

Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Шпагина Л. А.¹, Козик В. А.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Шпагин И. С.¹, Паначева Л. А.¹, Кармановская С. А.¹, Ложкина Н. Г.¹

Цель. Оценить ассоциацию варианта нуклеотидной последовательности rs1799752 (I/D) гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) с острым коронарным синдромом (ОКС) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов (женщин — 50, мужчин — 50) с ОКС и перенесенной COVID-19, которые отбирались на основе положительного мазка полимеразной цепной реакции (ПЦР) в анамнезе, госпитализированных в региональный сосудистый центр № 7 Городской клинической больницы № 2 города Новосибирска. Средний возраст женщин составил 59,5±7,2 лет, а мужчин — 53,5±9,3 лет. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Минздрава России от 2020г. Пациентам проводились клинико-инструментальные обследования, коронароангиография со стентированием, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями. У пациентов определяли вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 гена ACE с помощью ПЦР. Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без подтвержденного мазка на COVID-19 (нет положительного мазка ПЦР, нет положительных антител). Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5.

Результаты. При сравнении частот генотипов rs1799752 гена ACE в группах с ОКС с COVID-19 и ОКС без COVID-19 получены статистически значимые различия ($p=0,013$). В группе с ОКС с COVID-19 реже встречается носительство гетерозиготного генотипа ($p=0,005$) и имеется накопление носителей гомозиготного генотипа DD (частота выше в 1,6 раза; 26% vs 16%; $p=0,044$).

Заключение. Вариант нуклеотидной последовательности rs1799752 (I/D) гена ACE ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, COVID-19, вариант нуклеотидной последовательности, ангиотензинпревращающий фермент, генетические маркеры, rs1799752.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической ме-

дицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Шпагина Л.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-0871-7551, Козик В.А.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Шпагин И.С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Паначева Л.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-8230-8142, Кармановская С.А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3446-8018, Ложкина Н.Г. — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-4832-3197.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valiyta90@mail.ru

ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиограмма(фия), COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 13.07.2023

Рецензия получена 19.07.2023

Принята к публикации 27.08.2023



Для цитирования: Шпагина Л.А., Козик В.А., Максимов В.Н., Шпагин И.С., Паначева Л.А., Кармановская С.А., Ложкина Н.Г. Оценка ассоциации полиморфизма гена ACE с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503. EDN TQNBBDP

Assessment of the association of ACE gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019

Shpagina L. A.¹, Kozik V. A.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Shpagin I. S.¹, Panacheva L. A.¹, Karmanovskaya S. A.¹, Lozhkina N. G.¹

Aim. To evaluate the association of the nucleotide sequence variant rs1799752 (I/D) of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene with acute coronary syndrome (ACS) in patients after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 100 patients (women — 50, men — 50) with ACS and prior COVID-19, verified by a polymerase chain reaction (PCR), hospitalized in the regional vascular center № 7 of the City Clinical Hospital № 2 city of Novosibirsk. The mean age of women and men was 59,5±7,2 years and 53,5±9,3 years, respectively. The diagnosis of ACS was established according to a set of criteria proposed and established by the Russian Society of Cardiology and in accordance with the updated 2020 guidelines. Patients underwent examinations, coronary angiography with stenting, as provided for in the standards of care and guidelines. In patients, the nucleotide sequence variant rs1799752 of the ACE gene was determined using PCR. The comparison group consisted of 200 patients with

ACS without COVID-19 (no positive PCR or antibodies). Statistical analysis was carried out using the SPSS 17.0.5 software package.

Results. When comparing the frequencies of rs1799752 genotypes of the ACE gene in groups with ACS with COVID-19 and ACS without COVID-19, significant differences were obtained ($p=0,013$). In the group with ACS and COVID-19, carriage of the heterozygous genotype was less common ($p=0,005$) and there was an accumulation of carriers of the homozygous DD genotype (1,6 times higher; 26% vs 16%; $p=0,044$).

Conclusion. The nucleotide sequence variant rs1799752 (I/D) of the ACE gene is associated with ACS in patients after COVID-19.

