



Л. М. Яковлева

ПРЕДИКТОРИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ВЕРИФІКОВАНИМ ГЕМОДИНАМІЧНО ЗНАЧУЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ДИНАМІЦІ ТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Харківська медична академія післядипломної освіти

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, віддалений прогноз, фактори ризику, поліморфізм генів.

Встановили, що розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з верифікованим атеросклерозом коронарних артерій асоціюється з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2 типу, палінням, обтяженою спадковістю щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань, а також із наявністю більш ніж одного інфаркту міокарда в анамнезі, з атеросклеротичним ураженням сонних артерій і судин нижніх кінцівок, ураженням трьох коронарних артерій і дифузним типом ураження за даними селективної коронарної ангіографії, зменшенням фракції викиду <45% та зниженням функції нирок за швидкістю клубочкової фільтрації. Довели, що наявність DD генотипу I/D поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту та CC генотипу поліморфізму T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази пов'язані з несприятливим прогнозом у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця.

Предикторы неблагоприятного прогноза у больных ишемической болезнью сердца с верифицированным гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий в динамике длительного наблюдения

Л. Н. Яковлева

Установлено, что развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий ассоциировано с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, курением, отягощенной наследственностью в отношении раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также наличием более одного инфаркта миокарда в анамнезе, с атеросклеротическим поражением сонных артерий и сосудов нижних конечностей, поражением трех коронарных артерий и диффузным типом поражения по результатам селективной коронарной ангиографии, снижением ФВ <45% и снижением функции почек по данным скорости клубочковой фильтрации. Доказано, что наличие DD генотипа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и CC генотипа полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы связаны с неблагоприятным прогнозом у больных со стабильной ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, отдаленный прогноз, факторы риска, полиморфизм генов.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №1 (82). – С. 69–73

Poor prognosis predictor in ischemic heart disease in patients with confirmed hemodynamically significant coronary artery atherosclerosis in dynamics during long observation

L. N. Yakovleva

It was found that adverse cardiovascular events development in patients with stable ischemic heart disease (IHD) with verified coronary artery (CA) atherosclerosis is associated with the presence of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, smoking, family history of CVD early onset. As well as more than one MI in anamnesis, with atherosclerotic lesions of the carotid arteries and blood vessels of the lower extremities, lesions of the three CA and diffuse type of lesion according to SCG, reduced left ventricular ejection fraction less than 45% and declining of renal function according to GFR. It was proved that the DD genotype of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and the CC genotype of endothelial NO-synthase T-786S promoter polymorphism were associated with poor prognosis in patients with stable IHD.

Key words: coronary heart disease, long-term prognosis, risk factors, gene polymorphism.

Zaporozhye medical journal 2014; №1 (82): 69–73

За результатами низки досліджень, наявність стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язана з високим ризиком розвитку несприятливих подій [1]. Так, щорічна смертність у таких осіб становить від 1,2 до 2,4%, серцево-судинна смертність – від 0,6 до 1,4%, ризик розвитку нефатального інфаркту міокарда (ІМ) може коливатись від 0,6 до 2,7% [1]. Прогноз у хворих на стабільну ІХС визначається не тільки наявністю традиційних факторів ризику (ФР) і супутньої патології, особливостями клінічних проявів захворювання, але й залежить від генних мутацій, котрі можуть стосуватись різноманітних патогенетичних ланок атеросклерозу [2]. Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може бути пов'язаний із патогенезом атеросклерозу, у численних клінічних дослідженнях особливу увагу приділено генам компонентів ре-

нін-ангіотензин-альдостеронової системи та ендотеліальної NO-синтази (eNOs) [3,4].

Дані про зв'язок названих генетичних чинників із розвитком несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС є поодинокими і мають суперечливий характер. Подальшого дослідження потребує питання: чи є ці поліморфні маркери самостійними ФР атеросклерозу, які не корегуються, або реалізація їхньої дії підпорядковується іншим традиційним ФР.

