

ГЕНОТИП -786СС ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ NOS3 КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И РИСКА ПОВЫШЕННОЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИАГРЕГАНТОВ

Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Афанасьев С. А., Сергиенко Т. Н., Репин А. Н.

Цель. Изучить ассоциации полиморфизма T-786C гена NOS3 с тяжестью течения ишемической болезни сердца (ИБС) и с агрегационной активностью тромбоцитов в выборке пациентов, принимающих клопидогрел и препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) после планового стентирования коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включены 203 мужчины с ИБС, принимающие препараты АСК и клопидогрел в рамках двойной антиагрегантной терапии после планового коронарного вмешательства. Выполнен тест индуцированной агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) (2,5 мкМ и 5,0 мкМ) и эpineфрином (0,2 мкМ). Генотипирование провели с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции ("SNP-экспресс", НПФ Литех, Россия). Статистическую обработку результатов проводили с помощью тестов Манна-Уитни, Крускала-Уолиса и критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В исследуемой выборке генотипы -786ТТ, -786ТС, -786СС встречались с частотами 72 (35,4%), 99 (48,8%), 32 (15,8%), соответственно. Для носителей генотипа -786СС характерна наибольшая степень агрегации тромбоцитов при индукции АДФ в концентрации 2,5 мкмоль ($p=0,047$) и при индукции эpineфрином ($p=0,008$). Носители генотипа -786ТС имели наименьшую фракцию выброса ЛЖ ($p=0,035$).

Заключение. В выборке мужчин, больных ИБС, носительство генотипа -786СС полиморфизма T-786C гена NOS3 оказалось сопряжено с высокой агрегацией тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ и эpineфрином на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК. Для этих пациентов носительство генотипа -786СС гена NOS3 может быть предиктором неблагоприятного развития ИБС.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 29–32
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-29-32>

Ключевые слова: полиморфизм, NOS3, ИБС, агрегация тромбоцитов.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Муслимова Э. Ф.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Сергиенко Т. Н. — к.м.н., н.с. отделения реабилитации больных ССЗ, Репин А. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отделения реабилитации больных ССЗ.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 muslimovEF@yandex.ru

NO — оксид азота, АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 16.05.2017

Рецензия получена 04.06.2017

Принята к публикации 13.06.2017

GENOTYPE -786CC OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE NOS3 AS A FACTOR OF ADVERSE CORONARY HEART DISEASE COURSE AND INCREASED ON-TREATMENT PLATELET AGGREGATION

Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Afanasiev S. A., Sergienko T. N., Repin A. N.

Aim. To assess the associations of polymorphism T-786C gene NOS3 with the severity of clinical course of coronary heart disease (CHD) and platelet aggregability in the selection of patients receiving clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) compounds after selective coronary intervention.

Material and methods. In the study, 203 CHD males included, taking ASA and clopidogrel as double antiplatelet therapy for coronary intervention. The test performed, of induced platelet aggregation with adenosine diphosphate (ADP) (2,5 mcM and 5,0 mcM) and epinephrine (0,2 mcM). Genotyping was done with the allele specific polymerase chain reaction ("SNP-express", SPF Litekh, Russia). Statistics was done with Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test and Pearson chi-square or bi-test by Fisher. Differences were taken as significant at $p < 0,05$.

Results. In the studied group, genotypes -786ТТ, -786ТС, -786СС were found with the prevalences 72 (35,4%), 99 (48,8%), 32 (15,8%), respectively. For the carriers of -786СС there was found highest grade of platelet aggregation with ADP 2,5 mcM

($p=0,047$) and with epinephrine ($p=0,008$). Carriers of -786ТС had the highest left ventricle ejection fraction ($p=0,035$).

Conclusion. In the selection of CHD males taking ASA and clopidogrel, carriage of -786СС polymorphism T-786C gene NOS3 was related to higher platelet aggregation in response to ADP and epinephrine. For these patients, the carriage of genotype -786СС gene NOS3 might be a predictor of thrombotic complications after coronary stenting and more adverse outcome of CHD.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 29–32
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-29-32>

Key words: polymorphism, NOS3, CHD, platelet aggregation.

