

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ MET235/235THR ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА AGT В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Муженя Д. В.¹, Тугуз А. Р.¹, Ашканова Т. М.², Пшидаток А. Р.², Смольков И. В.¹, Шумилов Д. С.¹

Цель. Исследование Met235Thr полиморфизмов гена AGT, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как ранних молекулярно-генетических предикторов профессиональных заболеваний у квалифицированных спортсменов Республики Адыгея (РА).

Материал и методы. Распределение Met235/235Thr полиморфных вариантов AGT гена исследовано SNP — методом (single nucleotide polymorphism) с аллель-специфическими праймерами и электрофоретической детекцией результатов (НПФ "Литех"). С704Т полиморфизмы гена AGT (rs699) с заменами нуклеотида цитозина на тимин в 704 позиции гена и метионина на треонин (Met>Thr) в 235 аминокислотной последовательности ангиотензиногена типированы в образцах геномной ДНК квалифицированных спортсменов (n=40), доноров (n=120) и больных с ССЗ (n=64) в возрасте 23-65 лет из двух этнических групп адыгов и русских. Экспериментальные данные проанализированы адекватными статистическими методами (SPSS Statistics 17.0).

Результаты. Частоты 235Thr аллеля и Thr235Thr генотипа гена AGT статистически значимо повышены в группе больных по сравнению с контролем ($p=0,05$, $\chi^2=5,84$; $p=0,01$, $\chi^2=6,2$) и спортсменами ($p=0,05$, $\chi^2=6,15$; $p=0,02$, $\chi^2=5,04$). Высокий риск развития ССЗ у носителей как аллельного 235Thr варианта (OR=4,34) так и Thr235Thr мутантного генотипа (OR=3,89), обусловленный повышением уровня ангиотензиногена в плазме крови, подтверждает его ассоциацию с болезнями сердечно-сосудистого континуума (БСК) у жителей РА. В условиях интенсивных физических нагрузок Thr235Thr генотип у квалифицированных спортсменов является неблагоприятным фактором, приводящим к кардио-васкулярной патологии.

Заключение. Полученные новые данные о повышении частоты прогностически неблагоприятного Met235/235Thr полиморфизмов гена AGT ССЗ у квалифицированных спортсменов могут быть использованы в качестве ранних молекулярно-генетических предикторов нарушений в работе сердечно-сосудистой системы на индивидуальном уровне, а также для формирования групп риска с последующей корректировкой тренировочного процесса.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-48-52>

Ключевые слова: сердечно-сосудистая заболевания, спортсмены, ранние предикторы, Met235/235Thr полиморфизмы гена AGT, rs699.

¹ФБГОУ ВПО Адыгейский государственный университет, НИИ комплексных проблем, Майкоп; ²ГБУЗ РА Адыгейская республиканская клиническая больница, Майкоп, Республика Адыгея, Россия.

Муженя Д. В. — к.б.н., инженер-генетик, иммуногенетической лаборатории, Тугуз А. Р.* — д.б.н., зав. иммуногенетической лабораторией, Ашканова Т. М. — кардиолог, врач высшей категории, Пшидаток А. Р. — нейрохирург, врач высшей категории, Смольков И. В. — аспирант, Шумилов Д. С. — аспирант.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lab_genetic@mail.ru

AGT — ангиотензин, ALFRED — "The Allele Frequency Database", SNP — single nucleotide polymorphism (единичные нуклеотидные замены), АГ — артериальная гипертензия, АРКБ — адыгейская республиканская клиническая больница, БСК — болезни сердечно-сосудистого континуума, ВС — внезапная смерть, ИИ — ишемический инсульт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РА — Республика Адыгея, ССС — сердечно-сосудистая система, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — стенокардия напряжения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 14.10.2016
Рецензия получена 17.10.2016
Принята к публикации 24.10.2016

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MET235/235THR POLYMORPHISMS OF GENE AGT FOR DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PROFESSIONAL SPORTSMEN

Muzhenya D. V.¹, Tuguz A. R.¹, Ashkanova T. M.², Pshidatok A. R.², Smolkov I. V.¹, Shumilov D. S.¹

Aim. Assessment of Met235Thr polymorphisms of gene AGT, related to cardiovascular diseases (CVD), as early genetic predictors of occupational diseases in professional sportsmen in Adygea Republic (AR).

