

УДК 616.12-005.4-056.52-008.9:575.174.015.3

П.Г. КРАВЧУН, О.И. КАДЫКОВА, П.П. КРАВЧУН

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

УЧАСТИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Met235Thr ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА В МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ



Кравчун П.Г.



Кадыкова О.И.



Кравчун П.П.

Исследование генетической составляющей коронарного атеросклероза, являющегося субстратом ишемической болезни сердца, проводится учеными во всем мире.

Цель. В статье оценено участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

Материал и методы. Обследовано 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

Результаты и обсуждение. Т/Т генотип полиморфизма M235T гена ангиотензиногена ассоциирован с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью. Также установлены прямые положительные достоверные корреляции между объемом шеи ($r=0,52$; $p<0,05$), индексом массы тела ($r=0,38$; $p<0,05$) и Т/Т генотипом полиморфизма M235T гена ангиотензиногена. При этом ни один из генотипов исследуемого гена не влиял на липидный обмен.

Выводы. Сочетанное течение ИБС и ожирения характеризуется гиперинсулинемией и ИР на фоне нормогликемии, что ассоциировано с Т/Т генотипом полиморфизма M235T гена АТГ. Установлена положительная связь ИМТ и ОШ с неблагоприятным гомозиготным носительством аллеля Т M235T гена АТГ у больных ИБС и ожирением. Доказано, что различные варианты генотипов полиморфизма M235T гена АТГ не влияют на нарушения липидного обмена у пациентов с ИБС и сопутствующим ожирением.

Ключевые слова: полиморфизма M235T гена ангиотензиногена, ишемическая болезнь сердца, ожирение.

Исследование генетической составляющей коронарного атеросклероза, являющегося субстратом ишемической болезни сердца (ИБС), проводится учеными во всем мире (Целуйко В.Й., Дзизинский А., Давиденкова Е., Кучинский А., Скобелева Н., Шадрин М., Sing C., Moll P., Jeunemaitre X., Cambein F., Goyette P., Fletcher O.). Достигнуты определенные успехи в изучении более 20 известных генов-кандидатов атеросклероза. Список возможных маркеров атеросклероза включает гены многих метаболических и физиологических систем и, в первую очередь, ген ангиотензиногена (АТГ), участвующий в регуляции артериального давления, углеводного и липидного обменов и других процессов организма [1–4].

Физиологические функции продуктов генов АТГ обусловлены SNP (single nucleotide polymorphism – единичные нуклеотидные замены) полиморфизмами, расположенными в промоторных или структурных регионах генов. В гене АТГ идентифицированы десятки SNP, из которых наиболее

значимый Met235Thr. Замена тимина (Т) на цитозин (С) в позиции +704 гена АТГ (АТГ+704Т>С, миссенс-мутация) приводит к замене аминокислоты метионина (М) на треонин (Т) в 235 кодоне пептидной цепи с последующими изменениями свойств АТГ [5, 6].

Выявлена корреляция между аллелем 235Thr гена АТГ и степенью коронарного повреждения у больных ИБС для трех крупных этнических групп (европеоидной, монголоидной и негроидной) [7, 8].

На сегодняшний день продолжают исследования в этой области. До конца не изучена роль полиморфизма гена АТГ в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности, ожирения, нарушениях углеводного и липидного обменов, что представляет особый интерес для ученых. Молекулярно-генетические исследования являются актуальными и для раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний при начальной манифестации клинической симптоматики, и для возможного прогнозирования осложнений и профилактики неблагоприятных исходов заболевания, а также для повышения эффективности лечения, особенно при условии наличия коморбидной патологии.

