

Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и рецептора брадикинина у детей и подростков с первичной артериальной гипертензией

Г.И. Образцова¹, А.Е. Глотов², Т.В. Степанова¹, Т.Э. Иващенко², Ю.Р. Ковалев¹.

¹Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург.

Резюме

Обследовано 179 ребенка и подростка с первичной АГ и 158 школьников (9 - 17 лет). У всех детей изучен семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии. Детям с АГ было проведено суточное амбулаторное мониторирование АД. У всех детей исследованы: A1983G полиморфизм гена ренина (REN), M235T полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT), I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), A1166C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1), A3123C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2), T58C и I/D полиморфизм гена рецептора брадикинина-2 (BKR2).

Обнаружено достоверное увеличение частоты аллели А полиморфизма A1983G гена REN у детей со стабильной АГ по сравнению с контрольной группой. В группе детей со стабильной АГ, по сравнению с детьми, имеющими гипертензию белого халата и лабильную АГ, обнаружено статистически достоверное преобладание аллели Т полиморфизма M235T гена AGT. У детей с АГ, имеющих родственников больных ИБС, частота аллели А полиморфизма A1166C гена AGTR1 достоверно увеличена в сравнении с контрольной группой. Не обнаружено достоверных различий в распределении аллельных частот I/D полиморфизма гена ACE и A3123C полиморфизм гена AGTR2 между детьми с АГ и контролем. При сравнении детей с АГ и контрольной группы частоты аллелей двух полиморфных вариантов гена BKR2 достоверно не различались. В тоже время у мальчиков с АГ обнаружено достоверное увеличение аллели С полиморфизма T58C.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, рецептор брадикинина, дети.

Analysis of polymorphisms of renin-angiotensin system and bradykinin receptor genes in children and adolescents with primary arterial hypertension

G.I. Obratsova¹, A.S. Glotov², T.V. Stepanova¹, T.E. Ivashchenko², Y.R. Kovalev¹.

¹St-Petersburg State Medical Pediatric Academy.

²Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS, St-Petersburg.

Resume

We inspected 179 children and adolescents aged 9-17 years with primary arterial hypertension (AH) and 158 schoolchildren aged 7-17 years. All the hypertensive children underwent 24 hour ABPM. Family history of all the children was studied in particular of cardiovascular diseases. The 19-83G/A polymorphism of renin gene (REN), the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT), the I/D polymorphism of angiotensin converting gene (ACE), the A1166C polymorphism of angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) gene, the C3123A polymorphism of angiotensin II type 2 receptor gene (AGTR2), I/D and T/C polymorphisms of the bradykinin receptor 2 gene (BKR2), were analyzed.

We found out the significant increase of A allele and genotype AA of 19-83G/A polymorphism of gene REN frequencies of the children with stable AH in comparison with control group. In the group of children with stable hypertension – in comparison with the group of children, who has white coat hypertension and labile AH, we found out statistically significant prevalence of T allele the M235T polymorphism of the gene AGT. Distribution of I/D polymorphisms frequencies for ACE and BKR genes was similar in children and adolescents with primary AH compared to control group. The children with AH, who had relatives with coronary disease, had significant increase of A allele and genotype AA polymorphism A1166C of gene AGTR1 frequencies. We did not find out significant differences in distribution of A and C alleles of C3123A polymorphism of gene AGTR2 between the hypertensive children and control group. The males with AH had significant distribution difference of alleles polymorphism T58C gene BKR2 with allele C increase.

Key words: arterial hypertension, renin-angiotensin system, bradykinin receptor, children.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), наряду с атеросклерозом, является основной причиной преждевременной смертности и инвалидизации населения. В на-

стоящее время существует обоснованное представление о том, что значительная часть взрослого контингента больных гипертонической болезнью формиру-

ется из детей и подростков с повышенным артериальным давлением.

Эссенциальная гипертензия – многофакторное заболевание, в развитии которого участвует комплекс средовых и генетических влияний. Роль средовых воздействий (нервно-психическое перенапряжение, избыточное потребление соли и прочее) изучена подробно. Влияние же генетических факторов исследовано недостаточно. Между тем, такие работы имеют теоретическое и практическое значение. В частности, установление генетических маркеров АГ позволило бы выявлять предрасположенность к развитию этого заболевания уже в детском возрасте, т. е. способствовало бы разработке системы первичной профилактики гипертонической болезни.