Material and methods. Dispersion of Met235/235Thr polymorphic variants of AGT gene studied via SNP-method (single nucleotide polymorphism) with allele-specific primers and electrophoretic detection of results (NPF "Litech"). С704Т polymorphisms of gene AGT (rs699) with replacements of cytosine by thymine at 704 position of gene, and methionine by threonine (Met>Thr) at 235 aminoacid consequence of angiotensin, were typed in the specimens of genomic DNA of professional sportsmen (n=40), donors (n=120) and CVD patients (n=64) aged 23-65 y.o., from two ethnicities — Adyges and Russians. Experimental findings were analyzed with relevant statistical software (SPSS Statistics 17.0).

Results. Prevalence of 235Thr allele and Thr235Thr genotype of AGT is significantly higher in the group of patients comparing to healthy controls ($p=0,05$, $\chi^2=5,84$; $p=0,01$, $\chi^2=6,2$) and sportsmen ($p=0,05$, $\chi^2=6,15$; $p=0,02$, $\chi^2=5,04$). High risk of CVD development in carriers of allele 235Thr variant (OR=4,34) as Thr235Thr mutation genotype (OR=3,89), caused by the increase of angiotensin level in blood

plasma, confirms its association with the diseases of cardiovascular continuum (DCC) in AR inhabitants. Under conditions of intensive physical exertion the Thr235Thr genotype of qualified sportsmen is an adverse factor leading to cardiovascular pathology.

Conclusion. The new data obtained, on the increased incidence of prognostically adverse Met235/235Thr polymorphism of the gene AGT for CVD in professional sportsmen, can be applied for early molecular and genetic predictors of cardiovascular disorders at individual level, as for defining of risk groups with further correction of training schedule.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 48–52
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-48-52>

Key words: cardiovascular diseases, sportsmen, early predictors, Met235/235Thr polymorphisms of gene AGT, rs699.

¹FSBEI HPE Adygea State University, SRI of Complex Problems, Maykop; ²Adygea Republic Clinical Hospital, Maykop, Adygea Republic, Russia.

Внезапная смерть (ВС) у квалифицированных спортсменов в 85% всех случаев вызвана функциональными нарушениями в работе сердечно-сосудистой системы (ССС), лимитирующей физическую работоспособность, а также интенсивность и длительность реакций целостного организма. По результатам многолетних наблюдений Maron VJ, et al., проведенных с 1980 по 2015гг, ВС или остановка сердца у тренированных спортсменов в 65% случаев была обусловлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1].

Смертность от ССЗ среди квалифицированных спортсменов в возрасте 12-35 лет в 2,5 раза превышает данный показатель для лиц, не занимающихся спортом, что требует исследования причинно-следственных связей в системе ген-среда и определяет приоритетные направления в современной медицине спорта с поиском маркеров наследственной предрасположенности к развитию болезней сердечного континуума (БСК) [1, 2].

За последние 25 лет установлен спектр генов, ассоциированных с наиболее распространенными формами ССЗ, однако в соответствии с общепринятыми критериями ранжирования “ген-болезнь”, наибольший научный интерес представляют только 16, в несколько раз повышающие риск развития БСК [3].

