

РОЛЬ VNTR ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ КОМОРБИДНОСТИ

© *Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П.*

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
Астраханской государственной медицинской академии, Астрахань
E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru

Для определения роли VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности была изучена частота встречаемости 4a/4b и 4b/4b полиморфизмов гена eNOS у больных с сочетаниями хроническая обструктивная болезнь легких + артериальная гипертензия (ХОБЛ+АГ), хроническая обструктивная болезнь легких + ишемическая болезнь сердца (ХОБЛ+ИБС), бронхиальная астма + артериальная гипертензия (БА+АГ), бронхиальная астма + ишемическая болезнь сердца (БА+ИБС) в сравнении с мононозологией (ХОБЛ, БА, АГ, ИБС). Было установлено, что 4a/4b полиморфизм статистически значимо чаще выявлялся как у пациентов с ИБС, так и в группе с коморбидными сочетаниями ХОБЛ+ИБС, БА+ИБС. Это позволило предположить, что развитие ИБС у пациентов с ХОБЛ и у больных БА чаще происходит при носительстве полиморфного 4a/4b генотипа гена eNOS.

Ключевые слова: VNTR полиморфизм, ген эндотелиальной синтазы оксида азота, респираторно-кардиальная коморбидность.

ROLE OF VNTR-POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY-CARDIAC COMORBIDITY

Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S., Sevostyanova I.V., Voronina L.P.

Department of Internal Diseases of Pediatric Faculty of Astrakhan State Medical Academy, Astrakhan

To determine the role of VNTR-polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in the development of respiratory-cardiac comorbidity we have studied the frequency of occurrence of 4a/4b and 4b/4b endothelial NOS gene polymorphisms in patients with combinations of chronic obstructive pulmonary disease + arterial hypertension (COPD+AH), chronic obstructive pulmonary disease + coronary heart disease (COPD+CHD), bronchial asthma + arterial hypertension (BA+AH), bronchial asthma + coronary heart disease (BA+CHD) compared with monozology (COPD, BA, AH, CHD). It has been found that 4a/4b polymorphism was significantly more frequently detected both in patients with CHD, and in the group with comorbid combinations of COPD+CHD, BA+CHD. This suggested that the development of CHD in patients with COPD and in patients with BA occurred more often if the patients were carriers of endothelial NOS gene polymorphic 4a/4b genotype.

Keywords: VNTR-polymorphism, endothelial nitric oxide synthase gene, respiratory-cardiac comorbidity.

Во всем мире неуклонно растет заболеваемость как сердечно-сосудистой, так и бронхолегочной патологией [9]. В настоящее время проблему ассоциированной патологии бронхолегочной системы и кардиоваскулярной патологии следует рассматривать не только как сочетание разных заболеваний, но и как взаимоотягощающие состояния с общими патогенетическими звеньями. Изучение роли различных патогенетических звеньев хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) позволяет прояснить механизмы формирования респираторно-кардиальной коморбидности при этих заболеваниях.

Последнее десятилетие в научной литературе появились данные о роли генетических детерминант в развитии сердечно-сосудистых поражений при БА и ХОБЛ [2, 7, 8]. Особенно активно исследования ведутся в отношении связи некоторых генотипов, а именно VNTR-полиморфизма (variable number of tandem repeats) гена эндотелиальной

синтазы оксида азота (eNOS), с развитием дисфункции эндотелия, являющейся общим звеном патогенеза как для ХОБЛ, так и для таких заболеваний как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). VNTR-полиморфизм представляет собой минисателлитный повтор в интроне 4. Мини-сателлит 4a/4b в 4-м интроне гена eNOS насчитывает 2 аллеля, состоящих из 4 или 5 tandemных повторов размером 27 пар нуклеотидов. Нормальный вариант содержит 5 повторов (обозначается как 4b), мутантный вариант содержит 4 повтора (4a). Влияние варианта 4a связано с нарушением экспрессии гена eNOS, что приводит к уменьшению выработки оксида азота [1]. Нарушение метаболизма оксида азота и эндотелиальная дисфункция являются важными звеньями патогенеза многих заболеваний внутренних органов, в том числе ХОБЛ, БА, АГ, ИБС. В связи с этим представляет интерес роль VNTR-полиморфизма гена эндоте-

лиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности.