В последнее время большое значение придается изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, в частности, изучению генетического полиморфизма ренин-ангиотензинового каскада. Обычно такие исследования проводятся на взрослых пациентах, а полученные результаты неоднозначны. Возможно, это обусловлено тем, что при многолетнем течении АГ в организме больного наблюдаются выраженные нейрогуморальные изменения и поражение органов-мишеней, что затрудняет установление взаимосвязей между генетическими полиморфизмами и клиническими проявлениями заболевания. Поэтому мы изучили полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при АГ у детей и подростков. Также был изучен полиморфизм гена рецептора брадикинина, поскольку он, наряду с РАС, имеет прямое отношение к регуляции сосудистого тонуса.

В литературе исследование полиморфизмов генов кандидатов при АГ у детей и подростков представлено единичными работами [1, 2], предпринятое же нами комплексное изучение этих генетических факторов при АГ у детей и подростков проводится впервые.

Материалы и методы

Обследовано 179 ребенка и подростка в возрасте от 9 до 17 лет с первичной АГ и 158 детей контрольной группы (учащиеся 1-11 классов средней школы). В группу детей с АГ вошли 131 мальчик и 48 девочек, в контрольную группу – 78 мальчиков и 80 девочек. Индекс массы тела в группе больных детей составил ($M \pm F$) $24,2 \pm 5,2$ кг/м², в контрольной группе – $19,3 \pm 2,8$ кг/м². У всех детей был изучен семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии (эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда). Также у обследованных нами детей был исследован полиморфизм в структуре генов РАС: -G83A полиморфизм гена ренина (REN), M235T полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT), I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE), A1166C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) и A3123C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 2-го типа (AGTR2). Кроме того, были изучены – T58C и I/D полиморфизм гена рецептора брадикинина-2 (BKR2).

Полиморфизм генов ACE(I/D) и BKR2(I/D) исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Полиморфизм генов REN (-G83A), AGT

(M235T), AGTR1 (A1166C), AGTR2 (C3123A) и BKR2 (-T58C) исследовался с помощью 2-х этапной мультиплексной ПЦР с добавлением флуоресцентно меченных праймеров и последующим проведением аллельспецифической гибридизации на биочипе. Типирование проводилось на основе интенсивности флуоресцентного сигнала от ячеек микрочипа по ранее разработанной методике [3].

Диагноз АГ ставился в тех случаях, когда при казуальных измерениях АД у ребенка неоднократно (не менее 3-х раз при отдельных визитах к врачу) отмечался повышенный уровень артериального давления. Уровень АД считался повышенным, если показатель систолического АД или диастолического АД был равен или превышал значение 95-го перцентиля с учетом определенного пола, возраста и длины тела [4]. Вторичный характер АГ был исключен в ходе комплексного клинико-инструментального обследования детей.

Всем детям с повышенным уровнем АД было проведено суточное амбулаторное мониторирование АД (мониторы ТМ-2421 и ТМ-2430 фирмы AND) с целью подтверждения наличия АГ и уточнения ее выраженности. При оценке гипертонической нагрузки в качестве нормы использовали значение 95-го перцентиля, соответствующего определенному полу и длине тела, как это рекомендовано M. Soergel [5]. Деление детей на группы («гипертензия белого халата», лабильная АГ, стабильная АГ) проводили на основании величины нагрузки давлением в соответствии с методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (США).

Результаты

Проведенный анализ наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов изученных генов в группе детей, страдающих АГ, и в контрольной группе, показал, что распределение генотипов соответствует закону Харди-Вайнберга. Исключение составило распределение генотипов гена AGTR2 как в группе больных детей, так и в группе контроля ($p < 0,0001$, $\chi^2 = 60,68$ и $p < 0,001$, $\chi^2 = 22,94$, соответственно). Несоответствие объясняется тем, что данный ген локализован на длинном плече X хромосомы в локусе Xq22-q23. Различие между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами было показано только в отношении мальчиков ($p < 0,0001$, $\chi^2 > 51,23$), тогда как у девочек достоверных различий не наблюдалось.

Ген REN. При анализе частот генотипов и аллельных частот -G83A полиморфизма гена REN достоверных различий между группой детей с АГ и контрольной группой не обнаружено. В то же время при изучении распределения генотипов и аллелей в группе детей, у которых в результате проведения СМАД было зарегистрировано стойкое повышение АД (стабильная АГ) нами были получены другие данные (таблица 1).