Варьирование фенотипических проявлений одних и тех же генетических систем в разных этнических популяциях обусловлено однонуклеотидными заменами SNP (single nucleotide polymorphism), аллельными и инсерционно-делеционными вариантами генов. Это обуславливает необходимость региональных исследований по выявлению информативных молекулярно-генетических детерминант, ассоциированных с риском развития ССЗ, включая весь спектр промоторных и кодирующих локусов генов, анализ блочной структуры неравновесного сцепления, паттернов совместного наследования аллелей в гаплотипах квалифицированных спортсменов. Применение современных технологий в области молекулярной биологии повысит эффективность отбора в современном спорте высоких достижений, а также снизит риск срыва механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы в условиях интенсивных физических нагрузок [2].

Цель: исследование Met235Thr полиморфизмов гена *AGT*, ассоциированных с ССЗ, как ранних молекулярно-генетических предикторов профессиональных заболеваний у квалифицированных спортсменов Республики Адыгея (РА).

Материал и методы

Распределение частот и ассоциации полиморфизмов генов *AGT* с БСК проанализировано у доноров, спортсменов и больных ССЗ. Группа квалифицированных спортсменов (n=40) представлена футболис-

тами клуба “Дружба” (n=20), баскетболистами команды “Динамо” г. Майкопа (n=10) и членами сборной РА по легкой атлетике (бег на средние дистанции, n=10) в возрасте 18-25 лет (средний возраст $22,7 \pm 3,45$).

Клинические диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта (ИИ) и др. ССЗ подтверждены данными стандартных биохимических показателей крови (дислипидемия), скрининговых и инструментальных исследований у 64 пациентов кардиологического отделения АРКБ (возраст 47-60 лет, $53,4 \pm 5,7$) врачом-кардиологом высшей квалификационной категории Т. М. Ашкановой.

В контрольную группу отобраны 120 неродственных здоровых доноров — адыгов и русских (18-24 лет), не занимающихся профессиональным спортом. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации и с письменного информированного согласия всех участников.

Геномная ДНК обследованных лиц выделена из периферической крови “ДНК-экспресс-кровь” НПФ “Литех” и тестирована на спектрофотометре “NanoDrop 2000c” (Thermo Scientific, USA). Распределение полиморфизмов генов *AGT* (Met235Thr), исследовано SNP (single nucleotide polymorphism) — методом с использованием коммерческих тест-систем НПФ “Литех” на базе иммуногенетической лаборатории НИИ КП Адыгейского государственного университета (г. Майкоп, РА). Статистически значимые различия ($P < 0,05$) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера, χ^2 (кси-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йейтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (odds ratio или OR), 95% доверительного интервала (95% CI) в SPSS Statistics 17.0.

Результаты и обсуждение

Маркерами срыва адаптационных механизмов функционирования ССС являются полиморфизмы генов ренин-ангиотензиновой системы, т.к. их белковые продукты играют ключевую роль в регуляции основных физиологических процессов. Выбор *AGT* обусловлен его значимостью в функционировании ССС [2, 4].

Наиболее изучены полиморфизмы гена *AGT* с заменой нуклеотидов цитозина на тимина в кодирующей области 2 экзона (C704T, rs 699), с последующей заменой метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне аминокислотной последовательности (Met235Thr или M235T) ангиотензиногена. Ассоциации 235T аллеля гена *AGT* с риском развития артериальной гипертензии (АГ) и ИБС подтверждена в мета-анализах для европеоидов, коренных жителей Азии и русских жителей, проживающих в различных регионах России. Однако прогностическая

Таблица 1

Частоты M235/ 235T аллелей и генотипов гена AGT в обследованных группах

Группы	Генотипы			Аллели		p OR (95% CI)		
	MM	MT	TT	M	T	p1	p2	p3
Контроль (n=45)	33,3%	50,0%	16,7%	0,555	0,445	p1<0,05 OR1=4,34 1,8-12,19 (95% CI) OR2=2,5 1,2-5,19 (95% CI)	p2<0,05 OR1=3,89 1,63-9,38 (95% CI) OR2=2,41 1,11-5,25 (95% CI)	P3>0,05
Больные ССЗ (n=34)	11,7%	53,0%	36,3%	0,382	0,618			
Спортсмены (n=37)	27,0%	51,4%	21,6%	0,527	0,473			

Примечания: p — достоверность различий для контроля и больных ССЗ (p1), спортсменов и больных ССЗ (p2), контроля и спортсменов (p3), OR1 — относительный риск (для генотипов), OR2 — относительный риск (для аллелей).