Целью исследования стало изучение частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b полиморфизмов гена eNOS у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых-кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2).

В общей сложности было обследовано 327 человек в возрасте от 40 до 65 лет. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялось в условиях объединения стационар-поликлиника ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина». Были выделены 9 групп пациентов: пациенты с ХОБЛ 2-3 стадии вне обострения (35 человек), пациенты с ИБС: стенокардией напряжения 2-3 функционального класса (35 человек), пациенты с АГ 2 стадии (35 человек), пациенты с БА (35 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ+ИБС (40 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ+АГ (40 человек), пациенты с сочетанием БА+ИБС (40 человек), пациенты с сочетанием БА+АГ (40 человек) и группа соматически здоровых лиц (27 человек).

Средний возраст обследованных больных составил $57,6 \pm 1,7$ года. У пациентов с сочетанием БА+АГ, БА+ИБС артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца развились на фоне уже диагностированной бронхиальной астмы. Длительность АГ составила $8,9 \pm 2,1$ года. Длительность ИБС – $6,8 \pm 1,4$ года. У пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ, ХОБЛ+ИБС артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца развились на фоне уже диагностированной хронической обструктивной болезни легких. Длительность АГ составила $7,8 \pm 2,5$ года. Длительность ИБС – $6,2 \pm 1,3$ года.

Диагноз БА выставлялся на основании критериев GINA с использованием материалов «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» под редакцией А.С. Белевского (пересмотр 2011 года) [4]. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании критериев GOLD с использованием материалов «Глобальной стратегии диа-

гностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» под редакцией А.С. Белевского [3]. Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определялись на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ. Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» [5].

Критерии исключения: сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония), злокачественные новообразования любой локализации, системные заболевания соединительной ткани, эндокринная патология, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Генотипирование по полиморфному маркеру гена eNOS проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациентов. Полиморфные участки гена eNOS амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Аллели полиморфного участка eNOS 4b/4a идентифицировали путем ПДРФ-анализа [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных в независимых группах использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении качественных данных – критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости 4a/4b генотипа в группе соматически здоровых лиц составила 37%, что было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа – 63% ($\chi^2=1.22$; $df=1$; $p=0.296$) (табл. 1).

В группе больных АГ частота встречаемости 4a/4b генотипа составила 51%, что также было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа – 49% ($\chi^2=0.02$; $df=1$; $p=0.890$). Различия в частоте встречаемости как 4a/4b ($\chi^2=0.49$; $df=1$; $p=0.484$), так и 4b/4b генотипа ($\chi^2=0.37$; $df=1$; $p=0.544$) с группой соматически здоровых лиц были статистически незначимы, хотя и прослеживалась тенденция к увеличению частоты встречаемости 4a/4b генотипа при уменьшении частоты встречаемости 4b/4b генотипа.

Частота встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с сочетаниями хроническая обструктивная болезнь легких + артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких + ишемическая болезнь сердца

