

УДК 575.17

**ВОВЛЕЧЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ  
-799 C>T MMP-8 (RS11225395) И -82 A>G MMP-12 (RS2276109) ГЕНОВ  
МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИЕ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО  
ЧЕРНОЗЕМЬЯ РОССИИ**

**THE CONTRIBUTION OF POLYMORPHISMS -799 C>T MMP-8 (RS11225395) AND  
-82 A>G MMP-12 (RS2276109) OF GENES MATRIX METALLOPROTEINASES  
(MMPS) IN THE DEVELOPMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION IN THE  
POPULATION OF THE CENTRAL CHERNOZEM REGION OF RUSSIA**

**М.И. Москаленко, В.В. Капранова, М.И. Чурносков  
M. I. Moskalenko, V. V. Kapranova, M. I. Churnosov**

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85*

*Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85*

*E-mail: mariam31011989@yandex.ru*

*Аннотация.* Эссенциальная гипертензия (ЭГ) – мультифакториальное заболевание, распространенность которого среди взрослого населения Российской Федерации превышает 40%. Исследования последних лет показали, что в этиопатогенез ЭГ вовлечены матриксные металлопротеиназы (ММП). Это группа эндопептидаз, отвечающих за протеолитическое расщепление всех компонентов внеклеточного матрикса. Однонуклеотидные замены в генах, кодирующих ММП, могут изменять уровень экспрессии генов, что повышает восприимчивость к эссенциальной гипертензии и другим сердечно-сосудистым заболеваниям. Работа посвящена новым данным о вовлеченности полиморфизмов -799 C>T MMP-8 (rs11225395) и -82 A>G MMP-12 (rs2276109) генов матриксных металлопротеиназ в формирование эссенциальной гипертензии у населения Центрального Черноземья России. Проанализировано распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности и индекса фиксации генов-кандидатов среди больных с ЭГ и у здоровых индивидуумов. Выявлены ассоциации генетических полиморфизмов -799 C>T MMP-8 (rs11225395) и -82 A>G MMP-12 (rs2276109) с уровнем артериального давления у больных с эссенциальной гипертензией. Показано, что аллель -799 C MMP-8 (rs11225395) достоверно чаще встречается в группе пациентов с эссенциальной гипертензией по сравнению с контрольной группой. Установлено, что генотип -82 GG MMP-12 (rs2276109) ассоциирован с более высокими уровнями артериального давления у больных эссенциальной гипертензией.

*Resume.* Essential hypertension (EH) - multifactorial disease, whose prevalence in the adult population of Russian Federation exceeds 40%. Recent studies have shown that the matrix metalloproteinases (MMPs) are involved in the pathogenesis of EH. This group of endopeptidases responsible for the proteolytic cleavage of extracellular matrix components. Single nucleotide substitutions in the genes, encoding MMP, can change the level of gene expression, which increases susceptibility to essential hypertension and other cardiovascular diseases. The research is devoted to new data on the involvement of polymorphisms -799 C> T MMP-8 (rs11225395) and -82 A> G MMP-12 (rs2276109) genes of matrix metalloproteinases in the development of essential hypertension in the population of the Central Chernozem region of Russia. Analyzed genotype distribution, observed and expected heterozygosity and fixation index candidate-genes among patients with EH and healthy individuals. The research is devoted to new data on the involvement of polymorphisms of matrix metalloproteinases in the development of essential hypertension. It is shown that the allele -799 C MMP-8 (rs11225395) was significantly more common in patients with EH. It is found that the genotype -82 GG MMP-12 (rs2276109) is associated with higher levels of blood pressure in patients with essential hypertension.

*Ключевые слова:* эссенциальная гипертензия, SNP-полиморфизм, матриксные металлопротеиназы, мультифакториальные заболевания.

*Keywords:* hypertension, SNP-polymorphism, matrix metalloproteinases, multifactorial disease.