Таблица 2

Частоты полиморфизмов гена AGT в этнических группах русских и адыгов

Национальность	Аллели/генотипы	Частоты аллелей			p*	χ ² , OR (95% CI)
		Спортсмены n=261	Контроль n=201	Больные СЗ n=141		
Русские					p>0,05	χ ² =3,92 OR1=2,18 0,82-5,82 (95% CI)
	M235M (MM)	27,0%	22,2%	14,2%		
	M235T (MT)	50,0%	44,4%	42,9%		
	T235T (TT)	23,0%	34,4%	42,9%		
	Met235	0,519	0,444	0,357	p [†] <0,05	
235Thr	0,481	0,556	0,643			
Адыги		n=112	n=252	n=162	p>0,05	χ ² =4,06 OR2=2,38 1,02-5,91 (95% CI)
	M235M (MM)	27,27%	44,0%	12,5%		
	M235T (MT)	54,54%	36,0%	56,3%		
	T235T (TT)	18,19%	20,0%	31,2%		
	Met235	0,545	0,620	0,406	p ^{††} <0,05	
235Thr	0,454	0,380	0,594			

Примечания: p* — статистически-значимые; различия для спортсменов и больных (†), статистически-значимые различия для контроля и больных (††), OR — относительный риск, 1 — русские, 2 — адыги.

роль 235T SNP при ССЗ для мировых популяций неоднозначна [4].

Результаты экспериментальных исследований по распределению частот Met235Thr гена AGT в трех обследованных группах жителей РА и оценка риска развития БСК представлены в таблице 1.

Статистически значимое повышение частоты 235Thr аллеля и Thr235Thr генотипа гена AGT в группе больных, по сравнению с контролем (p=0,05, χ²=5,84; p=0,01, χ²=6,2) и спортсменами (p=0,05, χ²=6,15; p=0,02, χ²=5,04), высокий риск развития ССЗ у носителей как аллельного варианта (OR=4,34), так и мутантного генотипа (OR=3,89) подтверждает его ассоциацию с ССЗ у жителей РА. Связь 235Thr полиморфизма гена AGT с неблагоприятным исходом ИМ в молодом возрасте отмечена в работах Elis KL, et al. [5], Nara M, et al. [6].

Elis KL, et al., проанализировав 4 гена, входящих в систему ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), ассоциированных с риском развития ранней смерти от ИМ среди жителей Новой Зеландии (n=1186) установили, что наибольшей прогностической значимостью обладает TT генотип и T аллель гена AGT в сравнении с другими исследованными полиморфизмами. В свою очередь Joshi PH, et al. [7], при детальном изучении 27 биомаркеров, а также 15 полиморфизмов 12-ти генов у ста человек, перенесших инфаркт миокарда на фоне наследственной отягощенности, показал, что носители гомозиготного T235T генотипа и 235T аллели гена AGT имеют повышенный риск ИМ. В дополнение к этому Nara M, et al., наблюдая на протяжении 5 лет за пациентами, перенесшими ИМ (n=3149), пришли к выводу, что лица с T235T мутантным гомозиготным генотипом имеют более низкий процент выживаемости в сравнении с нормальным M235M генотипом. Подтверждением ассоциации 235T полиморфизма и T235T генотипа гена AGT с АГ в детском возрасте являются экспериментальные данные, полученные автором [7] в лонгитюдном исследовании на протяжении 35 лет (1977-2012) с участием 507 человек [5-7].