Группа сравнения	4a/4b генотип чел. (% в группе)	4b/4b генотип чел. (% в группе)
Соматически здоровые лица (контроль 1), n=27	10 (37) $\chi^2=1.22$; df=1; p ₆ =0.296	17 (63)
Пациенты с артериальной гипертензией (контроль 2), n=35	18 (51) $\chi^2=0.49$; df=1; p ₁ =0.484 $\chi^2=0.02$; df=1; p ₆ =0.890	17 (49) $\chi^2=0.37$; df=1; p ₁ =0.544
Пациенты с ишемической болезнью сердца (контроль 3), n=35	27 (77) $\chi^2=2.7$; df=1; p ₁ =0.102 $\chi^2=1.1$; df=1; p ₂ =0.294 $\chi^2=7.11$; df=1; p ₆ =0.008	8 (23) $\chi^2=4.26$; df=1; p ₁ =0.039 $\chi^2=2.41$; df=1; p ₂ =0.121
Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (контроль 4), n=35	13 (37) $\chi^2=0.01$; df=1; p ₁ =0.995 $\chi^2=0.56$; df=1; p ₂ =0.454 $\chi^2=3.17$; df=1; p ₃ =0.075 $\chi^2=1.55$; df=1; p ₆ =0.213	22 (63) $\chi^2=0.01$; df=1; p ₁ =0.967 $\chi^2=0.41$; df=1; p ₂ =0.521 $\chi^2=4.66$; df=1; p ₃ =0.031
Пациенты с сочетанием хроническая обструктивная болезнь легких + артериальная гипертензия, n=40	22 (55) $\chi^2=0.76$; df=1; p ₁ =0.384 $\chi^2=0.03$; df=1; p ₂ =0.864 $\chi^2=0.88$; df=1; p ₄ =0.348 $\chi^2=0.27$; df=1; p ₆ =0.605	18 (45) $\chi^2=0.64$; df=1; p ₁ =0.423 $\chi^2=0.31$; df=1; p ₂ =0.852 $\chi^2=0.72$; df=1; p ₄ =0.395
Пациенты с сочетанием хроническая обструктивная болезнь легких + ишемическая болезнь сердца, n=40	32 (80) $\chi^2=3.13$; df=1; p ₁ =0.077 $\chi^2=0.01$; df=1; p ₃ =0.917 $\chi^2=3.71$; df=1; p ₄ =0.054 $\chi^2=1.11$; df=1; p ₅ =0.292 $\chi^2=10.01$; df=1; p ₆ =0.002	8 (20) $\chi^2=5.61$; df=1; p ₁ =0.018 $\chi^2=0.06$; df=1; p ₃ =0.808 $\chi^2=6.14$; df=1; p ₄ =0.013 $\chi^2=2.93$; df=1; p ₅ =0.087

Примечания: p₁ – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль 1); p₂ – уровень статистической значимости различий с группой больных артериальной гипертензией (контроль 2); p₃ – уровень статистической значимости различий с группой больных ишемической болезнью сердца (контроль 3); p₄ – уровень статистической значимости различий с группой больных хронической обструктивной болезнью легких (контроль 4); p₅ – уровень статистической значимости различий с группой больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией; p₆ – уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b.

В группе больных ХОБЛ частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов составили 37% и 63% соответственно ($\chi^2=1.55$; df=1; p=0.213), что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=0.01$; df=1; p=0.995; $\chi^2=0.01$; df=1; p=0.967), так и с группой больных АГ ($\chi^2=0.56$; df=1; p=0.454; $\chi^2=0.41$; df=1; p=0.521).

В то же время в группе больных ИБС было выявлено преобладание 4a/4b генотипа, который выявлялся у 77% пациентов данной группы, против 4b/4b генотипа, встречавшегося у 23% пациентов ($\chi^2=7.11$; df=1; p=0.008). Также обращала на себя внимание статистически значимо ($\chi^2=4.26$; df=1; p=0.039) меньшая частота встречаемости 4b/4b генотипа в группе больных ИБС, по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что подтверждает роль VNTR-полиморфизма в пато-

генезе ИБС.

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ мы не выявили преобладания какого-либо из изучаемых генотипов. Так, 4a/4b генотип выявлялся у 55% пациентов данной группы, а 4b/4b генотип – у 45% пациентов ($\chi^2=0.27$; df=1; p=0.605). Не выявлено статистически значимых различий частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов как с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=0.76$; df=1; p=0.384 и $\chi^2=0.64$; df=1; p=0.423 соответственно), так с группами больных с мононозологией: АГ ($\chi^2=0.03$; df=1; p=0.864 и $\chi^2=0.31$; df=1; p=0.852 соответственно) и ХОБЛ ($\chi^2=0.88$; df=1; p=0.348 и $\chi^2=0.72$; df=1; p=0.395 соответственно). В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС наблюдалось статистически значимое ($\chi^2=10.01$; df=1; p=0.002) преобладание 4a/4b

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов с сочетаниями бронхиальная астма + артериальная гипертензия, бронхиальная астма + ишемическая болезнь сердца

