

DOI: <https://doi.org/10.60797/ВMED.2024.1.1>

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПАТОЛОГИЙ ПРИ ПОЛИМОРФИЗМЕ ГЕНА AMPD1, РЕГУЛИРУЮЩЕГО АМИНОКИСЛОТНЫЙ ОБМЕН

Научная статья

Сигневич Е.В.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0003-0695-7858;

<sup>1</sup> Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

\* Корреспондирующий автор (lizasig02[at]gmail.com)

### Аннотация

Исследования полиморфизмов генов, регулирующих обмен аминокислот у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют большую актуальность, так как такие заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидности в мире. Полиморфизмы этих генов могут влиять на функцию сердца и сосудов, а также на общее метаболическое состояние пациентов.

Цель данного исследования – выявить активность и влияние полиморфизмов гена AMPD1 и изменений в организме пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца в сравнении со здоровыми пациентами. Для этого были поставлены задачи: определение ключевых генов и их полиморфизмов, связанных с ишемической болезнью сердца; определение ключевых параметров изменчивости, связанных с полиморфизмами гена AMPD1; проведение исследования плазмы крови для обнаружения и изучения полиморфизма данного гена.

Для работы проводилась подготовка образцов плазмы крови и идентификация полиморфизма гена AMPD1. Далее – количественная и качественная идентификация свободных аминокислот. В заключении – статистический анализ данных с помощью t-критерия Стьюдента, сопоставление и интерпретация результатов, формулирование вывода. Заключение проводилось на основе отбора результатов контрольной группы.

При работе с плазмой крови выявились некоторые изменчивости в отдельных аминокислотах, в частности – алифатических неполярных по R-группе. При проведении анализа коэффициента вариации для двух генотипов было обнаружено, что в генотипе CC коэффициент вариации превышает 33% для анализа следующих аминокислот: CA (60%), Arg (44%), Tau (48%), GABA (54%), Ctn (133%), Orn (34%). Для генотипа CT также было отмечено, что коэффициент вариации превышает 33% для следующих аминокислот: CA (53%), Thr (37%), Arg (70%), Tau (61%), GABA (100%), Met (38%), Ctn (158%), Orn (39%).

Исследования полиморфизма гена AMPD1 показали двойственное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Также были обнаружены изменения в аминокислотах плазмы крови. Изучение связи между данным геном и метаболической активностью может помочь в понимании физиологических и патологических процессов, а также в разработке новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, исследования по данной теме имеют важное значение для понимания механизмов развития ишемической болезни сердца и разработки эффективных методов диагностики и профилактики.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, AMPD1, аденозинмонофосфатдегидрогеназа-1.

## CORRELATION OF ISCHAEMIC HEART DISEASE PATHOLOGIES WITH POLYMORPHISMS IN THE AMPD1 GENE REGULATING AMINO ACID EXCHANGE

Research article

Signevich E.V.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0003-0695-7858;

<sup>1</sup> Yanka Kupala State University of Grodno, Hrodna, Belarus

\* Corresponding author (lizasig02[at]gmail.com)

### Abstract

Studies of polymorphisms of genes regulating amino acid exchange in patients with cardiovascular diseases are of great relevance, since such diseases are the leading cause of mortality and disability in the world. Polymorphisms of these genes can affect the function of heart and vessels, as well as the general metabolic state of patients.

The aim of this study is to identify the activity and impact of AMPD1 gene polymorphisms and changes in patients with diagnosed ischaemic heart disease in comparison with healthy patients. For this purpose, the following tasks were set: identification of key genes and their polymorphisms associated with ischaemic heart disease; identification of key parameters of variability associated with AMPD1 gene polymorphisms; blood plasma study to detect and study polymorphisms of this gene.

Blood plasma samples were prepared and AMPD1 gene polymorphism was identified. Then – quantitative and qualitative identification of free amino acids. Finally – statistical analysis of data using Student's t-criterion, comparison and interpretation of results, formulation of conclusion. It was based on the selection of the results of the control group.