Замена метионина на треонин в 235 позиции пептидной цепи может приводить к нарушению концентрации ангиотензиногена в плазме крови, что является неблагоприятным фактором, повышающим риск ССЗ у квалифицированных спортсменов в условиях повышенных физических нагрузок. Следует отметить, что “мутантный” 235T полиморфизм гена *AGT*, по мнению Lifton RP, et al. (1995), способствующий удержанию воды в организме при нехватке соли, может быть родоначальным аллельным вариантом на ранних этапах развития человечества [2, 3].

Влияние M235T полиморфизмов гена *AGT* на риск развития ССЗ в различных этнических группах отражено в трех крупных мета-анализах (Liang X, et al., 2013, Sui X, et al., 2013, Wang YI, et al., 2014), проведенных независимыми авторами в период с 2013 по 2014гг. На основе 75 работ, включавших 28109 жителей Юго-Восточной Азии с подтвержденными БСК установлено, что T235T генотип повышает риск развития инфаркта миокарда примерно в 3 раза чаще, чем дикий M235M вариант. В случае с европейцами эта закономерность не прослеживается [8-10].

В РФ аналогичные работы единичны, поэтому нами проведены исследования по распределению частот M235/235T аллелей и генотипов гена *AGT* в норме и при ССЗ, в зависимости от этнической принадлежности обследуемых лиц (табл. 2)

При этногенетическом анализе распределения исследуемых SNP в обследованных группах, достоверные различия между больными и контрольной группой были выявлены преимущественно в популяции адыгов (табл. 2). Повышенные частоты прогностически неблагоприятного 235T аллеля в контроле и у квалифицированных спортсменов (адыгов и русских) могут существенно повышать риск развития сердечно-сосудистой патологии в условиях интенсивных физических нагрузок (табл. 2).

В мировых популяциях по БД “The Allele Frequency Database”, наиболее высокие частоты “мутантного” 235T аллеля гена *AGT* отмечены у датчан (0,593) и ирландцев (0,585), а самые низкие показатели — в популяциях Восточной Азии (0,176). У этнических адыгов и русских в РА распределение полиморфного

варианта 235Thr гена *AGT* достоверно не отличается от среднеевропейских и российских популяций. Частоты “мутантного” T235T генотипа у жителей РА почти в 2,5 раза превышают показатели, приведенные в отечественных работах [11, 12].

Наши исследования согласуются с данными Kurbanova D, et al. (2012), Srivastava K, et al. (2012), Hara M, et al. (2013), Elis KL, et al. (2013), Joshi PH, et al. (2013) и Al-Hazzani A, et al. (2014), подтверждающими, что гомозиготный Thr235Thr генотип и 235Thr аллель являются прогностически неблагоприятными факторами риска развития ССЗ, в частности, ИБС и ИМ. В условиях интенсивных физических нагрузок носительство типированных SNP и генотипов у спортсменов, независимо от их этнической принадлежности, предрасполагает к повышенному риску БСК. Поэтому представляется целесообразным рекомендовать исследование M235T гена *AGT* при целенаправленном отборе в спорт высших достижений [3-8, 15-17].

Заключение

Экспериментально установлено, что 235Thr аллель и гомозиготный Thr235Thr генотип *AGT* (rs699) ассоциированы с риском развития таких клинических форм ССЗ как ИМ, ИБС. 235Thr полиморфизм гена *AGT* является перспективным молекулярно-генетическим маркером ССЗ, имеющим прогностическую значимость в плане ранней донозологической диагностики патологий в работе ССС у квалифицированных спортсменов в молодом возрасте, проявляющихся под воздействием интенсивных физических нагрузок.

235Thr аллель и гомозиготный Thr235Thr генотип *AGT* (rs699) ассоциированные с риском развития ИМ, ИБС, могут быть использованы в качестве наиболее ранних молекулярно-генетических предикторов ССЗ у квалифицированных спортсменов.

235Thr полиморфизм гена *AGT* является перспективным молекулярно-генетическим маркером ССЗ, имеющим прогностическую значимость в плане ранней донозологической диагностики патологий в работе ССС проявляющихся под воздействием интенсивных физических нагрузок.