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о достоверных различиях в распределении геноти-

Таблица 1

**ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ A1983G ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА REN
У ДЕТЕЙ СО СТАБИЛЬНОЙ АГ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ**

Генотипы, аллели	Обследованные группы детей				
	Стабильная АГ (n=57)		Контрольная группа (n=158)		
	n	%	n	%	
AA	8*	14,1	6	3,8	$\chi^2 = 7,472$ p <0,03
GA	10	17,5	26	16,5	
GG	39	68,4	126	79,7	
A	26**	22,8	38	12	$\chi^2 = 5,572$ p <0,02
G	88	77,2	278	88	

Примечание. Достоверность различий между частотами генотипов и аллелей у детей со стабильной АГ и контролем по методу углового преобразования Фишера (метод ϕ) составила: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,01$.

Таблица 2

**ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ M235T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА AGT У ДЕТЕЙ СО СТАБИЛЬНОЙ АГ
И В ГРУППЕ ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ГИПЕРТЕНЗИЮ БЕЛОГО ХАЛАТА (БХ) И ЛАБИЛЬНУЮ ФОРМУ АГ**

Генотипы, аллели	Обследованные группы детей				
	Стабильная АГ (n=43)		Гипертензия ВХ и лабильная АГ (n=59)		
	n	%	n	%	
T/T	15*	37,2	12	20,3	x²=5,06 p=0,08
M/T	20	46,5	28	47,5	
M/M	7	16,3	19	32,2	
T	50**	60,5	52	44,1	x²=5,35 p=0,02
M	34	39,5	66	55,9	

Примечание. Достоверность различий между частотами генотипов и аллелей у детей со стабильной АГ и детьми, имеющими БХ и лабильную форму АГ по методу N составила: * – $p = 0,03$, ** – $p < 0,01$.

пов и аллелей REN (I9-83G/A) в группе детей со стабильной АГ и контрольной группе с преобладанием генотипа AA и аллели А у детей с АГ. Возможно, что носительство аллели А может способствовать развитию более тяжелых форм АГ.

Ген AGT. При анализе частот генотипов и аллельных частот M235T полиморфизма гена AGT достоверных различий между группой детей с АГ и контрольной группой не обнаружено. При сравнении частот генотипов данного гена у больных с разной степенью тяжести АГ были получены следующие данные (таблица 2).

Из приведенных в таблице данных следует, что распределение частот аллели Т в группе детей со стабильной АГ и в группе детей с гипертензией белого халата и лабильной формой АГ имеет достоверное различие: в группе детей со стабильной АГ отмечается преобладание аллели Т. Кроме того, обнаружено преобладание Т/Т генотипа среди больных детей со стабильной формой АГ по сравнению с детьми, имеющими по данным СМАД, гипертензию белого халата и лабильную форму АГ ($p = 0,03$).

Ген ACE. При сравнении частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена

ACE у детей с АГ и в контрольной группе не было выявлено статистически значимых отличий.

При проведении анализа распределения частот аллелей D и I в группах детей с различной степенью выраженности АГ отмечалась тенденция к увеличению частоты D аллели в группе детей со стабильной АГ по сравнению с детьми, имеющими АГ белого халата и лабильную форму АГ ($\chi^2 = 2,850$, $p = 0,091$).

Ген AGTR1. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей полиморфизма A1166C гена AGTR1 между детьми с АГ и контрольной группой не выявил статистически значимых различий.

При проведении аналогичного анализа в подгруппе детей с АГ, имеющих в семейном анамнезе ИБС, были получены следующие данные (таблица 3).

Данные, представленные в таблице 3 свидетельствуют о достоверном различии в распределении генотипов и аллелей AGTR1 (A1166C) в группе детей с повышенным АД, имеющих родственников с ИБС, и контрольной группе с преобладанием генотипа AA и аллели А у детей с АГ.

Ген AGTR2. Сравнение частот генотипов и аллелей гена AGTR2 проводили с учетом пола пациента, поскольку ген AGTR2 локализован на длинном плече X хромосомы.

При сравнении частот генотипов и аллелей между группами девочек, больных АГ, и контролем статистически значимых различий не выявлено.

При сравнении частот аллелей гена AGTR2 между мальчиками, страдающими АГ, и контрольной группой отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости аллели А и уменьшению – аллели С ($\chi^2 = 3,13$, $p = 0,077$).

Ген BKR2. При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей двух полиморфных вариантов T58C и I/D гена BKR2 различий между детьми, страдающими АГ, и контрольной группой не выявлено. Однако при сравнении частот аллелей полиморфизма T58C гена BKR2 между мальчиками с АГ и мальчиками контрольной группы были получены следующие данные (таблица 4).

