

I/D ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ ИБС РАЗНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА

Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Панова Н. В., Серебрякова В. Н., Комарова Е. Е., Афанасьев С. А., Гарганеева А. А., Трубачева И. А.

Цель. Проанализировать распределение аллелей и генотипов гена *ACE* у больных ИБС разного пола и возраста и изучить их связь с риском развития инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 326 человек обоего пола, жителей г. Томска, в возрасте от 34 до 79 лет. Среди них 173 больных ИБС, перенесших ИМ, и 153 здоровых человека. Во всей выборке определен I/D полиморфизм гена *ACE* методом ПЦР с использованием праймеров производства ООО "Ампли-Кит" (г. Санкт-Петербург). Для анализа частотного распределения аллелей и генотипов были использованы критерий χ^2 , точный тест Фишера и расчет относительного риска.

Результаты. По результатам статистического анализа, между группой пациентов и группой контроля не было различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *ACE*. При исследовании в женской когорте между больными и здоровыми лицами не было выявлено статистически значимой разницы в распределении генотипов и аллелей. У мужчин, перенесших ИМ, отмечено увеличение частоты генотипа DD по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,038$). Проведен анализ частоты ИМ и встречаемости генотипов I/D полиморфизма у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Установлено, что у мужчин моложе 50 лет гомозиготные генотипы II и DD встречаются чаще, чем в группе мужчин старше 50 лет, где увеличивается доля генотипа ID ($p=0,031$). Однако по частоте ИМ возрастные группы мужчин достоверно не различались. В женской выборке между лицами моложе 55 лет и старше 55 лет распределение генотипов было одинаковым, но наблюдалось увеличение частоты ИМ в старшей возрастной группе ($p=0,020$).

Заключение. Обнаружены гендерные особенности влияния I/D полиморфизма гена *ACE* на риск развития ИМ. Среди женщин, больных и здоровых, а также разного возраста, не обнаружено достоверных различий в частоте генотипов полиморфизма. Однако выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов между здоровыми мужчинами и перенесшими ИМ, а также между мужчинами в возрасте 34-50 лет и 51-79 лет.

Ключевые слова: ген ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда, возраст, гендерные особенности.

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск, Россия.

Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Муслимова Э. Ф.* — м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Панова Н. В. — врач-кардиолог отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии, Серебрякова В. Н. — к.м.н., с.н.с. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, Комарова Е. Е. — студент медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, заведующая отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии, Трубачева И. А. — д.м.н., заведующая отделением популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей.

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

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ПЦР — полимеразная цепная реакция, I/D полиморфизм — инсерционно-делеционный полиморфизм.

Рукопись получена 27.06.2013
Рецензия получена 28.06.2013
Принята к публикации 05.07.2013

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 77–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-77-81>

I/D POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IN CHD PATIENTS OF DIFFERENT AGE AND GENDER

Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Panova N. V., Serebryakova V. N., Komarova E. E., Afanasieva S. A., Garganeeva A. A., Trubacheva I. A.

Aim. To analyze spread of alleles and genotypes of *ACE* gene in CHD patients of different gender and age and to study their relation with MI risk.

Material and methods. Totally 326 individuals of both age, Tomsk city inhabitants, aged 34-79 y.o., included into the study. Of those 173 CHD patients having MI anamnesis and 153 healthy individuals. For the entire group the I/D polymorphism of *ACE* gene with PCR method using primers by AmpliKit Company (Saint-Petersburg). For the analysis of frequency spread of alleles and genotypes the χ^2 criteria used, precise Fischer test and relative risk estimation.

Results. By the results of statistic analysis there were no difference between control and patient groups by the prevalence of *ACE* genes and alleles. While studying women separately there were no significant differences between patients and controls in genotypes and alleles. In men with MI in anamnesis there was increase of DD genes prevalence comparing to healthy individuals ($p=0,038$). The analysis of MI prevalence and I/D polymorphism in men and women was performed with relation to age. It is shown that in men younger than 50 y.o. homozygotes there are more

prevalent II and DD genotypes, than in men older than 50 y.o., whom ID genotype is more prevalent ($p=0,031$). In women group the difference between those younger and older than 55 y.o. the spread of genotypes was similar, but there were more prevalent MIs in older group ($p=0,020$).

Conclusion. The important points of I/D polymorphism of *ACE* genes influence on MI risk was shown. Among women, sick and healthy, and of various age, there were no significant differences in genotypes prevalence. However there are statistically significant differences in the genotype spread was found in healthy men and men after MI, and in men with the age of 34-50 and 51-79 y.o.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 77–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-77-81>

Key words: *ACE* gene, myocardial infarction, age, gender specific.

