

Article

Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на прогноз перипартальной кардиомиопатии

Т.А. Абдуллаев¹ , И.А. Цой¹ , С.Т. Мирзарахимова^{1*} , О.К. Худойбергенов¹ , Н.А. Курбанов² 

- ¹ Отделения сердечной недостаточности и некоронарогенных заболеваний миокарда, Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский Центр Кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан.
² Директор, Джизакского филиала Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Кардиологии, Джизак, 100052, Узбекистан.
 escardio@mail.ru (Т.А.), tsoigor@inbox.ru (И.Ц.), stmirzaraximova@gmail.com (С.Т.), cardiologotash90@gmail.com (О.К.),
 * Correspondence: tsoigor@inbox.ru; Tel.: +998 97 7770283 (И.Ц.)

Аннотация:

Актуальность. Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — редкое, но потенциально опасное для жизни заболевание, связанное с сердечной недостаточностью после родов. Генетические факторы, включая полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), могут влиять на течение заболевания.

Материалы и методы. В исследование были включены 102 пациентки с ПКМП и 65 здоровых женщин. Генотипирование полиморфизма I/D гена АПФ проводилось с использованием ПЦР. Оценивались клинические, функциональные и эхокардиографические параметры.

Результаты. У 11 (10,8%) пациенток был диагностирован функциональный класс II, у 64 (62,7%) — функциональный класс III, у 27 (26,5%) — функциональный класс IV. Распределение генотипов I/D: DD — 24 (23,5%), ID — 45 (44,1%), II — 33 (32,3%). Пациентки с генотипом DD имели более низкую фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и более высокие значения диастолических и систолических размеров сердца. За два года наблюдения смертность от прогрессирования заболевания составила 5% в подгруппах DD и ID и 0% в подгруппе II.

Заключение. Полиморфизм I/D гена АПФ может оказывать влияние на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка у пациенток с ПКМП. Носители аллеля D и генотипа DD имеют более неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, инсерционно-делеционный полиморфизм, прогноз.

Цитирование: Т.А. Абдуллаев, И.А. Цой, С.Т. Мирзарахимова, О.К. Худойбергенов, Н.А. Курбанов. Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на прогноз перипартальной кардиомиопатии. 2024, 1, 3, 3.
<https://doi.org/10.70626/cardiouz-2024-1-00020>

Полученный: 10.07.2024
 Исправленный: 18.07.2024
 Принято: 25.09.2024
 Опубликованный: 30.09.2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The impact of angiotensin converting enzyme gene polymorphism on the prognosis of peripartum cardiomyopathy

Timur A. Abdullaev¹ , Igor A. Tsoi¹ , Saodat T. Mirzarakhimova^{1*} , Otobek K. Khudoyberganov¹ , Nurali A. Kurbanov² 

- ¹ Department of Heart Failure and Non-Coronary Myocardial Diseases, Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan.
² Director, Jizzakh Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Jizzakh, 100052, Uzbekistan.
 escardio@mail.ru (T.A.), tsoigor@inbox.ru (I.T.), stmirzaraximova@gmail.com (S.T.), cardiologotash90@gmail.com (O.Kh.)

Abstract:

Background. Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare but potentially life-threatening condition associated with heart failure after childbirth. Genetic factors, including the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism, may influence the course of the disease.

Materials and methods. The study included 102 patients with PPCM and 65 healthy women. Genotyping of the ACE I/D polymorphism was performed using PCR. Clinical, functional, and echocardiographic parameters were assessed.

Results. Eleven (10.8%) patients were diagnosed with functional class II, 64 (62.7%) with class III, and 27 (26.5%) with class IV. Distribution of the I/D genotypes: DD – 24 (23.5%), ID – 45 (44.1%), II – 33 (32.3%). Patients with the DD genotype had lower left ventricular ejection fraction (LVEF) and higher values for diastolic and systolic heart sizes. Over two years of observation, mortality from disease progression was 5% in the DD and ID subgroups, and 0% in the II subgroup.