МЕТА РОБОТИ

Визначити клініко-анамнестичні, інструментальні показники і генетичні чинники, що визначають розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих на стабільну ІХС із верифікованим гемодинамічно значущим атеросклерозом коронарних артерій (КА) під час тривалого спостереження.



ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізували дані 318 хворих на ІХС, які перебували на обстеженні та лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні №8. Критерій залучення у дослідження – наявність гемодинамічно значущих стенозів (стеноз $\geq 50\%$) принаймні однієї КА за даними селективної коронарної ангіографії (СКГ). Критерії виключення: ІМ давністю менше ніж три місяці, хронічна серцева недостатність (ХСН) більш ніж ІА стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д. Стражеска, вік менше за 45 років, важка супутня патологія (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність вище за ІІ стадію, важкий перебіг ЦД 2 типу тощо).

Період спостереження тривав $28,4 \pm 4,8$ міс. Кінцевими точками дослідження були серцево-судинна смерть (ССС), ІМ, нестабільна стенокардія (НС), необхідність ревазуляризації міокарда та гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). За відзначений період у 82 (25,8%) пацієнтів (І група) відбулись події, що відповідали критеріям кінцевих точок дослідження: СССР – у 15 (4,7%), ІМ – у 22 (6,9%), НС – у 32 (10,1%), ГПМК – у 7 (22%), ревазуляризація – у 22 (6,9%) осіб. У 14 (4,4%) обстежених І групи зареєстрували дві і більше кінцеві точки. 236 хворих, у яких не діагностували негативні серцево-судинні події, склали ІІ групу.

Обстеження хворих включало виконання навантажувального тесту за модифікованим протоколом Bruce, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD. Усім хворим визначали гомілково-плечовий індекс (ГПІ), виконували доплер-сонографію судин нижніх кінцівок (СНК) і сонних артерій (СА) з кількісним оцінюванням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) на апараті «Sono Scare SSI-5000» за загальноприйнятими методиками. Ехокардіографічне обстеження серця (Ехо-КГ) здійснювали на апараті «Алока» SSD-280 (Японія) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) розраховували за методом Сімпсона. СКГ виконували методом селективної катетеризації КА на установці SIEMENS Axion Artis (Німеччина) із програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [5].

Алельний поліморфізм T-786C промотора гена eNOS, інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена АПФ у букальному епітелії досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-ЭКСПРЕСС» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ). Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$).

За Гельсінською декларацією, всі пацієнти були проінформовані про здійснення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистично результати опрацьовували за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Кількісні ознаки при нормальному розподілі наведено у вигляді середня \pm стандартна похибка середнього ($M \pm m$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням кри-

терію χ^2 Пірсона. Можливий вплив вивчених показників на вірогідність розвитку несприятливих подій (кінцевих точок) оцінювали за відношенням шансів (OR, odds ratio) з довірчим інтервалом (CI) 95%.

Оцінювання виживаності хворих здійснили за п'ятьма критеріями (Cox's F-Test, Peto & Peto Wilcoxon, Gehan's Wilcoxon, Cox-Mantel, Log-Rank Test) шляхом побудови кривих виживаності за методом Каплана-Мейєра [6]. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Протягом порівняльного аналізу встановили, що у хворих із кінцевими точками дослідження (І група) достовірно частіше, ніж у ІІ групі, траплялись такі традиційні ФР, як АГ, ЦД 2 типу, абдомінальний тип ожиріння, паління та обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, $p < 0,05$ (табл. 1).