The work with blood plasma revealed some variability in some amino acids, in particular, aliphatic non-polar R-group amino acids. When analysing the coefficient of variation for two genotypes, it was found that in the CC genotype the coefficient of variation exceeds 33% for the analysis of the following amino acids: CA (60%), Arg (44%), Tau (48%), GABA

(54%), Ctn (133%), Orn (34%). For the ST genotype, it was also observed that the coefficient of variation exceeded 33% for the following amino acids: CA (53%), Thr (37%), Arg (70), Tau (61%), GABA (100%), Met (38%), Ctn (158%), Orn (39%).

Studies of AMPD1 gene polymorphism have shown a dual effect on the cardiovascular system. Changes in blood plasma amino acids have also been detected. The research of the relationship between this gene and metabolic activity may help in understanding physiological and pathological processes, as well as in the development of new methods for the treatment of cardiovascular diseases.

Thus, research on this topic is important for understanding the mechanisms of coronary heart disease development and developing effective methods of diagnosis and prevention.

**Keywords:** gene polymorphism, AMPD1, adenosine monophosphate dehydrogenase-1.

## Введение

Полиморфизм генов – это наличие различных вариантов аллелей генов в генотипе популяции, которые проявляют разные признаки. Это явление широко распространено в живой природе и имеет большое значение в эволюции и генетике. На данный момент генетические изменчивости как полиморфизмы – наиболее изучаемый параметр.

Для генетических маркеров нет понятия нормы или отклонения, так как исследуются полиморфизмы. Поэтому при исследовании стоит определять вероятность изменчивости как один из параметров изменения гена.

Аллельные варианты генетических полиморфизмов связаны с различной интенсивностью транскрипции генов и экспрессии белков. Их связь с поражением сердечно-сосудистой системы определяется продукцией белков-участников патофизиологических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний.

К таким механизмам можно отнести:

- активацию ренин ангиотензин-альдостероновой системы (РААС),
- снижение продукции оксида азота (NO),
- запуск процессов хронического воспаления и окислительного стресса [1].

РААС – это комплекс белков и ферментов, играющих важную роль в регуляции водного-солевого обмена и артериального давления. Снижение артериального давления стимулирует выделение почками в кровь ренина, который отщепляет от белка-предшественника ангиотензиногена 10 аминокислот – белок ангиотензин I. Уже из ангиотензина I с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) отщепляется еще 2 аминокислоты и образуется ангиотензин II (АТ II) [2].

Выявлено влияние данных полиморфизмов не только на сердечно-сосудистую систему, но и на другие заболевания. Ученые в своих работах устанавливают взаимосвязь некоторых генов с ожирением, остеопорозом, почечной недостаточностью, раком и сахарным диабетом. Поэтому многие полиморфизмы могут влиять косвенно на развитие сердечных заболеваний в связи с другими изменениями в организме [3].

Существует несколько методов обнаружения полиморфизмов. Один из таких методов – секвенирование генома, которое может выявлять однонуклеотидные полиморфизмы и другие формы изменчивости генов. Также существуют методы, основанные на анализе фрагментов ДНК, такие как RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) и AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism). Более новые методы включают в себя микрочипы для генотипирования и секвенирование следующего поколения (NGS). Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки, и выбор метода зависит от конкретных исследовательских задач [4].

Наиболее используемые современные методы обнаружения и определения полиморфизмов генов, которые использовались для генов, представленных в работе:

- Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
- Флуоресцентный электрофорез высокого разрешения
- Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)
- Метод ELISA
- Полиморфизм длин рестриционных фрагментов

При изучении литературы выявлен самый практичный метод работы с полиморфизмами – ПЦР анализ. Полимеразная цепная реакция позволяет экстрагировать геномную ДНК и генотипировать полиморфизмы. Также в исследованиях часто упоминается использование метода SNP – single nucleotide polymorphism (измерение вариаций гена с использованием аллель-специфических праймеров на тест-системе), детекция результата электрофоретическая или другими хроматографическими методами [5].

## Аденозинмонофосфат-дезаминаза (AMPD1)

При изучении AMPD1, гена, кодирующего аденозинмонофосфатдегидрогеназу-1, обнаружено, что этот фермент катализирует превращение АМФ в ИМФ и аммиак. Ген расположен на коротком конце хромосомы 1 и обладает несколькими полиморфными вариантами, связанными с физической работоспособностью и спортивной выносливостью человека. Некоторые исследования ученых также указывают на связь между AMPD1 и функцией сердечно-сосудистой системы, а также на улучшение выживаемости при прогрессировании сердечной недостаточности [5].