Цель исследования – оценить участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

Контакты: Кравчун Павел Григорьевич, д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета, г. Харьков, Украина. Тел. +38(057)-706-29-67, e-mail: intmed2@ukr.net

Contacts: Pavel Grigorievich Kravchun, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Internal Medicine N2 and clinical immunology and allergy of Kharkiv National Medical University, Ukraine. Ph. +38(057)-706-29-67, e-mail: intmed2@ukr.net

Материал и методы

В целях исследования проведено комплексное обследование 222 больных ИБС и ожирением, находившихся на лечении в кардиологическом отделении КУОЗ Харьковской городской клинической больницы №27, которая является базовым лечебным заведением кафедры внутренней медицины №2 и клинической иммунологии и аллергологии Харьковского национального медицинского университета МЗ Украины. Все больные ИБС были распределены на три подгруппы в зависимости от генотипов полиморфизма M235T гена АТГ: первая подгруппа – больные с Т/Т генотипом (n=64), вторая подгруппа – пациенты с Т/М генотипом (n=86) и третья подгруппа – больные с М/М генотипом (n=72). Контрольную группу составили 35 практически здоровых людей. Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В исследование не включали больных с тяжелой сопутствующей патологией органов дыхания, пищеварения, почек и лиц с онкологическими заболеваниями.

Диагноз устанавливался в соответствии с действующими приказами МЗ Украины.

С целью контроля углеводного обмена определяли уровень глюкозы глюкозооксидационным методом, определение содержания гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в цельной крови проводили фотометрическим методом реакцией с тиобарбитуровой кислотой с использованием коммерческой тест-системы фирмы «Реагент» (Украина) в соответствии с прилагаемой инструкцией. Концентрацию инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы INSULIN ELISA KIT производства фирмы «Monobind» (США). Использовали индекс ИР НОМА (Homeostasis Model Assessment), который рассчитывали по формуле:

$$\text{инсулин (мЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

При индексе НОМА > 2,77 пациентов считали инсулинорезистентными.

Биохимическое исследование включает определение уровня общего холестерина (ОХС) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), пероксидазным методом с использованием набора реактивов «Cholesterol Liquicolor» фирмы «Human» (Германия) в сыворотке крови, стабилизированной гепарином. Уровень триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием набора реактивов «Triglycerides GPO» фирмы «Human» (Германия). Проводили расчет коэффициента атерогенности (КА) по формуле Климова А.М.: $КА = (ОХС - ЛПВП) / ЛПВП$; уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) = $ТГ / 2,2 \times 0,45$, (ммоль/л); уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) = $ОХС - (ЛПОНП + ЛПВП)$, (ммоль/л).

В исследовании определяли антропометрические показатели объема талии (ОТ) и бедра (ОБ), объем шеи (ОШ). Для характеристики ожирения определялся индекс массы тела (ИМТ) (индекс Кетле), который рассчитывали по формуле: $\text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Исследование аллельного полиморфизма Met235Thr гена АТГ проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической детекцией результатов с использованием

наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Выделение ДНК из цельной крови выполняли с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» производства ООО НПФ «Литех» (РФ) в соответствии с инструкцией. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесия Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$). Согласно Хельсинкской декларации все пациенты были информированы о проведении клинического исследования и дали согласие на определение полиморфизма исследуемого гена.

Полученные результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm m$). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 6,0. Оценку различий между группами при распределении, близком к нормальному, проводили с помощью критерия Пирсона. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 1, достоверных различий между группами сравнения в отношении таких показателей углеводного обмена, как уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина, обнаружено не было. У больных ИБС и ожирением в условиях Т/Т генотипа уровень глюкозы крови составил $4,41 \pm 0,07$ ммоль/л и почти не отличался от такового у больных с генотипами Т/М и М/М полиморфизма M235T гена АТГ ($4,49 \pm 0,08$ ммоль/л и $4,34 \pm 0,14$ ммоль/л соответственно) ($p > 0,001$). Такая же закономерность получена по уровню гликозилированного гемоглобина $5,06 \pm 0,48\%$, $5,21 \pm 0,36\%$, $4,98 \pm 0,39\%$ у пациентов первой, второй и третьей подгрупп ($p > 0,001$). Однако, у больных с Т/Т генотипом при сочетании ИБС и ожирения определялись достоверно более высокие уровни инсулина и индекса НОМА. Уровень инсулина у больных с Т/Т генотипом при сочетании ИБС и ожирения составил $12,76 \pm 0,86$ мкЕД/мл и был на 42,63% и 43,89% выше, чем у больных с генотипами Т/М и М/М полиморфизма M235T гена АТГ ($p < 0,001$); индекс НОМА равнялся $2,5 \pm 0,59$ ед. у больных первой подгруппы и был больше на 41,6% и 55,2% по сравнению с больными второй и третьей подгрупп соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, сочетанное течение ИБС и ожирения характеризуется гипер-