Conclusion. The I/D polymorphism of the ACE gene may affect left ventricular systolic and diastolic function in patients with PPCM. Carriers of the D allele and the DD genotype have a more unfavorable prognosis.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, insertion-deletion polymorphism, prognosis.

Введение

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) — редкая, но потенциально опасная для жизни форма некоронарного заболевания миокарда, развивающаяся в последнем триместре беременности или в течение нескольких месяцев после родов. Заболевание обычно протекает с клинически значимой сердечной недостаточностью, часто без дилатации сердца, но с фракцией выброса (ФВ), как правило, ниже 45% [1–3]. В редких случаях может наступить внезапная смерть, связанная с нарушениями ритма и проводимости сердце [2]. Этиология заболевания в значительной степени не выяснена, однако предполагается, что его развитие могут провоцировать генетические и гормональные расстройства, а также воздействие воспалительных и вирусных агентов [4].

В последние годы опубликованы данные о связи между структурно-функциональным состоянием левого желудочка (ЛЖ) и генотипом ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Эти исследования в основном касаются больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии [5]. Известен полиморфизм I/D (rs4340) гена АПФ, который включает инсерцию (I) или делецию (D) Alu повтора длиной 287 пар оснований, что влияет на уровень АПФ в крови [6]. В некоторых исследованиях показана или опровергнута связь между полиморфизмом I/D гена АПФ и дилатацией ЛЖ у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [7].

Однако особенности распределения полиморфизмов гена АПФ у больных ПКМП в Узбекистане ранее не изучались. Целью данного исследования является изучение взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ со структурно-функциональными характеристиками миокарда левого желудочка у больных перипартальной кардиомиопатией.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, с получением информированного согласия от всех участников. В исследование было включено 102 пациента с перипартальной кардиомиопатией (ПКМП) II–IV функционального класса сердечной недостаточности (СН). Средний возраст больных составил $25,2 \pm 1,1$ года, а средняя продолжительность заболевания — $12,8 \pm 1,8$ месяца.

Всем пациентам проводилось стандартное 12-канальное электрокардиографическое исследование (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ) и рентгенокардиометрию с определением кардиоторакального индекса (КТИ). Клиническое состояние больных оценивалось с использованием Шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000). Для оценки толерантности к физической нагрузке использовался тест 6-минутной ходьбы. Структурно-функциональное состояние миокарда определяли методом трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) в режимах В и М. Состояние диастолической функции оценивали по максимальной скорости потока в период раннего наполнения (V_e), максимальной скорости потока в период позднего наполнения (V_a) и по соотношению этих максимальных скоростей (V_e/V_a) в левом желудочке (ЛЖ).

Забор крови для определения полиморфизма гена АПФ проводился с использованием набора реагентов Diatom DNA Pncr 200 производства Isogen Laboratories (Россия). Полиморфизм гена АПФ (I/D 287 п.н., интрон 16) изучался методом ПЦР на амплификаторе Applied

Biosystems (США) с использованием соответствующих праймеров. Контрольную группу составили 65 здоровых женщин в возрасте от 20 до 50 лет. Все участницы получали стандартную терапию сердечной недостаточности.

Диагностика ПКМП проводилась в соответствии с критериями рабочей группы по изучению ПКМП ESC 2010 г. [3].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Biostatistics версии 10.0. Межгрупповые различия оценивались с использованием непарного критерия Стьюдента и χ^2 . Статистически значимыми считались результаты с $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования у 11 (10,8%) больных был диагностирован функциональный класс (ФК) II, у 64 (62,7%) — ФК III и у 27 (26,5%) — ФК IV, при среднем значении $3,1 \pm 0,05$. Распределение генотипов гена АПФ I/D показало, что у 24 (23,5%) больных был генотип DD (группа 1), у 45 (44,1%) — генотип ID (группа 2), у 33 (32,3%) — генотип II (группа 3) ($p < 0,01$; $\chi^2 = 9,8$) (Рисунок 1). Аллель D был выявлен у 93 (45,6%) обследованных, а аллель I — у 111 (54,4%) ($p > 0,05$).