SRI of Cardiology, Tomsk National Research Medical center of RAS, Tomsk, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одним из наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В его основе лежат нарушения кровотока в коронарных артериях, вызванные атеросклерозом — комплексным патологическим процессом, развивающимся в стенках кровеносных

сосудов [1]. Развитие атеросклеротического повреждения сосудов обусловлено, в том числе, эндотелиальной дисфункцией. Её возникновение сопряжено с изменением продукции оксида азота (NO). Установлено, что NO играет ключевую роль в релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток,

участвует в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, а также окисления липопротеинов низкой плотности. Образование NO регулируется через изменение экспрессии или активности фермента эндотелиальной NO-синтазы [2].

Эндотелиальная NO-синтаза кодируется геном *NOS3* (gene ID 4846; MIM 163729). Описан ряд полиморфизмов этого гена, и полиморфизм T-786C (rs2070744; NM_000603.4:c.-51-762C>T) предложено рассматривать в качестве возможного предиктора ИБС. Показано, что мутация T-786C в промоторной области гена *NOS3* приводит к снижению его транскрипции, что определяет недостаток наработки фермента и является причиной снижения синтеза и высвобождения NO [3, 4]. Отмечено наличие ассоциации аллеля -786C с острым инфарктом миокарда [5], артериальной гипертензией [6], а также инсулинорезистентностью [7].

С учетом вышеизложенного, представляется важным изучить ассоциацию полиморфизма T-786C гена *NOS3* не только с тяжестью течения ИБС, но с агрегационной активностью тромбоцитов в выборке пациентов, принимающих клопидогрел и препараты ацетилсалициловой кислоты после стентирования коронарных артерий.

Материал и методы

В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией 1975г, пересмотренной в 1989г в Гонконге. Протокол исследова-

ния одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 203 пациента мужского пола, у которых была диагностирована ИБС в форме стенокардии напряжения и перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Все пациенты перенесли плановое чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий. В выборку не включали пациентов, у которых имели место следующие факторы: ИМ менее 6 месяцев до начала исследования или острый коронарный синдром в период пребывания в стационаре, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов, тяжелая сопутствующая патология (онкологические заболевания, тяжелая форма печеночной недостаточности, хроническая болезнь почек, ХОБЛ). Пациенты наблюдались в отделении реабилитации больных ССЗ НИИ кардиологии (г. Томск), где им была назначена стандартная антиангинальная и двойная антиагрегантная терапия, включающая препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрел. В период нахождения в стационаре всем пациентам были проведены стандартные инструментальные и лабораторные обследования. Клиническая характеристика больных ИБС представлена в таблице 1.

Функциональную активность тромбоцитов на фоне приема клопидогрела (75 мг) и АСК (75-100 мг) определяли методом оптической агрегометрии с использованием оригинальных реактивов на приборе AggRAMTM (Helena Laboratories, Великобритания). В качестве индукторов агрегации были использованы аденозиндифосфат (АДФ) в концентрациях 2,5 и 5,0 мкмоль, а также эпинефрин (адреналин) в концентрации 0,2 мкмоль. За 0% агрегации принимали оптическую плотность обогащенной тромбоцитами плазмы, за 100% агрегации — бедной тромбоцитами плазмы.

Образцы ДНК получали из лейкоцитов венозной крови с использованием набора “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (Promega, США). Амплификацию проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием коммерческого набора “SNP-экспресс” (НПФ Литех, Россия) на термоджеле T-100 (Bio-Rad, США). Детекцию продуктов осуществляли электрофоретически в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS v.13.0 (IBM, США). Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни и тест Крускала-Уоллиса. При получении значимых различий между несколькими группами проводились попарные сравнения с поправкой на множественность. Для оценки соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга использовали