Показанные данные демонстрируют, что аденозин посредственно оказывает кардиопротективный эффект С34Т AMPD1, однако патофизиологические механизмы этого эффекта пока остаются не раскрытыми. Миоаденилатдезаминазная дефицитность соотносится со снижением метаболическо-хронотропного ответа. АМФД1 оказывает влияние на сердечную мышцу в результате такого механизма [6].

В исследовании изучаются 2 варианта генотипа: СС (цитозин-цитозин) и СТ (цитозин-тимин). При сравнении генотипов обнаружено, что у пациентов с генотипом СС наблюдается больший выброс фракции левого желудочка и больший конечно-диастолический размер по сравнению с пациентами, у которых есть аллель Т в С34Т полиморфизме.

Исследование систолического артериального давления у больных ишемической болезнью сердца также указывает на снижение при наличии генотипов СТ и ТТ [7].

Результаты исследования показали, что ген не оказывает воздействия на общую выживаемость при сердечной недостаточности [8].

Однако данные из одного из исследований выявили, что пациенты с ангиографически диагностированной ишемической болезнью сердца, являющиеся носителями варианта гена AMPD1, имели улучшенную выживаемость. Авторы предполагают, что дисфункциональный аллель AMPD1 (-) приводит к увеличению чистой продукции аденозина на уровне сердечной мышцы или системно в скелетных мышцах, что повышает уровень кардиопротекции [9].

Кроме того, ген AMPD1 может влиять на метаболизм, иммунную систему человека и некоторые генетические заболевания. Некоторые варианты гена AMPD1 могут приводить к повышению уровней мочевой кислоты, что, в свою очередь, может быть связано с развитием подагры. Также некоторые исследования связывают определенные варианты гена AMPD1 с более высокой склонностью к различным заболеваниям сердечно-сосудистой системы и диабету. Ген AMPD1 в данной работе исследовался при отборе фокус-группы и анализе полученной плазмы крови [10].

Таким образом, ген AMPD1 представляет собой значимый ген, который способен оказывать влияние на различные аспекты человеческого здоровья, от физической активности до возможности возникновения заболеваний. Исследования полиморфизма генов, включая AMPD1, могут способствовать пониманию генетических механизмов, лежащих в основе различных заболеваний, и созданию индивидуальных методов лечения и профилактики [11].

## **Материалы и методы исследования**

### **2.1. Материал исследования**

Материал исследования – это образцы плазмы крови, которые отбирались у фокус-группы для работы с обнаружением и исследованием полиморфизмов генов.

Объект исследования:

- аденозинмонофосфат-дезаминаза (AMPD1);
- концентрация свободных аминокислот.

Предмет исследования – плазма крови человека с диагностированной ишемической болезнью сердца, а также отнительно здорового клинического контроля.

Выбор данного типа биологического материала обусловлен его информативностью как объективно отражающего происходящие в организме метаболические изменения.

### **2.2. Оборудование и реактивы**

Многокомпонентный раствор стандартов аминокислот готовили путем смешивания их индивидуальных растворов, полученных растворением точных навесок стандартов каждой из аминокислот в растворе хлорной кислоты в концентрации 0,1 моль/см<sup>3</sup> в пластиковых пробирках.

Рабочие растворы стандартов аминокислот получали разбавлением их стандартных растворов до нужных значений конечной концентрации.

Для приготовления подвижных фаз для высокоэффективной жидкостной хроматографии использовался ацетонитрил фирм AppliChem (Германия) и Panreac (Испания) с содержанием основного вещества не менее 98%.

Нормальные спирты:

- метанол для жидкостной хроматографии с содержанием основного вещества не менее 99%;
- 2-пропанол с содержанием основного вещества не менее 99%.

Для количественного определения свободных аминокислот и их производных использовали аналитические колонки, заполненные обращено-фазовыми сорбентам Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> (размер частиц 3,5 мкм), (размер колонки – 2,1·150 мм) (Agilent Technologies, США).

Качественную идентификацию и количественное определение стероидов и их метаболитов проводили на жидкостном хроматографе «Agilent-1100» (Agilent Technologies, США) с диодно-матричным и флуориметрическим детекторами.