## Введение

Эссенциальная гипертензия (ЭГ) является глобальной проблемой здравоохранения и одной из основных причин смертности в развитых и развивающихся странах. Высокий уровень инвалидизации и смертности является результатом как самой эссенциальной гипертензии, так и ее осложнений, в числе которых инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, поражение периферических сосудов и др. [Гогин, 2010, Чазова и др., 2013]. Гипертензия считается комплексным заболеванием, вклад в ее формирование вносят экологические и генетические факторы; вовлеченность последних варьирует в различных популяциях в диапазоне от 30 до 50% [Berk et al., 2007; Hejduk et al., 2015]. В последние годы активно изучаются гены-кандидаты, потенциально ассоциированные с развитием ЭГ и формированием ее осложнений, в частности, гены матриксных металлопротеиназ (ММП) [Qintao et al., 2014; Москаленко и др., 2015; Polonikov et al., 2015; Hao et al., 2015]. Матриксные металлопротеиназы являются эндопептидазами, способными к протеолитическому расщеплению компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) [Candelario et al., 2009]. Согласно литературным данным, у носителей аллеля Т по локусу -799 С>Т ММП-8 наблюдается усиление транскрипционной активности гена, что приводит к повышению содержания ММП в сыворотке крови и избыточной деградации ВКМ [Greenlee et al., 2011]. Установлено, что полиморфизм rs11225395 ассоциирован с развитием атеросклеротического поражения сосудов и сердечной недостаточности [Velho et al., 2011; Djuric et al., 2012]. Носительство аллеля G по локусу -82 А>G ММП-12 также повышает уровень экспрессии изучаемого гена, что влечет за собой неадекватный гидролиз компонентов внеклеточного матрикса [Ward et al., 2012]. Установлена вовлеченность SNP-полиморфизма rs2276109 в развитие эссенциальной гипертензии, а также стеноза и аневризмы аорты [Jormsjo et al., 2014; Li et al., 2016]. Анализ имеющихся в печати работ показывает, что результаты изучения вовлеченности генов ММП в формирование ЭГ неоднозначны и отличаются в разных популяциях, а в России подобные исследования немногочисленны.

## Цель

Целью настоящей работы является исследование связи генетических полиморфизмов rs11225395 и rs2276109 с формированием эссенциальной гипертензии.

## Материалы и методы исследования

Объем выборки больных эссенциальной гипертензией составил 732 человека, в контрольную группу были включены индивидуумы с нормотонией (567 человек). В выборку включались лица русской национальности, являющиеся уроженцами Центрального Черноземья РФ и не состоящие в родстве между собой. Изучаемые группы контроля и больных ЭГ сопоставимы по полу (в контрольной группе мужчины составили 55,3%, женщины – 44,7%, а в группе больных мужчин оказалось 55,9%, женщин – 44,1%), возрастным характеристикам (средний возраст индивидуумов контрольной группы составил 57,8 лет, а средний возраст больных ЭГ – 58,2 лет), месту рождения и национальности. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось на базе Неврологического отделения Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Все пациенты подписали информированное согласие о включении в исследование и использовании полученных данных.

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные методом фенольно-хлороформной экстракции из цельной крови, взятой из локтевой вены пробанда. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием стандартных олигонуклеотидных праймеров. Последующий анализ полиморфизмов проводился методом детекции Taq-Man зондов по D. Gelfand и P. Holland с помощью real-time ПЦР. Расчет фенотипических и генных частот проводили стандартными методами. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Вычисления производили в таблицах сопряженности 2x2, статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 8.0». Сравнение исследуемых групп по показателям артериального давления проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, для описания использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75).



**Результаты и их обсуждение**

Исучаемый полиморфизм гена MMP-8 имеет цитогенетические координаты 11p22.3 и представляет собой замену цитозина на тимин в позиции -799 [Wang et al., 2014]. SNP-полиморфизм гена MMP-12 локализован на коротком плече 11 хромосомы и представляет собой замену аденина на гуанин в промоторном участке в положении -82 [Arning et al., 2016].

Анализ полученных результатов показывает, что для изученных локусов у больных с эссенциальной гипертензией и у лиц с нормотонией эмпирическое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0.05$ ). В результате изучения вовлеченности генетических полиморфизмов исследуемых генов-кандидатов в формирование эссенциальной гипертензии выявлены различия между больными ЭГ и контролем по локусу -799 C>T MMP-8 (табл. 1).