Keywords: acute coronary syndrome, COVID-19, nucleotide sequence variant, angiotensin-converting enzyme, genetic markers, rs1799752.

Relationship and Activities. The molecular genetic stage of the study was carried out within the budget project № 122031700094-5.

*Corresponding author:
valiyta90@mail.ru

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Shpagina L. A. ORCID: 0000-0003-0871-7551, Kozik V. A.* ORCID: 0000-0001-7128-7887, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Shpagin I. S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Panacheva L. A. ORCID: 0000-0002-8230-8142, Karmanovskaya S. A. ORCID: 0000-0003-3446-8018, Lozhkina N. G. ORCID: 0000-0002-4832-3197.

Received: 13.07.2023 **Revision Received:** 19.07.2023 **Accepted:** 27.08.2023

For citation: Shpagina L. A., Kozik V. A., Maksimov V. N., Shpagin I. S., Panacheva L. A., Karmanovskaya S. A., Lozhkina N. G. Assessment of the association of ACE gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503. EDN TQNBPD

Ключевые моменты

- Острый коронарный синдром (ОКС) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) протекает по большей части с большим количеством одно- и многососудистых поражений, в анамнезе чаще преобладает артериальная гипертензия, операции чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием и инфаркт миокарда, в сравнении с группой контроля.
- Полиморфизм ID гена ACE ассоциирован с риском развития ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.
- На данный момент генетические маркеры являются одними из предвестников развития острых коронарных событий у пациентов, перенесших COVID-19.

Key messages

- Acute coronary syndrome (ACS) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) occurs, for the most part, with a large number of single- and multivessel involvement; the history is often dominated by hypertension, percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, and myocardial infarction, compared to the control group.
- ID polymorphism of the ACE gene is associated with ACS risk in patients after COVID-19.
- At the moment, genetic markers are one of the precursors of acute coronary events in patients after COVID-19.

В Российской Федерации сердечно-сосудистые события были и остаются на первом месте по уровню заболеваемости и смертности, несмотря на уже достигнутые успехи в диагностике и лечении [1]. Последнее десятилетие активное развитие получили различные методы рентген-эндоваскулярной хирургии, схемы медикаментозного лечения, но несмотря на это, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний остается высокой [2]. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) внесла свои коррективы в тяжесть течения заболевания, ведение и лечение упомянутой группы пациентов, что обуславливает актуальность этой проблемы [3]. Сочетание острого коронарного синдрома (ОКС) и перенесённой COVID-19 сформировало новый фенотип заболевания и побудило к поиску новых возможностей предотвращения осложнений у пациентов с этими нозологиями.

Не существует идеального метода, способного предотвратить или предсказать тяжесть течения, индивидуальный риск острых осложнений у пациентов с ОКС и COVID-19 в анамнезе. Клинико-анамнестические данные дают возможность понять лишь часть имеющегося риска у пациента [4]. Поэтому стали рассматриваться генетические

маркеры как факторы, потенциально влияющие на сердечно-сосудистые события, их развитие, тяжесть течения. Так, например, определенные пациенты лучше реагируют на лечение и кардиореабилитацию, а у кого-то чаще случаются осложнения.

Особое внимание у данной когорты пациентов уделяется гену ACE (ангиотензинпревращающий фермент) [5]. Ген ACE расположен на 17-й хромосоме в положении 17q23.3 [5]. Соматический изофермент ангиотензинпревращающего фермента экспрессируется во многих тканях, включая эндотелиальные клетки сосудов, почечные эпителиальные клетки, тестикулярные клетки Лейдига и др. ACE кодирует белок, состоящий из 732 аминокислот. Также известно, что ACE — это дипептидилкарбоксипептидаза, которая в т.ч. регулирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, тем самым контролируя артериальное давление [5].