У І групі хворих достовірно частіше, ніж у ІІ групі, в анамнезі визначали дані про два і більше ІМ і ГПМК ($p < 0,05$). У хворих І групи також частіше реєстрували зниження ФВ ЛШ менше за 45% (у 40,2% проти 27,5%, $p < 0,05$) і нижчу толерантність до фізичного навантаження – ІІІ ФК стенокардії (у 56,1% проти 43,2%, $p < 0,05$). Аналіз результатів СКГ демонструє, що у хворих І групи частіше, ніж у пацієнтів ІІ групи, траплялись ураження трьох КА і дифузний тип ураження КА ($p < 0,05$).

Атеросклеротичне ураження СА за наявності АБ чи підвищенні показника ТКІМ більше ніж 0,9 мм, який є маркером ураження СА та розглядається як ФР ІХС й предиктор судинних катастроф [7], зареєстрували у 25,6% пацієнтів І групи і 13,1% пацієнтів ІІ групи ($p < 0,05$). Зниження ГПІ менше ніж 0,9, що є вірогідною ознакою атеросклеротичного ураження СНК, навіть якщо клінічних проявів немає [7], встановили у 34,1% хворих І групи обстежених, що достовірно більше, ніж у ІІ групі (21,2%, $p < 0,05$). Середнє значення ГПІ у І групі обстежених виявилось достовірно нижчим, ніж у ІІ, а саме $0,94 \pm 0,02$ проти $1,03 \pm 0,01$, ($p < 0,05$).

Отримані дані відповідають результатам інших досліджень, протягом яких доведено, що під час залучення до атеросклеротичного процесу декількох судинних басейнів частота розвитку великих ішемічних подій майже подвоюється [8].

Аналіз ШКФ, який є маркером субклінічного ураження нирок і предиктором високого ризику несприятливих серцево-судинних подій, показав: середнє значення показника у І групі дорівнювало $59,08 \pm 1,24$, що достовірно менше, ніж у ІІ – $63,63 \pm 0,62$, $p < 0,05$. Встановили, що у І групі також був більшим відсоток хворих із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²: 35,4% проти 22,5%, $p < 0,05$.

У результаті розрахунку OR встановили, що вірогідність розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих на ІХС підвищується за наявності АГ, ЦД 2 типу, абдомінального ожиріння, паління, обтяженої спадковості щодо раннього розвитку ССЗ, перенесеного в анамнезі ІМ, зменшення ФВ $< 45\%$ та зниження функції нирок, а також атеросклеротичного ураження СА та СНК, ураження трьох КА та дифузного типу ураження за даними СКГ (табл. 1).



Клініко-анамнестична характеристика та результати інструментальних обстежень хворих на ІХС залежно від перебігу захворювання

Показник	I група (n=82)		II група (n=236)		p-level	OR, CI	p-level
	Абсолютне значення	%	Абсолютне значення	%			
Вік, роки (M±m)	57,4±7,2		57,7±6,6		0,72		
АГ	69	84,1	170	72,0	0,03	2,06 [1,05-3,84]	0,04
ЦД 2 типу	21	25,6	33	14,0	0,02	2,12 [1,15-3,92]	0,02
ІМТ, кг/м ² , (M±m)	29,30±0,50		29,04±0,26		0,61		
Ожиріння, n (%) ¹⁾	39	47,6	84	25,6	0,07		
Абдомінальне ожиріння, n (%) ²⁾	43	52,4	89	37,7	0,02	1,82 [1,1-3,01]	0,03
Паління, n (%)	41	50,0	78	33,1	0,006	2,03 [1,21-3,36]	0,01
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	48	58,5	94	39,8	0,02	1,81 [1,0 -2,95]	0,02
Гіперліпідемія ³⁾	69	84,1	173	73,3	0,05		
ІМ в анамнезі	58	70,7	144	61,0	0,12		
≥ 2 ІМ в анамнезі	20	24,4	32	13,8	0,02	2,06 [1,11-3,84]	0,03
ГПМК в анамнезі	6	7,3	5	2,1	0,003	5,41 [1,55-16,99]	0,01
II ФК стенокардії	33	40,2	69	26,7	0,09		
III ФК стенокардії	46	56,1	102	43,2	0,04		
ФВ<45%	33	40,2	65	27,5	0,03	1,77 [1,05-2,99]	0,04
Атеросклеротичне ураження СА	21	25,6	31	13,1	0,01	2,28 [1,23-4,23]	0,01
ТКІМ, мм, (M±m)	0,89±0,01		0,91±0,01		0,06		
Атеросклеротичне ураження СНК	28	34,1	50	21,2	0,02	1,93 [1,11-3,35]	0,03
ГПІ, (M±m)	0,94±0,02		1,03±0,01		0,001		
Зниження функції нирок	29	35,4	53	22,5	0,02	1,89 [1,1-3,25]	0,03
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² (M±m)	59,08±1,24		63,63 ±0,62		0,001		
Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКГ:							
Ураження однієї КА	6	7,3	21	8,9	0,83		
Ураження двох КА	39	47,6	140	59,3	0,085		
Ураження трьох КА	37	45,1	75	31,8	0,04	1,77 [1,06-2,94]	0,04
Проксимальний сегмент ≥ 1 КА	69	84,1	173	73,3	0,066		
Дистальний сегмент ≥ 1 КА	29	35,4	58	24,6	0,081		
Дифузний тип ураження КА	12	14,6	15	6,4	0,04	3,56 [1,15-5,59]	0,04