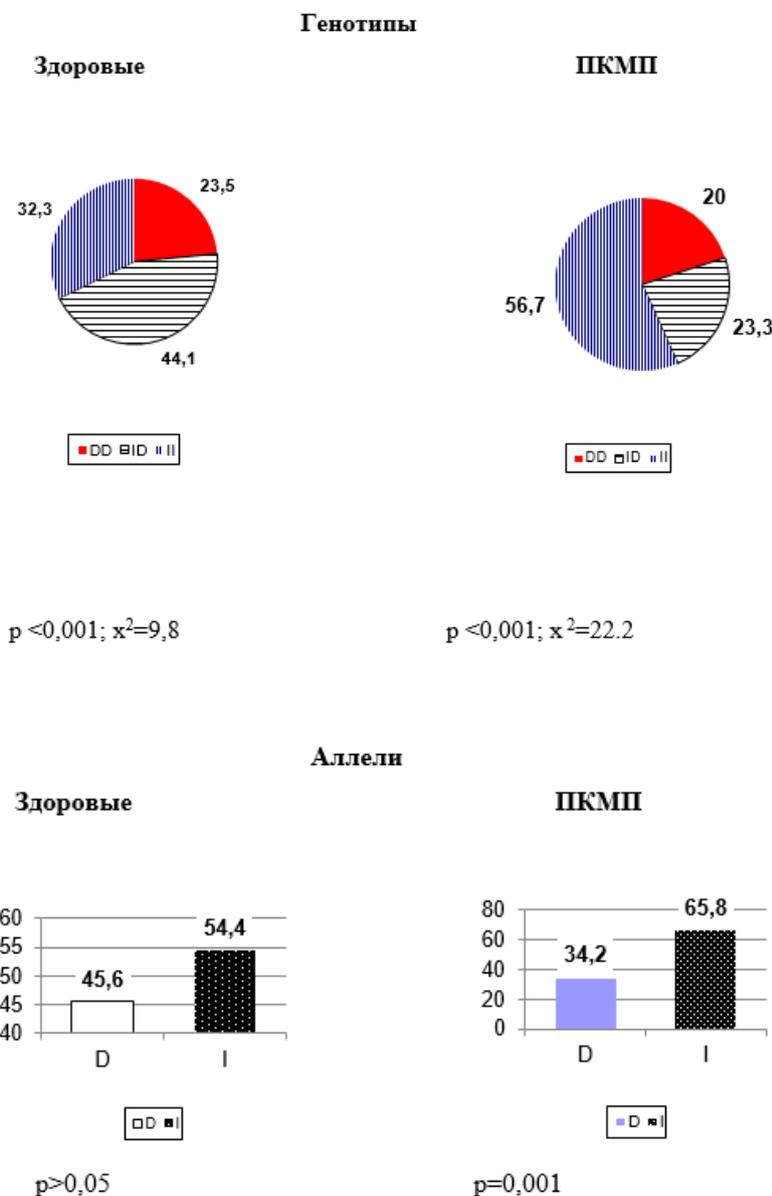


Рис.1. Распределение генотипов и аллелей I/D полиморфного маркера гена АПФ в группах ПКМП и здоровых.

Fig.1. Distribution of genotypes and alleles of the I/D polymorphic marker of the ACE gene in the PCMP and healthy groups.