FSBI Scientific-Research Institute for Cardiology of SD RAMS, Tomsk, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности острый инфаркт миокарда (ИМ), остается наиболее социально значимым мультифакторным заболеванием, обуславливающим наибольшую смертность среди населения в большинстве развитых стран [1]. С целью повышения прогностической точности и своевременности профилактических мер в настоящее время пристальное внимание уделяется генам-кандидатам ИБС, белковые продукты которых принимают активное участие в функционировании сердечно-сосудистой системы [2-4].

В процессе развития сердечно-сосудистой патологии большую роль играет ренин-ангиотензиновая система. Её важным компонентом является ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ), кодируемый геном *ACE*. АПФ участвует в регуляции кровяного давления и баланса электролитов путём гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II, который является сильным вазопрессором, а также обладает пролиферативным и провоспалительным эффектами. Кроме того, АПФ способен инактивировать брадикинин, оказывающий сосудорасширяющий эффект [5].

Ген *ACE* (MIM ID: 106180) картирован на хромосоме 17 (17q22-q24) и состоит из 26 экзонов и 25 интронов [6]. Известен I/D полиморфизм (rs4340) гена *ACE*, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu повтора размером 287 п.н., который детерминирует концентрацию АПФ в крови. Rigat et al. (1990) установили, что у здоровых лиц при генотипе II наблюдается минимальное содержание фермента в сыворотке крови, при генотипе ID — промежуточные значения, а при генотипе DD — максимальное содержание и активность АПФ [7].

Аллель D гена *ACE* считают фактором риска гипертонической болезни [8], рестеноза после стентирования коронарных артерий [9], острого инфаркта миокарда [3, 4]. В тоже время в ряде исследований установлено, что I/D полиморфизм гена *ACE* не являлся фактором риска ИБС и ИМ [10] или играл роль в патогенезе ИБС только в определенных выборках [11]. Кроме того, существуют гендерные и возрастные различия, влияющие на риск ИМ. Так, у мужчин отмечался более неблагоприятный профиль риска возникновения ИМ, чем у женщин [12]. Но среди женщин резко возрастает распространенность ИБС и риск ИМ после менопаузы, т.е. в возрасте старше 50 лет [13]. Однако особенности в распределении полиморфных вариантов гена *ACE* у мужчин и женщин разных возрастных групп на данный момент недостаточно изучены. В связи с этим значение I/D полиморфизма в развитии ИБС и инфаркта миокарда нельзя считать однозначным.

Учитывая противоречивость данных о роли I/D полиморфизма в развитии ИБС, целью исследования явился анализ распределения аллелей и генотипов гена *ACE* у больных ИБС разного пола и возраста,

жителей г. Томска, и выявление связи носительства определенного генотипа с риском развития ИМ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Общая выборка обследованных лиц включала 326 человек, жителей г. Томска, в возрасте от 34 до 79 лет. Среди них 173 больных ИБС, перенесших ИМ, и обратившихся за помощью в отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии СО РАМН. В группу контроля вошли 153 человека, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. В общей выборке больных и здоровых лиц 53,1% составили мужчины (средний возраст — 54,1±8,4 лет) и 46,9% — женщины (средний возраст — 53,3±8,7 лет).

Во всех группах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был определен I/D полиморфизм гена *ACE*. Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Для проведения ПЦР были использованы праймеры производства ООО “АмплиКит” (г. Санкт-Петербург). Детекция продуктов осуществлена электрофоретически в 3% агарозном геле на основе однократного трисборатного буфера с добавлением бромид аэтидия (ФГУН “ЦНИИ эпидемиологии” Роспотребнадзора, г. Москва).

Статистический анализ был проведен с помощью пакета статистических программ SPSS v.13. Для проверки равновесия в соответствии с законом Харди-Вайнберга был использован критерий χ^2 Пирсона. Для анализа частотного распределения аллелей и генотипов I/D полиморфизма были использованы критерий χ^2 , точный тест Фишера (при абсолютных частотах генотипов меньше 5) и расчет относительного риска (ОР) для доверительного интервала (ДИ) 95%.

Результаты

По нашим данным, в общей выборке обследованных лиц частота генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* составила 24,5% для гомозиготного генотипа II, для гетерозиготного генотипа ID — 53,1% и 22,4% для генотипа DD. Инсерционный аллель встречался в выборке с частотой 51,1%, делеционный — 48,9%. Наблюдаемые частоты аллелей и генотипов *ACE* значительно не отличались от ожидаемых в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,247$, $p=0,264$).