Примітки: АГ – артеріальна гіпертензія, ІМТ – індекс маси тіла, ССЗ – серцево-судинні захворювання; ¹⁾ – ІМТ >30/м²; ²⁾ – об'єм талії для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см; ³⁾ – ЗХС >5,2 ммоль/л, та/або ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л, та/або ТГ >1,7 ммоль/л.

Протягом аналізу розподілу алелів і генотипів I/D поліморфізму гена АПФ визначили, що в I групі хворих частота виявлення мутантного DD генотипу була більшою, ніж у II групі (37,8% проти 24,6% відповідно (p <0,05) (табл. 2). Наявність DD генотипу I/D поліморфізму гена АПФ пов'язана зі збільшенням вірогідності розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих із верифікованою ІХС (OR=1,87; 95% CI [1,10–3,18]).

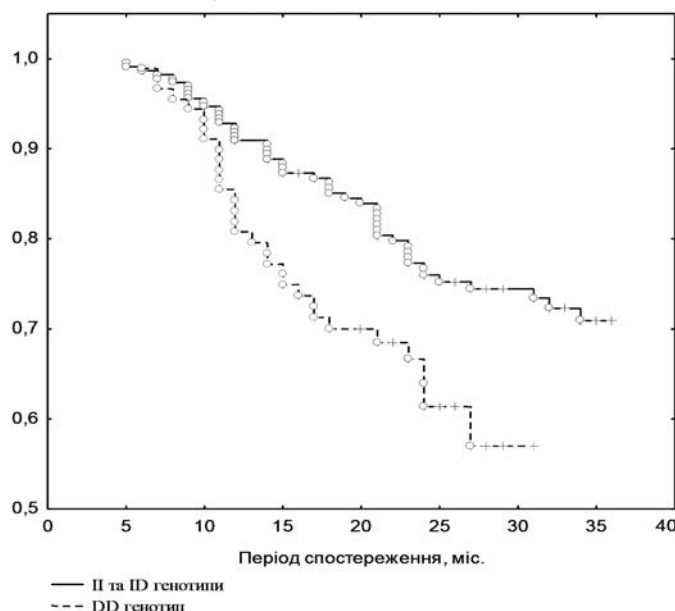
Таблиця 2

Частоти алелів і генотипів I/D поліморфізму гена АПФ у хворих на ІХС залежно від перебігу захворювання

Показник	I група (n=82)		II група (n=236)		p-level	OR, CI	p-level
	Абсолютне значення	%	Абсолютне значення	%			
II-генотип	18	22,0	60	25,4	0,63		
ID-генотип	33	40,2	118	50,0	0,16		
DD-генотип	31	37,8	58	24,6	0,03	1,87 [1,10-3,18]	0,03
I-алель	69	42,1	238	50,4	0,08		
D-алель	95	57,9	234	49,6	0,08		

Примітка: дані наведено у вигляді абсолютних і відносних частот – % (n).