Генотип	Здоровая группа	Группа ПКМП
DD	12 (20%)	24 (23,5%)
ID	14 (23,3%)	45 (44,1%)
II	34 (56,7%)	33 (32,3%)

$p < 0,01$ для сравнения генотипа DD между здоровыми и группой ПКМП

Распределение полиморфизма гена АПФ среди здоровых людей следующее: 12 (20%) имели генотип DD, 14 (23,3%) — генотип ID, 34 (56,7%) — генотип II ($p < 0,01$; $\chi^2 = 22,2$). Аллель D был найден в 41 (34,2%) случае, а аллель I — в 79 (65,8%) случаях ($p < 0,001$; $\chi^2 = 22,8$).

Клинические данные:

Таблица 1 показывает клинические и функциональные параметры больных ПКМП с различными генотипами I/D. Были выявлены заметные различия в функциональном классе (ФК) сердечной недостаточности и толерантности к физической нагрузке среди генотипических групп.

Таблица 1. Параметры эхокардиографии у пациенток с ПКМП с различными генотипами I/D полиморфного маркера гена АПФ

Table 1. Echocardiography parameters in patients with PCMP with different genotypes of the I/D polymorphic marker of the ACE gene

Параметр	Группа DD (n=24)	Группа ID (n=45)	Группа II (n=33)	p-значение
Возраст, лет	25,82 ± 4,73	24,91 ± 6,96	24,65 ± 6,27	-
АГ в анамнезе, эпизоды преэклампсии (%)	12,5%	8,8%	12,1%	-
ФК ХСН	3,3 ± 0,07	3,05 ± 0,08	2,9 ± 0,1	$p < 0,05$
Дистанция на тесте 6-минутной ходьбы (м)	198,3 ± 16,1	233,4 ± 12,4	254,6 ± 16,3	$p = 0,02$

Эхокардиографические параметры:

Таблица 2 представляет эхокардиографические параметры пациентов с различными генотипами гена АПФ. Были обнаружены значительные различия в размерах левого желудочка среди генотипических групп.

Таблица 2. Параметры эхокардиографии у пациенток с ПКМП с различными генотипами I/D полиморфного маркера гена АПФ

Table 2. Echocardiography parameters in patients with PCMP with different genotypes of the I/D polymorphic marker of the ACE gene

Параметр	Группа DD (n=24)	Группа ID (n=45)	Группа II (n=33)	p-значение
Размер межжелудочковой перегородки (см)	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,03	0,9 ± 0,02	$p = 0,04$
Задняя стенка ЛЖ (см)	1,02 ± 0,02	1,0 ± 0,03	0,93 ± 0,03	$p < 0,000$
КДР (см)	7,5 ± 0,1	7,3 ± 0,1	7,1 ± 0,1	$p = 0,03$
ММЛЖ (г)	436,9 ± 23,4	417,9 ± 17,4	362,4 ± 18,7	$p = 0,05$
Ve/Va Ratio	3,03 ± 0,3	2,9 ± 0,2	2,6 ± 0,2	$p = 0,04$

У пациентов с генотипом DD размеры сердца были больше, чем у носителей генотипов ID и II. В частности, конечно-диастолический размер (КДР) был на 2,7% больше ($p > 0,05$) и

на 5,3% больше ($p = 0,03$) в группе DD по сравнению с II. Толщина стенки ЛЖ у носителей аллеля D (генотипы DD и ID) была достоверно больше, чем у носителей II генотипа.

Прогноз:

За 2 года наблюдения смертность от прогрессирования заболевания составила 5% в подгруппах с генотипами DD и ID, и не было зарегистрировано смертей в подгруппе II. Подробное распределение смертности показано в Таблице 3.