Таблица 1 – Показатели углеводного обмена у больных ИБС и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма M235T гена АТГ ($M \pm m$)

Подгруппы Показатели	Генотипы полиморфизма M235T гена АТГ			P
	Т/Т (n=64)	Т/М (n=86)	М/М (n=72)	
НОМА, ед.	$2,5 \pm 0,59$	$1,46 \pm 0,42$	$1,38 \pm 0,38$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,001$
HbA _{1c} , %	$5,06 \pm 0,48$	$5,21 \pm 0,36$	$4,98 \pm 0,39$	$p_{1-2} > 0,001$ $p_{1-3} > 0,001$ $p_{2-3} > 0,001$
Глюкоза крови, ммоль/л	$4,41 \pm 0,07$	$4,49 \pm 0,08$	$4,34 \pm 0,14$	$p_{1-2} > 0,001$ $p_{1-3} > 0,001$ $p_{2-3} > 0,001$
Инсулин, мкЕД /мл	$12,76 \pm 0,86$	$7,32 \pm 0,75$	$7,16 \pm 0,81$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,001$

инсулинемией и ИР на фоне нормогликемии, что ассоциировано с Т/Т генотипом полиморфизма М235Т гена АТГ, а также подтверждено достоверными прямыми корреляционными связями между уровнем инсулина ($r=0,48$, $p<0,05$), индексом НОМА ($r=0,44$; $p<0,05$) и Т/Т генотипом полиморфизма М235Т гена АТГ.

Такие же результаты были получены и другими исследователями. Так, по результатам Бухаровой И.А. [9], установлено, что полиморфизм гена АТГ (М235Т) в виде неблагоприятного генотипа Т/Т ассоциирован с развитием ХСН у больных с нарушением углеводного обмена.

Анализируя конституциональные показатели у больных с ИБС и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена АТГ, обращает на себя внимание то, что ОТ, ОС, ОТ/ОБ не имели достоверных различий ($p>0,05$) (табл. 2). ИМТ у больных с генотипом Т/Т был выше 14,20% и 13,47%, а также ОШ – на 17,98% и 17,21%, чем у больных с генотипами Т/М и М/М полиморфизма М235Т гена АТГ ($p<0,05$). При этом также установлены прямые положительные достоверные корреляции между ОШ ($r=0,52$; $p<0,05$), ИМТ ($r=0,38$; $p<0,05$) и Т/Т генотипом полиморфизма М235Т гена АТГ.

Итак, Т/Т генотип полиморфизма М235Т гена АТГ у больных ИБС следует считать генетической детерминантой риска развития ожирения, а более высокие показатели ОШ и ИМТ с неблагоприятным генотипом Т/Т полиморфизма М235Т гена АТГ свидетельствуют о высоком риске развития осложнений в данной когорте больных.

Изучение липидного обмена у больных ИБС и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена АТГ показало отсутствие достоверных различий между подгруппами (табл. 3).

Эти результаты указывают на то, что на перестройку липидного спектра у больных ИБС и ожирением не влияют различные генотипы полиморфизма М235Т гена АТГ.

В доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют сведения о связи полиморфизма М235Т гена АТГ с развитием метаболических нарушений. Предполагается, что полиморфизм М235Т гена АТГ может быть фактором риска развития ИБС. Fatini С. и соавт. [10] обнаружили высокую частоту встречаемости аллеля Т у больных ИБС по сравнению с контролем (0,48 и 0,39 соответственно). Подобные результаты были получены в работе Rodríguez-Pérez J.C. и соавт. [11]. Причем японские исследователи показали, что полиморфизм М235Т может быть самостоятельным фактором риска ИБС у людей, не имеющих других общеизвестных факторов риска: с нормальным ИМТ, не курящих, без отягощенного анамнеза по ИБС, с генотипом Т/Т гена АТГ [12]. Считается, что генотип М/М гена АТГ имеет отрицательную ассоциацию с риском развития ИБС.