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Возраст (Me (Q1; Q3) лет)	57 (52; 63) (n=203)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	158 (77,8)
Возраст первичного инфаркта миокарда (Me (Q1; Q3) лет)	53 (45; 57) (n=158)
Стенокардия I/II/III ФК, n (%):	43 (23,9)/86 (47,8)/51 (28,3)
ХСН I/II/III ФК, n (%):	51 (26,4)/101 (52,3)/41 (21,3)
Фракция выброса левого желудочка (Me (Q1; Q3) %)	62 (55; 65) (n=165)
Уровень общего холестерина (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	4,9 (4,2; 5,9) (n=172)
Уровень триацилглицеролов (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	1,69 (1,30; 2,34) (n=156)
Уровень глюкозы (Me (Q1; Q3) ммоль/л)	5,7 (5,4; 6,2) (n=179)
Ожирение, n (%)	72 (35,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	176 (86,7)
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	49 (24,1)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	34 (16,7)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	23 (11,3)
Агрегация с АДФ 2,5 (Me (Q1; Q3) %)	33,4 (24,4; 41,7) (n=129)
Агрегация с АДФ 5,0 (Me (Q1; Q3) %)	46,8 (37,9; 55,7) (n=144)
Агрегация с эпинефрином (Me (Q1; Q3) %)	53,5 (41,7; 67,3) (n=112)

Сокращения: Me — медиана, Q1, Q3 — 25-й и 75-й перцентили, АДФ — аденозиндифосфат, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Степень агрегации (%) тромбоцитов у больных ИБС в зависимости от индуктора и полиморфных вариантов гена *NOS3*

Индуктор агрегации тромбоцитов	Генотипы <i>NOS3</i>			p
	ТТ	ТС	СС	
Индукция с АДФ 2,5 (Ме (Q1; Q3) %)	31,1 (22,2; 36,6) (n=43)	32,4 (25,6; 41,3) (n=55)	38,0 (28,9; 53,3) (n=22)	0,047
Индукция с АДФ 5,0 (Ме (Q1; Q3) %)	44,5 (39,3; 51,7) (n=49)	47,3 (37,6; 57,4) (n=62)	49,5 (39,5; 68,1) (n=24)	0,190
Индукция эпинефрином (Ме (Q1; Q3) %)	52,9 (43,2; 60,2) (n=38)	49,9 (36,5; 63,7) (n=53)	68,2 (50,5; 76,6) (n=21)	0,008

Сокращения: Ме — медиана, Q1, Q3 — 25-й и 75-й перцентили, p — уровень значимости при сравнении групп генотипов ТТ, ТС, СС, АДФ — аденозиндифосфат.

Таблица 3

Клиническая характеристика течения ИБС в зависимости от полиморфных вариантов гена *NOS3*

Показатель	Генотипы <i>NOS3</i>			p
	ТТ	ТС	СС	
Возраст (Ме (Q1; Q3) лет)	59 (54; 65,5) (n=72)	57 (50,5; 63) (n=99)	56 (52,5; 61) (n=32)	0,165
Возраст первичного ИМ (Ме (Q1; Q3) лет)	52,5 (46; 57) (n=54)	53 (45; 58,5) (n=71)	53 (45; 57) (n=26)	0,976
Стенокардия I/II/III ФК, n (%)	19 (31,2)/21 (34,4)/21 (34,4)	20 (22,2)/50 (55,6)/20 (22,2)	4 (13,8)/15 (51,7)/10 (34,5)	0,073
ХСН I/II/III ФК, n (%)	18 (26,5)/31 (45,6)/19 (27,9)	22 (23,4)/57 (60,6)/15 (16,0)	11 (35,5)/13 (41,9)/7 (22,6)	0,168
Фракция выброса ЛЖ (Ме (Q1; Q3) %)	63 (56; 67) (n=57)	61 (53,5; 64) (n=82)	63 (60; 65) (n=26)	0,035
АГ, n (%)	61 (84,7)	87 (87,9)	28 (87,5)	0,826
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	14 (19,4)	30 (30,3)	5 (15,6)	0,123
Наличие СД и НТГ, n (%)	22 (30,6)	31 (31,3)	4 (12,5)	0,101
Глюкоза (Ме (Q1; Q3) ммоль/л)	5,7 (5,3; 6,1) (n=65)	5,9 (5,4; 6,3) (n=88)	5,7 (5,4; 6,0) (n=26)	0,301
Ожирение, n (%)	22 (30,6)	36 (36,4)	14 (43,8)	0,416
ОХС (Ме (Q1; Q3) ммоль/л)	4,8 (4,3; 5,5) (n=61)	5,0 (4,1; 6,0) (n=86)	5,4 (3,8; 5,9) (n=25)	0,940
ТАГ (Ме (Q1; Q3) ммоль/л)	1,71 (1,33; 2,39) (n=4)	1,68 (1,28; 2,36) (n=79)	1,70 (1,30; 2,18) (n=23)	0,934