Результаты статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей среди пациентов, перенесших ИМ, и в группе контроля представлены в таблице 1. Сравнение групп исследования не показало различий между ними по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *ACE*.

Далее мы исследовали роль I/D полиморфизма в развитии ИМ отдельно у мужчин и женщин. Результаты статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей гена *ACE* у здоровых и больных ИБС в зависимости от половой принадлежности представлены в таблице 2.

Среди женщин, перенесших ИМ, и в контрольной группе мы не выявили статистически значимых различий в частоте генотипов DD, ID и II ($\chi^2=0,189$, $p=0,910$). Также группы не отличались по частоте аллелей I и D ($\chi^2=0,004$, $p=0,949$). Однако между группами мужчин, перенесших ИМ и не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, выявлена неоднородность в распределении исследуемых генотипов. Так, для группы мужчин, перенесших ИМ, было отмечено снижение частоты гетерозиготного генотипа по сравнению с группой контроля и увеличение доли генотипов II и DD, в особенности гомозигот, по делеционному аллелю (20,9% в группе пациентов и 7,7% в группе контроля) ($\chi^2=6,640$, $p=0,038$). Однако частоты аллелей I и D в этих группах распределены равномерно ($\chi^2=0,032$, $p=0,858$). По нашим данным, показатель относительного риска развития ИМ у носителей аллеля D незначительно превышал 1,0.

Далее мы проанализировали частоту развития ИМ и встречаемость генотипов I/D полиморфизма у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Общую выборку обследованных лиц разделили на следующие возрастные группы: мужчины до 50 лет включительно (средний возраст — 45,1±4,1 лет) и старше 51 года (средний возраст — 58,1±6,5 лет); женщины до 55 лет включительно (средний возраст — 47,3±4,5 лет) и старше 55 лет (средний возраст — 62,1±5,6 лет). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3. Оказалось, что среди мужчин первой группы гомозиготные генотипы II и DD встречаются чаще, чем во второй группе, где увеличивается доля гетерозиготного генотипа ID ($\chi^2=6,796$, $p=0,031$). Особенно значимо снижается частота гомозигот по аллелю D. Однако по частоте развития ИМ между возрастными подгруппами мужчин мы не выявили статистически значимых различий.

В женской выборке не было установлено значимых возрастных различий в распределении генотипов. Вместе с тем, можно отметить некоторую тенденцию к снижению частоты генотипа II среди женщин старшей возрастной группы. Однако, в отличие от мужчин, между возрастными группами женщин было выявлено достоверное различие частоты разви-

тия ИМ. Так, если среди женщин первой возрастной группы ИМ перенесли 10,8%, то во второй группе частота случаев ИМ увеличена в 2,5 раза ($\chi^2=6,215$, $p=0,020$).

Обсуждение

В настоящее время инфаркт миокарда в значительной степени определяет смертность в популяции, и эта проблема актуальна и для мужчин, и для женщин [1, 12]. По этой причине, в последние годы все чаще рассматривают особенности течения ИБС и риск развития ИМ в зависимости от пола и возраста. Также активно изучается роль генетических полиморфизмов в патогенезе ИБС. Так, была показана ассоциация I/D полиморфизма гена *ACE* с высоким риском ИМ и осложненного течения ИБС [3, 4]. Результаты проспективного исследования, проведенного среди жителей Ставропольского края, в котором оценивалось течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов, показали, что процент носителей генотипа DD был в 4 раза выше среди больных, имевших неблагоприятные исходы. Напротив, благоприятное течение заболевания наиболее вероятно для больных с генотипом II [2]. У пациентов-носителей аллеля D, перенесших стентирование коронарных артерий, более высокий риск развития рестенозов стентов, чем у носителей аллеля I [9]. Однако в проспективном исследовании “Rotterdam Study” (2005) не было выявлено ассоциации между генотипами гена *ACE* и риском развития ИМ ни у мужчин, ни у женщин. Тем не менее, в этой же работе при анализе распределения полиморфных вариантов среди курящих была выявлена ассоциация между генотипом DD и риском ИБС и смерти от сердечно-сосудистых событий у лиц моложе 68 лет [11].

В нашем исследовании между группами здоровых добровольцев и пациентов, перенесших ИМ, не обнаружено отличий в распределении как генотипов гена *ACE*, так и аллелей (табл. 1). При этом у женщин, здоровых и перенесших ИМ, частоты генотипов *ACE* были распределены равномерно, не было ассоциации между I/D полиморфизмом и риском развития ИМ (табл. 2). Подобные данные были получены и у женщин с ИБС, проживающих в Санкт-Петербурге. Но в этом исследовании при изучении комбинации генотипов гена *ACE* и гена *MTHFR* обнаружено, что у женщин с ИБС достоверно увеличена частота генотипов DD/CC и DD/CT, а сочетание генотипов II/CT и II/TT встречалось реже по сравнению с контролем [14]. Возможно, у женщин большее значение для развития ИМ имеют генные взаимодействия.