Таблица 3. Прогноз жизни больных с ПКМП с различными генотипами I/D полиморфного маркера гена АПФ

Table 3. Life prognosis of patients with PCMP with various genotypes of the I/D polymorphic marker of the ACE gene

Период наблюдений	Группа DD (n=24)	Группа ID (n=45)	Группа II (n=33)
1 год, n (%)	1 (1%)	1 (1%)	0
2 год, n (%)	2 (2%)	1 (1%)	0

Обсуждение:

Ренин-ангиотензиновая система (РААС) играет ключевую роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Ангиотензин, являясь важнейшим пептидом этой системы, оказывает влияние на сердце и сосуды как через гемодинамические эффекты (путем воздействия на постнагрузку, преднагрузку и коронарную вазоконстрикцию), так и через прямые клеточные воздействия, включая пролиферацию клеток [8]. Открытие, что уровень активности ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) контролируется генетически, открыло новые перспективы для исследований. Особенно внимание было уделено полиморфизму инсерции/делеции (I/D) в интроне 16 гена ACE, как маркеру функционального полиморфизма. В 1990 году Rigat et al. [6] обнаружили полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) последовательности ДНК длиной 287 п.н., что оказывает влияние на концентрацию АПФ в крови. У носителей генотипа DD уровень активности АПФ был примерно в два раза выше, чем у носителей генотипа II, с промежуточными уровнями у носителей генотипа ID, что указывает на кодминирование. В более поздних исследованиях показано, что полиморфизм I/D влияет не только на уровень АПФ в плазме, но и на уровень АПФ в тканях [9,10].

Хотя исследования связи полиморфизма I/D гена АПФ с ПКМП пока не проводились, результаты других исследований показывают, что сердечно-сосудистые заболевания, фенотипически схожие с ПКМП, связаны с аллелем D и генотипом DD. Наше исследование также подтвердило положительную связь между генотипом DD и аллелем D гена АПФ, что согласуется с результатами других исследований. Например, Reynolds et al. [11] выявили, что у пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности, вызванной ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатией, частота генотипа DD была на 48% выше, чем в контрольной группе, что подтверждает возможную роль этого полиморфизма в патогенезе кардиомиопатий.

Подобные результаты были получены и для тунисской популяции с дилатационной кардиомиопатией. Mahjoub et al. [12] показали, что у пациентов с дилатационной кардиомиопатией частота генотипа DD и аллеля D была значительно выше, чем у здоровых людей. Также было установлено, что другие формы миокардов, такие как гипертрофическая и алкогольная кардиомиопатия, связаны с генотипом DD и более высокой частотой аллеля D [13–15].

В нашем исследовании мы также подтвердили влияние полиморфизма гена АПФ I/D на показатели систолической функции левого желудочка (ЛЖ). У пациентов с генотипом DD была ниже фракция выброса (ФВ), а размеры и объемы ЛЖ были больше по сравнению с комбинированными значениями для генотипов ID и II. Эти результаты соответствуют данным предыдущих исследований, которые показали, что при генотипе DD обычно наблюдаются худшие эхокардиографические параметры и более неблагоприятный прогноз при других фенотипически схожих кардиомиопатиях [16–18].

Кроме того, пациенты с генотипом DD могут получать максимальную пользу от фармакотерапии ингибиторами АПФ [19]. Это наблюдение может быть важным для пациентов с ПКМП, поскольку им обычно отказывают в назначении ингибиторов АПФ на поздних сроках

беременности из-за потенциального вреда для плода. Данный аспект подчеркивает необходимость разработки более безопасных препаратов, таких как ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), которые могут играть защитную роль, приостанавливая или даже обратив прогрессирующее заболевание на поздних сроках беременности.

Несмотря на успешное внедрение в практику данных об ингибировании ренин-ангиотензиновой системы, следует признать, что точная этиология и патогенез ПКМП остаются активной областью исследований. Наше исследование открывает новые горизонты для дальнейших исследований в этой области, в том числе для разработки безопасных терапевтических подходов для лечения ПКМП у беременных. Необходимы популяционные и многоцентровые исследования, которые могут продлить сроки наблюдения и включить более разнообразные этнические группы, что поможет углубить понимание длительного прогноза и вероятности восстановления функции ЛЖ в подгруппах с разными генотипами гена АПФ.