Группа сравнения	4a/4b генотип чел. (% в группе)	4b/4b генотип чел. (% в группе)
Пациенты с бронхиальной астмой (контроль 4), n=35	10 (28) $\chi^2=0.25$; df=1; $p_1=0.614$ $\chi^2=1.64$; df=1; $p_2=0.199$ $\chi^2=5.24$; df=1; $p_3=0.022$ $\chi^2=4.38$; df=1; $p_6=0.037$	25(72) $\chi^2=0.10$; df=1; $p_1=0.756$ $\chi^2=0.71$; df=1; $p_2=0.399$ $\chi^2=6.12$; df=1; $p_3=0.013$
Пациенты с сочетанием бронхиальная астма + артериальная гипертензия, n=40	21 (53) $\chi^2=0.58$; df=1; $p_1=0.455$ $\chi^2=0.61$; df=1; $p_2=0.959$ $\chi^2=1.86$; df=1; $p_4=0.172$ $\chi^2=0.07$; df=1; $p_6=0.796$	19 (47) $\chi^2=0.46$; df=1; $p_1=0.498$ $\chi^2=0.01$; df=1; $p_2=0.956$ $\chi^2=1.14$; df=1; $p_4=0.285$
Пациенты с сочетанием бронхиальная астма + ишемическая болезнь сердца, n=40	29 (73) $\chi^2=2.33$; df=1; $p_1=0.127$ $\chi^2=0.03$; df=1; $p_3=0.861$ $\chi^2=4.75$; df=1; $p_4=0.029$ $\chi^2=0.79$; df=1; $p_5=0.374$ $\chi^2=5.52$; df=1; $p_6=0.019$	11 (27) $\chi^2=3.31$; df=1; $p_1=0.069$ $\chi^2=0.13$; df=1; $p_3=0.722$ $\chi^2=5.08$; df=1; $p_4=0.024$ $\chi^2=1.56$; df=1; $p_5=0.212$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль 1); p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных артериальной гипертензией (контроль 2); p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных ишемической болезнью сердца (контроль 3); p_4 – уровень статистической значимости различий с группой больных бронхиальной астмой (контроль 4); p_5 – уровень статистической значимости различий с группой больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией; p_6 – уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b.

генотипа, выявлявшегося у 80% пациентов, против 4b/4b генотипа, выявлявшегося у 20% пациентов данной группы. Кроме того, в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС было выявлено статистически значимое ($\chi^2=5.61$; df=1; $p=0.018$) уменьшение частоты встречаемости 4b/4b генотипа, по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=5.61$; df=1; $p=0.018$) и с группой больных ХОБЛ ($\chi^2=6.14$; df=1; $p=0.013$). В то же время различия с группой больных ИБС по частоте встречаемости 4b/4b генотипа были статистически незначимы ($\chi^2=0.06$; df=1; $p=0.808$).

Как видно из таблицы 2, в группе больных БА 4a/4b генотип встречался статистически значимо реже 4b/4b генотипа: 28% против 72% соответственно ($\chi^2=4.38$; df=1; $p=0.037$). В то же время частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов были сопоставимы как с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=0.25$; df=1; $p=0.614$ и $\chi^2=0.10$; df=1; $p=0.756$ соответственно), так и с группой больных АГ ($\chi^2=1.64$; df=1; $p=0.199$ и $\chi^2=0.71$; df=1; $p=0.399$ соответственно).

В то же время по сравнению с группой больных ИБС, у пациентов с БА 4a/4b генотип выявлялся статистически значимо реже ($\chi^2=5.24$; df=1;

$p=0.022$), а 4b/4b генотип – статистически значимо ($\chi^2=6.12$; df=1; $p=0.013$) чаще, что подтверждает более важную роль VNTR-полиморфизма в патогенезе ИБС, по сравнению с БА.