### **2.3. Подготовка проб**

Образцы биологического материала доставлялись в лабораторию в пробирках, в специальном термоконтейнере, при температуре 4 °С.

Прием и обработка материала производилась в соответствии с существующими инструкциями.

Пробы для жидкостной хроматографии аминокислот поступали в лабораторию как в виде первичного материала (плазма крови человека), из которого готовились хлорнокислые экстракты, так и в виде готовых хлорнокислых экстрактов, приготовленных на базе клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница».

Для подготовки образцов биологического материала человека для аминокислотного анализа пробы их плазмы крови депротеинизировали добавлением равных объемов раствора хлорной кислоты в молярной концентрации 1 моль/дм<sup>3</sup> с предварительным добавлением в неё внутреннего стандарта – раствора д-аминовалериановой кислоты.

После чего полученную реакционную смесь центрифугировали в течение 20 мин при скорости вращения ротора 12000 g и температуре 4 °С.

Полученные супернатанты немедленно отделяли от осадка и фильтровали через мембранные фильтры Millex (Millipore, США) с размером пор 0,45 мкм. До анализа все образцы биологического материала, растворы стандартов свободных аминокислот и их метаболитов хранились при температуре минус 20°С.

После размораживания все пробы повторно центрифугировали при аналогичных условиях.

### **2.4. Методы исследований**

Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их метаболитов проводилась методом жидкостной хроматографии на обращенно-фазовом сорбенте Zorbax Eclipse XDB-C<sub>8</sub> при градиентном элюировании подвижной фазой на основе водного раствора органического модификатора – ацетонитрила и последующем флуориметрическом детектировании ортофталевых и флуоренилметилхлороформатных производных аминокислот и их метаболитов при длине волны возбуждения 231 нм и длине волны эмиссии 445 нм.

В расчетах использовался метод анализа данных по внутреннему стандарту. В качестве внутреннего стандарта использовали д-аминовалериановую кислоту.

Для качественной идентификации пиков соединений использовали, кроме критерия совпадения времен удерживания со стандартными, анализ их спектров поглощения.

Количественная оценка полученных значений производилась путем сравнения результатов анализа исследуемого образца со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси стандартов определяемых соединений, содержащих их равные количества.

### Основные результаты

Для проведения анализа отбирались материалы фокус-группы. За предмет исследования взята плазма крови группы людей с диагностированной ишемической болезнью сердца. К такой группе относились люди в возрасте от 45 до 65 лет. Процентное содержание мужчин и женщин – 50%. Общее количество группы – 10 человек. Физическая активность средняя.

Здоровый клинический контроль – группа пациентов от 45 до 65 лет без диагноза ишемической болезни сердца и других сердечных заболеваний. Общее количество человек – 10. Процентное содержание мужчин и женщин – 50%. Физическая активность средняя.

Для того чтобы отследить динамику полиморфизмов гена AMPD1, проводится анализ на основе статистических данных. В работе определялись среднее квадратичное отклонение по каждой аминокислоте для двух генотипов данного гена (см. табл. 1).

Таблица 1 - Средняя концентрация аминокислот в генотипе с учётом отклонения

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.1.1>

Наименование аминокислоты	Молярная концентрация в плазме крови, мкмоль	
	Генотип CC	Генотип CT
CA	0,89 ± 0,50	1,011 ± 0,53
Glu	353,92 ± 208,32	187,51 ± 60,22
Asn	105,76 ± 34,08	80,50 ± 16,03
Ser	195,45 ± 58,62	149,39 ± 19,13
Gln	985,31 ± 257,55	935,39 ± 215,35
His	100,03 ± 15,54	83,15 ± 13,05
Gly	398,37 ± 124,28	286,26 ± 67,93
Thr	251,91 ± 89,22	175,79 ± 64,58
Ctr	36,08 ± 16,00	31,95 ± 7,67
Arg	94,50 ± 25,45	58,51 ± 41,12
Ala	672,53 ± 148,84	579,03 ± 186,01
Tau	202,34 ± 81,56	157,91 ± 96,78
GABA	5,20 ± 4,21	2,82 ± 2,82
Tyr	104,24 ± 16,51	81,84 ± 15,30
Val	434,22 ± 80,32	404,59 ± 104,66
Met	56,91 ± 16,91	38,78 ± 14,92
Ctn	1,20 ± 0,95	1,01 ± 1,60
Trp	112,60 ± 19,76	99,87 ± 14,55
Phe	131,57 ± 30,22	136,03 ± 35,54
Ile	149,37 ± 55,47	122,66 ± 36,91
Leu	304,95 ± 90,63	280,36 ± 75,86
Orn	231,01 ± 76,07	205,22 ± 79,37
Lys	575,44 ± 199,18	438,43 ± 139,53

