыгов Республики Адыгея выявлена тенденция к возрастанию частоты 174Met полиморфизма AGT.

2.3. Частоты генотипов и A1166C полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков Республики Адыгея

В проводимых ранее зарубежных, отечественных исследованиях не выявлено ассоциации A1166C полиморфизма гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с развитием ССЗ, однако в некоторых популяциях мира этот полиморфизм связывают с АГ, поэтому анализ распределения частот генотипов и аллелей AGT2R1 в подростковых группах населения Республики Адыгея представлял научный интерес [8, 14, 21].

Аллельные варианты AGT2R1: A1166 аллель – «нормальный» вариант, 1166C полиморфизм AGT2R1 – «мутантный»; в соответствии с этим различают генотипы AGT2R1: A1166A или AA – «нормальный» гомозиготный, A1166C или AC гетерози-

готный, а С1166С или СС гомозиготный «патологический» генотип.

Данные по частотному распределению генотипов и аллелей AGT2R1 в подростковых этнических группах населения РА представлены на рисунках 7 и 8.

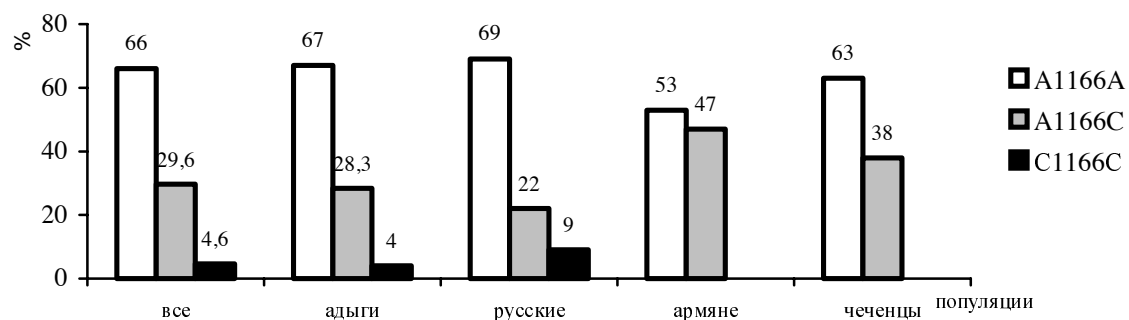


Рис. 7. Частоты (%) генотипов AGT2R1 типа II 1166 (A1166A – «нормальный» гомозиготный, A1166C – гетерозиготный, C1166C – гомозиготный «мутантный») в популяциях адыгов, русских, армян, чеченцев, проживающих в Республике Адыгея

Достоверных различий по частотам (%) генотипов AGT2R1 типа II 1166 в популяциях жителей Республики Адыгея не выявлено. У армянских и чеченских подростков, проживающих в Республике Адыгея, частота гетерозиготного AC генотипа выше, чем у адыгов и русских.