Для мужской популяции мы выявили наличие генетической неоднородности, характеризующейся тем, что среди здоровых добровольцев значительно преобладали носители гетерозиготного генотипа ID, а среди пациентов, перенесших ИМ, в 2,7 раз больше

Таблица 1

Распределения частот аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE в группах контроля и больных с инфарктом миокарда

Группы исследования		ACE (генотипы) %			ACE (аллели) %		p1	p2
		II (n=80)	ID (n=173)	DD (n=73)	I	D		
ИМ	Есть (N=173)	24,9	53,2	22,0	51,45	48,55	0,977	0,902
	Нет (N=153)	24,2	52,9	22,9	50,65	49,35		

Примечание: p1 — уровень значимости при сравнении групп исследования по частотам генотипов, p2 — уровень значимости при сравнении по частотам аллелей (использовался критерий χ^2).

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей у здоровых и больных мужчин и женщин

Группы исследования	Мужчины %		Женщины %	
	пациенты (n=134)	здоровые (n=39)	пациенты (n=39)	здоровые (n=114)
II	24,6	15,4	25,6	27,2
ID	54,5	76,9	48,7	44,7
DD	20,9	7,7	25,6	28,1
Аллель I	51,87	53,85	50,0	49,6
Аллель D	48,13	46,15	50,0	50,4
p1	0,038		0,910	
p2	0,858		0,949	
OR D/I	1,081 (ДИ: 0,909 — 1,141) / 0,982 (ДИ: 0,877 — 1,101)		0,987 (ДИ: 0,672 — 1,448) / 1,001 (ДИ: 0,691 — 1,486)	

Примечание: p1 — уровень значимости при сравнении групп исследования по частотам генотипов (для мужчин — точный тест Фишера, для женщин — критерий χ^2), p2 — уровень значимости при сравнении групп по частотам аллелей (критерий χ^2).

Сокращения: OR — относительный риск развития ИМ при носительстве аллелей D и I, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Возрастные особенности частоты ИМ и генотипов I/D полиморфизма у мужчин и женщин

Группы исследования		Мужчины ≤50 лет (n=47)	Мужчины >50 лет (n=105)	p	Женщины ≤55 лет (n=83)	Женщины >55 лет (n=55)	p
Наличие ИМ %	есть	74,5	74,3	0,981	10,8	27,3	0,020
	нет	25,5	25,7		89,2	72,7	
Генотипы %	II	29,8	20,0	0,031	31,3	18,2	0,221
	ID	44,7	66,7		45,8	52,7	
	DD	25,5	13,3		22,9	29,1	

Примечание: p — уровень значимости различий между разными возрастными группами мужчин и женщин (критерий χ^2).

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

частота генотипа DD (табл. 2). При этом частоты аллелей I и D в исследуемых группах мужчин статистически не различались. Считается, что мужской пол является предиктором неблагоприятного течения ИБС, в то время как стабильное течение болезни и более высокая выживаемость свойственны женщинам [2]. Кроме того, мужчины и женщины имеют возрастные различия по распространенности ИБС и риску развития ИМ. Заболеваемость ИМ существенно (в 2-3 раза) выше у мужчин, но гендерные различия в заболеваемости особенно заметны у пациентов в возрасте до 60 лет [12]. Наибольший пик заболеваемости инфарктом миокарда (увеличение в 10-15 раз) отмечался у мужчин в возрасте 45-54 лет [15].

При сравнении частоты развития ИМ у мужчин в возрасте 34-50 лет и 51-79 лет мы не выявили статистически значимых различий (табл. 3). Возможно, это обусловлено тем, что частота развития ИМ зависит от большого числа факторов, одним из которых может быть и полиморфизм гена АПФ [11, 15]. Так, мы получили статистически достоверную разницу в распределении генотипов между здоровыми мужчинами и перенесшими ИМ. Неоднородность была обнаружена и в распределении генотипов гена ACE между разными возрастными группами мужчин. В более молодой подгруппе гомозиготный генотип DD встречается почти в 2 раза чаще, чем в подгруппе старшего возраста, что, наряду с другими факторами риска, которые мы не рассматривали, может объяс-

нять отсутствие различия в частоте ИМ в исследуемой нами выборке в зависимости от возраста.