Таблица 2 – Состояние конституционных показателей у больных с ИБС и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена АТГ ($M\pm m$)

Подгруппы Показатели	Генотипы полиморфизма М235Т гена АТГ			p
	Т/Т (n=64)	Т/М (n=86)	М/М (n=72)	
ОТ, см	113,75±1,63	112,47±1,01	110,21±1,20	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ОБ, см	114,67±1,87	112,45±0,98	113,31±1,43	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ОТ/ОБ	0,99±0,002	1,00±0,002	0,97±0,001	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ИМТ, кг/м ²	38,67±0,54	33,18±0,48	33,46±0,59	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ОШ, см	59,34±0,98	48,67±0,84	49,13±1,11	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Таблица 3 – Показатели липидного обмена у больных с ИБС и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма М235Т гена АТГ ($M\pm m$)

Подгруппы Показатели	Генотипы полиморфизма М235Т гена АТГ			p
	Т/Т (n=64)	Т/М (n=86)	М/М (n=72)	
ОХС, ммоль/л	5,60±0,08	5,59±0,07	5,58±0,09	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ТГ, ммоль/л	1,83±0,07	1,79±0,06	1,81±0,07	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,02	1,02±0,01	1,04±0,03	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41±0,07	3,38±0,06	3,31±0,08	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,85±0,04	1,79±0,04	1,82±0,03	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
КА	4,72±0,10	4,58±0,07	4,49±0,09	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Выводы

1. Сочетанное течение ИБС и ожирения характеризуется гиперинсулинемией и ИР на фоне нормогликемии, что ассоциировано с Т/Т генотипом полиморфизма М235Т гена АТГ.
2. Установлена положительная связь ИМТ и ОШ с неблагоприятным гомозиготным носительством аллеля Т М235Т гена АТГ у больных ИБС и ожирением.
3. Доказано, что различные варианты генотипов полиморфизма М235Т гена АТГ не влияют на нарушения липидного обмена у пациентов с ИБС и сопутствующим ожирением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 WHO Global InfoBase. URL: <http://infobase.wno.int>.
- 2 GeneCards. URL: <http://www.genecards.org>.
- 3 GenePassport. URL: <http://www.genepassport.ru>.
- 4 Impact of angiotensinogen and angiotensin II receptor type 1 gene polymorphisms on the development and course of chronic heart failure / A. T. Tepliakov [et al.] // Ter Arkh. – 2013. – №1. – P. 8-22
- 5 Pharm Sci Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril) / K. Srivastava [et al.] // J. Pharm. – 2012. – P. 59-61
- 6 The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies II / X. Sui, C. Gao // Molecular biology reports. – 2013, May. – P. 9-73
- 7 Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease I / A. A. Sethi et al. // Hypertension. – 2003. – No. 6. – P. 102-111
- 8 Jan Angiotensinogen gene polymorphisms and food-intake behavior in young, normal female subjects in Japan / I. M. Sasaki et al. // Nutrition. – 2013. – P. 23-32
- 9 Бухарова И.А. Клинико-генетические аспекты начальных проявлений хронической сердечной недостаточности в больших с нарушением углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04. – Тюмень, 2014. – 22 с.
- 10 Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile. The role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. / C. Fatini, R. Abbate, G. Pepe et al. // Eur Heart J. – 2000 Apr. – Vol. 21(8). – P. 633-638
- 11 Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. Prospective Cardiac Gene. / J.C. Rodríguez-Pérez, F. Rodríguez-Esparragón, O. Hernández-Perera et al. // Am Coll Cardiol. – 2001 May. – Vol. 37(6). – P. 1536-1542
- 12 Association of angiotensinogen gene T 235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya, G. Koike, T.W. Yee et al. // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1600-1603

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

П.Г. КРАВЧУН, О.И. КАДЫКОВА, П.П. КРАВЧУН

Харьков ұлттық медицина университеті,

Харьков қ., Украина

ЖҮРЕГІНІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫ БАР ЖӘНЕ СЕМІЗДІККЕ ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ МЕТАБОЛИЯЛЫҚ БҰЗЫЛУШЫЛЫҚТАРЫНДАҒЫ АНГИОТЕНЗИНОГЕН ГЕНІНДЕГІ ПОЛИМОРФИЗМ Met235Thr

Жүректің ишемиялық ауруының субстраты болып табылатын коронарлы атеросклероздың генетикалық құрамдасын зерттеу мәселесімен бүкіл әлемнің ғалымдары айналысып отыр.