В группе пациентов с сочетанием БА+АГ мы не выявили преобладания какого-либо из изучаемых генотипов. Так, 4a/4b генотип выявлялся у 53% пациентов данной группы, а 4b/4b генотип – у 47% пациентов ($\chi^2=0.07$; df=1; $p=0.796$). Не выявлено статистически значимых различий частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов как с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=0.58$; df=1; $p=0.445$ и $\chi^2=0.46$; df=1; $p=0.498$ соответственно), так с группами больных с мононозологией: АГ ($\chi^2=0.61$; df=1; $p=0.959$ и $\chi^2=0.01$; df=1; $p=0.956$ соответственно) и БА ($\chi^2=1.86$; df=1; $p=0.172$ и $\chi^2=1.14$; df=1; $p=0.285$ соответственно).

В группе больных с сочетанием БА+ИБС наблюдалось статистически значимое ($\chi^2=5.52$; df=1; $p=0.019$) преобладание 4a/4b генотипа, выявлявшегося у 73% пациентов, против 4b/4b генотипа, выявлявшегося у 27% пациентов данной группы. Кроме того, в группе больных с сочетанием БА+ИБС было выявлено статистически зна-

ЛИТЕРАТУРА

чимое ($\chi^2=5.61$; $df=1$; $p=0.018$) уменьшение частоты встречаемости 4b/4b генотипа, по сравнению с группой больных БА ($\chi^2=5.08$; $df=1$; $p=0.024$). В то же время различия с группой больных ИБС по частоте встречаемости как 4a/4b, так и 4b/4b генотипа были статистически незначимы ($\chi^2=0.03$; $df=1$; $p=0.861$ и $\chi^2=0.13$; $df=1$; $p=0.722$ соответственно).

При сравнении частоты встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота в группах больных БА и ХОБЛ нами не выявлено статистически значимых различий как у пациентов с мононозологией (БА и ХОБЛ: $\chi^2=0.29$; $df=1$; $p=0.587$ и $\chi^2=0.11$; $df=1$; $p=0.735$), так и между группами пациентов с сочетаниями БА+АГ и ХОБЛ+АГ ($\chi^2=0.02$; $df=1$; $p=0.902$ и $\chi^2=0.02$; $df=1$; $p=0.892$), БА+ИБС и ХОБЛ+ИБС ($\chi^2=0.08$; $df=1$; $p=0.772$ и $\chi^2=0.38$; $df=1$; $p=0.536$). В то же время именно в группах пациентов с сочетаниями БА+ИБС ($\chi^2=5.52$; $df=1$; $p=0.019$) и ХОБЛ+ИБС ($\chi^2=10.01$; $df=1$; $p=0.002$) 4a/4b генотип выявлялся статистически значимо чаще, чем 4b/4b генотип, как и в группе больных ИБС ($\chi^2=7.11$; $df=1$; $p=0.008$).

Таким образом, в развитии у пациентов с ХОБЛ и БА сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а именно присоединении ИБС, определенное значение может иметь наличие VNTR-полиморфизма, поскольку данный генотип статистически значимо чаще выявлялся как у пациентов с ИБС, так и в группе с коморбидными сочетаниями ХОБЛ+ИБС, БА+ИБС. Это позволило предположить, что развитие ИБС у пациентов с ХОБЛ и у больных БА чаще происходит при носительстве полиморфного 4a/4b генотипа гена eNOS.

1. Баранов В.С., Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Глотов О.С., Келембет Н.А., Останкова Ю.В., Асеев М.В., Москаленко М.В., Швед Н.Ю., Ярмолинская М.И., Козловская М.А., Беспалова О.Н., Ващукова Е.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Издательство «Научная литература», 2009. – 528 с.
2. Воронина Л.П., Севостьянова И.В., Полунина О.С. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Астраханский медицинский журнал. – № 2. – 2011. – С. 47-49.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., ил.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / Под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с., ил.
5. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Пересмотр 2009 года / под ред. Р.Г. Оганова. – М. : МЕДИ Экспо, 2009. – 389 с.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Полунина И.Н. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на состояние сосудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой // Астраханский медицинский журнал. – Т. 8, № 3. – 2013. – С. 83-85.
8. Уклистая Т.А., Гусейнов Г.Т., Полунина О.С., Галимзянов Х.М. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких // Вестник Российского университета дружбы народов. – № 4. – 2012. – С. 53-58.
9. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.