В результатах большого количества исследований определяются ассоциации варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена ACE с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Таким образом, целью настоящего исследования стало выявление и оценка ассоциации ВНП rs1799752 (I/D) гена ACE с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Клинико-anamnestические характеристики

Дизайн исследования: в проспективное когортное сравнительное исследование двух параллельных групп были включены 100 больных с ОКС и перенесенной COVID-19 (наличие положительного мазка полимеразной цепной реакции (ПЦР) в анамнезе, повышенное содержание IgG в крови). Основную группу составили 50 женщин и 50 мужчин. Средний возраст женщин составил $59,5 \pm 7,2$ лет, мужчин — $53,5 \pm 9,3$ лет. Группу контроля составили 200 пациентов с ОКС без перенесенной COVID-19 в анамнезе, сопоставимых по полу и возрасту. Группа контроля была набрана до появления COVID-19 в Российской Федерации (в 2016–2017 гг.). Все пациенты поступали в региональный сосудистый центр № 7 ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, предложенных и установленных Российским кардиологическим обществом (РКО) и в соответствии с обновленными клиническими рекомендациями Минздрава России от 2020 г.

Из исследования исключались пациенты с любой онкологической патологией, тяжелой печеночной и почечной недостаточностью, инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 и 2 типа, воспалительными заболеваниями печени, почек, эндокринных желез, половых органов, психическими расстройствами, алкоголизмом, токсикоманией, ВИЧ.

Первую запись электрокардиограммы (ЭКГ) пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент начала первых симптомов заболевания, а затем дежурная служба регионального сосудистого центра в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и анестезиолога-реаниматолога на протяжении всего периода лечения в стационаре. ЭКГ записывалась в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Siemens-Elema AB, Германия). По ЭКГ определяли динамику, локализацию и стадию ОКС.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1–3 сут. от развития симптомов острого инфаркта миокарда (ИМ) на ангиографической установке «CAS-10» General Electric optima igs 330 (США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием сиролimus фирмы Meril Biomimi, система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента.

Также всем пациентам с ОКС и COVID-19 в анамнезе при поступлении были проведены холтеровское

мониторирование ЭКГ и все остальные лабораторные исследования согласно стандарту обследования ОКС.

У 100 исследуемых пациентов определяли ВВП rs1799752 гена *ACE* с помощью ПЦР.

Минимальный объем выборки пациентов с ОКС был рассчитан по формуле, приведенной ниже:

$$N_{min} = 15,4 \cdot \frac{p(1-p)}{w^2}, \quad (1.1)$$

где p — ожидаемое значение вероятности случайного события, w — ширина доверительного интервала (ДИ) для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с ОКС равен 92 человека.

Влияние анамнестических, клинических, молекулярно-генетических показателей, технологий лечения оценивалось по методике отношения шансов (ОШ). Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023 г, г. Новосибирск).

Результаты

Всем пациентам определяли ВВП rs1799752 гена *ACE* с помощью ПЦР, по результатам которого генотип ID выявлен у 44 (44%) пациентов, генотип II — у 30 (30%), генотип DD — 26 (26%), соответственно. В контрольной группе: генотип II — 45 (22,5%), генотип ID — 123 (61,5%), генотип DD — 32 (16,0%), соответственно.

С разделением по полу, в исследуемой группе у мужчин частота генотипа II — 13 (26,0%), генотипа ID — 24 (48,0%), генотипа DD — 13 (26,0%). В контрольной группе у мужчин частота генотипа II составила 24 (20,7%), генотипа ID — 73 (62,9%), генотипа DD — 19 (16,4%). У женщин в исследуемой группе частота генотипа II — 17 (34%), генотипа ID — 20 (40%), генотипа DD — 13 (26,0%). В контрольной группе у женщин частота генотипа II составила 21 (25,0%), частота генотипа ID — 50 (59,5%), частота генотипа DD — 13 (15,5%). То есть носительство гетерозигот как в исследуемой группе, так и в группе контроля было существенно выше гомозигот. Такой же результат получился и при разделении по гендерному признаку. При сравнении частот генотипов rs1799752 гена *ACE* в группах с ОКС с COVID-19 и ОКС без COVID-19 получены статистически значимые различия ($p=0,013$). В группе с ОКС с COVID-19 реже встречается носительство гетерозиготного генотипа ($p=0,005$) и имеется накопление носителей гомозиготного генотипа DD (частота выше в 1,6 раза; 26% vs 16%; $p=0,044$). Распределение частот генотипов в основной группе соответствовало равновесию Харди-Вайнберга