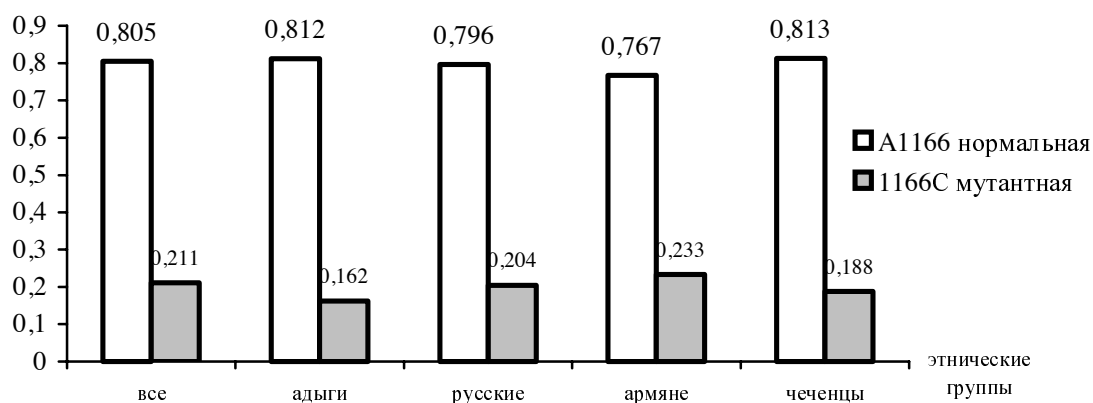


Рис. 8. Частоты A1166 («нормальных») и 1166C («мутантных») полиморфизмов гена AGT2R1 в популяциях адыгов, русских, армян и чеченцев Республики Адыгея

Частоты «нормальных» A1166 и полиморфных 1166C аллелей гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в этнических группах подростков адыгов, русских, армян и чеченцев не различаются.

3.4. Соотношение частот генотипов и аллелей генов ангиотензиногена (AGT) и рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) в подростковых группах населения Республики Адыгея

Соотношения частот «нормальных» гомозиготных, гетерозиготных и «мутантных» гомозиготных генотипов в 174 и 235 позициях гена ангиотензиногена и в 1166 позиции рецептора I типа ангиотензиногена отражены на рисунке 9.

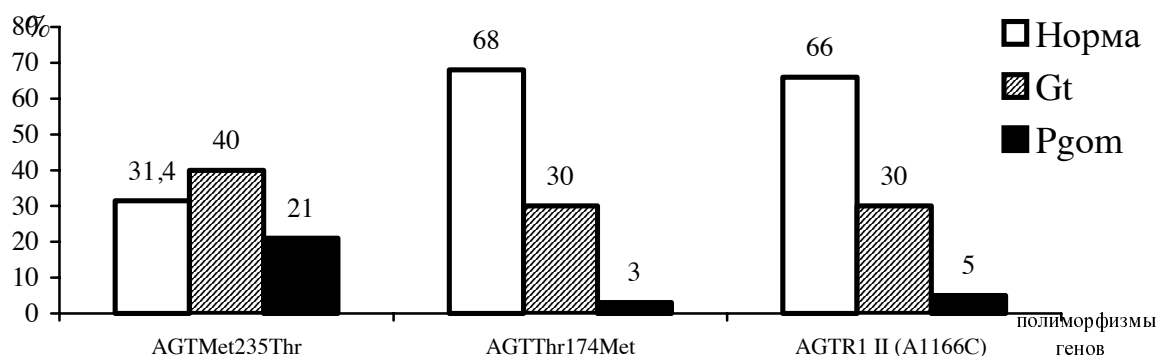


Рис. 9. Процентные соотношения «нормальных», гетерозиготных и гомозиготных полиморфных генотипов в AGT (235; 174) и AGTRI типа II в группе юношей и подростков, проживающих в Республике Адыгея

Данные по частотам «нормальных» и полиморфных аллелей AGT (235; 174) и AGT2RI отражены в диаграмме на рисунке 10.