Таблица 3

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ A1166C ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА AGTR1 У ДЕТЕЙ С АГ, ИМЕЮЩИХ НАСЛЕДСТВЕННУЮ ОТЯГОЩЕННОСТЬ ПО ИБС И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ

Генотипы, аллели	Группы детей				
	Дети с АГ, имеющие наследственную отягощенность по ИВС (n=45)		Контрольная группа (n=158)		
	n	%	n	%	
AA	37	82,2	91	57,6	x²=9,969 p=0,007
AC	8	17,8	56	35,4	
CC	0	0	11	7	
A	82	91,1	238	75,3	x²=9,542 p=0,002
C	8	8,9	78	24,7	

Таблица 4

ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ T58C ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА BKR2 В ГРУППЕ МАЛЬЧИКОВ С АГ И У МАЛЬЧИКОВ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Аллели, носительство аллелей	Обследованные группы мальчиков				
	Мальчики с АГ (n=131)		Мальчики контрольной группы (n=78)		
	n	%	n	%	
C	69	52,7	33	41,7	$\chi^2=4,74$ p=0,03
T	62	47,3	45	58,3	
CC+CT	102	77,9	49	62,8	$\chi^2=5,51$ p=0,02
TT	29	22,1	29	37,2%	

Из приведенных в таблице данных следует, что в распределении аллели С у мальчиков с АГ и мальчиками контрольной группы имеется достоверное различие с преобладанием аллели С у детей с повышенным уровнем АД.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что генетический полиморфизм PAC и рецептора BKR2 имеет достоверную связь с АГ у детей и подростков. Так, нами обнаружено достоверное увеличение частоты аллели А и генотипа AA полиморфизма -G83A гена REN у детей со стабильной АГ по сравнению с контрольной группой. Frossard P.M. et al. [7], а также Ahmad U et al. [8] показали аналогичные изменения в частоте аллелей А и генотипа AA MboI (A1983G) полиморфизма гена REN у жителей Объединенных Арабских Эмиратов, страдающих ЭГ.

При анализе распределения аллельных частот M235T полиморфизма гена AGT достоверных различий между группой детей с АГ и контролем обнаружено не было. Однако в группе детей со стабильной АГ – в сравнении с группой детей, имеющих менее выраженную степень гипертензии (гипертензия белого халата и лабильная АГ), обнаружено статистически достоверное преобладание аллели Т. Сходные результаты были получены польскими [1], венгерскими [2] и аргентинскими [9] исследователями при изучении генетического полиморфизма PAC у детей с первичной АГ.

При сравнении частот генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ACE у детей с АГ и в контрольной группе нами не было выявлено статистически значимых отличий. В группе детей со стабильной АГ отмечалась тенденция к увеличению аллели D в группе детей по сравнению с детьми, имеющими АГ белого халата и ла-

бильную форму АГ. Полученные данные согласуются с результатами большинства исследований, когда достоверные различия в частоте аллелей и генотипов этого полиморфизма у больных АГ по сравнению с лицами контрольной группы не обнаруживались [10,11]. При этом в ряде исследований показано, что у лиц с генотипом D/D уровень АД несколько выше по сравнению с носителями генотипа I/I [12].

В литературе имеются наблюдения об увеличении аллели А полиморфизма

A1166C гена AGTR1 у больных с ЭГ [13]. Достоверных различий в распределении аллелей и генотипов этого полиморфизма при сравнении группы детей с АГ и в контроле нами не обнаружено. Однако, у обследованных нами детей с АГ, имеющих наследственную отягощенность по ИБС, частота аллели А и генотипа AA была достоверно увеличена. Последнее может быть объяснено тем, что значительная доля детей этой группы (40%) страдала стабильной формой АГ.

Интерес представляет анализ распределения аллелей и генотипов C3123A полиморфизма гена AGTR2. Этот ген локализован на длинном плече X хромосомы, в связи, с чем анализ проводился с учетом пола обследованных детей. Нами не было обнаружено достоверных различий в распределении аллелей А и С между детьми с АГ и детьми контрольной группы. В литературе практически отсутствуют сведения о роли этого полиморфизма в развитии АГ. На данный момент установлено, что наличие мутантной аллели (А) приводит к уменьшению активности рецептора AGTR2, функциональное значение которого состоит в осуществлении процессов вазодилатации, натрийуреза и апоптоза мышечных клеток сосудистой стенки [14]. В настоящее время имеются сведения о связи между наличием аллели А и развитием гипертрофии левого желудочка у мужчин [15]. По-ви-

димому, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят пролить свет на роль этого полиморфизма в развитии АГ.