Таблица 1

Частоты генотипов rs1799752 гена ACE с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы контроля

ACE, rs1799752	Частота ОКС и COVID-19	Процент (%)	Частота в контрольной группе с ОКС	Процент (%)
Генотип II	30	30	45	22,5
Генотип ID	4344	45,744	123	61,5
Генотип DD	2326	24,526	32	16,0
Всего	100	100,0	200	100,0

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

($\chi^2 = 0,64$). Частоты генотипов в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Клинико-anamnestическая характеристика ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы сравнения представлена в таблице 2.

По данным анамнеза, до развития ОКС, острый ИМ в анамнезе имели 7 (7%) пациентов и 12 (6%) пациентов из группы контроля, из них операция чрескожной транскатетерной коронарной ангиопластики была у 9 (9%) и 6 (3%), соответственно (ОШ 0,083 (95% ДИ: 0,024-0,340)). Операция аортокоронарного шунтирования проводилась одному пациенту (1%) и четырем пациентам из группы контроля (2%) (ОШ 0,910 (95% ДИ: 1,041-1,282)). По результатам коронароангиографии, проведенной в условиях регионального сосудистого центра, однососудистое поражение коронарного русла наблюдалось у 72 (72%) пациентов с ОКС и перенесенной

COVID-19 и 68 (34%) человек из группы контроля (ОШ 1,95 (95% ДИ: 1,7-3,59)). А многососудистое поражение имелось у 28 пациентов (28%) и 25 пациентов контрольной группы (25,5%) (ОШ 1,1 (95% ДИ: 0,93-3,6)). Таким образом, у пациентов с ОКС и COVID-19 чаще всего наблюдалось однососудистое и многососудистое поражение коронарных артерий, а также в анамнезе преобладала артериальная гипертензия, операции чрескожной транскатетерной коронарной ангиопластики со стентированием и ИМ, в сравнении с группой контроля.

Обсуждение

В нашем исследовании чаще всего наблюдалось носительство генотипа ID rs1799752 гена ACE как в исследуемой группе, так и в контрольной. Это сопоставимо с исследованиями других научных групп. Так, например, у томских учёных в изучении частоты полиморфизма гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, также частоты генотипов ID (44%) оказались выше, чем II (25%) и DD (31%) [7]. В исследовании продемонстрировано, что носительство полиморфизма ID ассоциировано с риском развития острых клинических осложнений плановых операций, в т.ч. и тромбоза стентов.

Кроме того, в других исследованиях генотипы ACE показали ассоциацию с тяжестью течения COVID-19 (ОШ =0,31, ОШ =0,37 для rs2074192 и rs1978124 и ОШ =2,67, ОШ =2,70 для rs2106809 и rs2285666, соответственно) [8]. В госпитализированной группе

Таблица 2

Клинико-anamnestическая характеристика ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы сравнения

Показатель	ОКС и COVID-19 (n=100)		Контрольная группа с ОКС без COVID-19 (n=200)		p
	n	%	n	%	
Средний возраст, (M±s)	55,5±9,5	—	56,5±7,2	—	p<0,047
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут.	79/21	79/21	118/82	59/41	p<0,033
Тромболизис	8	8	14	7	p<0,012
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	23	23	56	28	p<0,021
ОИМ в анамнезе	7	7	12	6	p<0,044
ЧКВ в анамнезе	9	9	6	3	p<0,032
Операция АКШ в анамнезе	1	1	4	2	p<0,034
Однососудистое поражение по КАГ	72	72	68	34	p<0,018
Многососудистое поражение по КАГ	28	28	51	25,5	p<0,15
Артериальная гипертензия	72	72	104	52	p<0,011
Подтвержденный СД 2 типа	21	21	44	22	p<0,023
Курение	34	34	77	38,5	p<0,15
Смерть родственников от ССЗ	20	20	72	36	p<0,043
Дислипидемия в анамнезе	17	17	57	28,5	p<0,15
Жизнеугрожающие нарушения ритма	11	11	32	16	p<0,044
Killip >II	12	12	38	19	p<0,01

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронарная ангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

не показано ассоциации с заболеванием I/D полиморфизма гена *ACE* ($p < 0,05$) [8].