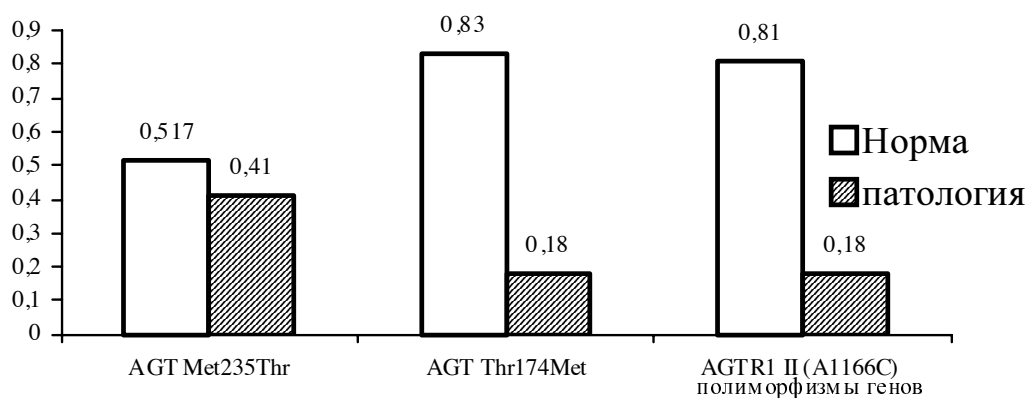


Рис. 10. Частоты аллелей AGT (235; 174) и AGT2RI в группе юношей

Из представленных данных следует, что в генах, ответственных за продукцию и реализацию биологических эффектов ангиотензина, полиморфизмы (точечные мутации) чаще всего выявляются в 235 позиции гена ангиотензиногена.

Выводы

1. В подростковых этнических группах населения г. Майкопа выявлена высокая частота Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена, ассоциированная с риском развития ССЗ у жителей Республики Адыгея.

2. В популяции этнических русских г. Майкопа Республики Адыгея частота Thr235 полиморфизма гена AGT значительно выше, чем у русских г. Ростова-на-Дону.

3. Отмечена тенденция к возрастанию частоты 174Met полиморфизма AGT в популяциях русских и адыгов Республики Адыгея за период с 2002 г. по 2010–2011 гг.

Примечания:

1. WHO Global InfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>

References:

1. WHO Global InfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>

-
- тонию у адыгов и русских: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Майкоп, 2002. 24 с.
15. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X.F. Jeunemaitre [et al.] // *Cell*. 1998. No. 2. P. 169-180.
16. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X / P.H. Huang [et al.] // *Heart*. 2007. No. 93. P. 1064-1070.
17. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese / A. Kamitani [et al.] // *Hypertension*. 1994. No. 7. P. 521-524.
18. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2005. No. 13. P. 153-156.
19. Изучение антикоагулянтных свойств эндотелия с помощью стандартного вено-окклюзивного теста / Д.А. Затеищиков [и др.] // *Грацианский Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. № 12. С. 605-608.
20. Целуйко В.И., Попова Е.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда // *Серце і судини*. 2008. № 1. С. 47-53.
21. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея / Д.В. Муженя [и др.] // *Вестник Адыгейского государственного университета. Сер. Естественно-математические и технические науки*. 2010. Вып. 3 (67). С. 125-134. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
22. Руководство по применению «SNP-экспресс»: инструкция по работе с наборами НПФ «Литех». М., 2011. 32 с.
15. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X.F. Jeunemaitre [et al.] // *Cell*. 1998. No. 2. P. 169-180.
16. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X / P.H. Huang [et al.] // *Heart*. 2007. No. 93. P. 1064-1070.
17. Association analysis of a polymorphism of the angiotensinogen gene with essential hypertension in Japanese / A. Kamitani [et al.] // *Hypertension*. 1994. No. 7. P. 521-524.
18. Renin-angiotensin system polymorphisms and coronary artery surgery patients / O. Kanat [et al.] // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2005. No. 13. P. 153-156.
19. The study of anticoagulant properties an endothelium by means of standard vein-occlusive test / D.A. Zateyshchikov [etc.] // *Gratsian Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007. No. 12. P. 605-608.
20. Tseluyko V.I., Popova E.I. Genetic aspects of myocardial infarction // *Heart and vessels*. 2008. No. 1. P. 47-53.
21. Muzhenya D.V. Association Met235Thr of AGT gene polymorphism and A1166C alleles of a receptor gene of type I angiotensinogen-2 (AGT2R1) with cardiovascular diseases at inhabitants of the Adygheya Republic / D.V. Muzhenya [etc.] // *The Bulletin of the Adyghe State University. Series Natural-Mathematical and Technical Sciences*. 2010. Iss. 3 (67). P. 125-134. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
22. Application guide of «SNP express»: the instruction on working with NPF «Litekh» sets. M., 2011. 32 p.