Криві виживаності Каплана-Мейера, розподілені залежно від наявності DD генотипу чи ID та II генотипів I/D поліморфізму гена АПФ у хворих, наведено на рис. 1.





Науковим підтвердженням гіпотези щодо впливу I/D поліморфізму гена АПФ на перебіг і прогноз ІХС є результати метааналізу досліджень як європейської, так і азійської популяції. Протягом цього дослідження доведено, що наявність DD генотипу названого поліморфізму асоціюється з розвитком ІМ [9] і коронарного атеросклерозу [10].

Під час аналізу розподілу алелів і генотипів поліморфізму T-786C промотора гена eNOs встановили, що в I групі хворих частота визначення мутантного CC генотипу й алеля C були більшими, ніж у II групі (37,6% проти 14,8%, $p < 0,05$ та 53,1% проти 36,9%, $p < 0,05$ відповідно). За відношенням шансів наявності CC генотипу та алеля C поліморфізму T-786C промотора гена eNOs асоціюється з несприятливим прогнозом у хворих на стабільну ІХС (табл. 3).

Таблиця 3

Частоти алелів і генотипів поліморфізму T-786C промотора гена eNOs у хворих на ІХС залежно від перебігу захворювання

Показник	I група (n=32)	II група (n=88)	p-level	OR, CI	p-level
Поліморфізм T-786C промотора гена eNOs					
ТТ генотип	31,2 (10)	40,9 (36)	0,33		
СТ генотип	31,2 (10)	44,3 (39)	0,19		
СС генотип	37,6 (12)	14,8 (13)	0,007	3,46 [1,37-8,48]	0,014
T-алель	46,9 (30)	63,1 (111)	0,02		
C-алель	53,1 (34)	36,9 (65)	0,02	1,94 [1,08-3,42]	0,035

Примітка: дані наведено у вигляді відносних та абсолютних частот – % (n).

Криві виживаності Каплана-Мейера, розподілені залежно від наявності CC генотипу або ТТ та СТ генотипів поліморфізму T-786C промотора гена eNOs у обстежених хворих, наведено на рис. 2.

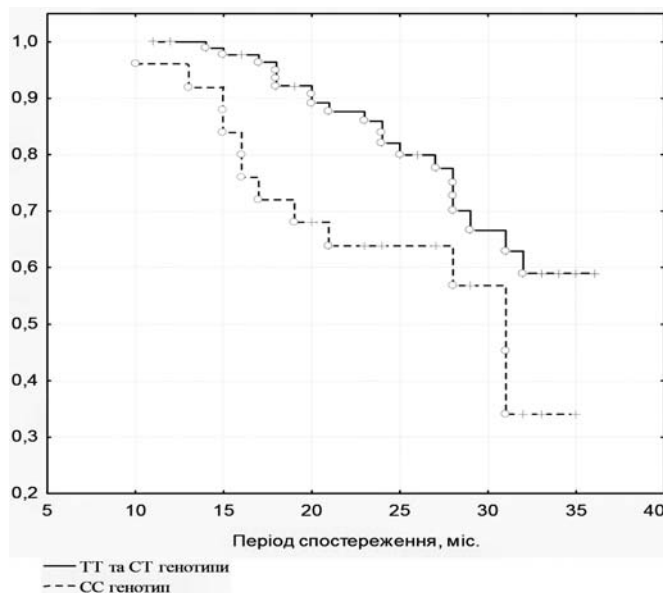


Рис. 2. Криві виживаності Каплана-Мейера протягом 28,4±4,8 міс у хворих на стабільну ІХС із верифікованим гемодинамічно значущим атеросклерозом КА з різними генотипами поліморфізму T-786C промотора гена eNOs. Значення Cox's F-Test = 2,95, $p = 0,003$; Peto & Peto Wilcoxon = 2,50, $p = 0,01$; Gehan's Wilcoxon = 2,882, $p = 0,004$; Cox-Mantel = 2,26, $p = 0,02$; Log-Rank Test = 2,29, $p = 0,02$.