Заключение

Наше исследование показало, что пациенты с генотипом DD и носители аллеля D гена АПФ имеют более высокий риск прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза по сравнению с пациентами с генотипами ID и II. У этих пациентов наблюдается более выраженное ухудшение как систолической, так и диастолической функции левого желудочка. Это подчеркивает важность учета генетического полиморфизма при оценке прогнозов и выборе тактики лечения у пациентов с перипартальной кардиомиопатией.

Данные, полученные в ходе исследования, подтверждают значимость полиморфизма гена АПФ для функциональных характеристик миокарда, особенно в контексте сердечной недостаточности. Прогноз для пациентов с генотипом DD оказывается менее благоприятным, что требует разработки специализированных методов лечения и мониторинга для этой группы пациентов.

Несмотря на полученные результаты, необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизма действия полиморфизма I/D гена АПФ на развитие и прогрессирование ПКМП. В частности, следует провести многоцентровые исследования с более длительным периодом наблюдения и участием пациентов различных этнических групп. Также важно продолжить разработку безопасных и эффективных терапевтических подходов, направленных на улучшение прогноза у пациентов с генотипом DD, особенно в условиях беременности, когда лечение ингибиторами АПФ ограничено.

В конечном итоге, дальнейшие исследования помогут не только уточнить механизмы патогенеза ПКМП, но и улучшить персонализированное лечение, повысив его эффективность и безопасность для пациентов с различными генотипами.

Вклад авторов

Разработка концепции, Т.А.; Обработка результатов, О.Х.; Научная интерпретация результатов, И.Ц.; Написание статьи, С.М.; Сбор и обработка результатов, Н.К. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution

Concept development, T.A.; Results processing, O.H.; Scientific interpretation of results, I.C.; Writing an article, S.M.; Collection and processing of results, N.K. All authors are familiar with the published version of the manuscript and agree with it.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках гранта НИР «Разработка технологий дифференцированного лечения дилатационной, перипартальной и гипертрофической кардиомиопатий»

Funding source

This research was funded by the NIR grant "Development of Technologies for Differential Treatment of Dilated, Peripartum, and Hypertrophic Cardiomyopathies."

Соответствие принципам этики

Данное исследование проведено в соответствии с Декларацией Хельсинки и одобрено Институциональным обзорным комитетом Республиканского специализированного научно-

практического медицинского центра кардиологии, Ташкент, Узбекистан. Информированное согласие было получено от всех участников исследования.

Ethics approval

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Committee of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan. Informed consent was obtained from all study participants.

Информированное согласие на публикацию

Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов.

Consent for publication

All study participants provided written informed consent to participate in the study and publish its results.

Заявление о доступности данных

Данные, поддерживающие результаты данного исследования, доступны у авторов по обоснованному запросу.

Data Availability Statement

The data supporting the results of this study are available from the authors upon reasonable request.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Республиканскому Специализированному научно-практическому медицинскому центру кардиологии в Ташкенте за поддержку и содействие в проведении исследования, а также коллегам за их ценные комментарии и рекомендации, способствовавшие улучшению качества работы.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology in Tashkent for their support and assistance in conducting the study, as well as to colleagues for their valuable comments and recommendations that helped improve the quality of the work.

Конфликт интересов

The authors declare no conflicts of interest.

Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сокращения

PPCM	Peripartum Cardiomyopathy
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
I/D	Insertion/Deletion
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
LV	Left Ventricle
HF	Heart Failure
CTI	Cardiothoracic Index
ECG	Electrocardiography
PCR	Polymerase Chain Reaction
ID	Insertion/Deletion Genotype
DD	Homozygous Deletion Genotype
II	Homozygous Insertion Genotype
FC	Functional Class
SHS	Clinical Status Rating Scale (Shkala Ocenki Klinicheskogo Sostoyaniya)
Ve	Early Diastolic Flow Velocity
Va	Late Diastolic Flow Velocity