В исследовании PROGRESS не было выявлено связи между ИМ и генотипами *ACE* [9]. Авторы изучали расовые особенности и не увидели связи как с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так и с цереброваскулярной патологией [9].

Неоднозначные результаты научных исследований еще раз доказывают, что влияние на тяжесть развития заболеваний оказывает не один полиморфизм гена, такой как ID гена *ACE*, а их множество. Существенно ограничивает интерпретацию результатов тот факт, что в подавляющем большинстве исследований исполь-

зуется подход подбора отдельных генов-кандидатов. Возможно, в будущих исследованиях, где будут исследоваться полиморфизмы всего генома (GWAS) у большей выборки людей, разных мест проживания, рас, возрастов, результаты будут более показательными.

Заключение

ВНП rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы рег. № 122031700094-5.

Литература/References

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Kercheva MA, Ryabova TR, Ryabov VV, Karpov RS. Changes in heart biomechanics during the early terms of primary anterior myocardial infarction with ST segment elevation according to 2D speckle tracking echocardiography. Russian Journal of Cardiology. 2016;(12):12-7. (In Russ.) Керчева М.А., Рябова Т.Р., Рябов В.В., Карпов Р.С. Изменение биомеханики сердца в ранние сроки первичного переднего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST по данным 2D speckle tracking эхокардиографии. Российский кардиологический журнал. 2016;(12):12-7. doi:10.15829/1560-4071-2016-12-12-17.
- Kozik VA, Shpagin IS, Shpagina LA, Loktin EM. Damage of the cardiovascular system in patients with a new coronavirus infection: current state of the problem. Modern problems of science and education. 2023;(4). (In Russ.) Козик В.А., Шпагин И.С., Шпагина Л.А., Локтин Е.М. Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: современное состояние проблемы. Современные проблемы науки и образования. 2023;(4). doi:10.17513/spno.32651.
- Vershinina EO, Repin AN. Assessment of the risk of long-term adverse cardiovascular events after elective percutaneous coronary interventions. Kardiologiya. 2018;58(S5):45-53. (In Russ.) Вершинина Е.О., Репин А.Н. Оценка риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2018;58(S5):45-53. doi:10.18087/cardio.2446.
- Kozik VA, Shpagin IS, Zolotukhina EV, et al. Molecular genetic markers of cardiovascular pathology in patients with a new coronavirus infection COVID-19. Modern problems of science and education. 2023;(3). (In Russ.) Козик В.А., Шпагин И.С., Золотухина Е.В. и др. Молекулярно-генетические маркеры кардиоваскулярной патологии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Современные проблемы науки и образования. 2023;(3). doi:10.17513/spno.32563.
- Kato N, Tataru Y, Ohishi M, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. Hypertens. 2011;34(6):728-34. doi:10.1038/hr.2011.28.
- Nalesnik EO, Muslimova EF, Afanasiev SA, Repin AN. Association of ACE gene polymorphisms with cardiovascular events in patients after elective percutaneous coronary interventions. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(10):4968. (In Russ.) Налесник Е.О., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Репин А.Н. Ассоциация полиморфизмов гена ACE с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов, перенесших плановые чрескожные коронарные вмешательства. Российский кардиологический журнал. 2022;27(10):4968. doi:10.15829/1560-4071-2022-4968.
- Molina M, Rocamora E, Bendicho A, et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. PloS one. 2022;17(2). doi:10.1371/journal.pone.0263140.
- Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al.; for the PROGRESS Collaborative Group. The ACE Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With the Blood Pressure and Cardiovascular Benefits of ACE Inhibition. Hypertension. 2003;42:297-303. doi:10.1161/01.HYP.0000088322.85804.96.