Гіпотеза щодо впливу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs на перебіг і прогноз ІХС підтверджується результатами досліджень китайської та європейської популяції, в яких доведено зв'язок CC генотипу з розвитком ІМ [11,12].

Отже, результати дослідження свідчать, що розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих на стабільну ІХС із верифікованим атеросклерозом КА асоціюється з певними особливостями клінічного перебігу захворювання і більшою виразністю атеросклеротичного ураження КА та інших судинних басейнів за даними візуалізаційних методів, а також залежить від наявності мутантних генотипів I/D поліморфізму гена АПФ і поліморфізму T-786C промотора гена eNOs.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток несприятливих серцево-судинних подій у хворих на стабільну ІХС із верифікованим атеросклерозом КА асоціюється з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, паління, обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, а також із наявністю перенесеного в анамнезі більш ніж одного інфаркту міокарда, атеросклеротичного ураження сонних артерій і судин нижніх кінцівок, ураження трьох КА та дифузним типом ураження за даними СКГ, зменшенням ФВ <45% та зниженням функції нирок за ШКФ.

2. Наявність DD генотипу I/D поліморфізму гена АПФ і CC генотипу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs пов'язані з несприятливим прогнозом у хворих на стабільну ІХС. За наявності цих поліморфних маркерів розвиток несприятливих серцево-судинних подій збільшується в 1,87 і 3,46 рази відповідно.

Подальші дослідження дозволять виявити відносний внесок поєднань поліморфізмів генів-кандидатів (компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, ендотеліальної NO-синтази тощо) та їхньої взаємодії з традиційними факторами ризику у визначенні індивідуального прогнозу у хворих на ІХС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Montalescot G. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.
- Arking D.E. Understanding cardiovascular disease through the lens of genome-wide association studies / Arking D.E., Chakravarti A. // Trends Genet. – 2009. – Vol. 25. – P. 387–394.
- Мальгина Н.А., /Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания / Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н. и др. // Клинич. медицина. – 2011. – Т. 89. – № 3. – С. 14–18.
- Lieb W. Genetics of coronary artery disease / Lieb W., Vasan R.S. // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 1131–1138.
- Соколов Ю.Н. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология / Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. – К.: Морион, 2011. – 767 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О.Ю. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- Graham I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force



- of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice / Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2007. – Vol. 14 (Suppl 2). – P. S1–113.
8. *Mehta R.H.* Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry / Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G., et al. // Eur Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 3052–3060.
 9. *Chen Y.* Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and risk of myocardial infarction in an updated meta-analysis based on 34993 participants/ Chen Y., Dong S., He M., et al. // Gene. – 2013. – Vol. 522. – P. 196–205.
 10. *Borzyszkowska J.* Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels / Borzyszkowska J., Stanislawska-Sachadyn A., Wirtwein M., et al. // J. Appl. Genet. – 2012. – Vol. 53. – P. 175–182.
 11. *Han Y.* T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / Han Y., Xu W., Zhang W., et al. // Pharmacology. – 2010. – Vol. 85 (4). – P. 211–216.
 12. *Ciftçi C.* Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease / Ciftçi C., Melil S., Cebi Y., et al. // Lipids Health Dis. – 2008. – Vol. 7. – P. 5–7.

Відомості про автора:

Яковлева Л.М., к. мед. н., доцент каф. кардіології і функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, E-mail: yakbon@rambler.ru.

Поступила в редакцію 20.01.2014 г.