Также по коэффициенту Стьюдента возможно определить прямо количественные различия между двумя выборками. В данном случае между генотипами CC и CT для фокус группы, имеющих ишемическую болезнь сердца.

Минимальное значение коэффициента Стьюдента составило 0,02 – значение Туг (тирозин), а максимальное – Phe (фенилаланин) – 0,80.

По итогам, выведенным с помощью анализа далее будут подробно рассматриваться аминокислоты и их метаболиты – CA, Gln, Ctr, Ala, Tau, GABA, Val, Ctr, Phe, Ile, Leu и Orn, так как они показали наиболее характерные значения (см. табл. 2).

Таблица 2 - Наибольшие значения изменчивости аминокислот и их метаболитов

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2024.1.1.2>

АК	Коэффициент стьюдента
GABA	0,24
Ile	0,31
Ala	0,32
Tau	0,37
Orn	0,55
Ctr	0,55
Val	0,56
Leu	0,59
CA	0,68
Gln	0,70
Ctn	0,79
Phe	0,80

### Обсуждение

Среди основной группы аминокислот, которую можно выделить из выборки, выделяется следующая подгруппа аминокислот: относящиеся к неполярным (гидрофобным) R-группы. Также аминокислоты являются алифатическими. Это Ile, Ala, Val, Leu. Они проявились наибольшим образом.

При проведении анализа по коэффициенту вариации для двух генотипов выяснилось, что в генотипе СС гена AMPD1 коэффициент превышает 33% для анализа следующих аминокислот: CA (60%), Arg (44%), Tau (48%), GABA (54%), Ctn (133%), Orn (34%).

Для генотипа СТ гена AMPD1 коэффициент вариации превысил 33% в следующих аминокислотах: CA (53%), Thr (37%), Arg (70), Tau (61%), GABA (100%), Met (38%), Ctn (158%), Orn (39%).

Предположение до начала исследования заключалось в том, что наибольшим образом к развитию ишемической болезни сердца подвержены люди с генотипом СТ. Этот ответ оказался верным частично, так как отклонения по аминокислотам обнаружены и в генотипе СС, и в генотипе СТ. Что дало более полное понимание, что риск возникновения ишемической болезни сердца важно оценивать комплексно с исследованием других генов и других дополнительных факторов.

Коэффициент вариации может говорить о том, что данных недостаточно или результат выполнен с высокой погрешностью. Но, так как плазма крови бралась пациентов с различными входными факторами, влияющими на результат исследования, такие значения допустимы и говорят скорее о вариативности полиморфизмов и высокой изменчивости в индивидуальных случаях. К таким факторам можно отнести возраст, косвенные заболевания, связанные с геном, например, сахарный диабет, инфаркт миокарда и другие сердечные патологии. А также табачный статус, который присутствовал у 10% фокус-группы.

Развитие молекулярных методов и технологий секвенирования ДНК позволяет исследователям изучать генетическую основу метаболических изменений в организме пациентов с ишемической болезнью сердца. Это открывает новые возможности для выявления генетических вариантов, ассоциированных с развитием и прогрессированием ССЗ, и дальнейших исследований их влияния на метаболические процессы.

Наконец, понимание метаболических изменений, связанных с полиморфизмами генов, регулирующих аминокислотный обмен, может способствовать разработке персонализированных подходов к лечению ССЗ. Это может включать определение генетических маркеров для идентификации подгрупп пациентов, которые могут откликаться на специфические лекарственные препараты или диету, а также разработку новых лекарственных препаратов, направленных на модуляцию метаболических процессов.

### Заключение

В связи с широким спектром генов и их полиморфизмов, влияющих на развития сердечно-сосудистых заболеваний, можно сделать вывод о том, что существенное влияние оказывает не один ген, а комплекс генов. Также роль играют как внутренние изменения, так и внешние.