VE/Va Ratio of Early to Late Diastolic Flow Velocities

Литература

- [1] Hoes M.F., Van Hagen I., Russo F., Peripartum cardiomyopathy: Euro Observational Research Program, *Netherlands Heart Journal*, 2014, 22, 09, 396-400, 10.1007/s12471-014-0573-5.
- [2] Bachelier K., Walenta H., Hilfiker D., Kleiner S., Sliwa K., Peripartum cardiomyopathy: update 2012, *Curr Opin Crit Care*, 2013, 19, 05, 397-403, 10.1097/MCC.0b013e328364d7db.
- [3] Sliwa K., Hilfiker D., Kleiner S., Petrie M.C., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy, *European Journal of Heart Failure*, 2010, 12, 08, 767-778, 10.1093/eurjhf/hfq120.
- [4] Fett J.D., Ansari A.A., Sundstrom J.B., Combs G.F., Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection, *International Journal of Cardiology*, 2002, 86, 02-3, 311-316, 10.1016/s0167-5273(02)00359-5.
- [5] Rebrova E.V., Shikh E.V., Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers, *Pharmacy & Pharmacology*, 2023, 11, 06, 494-508, 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508.
- [6] Rigat B., Hubert C., Alhenc F., Gelas., Cambien F., Corvol P., Soubrier F., An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels, *Journal of Clinical Investigation*, 1990, 86, 04, 1343-1346, 10.1172/JCI114844.
- [7] Linsel P., Nitschke H., Schunkert H., Erdmann J., Die Herzinsuffizienz als komplexe genetische Erkrankung: Neue Perspektiven durch genomweite Assoziationsstudien, *Internist (Berlin)*, 2008, 49, 04, 405-412, 10.1007/s00108-008-2051-x.
- [8] Carluccio M., Soccio M., De Caterina R., Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system, *European Journal of Clinical Investigation*, 2001, 31, 06, 476-488, 10.1046/j.1365-2362.2001.00839.x.
- [9] Sayed Tabatabaei F.A., Oostra B.A., Isaacs A., van Duijn C.M., Witteman J.C., ACE polymorphisms, *Circulation Research*, 2006, 98, 09, 1123-1133, 10.1161/01.RES.0000223145.74217.e7.
- [10] Costerousse O., Allegrini J., Lopez M., Alhenc F., Gelas., Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes, *Biochemical Journal*, 1993, 290, 01, 33-40, 10.1042/bj2900033.
- [11] Reynolds M.V., Bristow M.R., Bush E.W., Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Lancet*, 1993, 342, 08879, 1073-1075, 10.1016/0140-6736(93)92061-w.
- [12] Mahjoub S., Mehri S., Bousaada R., Association of ACE I/D polymorphism in Tunisian patients with dilated cardiomyopathy, *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2010, 11, 03, 187-191, 10.1177/1470320310368874.
- [13] Marian A.J., Yu Q.T., Workman R., Greve G., Roberts R., Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death, *Lancet*, 1993, 342, 08879, 1085-1086, 10.1016/0140-6736(93)92064-z.
- [14] Kawaguchi H., Angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy, *Experimental and Clinical Cardiology*, 2003, 8, 03, 155-159.
- [15] Fernández J., Solà J., Nicolás J.M., Oriola J., Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy, *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137, 05 Part 1, 321-326, 10.7326/0003-4819-137-5_part_1-200209030-00007.
- [16] Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A., Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism, *Circulation*, 1995, 92, 06, 1387-1388, 10.1161/01.cir.92.6.1387.
- [17] Huang W., Xie C., Zhou H., Yang T., Sun M., Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients, *European Journal of Heart Failure*, 2004, 6, 01, 23-27, 10.1016/j.ejheart.2003.09.004.
- [18] Andersson B., Sylvén C., The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 1996, 28, 01, 162-167, 10.1016/0735-1097(96)00098-8.
- [19] McNamara D.M., Holubkov R., Postava L., Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 2004, 44, 010, 2019-2026, 10.1016/j.jacc.2004.08.048.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.