Сокращения: Ме — медиана, Q1, Q3 — 25-й и 75-й перцентили, p — уровень значимости при сравнении групп генотипов ТТ, ТС, СС, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОХС — общий холестерин, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет 2-го типа, ТАГ — триацилглицерол, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На начальном этапе исследования в сформированной выборке пациентов были определены частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма T-786C гена *NOS3*. Частота генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС среди больных ИБС составляла, соответственно, 72 (35,4%), 99 (48,8%) и 32 (15,8%), а их распределение не противоречило равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,833$).

При этом, аллель -786С встречался в выборке с частотой 40%, что сопоставимо с данными, полученными другими исследователями для пришлой, русской популяции города Томска [8].

Между группами пациентов, являющихся носителями разных генотипов, был проведен сравнительный анализ функциональной активности тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Результаты этого исследования представлены в таблице 2. Оказалось, что наибольшая степень агрегации тромбоцитов при индукции АДФ в концентрации 2,5 мкмоль и при индукции

эпинефрином была характерна для носителей генотипа -786СС. При попарном сравнении групп статистически значимые различия по агрегации тромбоцитов с АДФ 2,5 мкмоль обнаружены между гомозиготами -786ТТ и -786СС ($p=0,048$). При сравнении групп по эпинефрин-индуцированной агрегации статистически значимые различия показаны между пациентами с генотипами -786ТТ и -786СС ($p=0,033$) и между пациентами с генотипами -786ТС и -786СС ($p=0,009$).

Также между носителями генотипов -786ТТ, -786ТС и -786СС была проведена сравнительная оценка показателей, отражающих тяжесть течения ИБС. Соответствующие результаты представлены в таблице 3. Рассматриваемые группы оказались сопоставимы по таким клиническим характеристикам, как частота встречаемости случаев I, II, III ФК стенокардии и ХСН. Но обнаружены и различия. Так, носители гетерозиготного генотипа -786ТС характеризовались наименьшим значением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с носителями генотипа -786ТТ ($p=0,048$ при попарном сравнении).

Обсуждение

Установлено, что при однонуклеотидном полиморфизме T-786C гена *NOS3* имеет место понижен-

ная транскрипция этого гена и недостаток выработки фермента эндотелиальной NO-синтазы. В результате нарушается синтез NO, что провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции [2, 3]. В совокупности с другими факторами риска, развитие дисфункции эндотелия способствует возникновению и прогрессированию ИБС [9].

В научной литературе представлено достаточно материала, демонстрирующего связь полиморфизма T-786C гена *NOS3* с риском развития ССЗ. Так, для носителей аллеля -786C характерен повышенный тонус венечных артерий и склонность к коронарному спазму, что служит основой для развития ИБС [4]. Установлена ассоциация между генотипом -786CC гена *NOS3* и риском ОИМ [5]. Есть сведения о том, что полиморфизм T-786C ассоциирован с риском развития резистентной к лекарственной терапии артериальной гипертензии [6].

В нашей выборке больных ИБС мы не обнаружили статистически значимые различия между носителями генотипов -786TT, -786TC и -786CC по частоте встречаемости I, II, III ФК стенокардии и ХСН. Также не выявлено различий между рассматриваемыми группами в распределении случаев артериальной гипертензии, гипертрофии ЛЖ, нарушений углеводного обмена и ожирения. Тем не менее, и в нашем исследовании для пациентов, являющихся носителями генотипа -786TC, была характерна меньшая фракция выброса ЛЖ.

Общепринятой практикой, направленной на предотвращение прогрессирования ИБС и тромботических осложнений, особенно, после чрескожного коронарного вмешательства, является назначение таким пациентам антиагрегантных препаратов [10]. Активно изучаются и полиморфизмы генов, влияющих на метаболизм лекарственных препаратов,

например, полиморфизмы гена цитохрома P-450 *CYP2C19*, и таким образом определяющих эффективность антиагрегантной терапии [11]. Но известно, что процесс тромбообразования в значительной мере определяется состоянием эндотелия сосудов. Синтезируемый эндотелиальными клетками оксид азота участвует в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и замедлении образования тромбов в артериях. В результате снижения синтеза NO, эндотелий может менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный [2]. Таким образом, полиморфизм T-786C гена *NOS3* может определять эффективность подавления функциональной активности тромбоцитов антиагрегантными препаратами, в том числе, клопидогрелом и АСК.