Мақсаты. Мақалада жүрегінің ишемиялық ауруы бар және семіздікке шалдыққан науқастардың метаболиялық

бұзылушылықтарына ангиотензиноген геніндегі полиморфизм Met235Thr қатысуы бағаланған.

Материал және әдістері. Жүрегі ишемиялық ауруға және семіздікке шалдыққан 222 науқас тексерілді.

Нәтижелері және талқылауы. Ангиотензиноген генінің T/T генотип полиморфизмі M 235T гиперинсулинемиямен, инсулинорезистенттіктен ассоцирленген. Сондай-ақ мойын ауқымы ($r=0,52$; $p<0,05$), дене массасының индексі ($r=0,38$; $p<0,05$) және ангиотензиноген генінің T/T генотип полиморфизмі M 235T арасында тікелей оң шынайы корреляциялардың орнағандығы белгіленген. Сонымен қатар, зерттеліп жатқан геннің бірде-бір генотипі липидтік алмасуға ықпал етпеген.

Қорытынды. Жүректің ишемиялық ауруы семіздікпен қатар жүргенде нормогликемия аясында гиперинсулинемия және ИР–пен сипатталады, бұл АТГ генінің полиморфизмі M235T-ның T/T генотипімен ассоцирленген.

Анықталғандай, жүректің ишемиялық ауруы семіздікпен қатар жүрген науқастарда АТГ генінің T M235T аллелін қолайсыз гомозиготты тасымалдаушының дене масасы индексі және мойын ауқымымен оң байланысы анықталған.

Дәлелдегендей, АТГ генінің полиморфизмі M235T генотипінің әр түрлі нұсқалары жүректің ишемиялық ауруы семіздікпен қатар жүрген пациенттерде липидтік алмасудың бұзылуына ықпал етпейді.

Негізгі сөздер: ангиотензиноген генінің полиморфизмі M235T, жүректің ишемиялық ауруы, семіздік.

SUMMARY

P.G. KRAVCHUN, O.I. KADYKOVA, P.P. KRAVCHUN

The Kharkov national medical university, Ukraine

THE PARTICIPATION ANGIOTENSINOGEN POLYMORPHISM Met235Thr GENE IN METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND OBESITY

A study of the genetic component of coronary atherosclerosis, which is a substrate of coronary heart disease, carried out by scientists around the world.

Purpose. The article estimated the participation of angiotensinogen gene polymorphism Met235Thr in metabolic disorders in patients with coronary heart disease and obesity.

Material and methods. The study involved 222 patients with coronary heart disease and obesity.

Results and discussion. T/T genotype polymorphism M235T angiotensinogen gene is associated with hyperinsulinemia, insulin resistance. Also established a direct positive significant correlation between the volume of the neck ($r=0.52$; $p<0.05$), body mass index ($r=0.38$; $p<0.05$) and T/T genotype polymorphism M235T angiotensinogen gene. However, none of the genotypes of the gene under study had no effect on lipid metabolism.

Conclusions. Combined for coronary heart disease and obesity is characterized by hyperinsulinemia and insulin resistance against the background of normoglycemia, which is associated with the T/T genotype polymorphism M235T gene angiotensinogen. The positive relationship of body mass index and the volume of the neck with unfavorable homozygous T allele carriage M235T angiotensinogen gene in patients with coronary heart disease and obesity. It is proved that different variants of the gene M235T polymorphism genotypes angiotensinogen does not affect lipid metabolism in patients with coronary artery disease and concomitant obesity.

Key words: M235T angiotensinogen gene polymorphism, coronary heart disease, obesity.

Для ссылки: Кравчун П.Г., Кадыкова О.И., Кравчун П.П. Участие полиморфизма Met235Thr гена ангиотензиногена в метаболических нарушениях у больных ишемической болезнью сердца и ожирением // J. Medicina (Almaty). – 2015. – No 12 (162). – P. 13-16

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.

Статья принята в печать 14.12.2015 г.