В отличие от мужчин, среди женщин мы обнаружили статистически значимые различия частоты ИМ в зависимости от возраста. Так, у женщин в возрасте 56-76 лет ИМ регистрировался в 2,5 раза чаще, чем у женщин 40-55 лет, что в целом соответствует данным литературы о повышении риска ишемических событий с возрастом [12, 13]. Однако, несмотря на наблюдавшееся уменьшение частоты генотипа II в подгруппе старше 55 лет, мы не выявили достоверных возрастных различий в распределении генотипов *ACE*. Таким образом, по результатам исследования популяции жителей г. Томска, вклад I/D полиморфизма гена *ACE* в риск развития ИМ у мужчин и женщин неравнозначный, что согласуется с литературур-

ными данными, полученными на других популяциях. Это обстоятельство позволяет считать, что в данной зависимости гендерный фактор, видимо, может являться определяющим.

Заключение

Обнаружены гендерные особенности во влиянии I/D полиморфизма гена *ACE* на риск развития ИМ. Среди женщин, больных и здоровых, а также между разными возрастными группами не обнаружено статистически достоверных различий в частоте генотипов изучаемого полиморфизма. Однако выявлены достоверные различия в распределении генотипов между здоровыми мужчинами и перенесшими ИМ, а также между мужчинами в возрасте 34-50 лет и 51-79 лет.

Литература

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (March 2013).
- Boeva OI. Clinical and genetic model of the two-year forecast of patients after episode coronary heart disease exacerbation. *Journal of New Medical Technologies* 2008; 15(2):68-70. Russian (Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. Вестник новых медицинских технологий 2008; 15(2):68-70).
- Settin A, ElBaz R, Abbas A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2009; 10:96-100.
- Reddy P, Babu S, Karunakar V, et al. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in a South Indian population. *Singapore Med J* 2010; 51(7):576-81.
- Metzger R, Franke F, Bohle R, et al. Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: Vessel, organ and species specificity. *Microvascular Research* 2011; 81(2):206-15.
- Mattei M-G., Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet. Cell Genet.* 1989; 51:1041.
- Rigat B, Hubert Ch, Alhenc-Gelas F, et al. An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86:1343-6.
- Bairova TA, Kolesnikova LI, Dolgih VV, et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and its role in the implementation of essential and symptomatic hypertension. *Pediatriya* 2009; 88(5):37-42. Russian (Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. Педиатрия 2009; 88(5):37-42).
- Rebrova Tyu, Muslimova EF, Afanasiev SA, et al. D allele of the angiotensin converting enzyme gene is a putative risk factor of restenosis after coronary stenting in patients with coronary heart disease. *Klin. Med.* 2012; 90(11):24-6. Russian (Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Аллель D гена ангиотензинпревращающего фермента - возможный фактор риска развития рестеноза после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина 2012; 11:24-6).
- Arnett D, Davis B, Ford Ch, et al. Pharmacogenetic Association of the Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism on Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Relation to Antihypertensive Treatment: The Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) Study. *Circulation* 2005; 111:3374-83.
- Sayed-Tabatabaei FA, Schut AFC, Vasquez AA, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study. *J Med Genet* 2005; 42:26-30.
- Okrugin SA, Garganeeva AA, Zyblov Yul, et al. Epidemiological characteristics of acute coronary syndrome among urban population of the moderately urbanized city of Western Siberia. *The Siberian Medical Journal*, 2012; 27(3):147-51. Russian (Округин С.А., Гарганеева А.А., Зяблов Ю.И. и др. Популяционные особенности острого коронарного синдрома среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири. Сибирский медицинский журнал, 2012; 27(3): 147-51).
- Katelnitskaya LI, Haisheva LA, Glova SE. Cumulative cardio-vascular risk in hypertensive patients: effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Rational Pharmacother. Card.* 2007; 5:9-14. Russian (Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Глова С.Е. Суммарный сердечно-сосудистый риск у больных гипертонической болезнью: возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. РФК 2007; 5:9-14).
- Anisenkova AU, Kovalev UR, Kuchinskii AP, et al. Structural features of DNA in women with ischemic heart disease. *Arterial Hypertension* 2008; 14(1):53-8. Russian (Анисенкова А.Ю., Ковалев Ю.Р., Кучинский А.П. и др. Структурные особенности ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия 2008; 14(1):53-8).
- Akimova EV, Kayumova MM, Gakova EI, et al. Association of Ischemic Heart Disease With Some Psychosocial Risk Factors in Male Population Aged 25-64 Years. *Kardiologia* 2012; 12:12-6. Russian (Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И. и др. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25-64 лет. Кардиология 2012; 12:12-6).