Действительно, мы выявили у носителей генотипа -786CC повышенную степень агрегации тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ и эпинефрином на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК. В свою очередь, более высокая активность тромбоцитов у гомозигот -786CC может, несмотря на антиагрегантную терапию, являться фактором риска как тромботических осложнений коронарных вмешательств, так и неблагоприятного течения ИБС.

Заключение

В выборке мужчин, больных ИБС, носительство генотипа -786CC полиморфизма T-786C гена *NOS3* оказалось сопряжено с высокой агрегацией тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ и эпинефрином на фоне приема клопидогрела и препаратов АСК. Для этих пациентов носительство генотипа -786CC гена *NOS3* является предиктором тромботических осложнений после стентирования коронарных артерий и более неблагоприятного развития ИБС.

Литература

- Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO, 2011: 3.
- Berezovskaya GA, Ganyukov VI, Karpenko MA. Restenosis and in-stent stenosis: pathogenic mechanisms and prognostic markers. Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 91-5. (In Russ.) Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 91-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2012-6-91-95
- Dosenko VE, Zagoriy VY, Haytovich NV, et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations. Acta Biochimica Polonica 2006; 2 (53): 299-302.
- Yaghoubi AR, Khaki-Khatibi F. T-786C single-nucleotide polymorphism (SNP) of endothelial nitric oxide synthase gene and serum level of vascular endothelial relaxant factor (VERF) in nondiabetic patients with coronary artery disease. African Journal of Biotechnology 2012; 11 (93): 15945-9.
- Parkhomenko AN, Kozhukhov SN, Lutay YaM, et al. The T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide gene: connection with the efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. UMJ 2008, 4 (66): 20-3. (In Russ.) Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Украинский медицинский журнал 2008, 4 (66): 20-3.
- Cruz-González I, Corra E, Sánchez-Ledesma M, et al. Association between T-786C NOS3 polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. BMC Cardiovascular Disorders 2009; 9: 35.
- Vecoli C, Andreassi MG, Liga R, et al. T-786→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non-ischemic cardiomyopathy. BMC Medical Genetics 2012; 13: 92.
- Kucher AN, Babushkina NP, Markova VV, et al. Genetic variation in the candidate genes for cardiovascular diseases in representatives of four ethnic groups from Siberia. Medical Genetics 2010, 5: 24-34. (In Russ.) Кучер А.Н., Бабушкина Н.П., Маркова В.В. и др. Изменчивость полиморфных вариантов генов-кандидатов заболеваний сердечно-сосудистой системы у представителей четырех этнических групп Сибирского региона. Медицинская генетика 2010, 5: 24-34.
- Khabibulina MM. Effect of angiotensin converting enzyme lisinopril on the state of vascular bed in premenopausal women with arterial hypertension. Kardiologiya 2013, 2: 38-42. (In Russ.) Хабибулина М.М. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла на состояние сосудистого русла у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы. Кардиология 2013, 2: 38-42.
- Ganyukov VI, Protopopov AV. Medication support of percutaneous coronary intervention. Novosibirsk: AREAL, 2014: 11-3. (In Russ.) Ганюков В.И., Протопопов А.В. Медикаментозное сопровождение чрескожного коронарного вмешательства. Новосибирск: АРЕАЛ, 2014: 11-3.
- Repin AN, Sergienko TN, Muslimova EF, et al. Gene CYP2C19 polymorphism G681A influence on the efficacy of clopidogrel in endovascular treatment of ischemic heart disease comorbid with type 2 diabetes. Russ J Cardiol 2015, 10 (126): 81-5. (In Russ.) Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф. и др. Влияние полиморфизма G681A гена CYP2C19 на эффективность клопидогреля при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Российский кардиологический журнал 2015, 10 (126): 81-5. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-10-81-85