Литература

1. Barry J, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2015; 132: 129-38.
2. Lifton RP Genetic determinants of human hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92(19): 8545–8551.
3. HuGENavigator [электронный ресурс] — <https://phgkb.cdc.gov/HuGENavigator/>. (дата обращения 19.08.2016).
4. Muzhenya DV. Pathophysiological role and prognostic significance of M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (*AGT*) in diseases of the heart of the continuum (HC). *AGU bulletin*. It is gray. natural and mathematical and technical science 2012; 93: 66-79. Russian (Муженя Д. В. Патолофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (*AGT*) при болезнях сердечного континуума (БСК). *Вестник АГУ. Сер. естественно-математических и технических наук* 2012; 93: 66-79).
5. Ellis KL, Palmer BR, Frampton, CM, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with cardiovascular risk factors and early mortality in established coronary heart disease. *Journal Human Hypertensive* 2013; 27(4): 237-44.
6. Hara M, Sakata Y, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Polymorphisms and 5-Year Mortality in Survivors of Acute Myocardial Infarction. A Report From the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study. *International Heart Journal* 2014; 55: 189-96.
7. Joshi PH, Xu H, LeStrange R, et al. The M235T single nucleotide polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with coronary artery calcium in patients with a family history of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2013; 226(2): 433-9.

8. Liang X, Qiu J, Liu X, et al. Polymorphism of angiotensinogen gene M235T in myocardial infarction and brain infarction: a meta-analysis. *Gene* 2013; 15: 73-9.
9. Sui X, Gao C. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies. *Molecular Biology Reports* 2013; 40(7): 4439-45.
10. Wang YJ, Pan Y. The M235T polymorphism in the angiotensinogen gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Journal Renin Angiotensin Aldosterone System* 2014; 15(3): 294-300.
11. The Allele Frequency Database [электронный ресурс] — <http://alfred.med.yale.edu>. (дата обращения 7.09.2016).
12. Gazizova RG. Association of polymorphisms of genes of predisposition to hypertensive disease among Russian and Tatar Republic Tatarstan. *Scientific notes of the Kazan State University* 2005, 3: 56-69. (Газизова Р.Г. Ассоциации полиморфизмов генов предрасположенности к гипертонической болезни среди русских и татар Республики Татарстана. Ученые записки Казанского государственного университета 2005, 3: 56-69.)
13. Krasnova OA. The relationship of angiotensinogen gene M235T polymorphism with clinical and functional parameters and 5-year prognosis in patients with chronic heart failure of ischemic origin. *Heart Failure* 2010, 3(59): 153-156. (Краснова О.А. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензиногена M235T с клинико-функциональными показателями и 5-летним прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Сердечная недостаточность, 2010, 3(59): 153-156.)
14. Hazova EV, Bulashova OV, Oslopov VN, et al. Variability of angiotensinogen gene in patients with chronic heart failure at different speeds NA+/Li+ -protivotransporta. *Practical Medicine. "Cardiology"*, 2013, 3(71): 63-67. (Хазова Е.В., Булашова О.В., Ослопов В.Н. [и др.] Вариабельность гена ангиотензиногена у больных с хронической сердечной недостаточностью с различной скоростью NA+/Li+ -противотранспорта. / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов и др. Практическая медицина. "Кардиология" 2013, 3 (71): 63-67.
15. Kurbanova D, Eliseyeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. *Turk Cardiology* 2010; 38(7): 466-72.
16. Srivastava K, Chandra S, Bhatia J, et al. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2012; 15: 399-406.
17. Al-Hazzani A, Daoud MS, Ataya FS, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms among Saudi patients with coronary artery disease. *Journal of Biological Research-Thessaloniki* 2014; 21: 123-38.

ВНИМАНИЕ!

**Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства***

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.