При исследовании полиморфизмов в некоторых случаях выявлялось двойное влияние на ССС в зависимости от наличия того или иного аллеля. Например, AMPD1 может как повышать кардиопротекцию, так и повышать шанс развития ишемических осложнений.

При работе с плазмой крови выявились некоторые изменчивости в отдельных аминокислотах, в частности – алифатических неполярных по R-группе.

Изучение взаимосвязи между генами и метаболической активностью организма может иметь важное значение для дальнейшего понимания механизмов, лежащих в основе различных физиологических и патологических процессов, а также для разработки новых подходов к лечению заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, исследования по теме «Метаболические изменения в организме пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями при полиморфизме генов, регулирующих аминокислотный обмен» имеют существенное значение для углубленного понимания механизмов развития и прогрессирования ССЗ, а также для разработки новых подходов к диагностике, лечению и профилактике этих заболеваний.

### Благодарности

Автор выражает благодарность Глазеву Антону Анатольевичу и НИЧ НИЛ ГрГМУ.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Acknowledgement

The author expresses gratitude to Glazyev Anton Anatolyevich and NICH NIL GrSMU.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Rannou F. Effects of AMPD1 Common Mutation on the Metabolic-Chronotropic Relationship: Insights from patients with myoadenylate deaminase deficiency / F. Rannou, V. Scotet, P. Marcotelles et al. // PLoS ONE. — 2017. — № 12(11). — P. e0187266. — DOI: 10.1371/journal.pone.0187266.
2. Ai-Fang Feng. Effects of AMPD1 Gene C34T Polymorphism on Cardiac Index, Blood Pressure and Prognosis in Patients with Cardiovascular Diseases: a meta-analysis / Ai-Fang Feng, Zhong-Hui Liu, Shu-Long Zhou et al. // BMC Cardiovascular Disorders. — 2017. — № 17(1). — P. 174. — DOI: 10.1186/s12872-017-0608-0.
3. McMaster W.G. Inflammation, Immunity, and Hypertensive End-Organ Damage / W.G. McMaster, A. Kirabp, M.S. Madhur et al. // Circ Res. — 2015. — № 116(6). — P. 1022–1033. — DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697
4. Neves M.F. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging / M.F. Neves, A.R. Cunha, M.R. Cunha et al. // High Blood Press Cardiovasc Prev. — 2018. — № 25(2). — P. 137–145. — DOI: 10.1007/s40292-018-0252-5.
5. Tiret L. Evidence, from Combined Segregation and Linkage Analysis, That a Variant of the Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) Gene Controls Plasma ACE levels / L. Tiret, B. Rigat, S. Visvikis et al. // Am. J. Hum. Genet. — 1992. — № 51. — P. 197–205.
6. Rigat B. An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels / B. Rigat, C. Hubert, F. ALhenc-Gelas et al. // J. Clin. Invest. — 1990. — № 86. — P. 1343–1346.
7. Roos D. Hematologically Important Mutations: the Autosomal Recessive Forms of Chronic Granulomatous Disease (second update) / D. Roos, D.B. Kuhns, A. Maddalena et al. // Blood Cells Mol Dis. — 2010. — № 44(4). — P. 291–299.
8. Kobashi G. A1166C Variant of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Is Associated with Severe Hypertension in Pregnancy Independently of T235 Variant of Angiotensinogen Gene / G. Kobashi, A. Hata, K. Ohta et al. // J. Hum. Genet. — 2004. — № 49. — P. 182–186.
9. Cusi D. Polymorphisms of Alpha-Adducin and Salt Sensitivity in Patients with Essential Hypertension / D. Cusi et al. // Lancet. — 1997.
10. Sethi A.A. Angiotensinogen Single Nucleotide Polymorphisms, Elevated Blood Pressure, and Risk of Cardiovascular Disease / A.A. Sethi et al. // Hypertension. — 2003.
11. Lahdentausta L. Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence / L. Lahdentausta, J. Leskelä, A. Winkelmann et al. // J Cardiovasc Transl Res. — 2018. — № 11(3). — P. 210–220. — DOI: 10.1007/s12265-018-9789-x.