Функциональная система брадикинина тесно связана с функционированием РАС. Так, АПФ способствует генерации ангиотензина II и в тоже время участвует в деградации брадикинина. Замена С на Т в 58 позиции в гене BKR2 приводит к снижению экспрессии гена и, следовательно, к уменьшению дилатационного воздействия брадикинина на артериальную стенку. Mukae et al. [16] полагают, что носительство аллели С может быть ассоциировано с развитием артериальной гипертензии. При сравнении групп детей с АГ и в контроле частоты аллелей и генотипов двух исследованных нами полиморфных вариантов гена BKR2 достоверно не различались. Однако у мальчиков с АГ – по сравнению с контрольной группой, обнаружено достоверное различие в распределении аллелей полиморфизма -T58C с увеличением аллели С. У девочек с АГ достоверных различий в распределении аллелей и генотипов каждого из этих полиморфных вариантов не наблюдалось.

Проведенное исследование свидетельствует о достоверном вкладе молекулярно-генетических факторов в развитие АГ. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, что позволит приблизиться к созданию системы первичной профилактики этого заболевания.

Литература

1. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and essential arterial hypertension in childhood. Petrovic D, Bidovec M, Peterlin B. // *Folia Biol (Krakow)*. 2002;50(1-2):53-6.
2. Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension. Papp F, Friedman AL, Bereczki C, Haszon I, Kiss E, Endreffy E, Turi S. // *Pediatr Nephrol*. 2003 Feb;18(2):150-4. Epub 2002 Dec 18.
3. Глотов А. С., Наседкина Т. В., Иващенко Т. Э., Юрасов Р. А., Суржиков С. А., Паньков С. В., Чудинов А. В., Баранов В. С., Заседателев А. С. Создание биочипа для анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации // *Молекулярная биология* 2005. Т. 39. №3. Стр. 403-412.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment High Blood Pressure in Children and Adolescents // *Pediatrics* – 2004. Vol. 114, №2, Aug. – P. 555-576
5. Soergel M., Kirschstein M., Busch C. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects // *J. Pediatr* 1997; 130: 2: 178-184.
6. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Методические рекомендации. Приложение 1 к журналу «Педиатрия имени Г.Н. Сперанского» (№2/2003 г.), с. 10.
7. Frossard PM, Malloy MJ, Lestringant GG, Kane JP. Haplotypes of the human renin gene associated with essential hypertension and stroke // *J Hum Hypertens*. 2001 Jan; 15(1): 49-55.
8. Ahmad U, Saleheen D, Bokhari A, Frossard PM Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. // *Hypertens Res*. 2005 Apr;28(4):339-44.
9. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension. Porto PI, Garcia SI, Dieuzeide G, Gonzalez C, Pirola CJ. // *Clin Exp Hypertens*. 2003 Feb;25(2):117-30
10. Tamaki S., Nakamura Y., Tsujita Y., Nozaki A., Amamoto K., Kadowaki T., Kita Y., Okamura T., Iwai N., Kinoshita M., Ueshima H. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki Study) // *Hypertens. Res*. 2002. V. 25(6). P. 843-848.
11. Yu H., Zhang Y., Liu G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients // *Hypertens. Res*. 2003. V. 26(11). P. 881-886.
12. Fornage M., Amos C.I., Kardia S., Sing C.F., Turner S.T., Boerwinkle E. Variation in the region of the angiotensin-converting enzyme gene influences interindividual differences in blood pressure levels in young white males // *Circulation*. 1998. V. 102(18). P. 1773-1779.
13. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. Castellano M, Glorioso N, Cusi D, Sarzani R, Fabris B, Opocher G, Zoccali C, Golin R, Veglio F, Volpe M, Mantero F, Fallo F, Rossi GP, Barlassina C, Tizzoni L, Filigheddu F, Giacche M, Rossi F; Molecular Genetic Study Group of the Italian Society of Hypertension. // *J Hypertens*. 2003 Oct;21(10): 1853-60.
14. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens*, 1999; 17: 1775–86.
15. Schmieder RE, Erdmann J, Hilgers K, Delles C, Jacobi J, Fleck EV. Regitz-Zagrosek functional relevance of the human angiotensin II type 1 and type 2 receptor genes on left ventricular (lv) structure. *Journal of Hypertension* 1999;
16. Mukae S., Itoh S., Aoki S., Iwata T., Nishio K., Sato R., Katagiri T. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough // *J. Hum. Hypertens*. 2002. V. 16(12). P. 857-863.