Таблица 1  
Table. 1

**Распределение генотипов, наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности, индекса фиксации генов-кандидатов среди больных с ЭГ и у индивидумов с нормотонией**  
**The distribution of genotypes observed and expected heterozygosity, fixation index of candidate genes in patients with EG and normotensive individuals**

| Локусы         | Генетические варианты            | Больные с ЭГ (N=732) |       | Контрольная группа (N=567) |       | $\chi^2$ (p)   | OR (95% CI)      |
|----------------|----------------------------------|----------------------|-------|----------------------------|-------|----------------|------------------|
|                |                                  | n                    | %     | n                          | %     |                |                  |
| -799 C>T MMP-8 | -799 C                           | 844                  | 57.65 | 580                        | 51.15 | 10.65 (0.002)* | 1.30 (1.11-1.52) |
|                | -799 T                           | 620                  | 42.35 | 554                        | 48.85 |                |                  |
|                | -799 CC                          | 244                  | 33.33 | 154                        | 27.16 | 5.44 (0.02)*   | 1.34 (1.05-1.72) |
|                | -799 CT                          | 356                  | 48.64 | 272                        | 47.97 | 0.03 (0.85)    | 1.02 (0.82-1.29) |
|                | -799 TT                          | 132                  | 18.03 | 141                        | 24.87 | 8.58 (0.004)*  | 0.66 (0.50-0.88) |
|                | $\chi^2$ (HWE) (p)               | 0.01 (>0.05)         |       | 0.91 (>0.05)               |       |                |                  |
|                | H <sub>o</sub> (H <sub>e</sub> ) | 0.49 (0.50)          |       | 0.48 (0.50)                |       |                |                  |
|                | D                                | -0.004               |       | -0.04                      |       |                |                  |
|                | t <sub>d</sub>                   | 0.10                 |       | 0.95                       |       |                |                  |
| -82 A>G MMP-12 | -82 A                            | 1376                 | 93.99 | 1071                       | 94.95 | 0.93 (0.33)    | 0.83 (0.58-1.19) |
|                | -82 G                            | 88                   | 6.01  | 57                         | 5.05  |                |                  |
|                | -82 AA                           | 648                  | 88.52 | 509                        | 90.25 | 0.82 (0.37)    | 0.83 (0.57-1.21) |
|                | -82 AG                           | 80                   | 10.93 | 53                         | 9.40  | 0.65 (0.42)    | 1.18 (0.81-1.73) |
|                | -82 GG                           | 4                    | 0.55  | 2                          | 0.35  | 0.01 (0.93)    | 1.54 (0.24-2.14) |
|                | $\chi^2$ (HWE) (p)               | 0.79 (>0.05)         |       | 0.24 (>0.05)               |       |                |                  |
|                | H <sub>o</sub> (H <sub>e</sub> ) | 0.11 (0.11)          |       | 0.09 (0.10)                |       |                |                  |
|                | D                                | -0.03                |       | -0.02                      |       |                |                  |
|                | t <sub>d</sub>                   | 0.23                 |       | 0.12                       |       |                |                  |

Примечание: N – объем выборки;  $\chi^2$ (HWE) – показатель соответствия наблюдаемого распределения ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень значимости для  $\chi^2$ (HWE); H<sub>o</sub> – наблюдаемая гетерозиготность; H<sub>e</sub> - ожидаемая гетерозиготность; D – индекс фиксации Райта; t<sub>d</sub> – критерий Стьюдента, характеризующий индекс фиксации, OR – отношение шансов

Установлено, что частота аллеля -799 C в группе больных ЭГ имеет более высокое значение (57.65%) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы (51.15%,  $\chi^2=10.65$ ,  $p=0.002$ , OR=1.30, 95% CI 1.11-1.52). Выявлено также, что концентрация генотипа -799 CC среди больных ЭГ равна 33.33% и является максимальной в сравнении с контрольной группой (27.16%,  $\chi^2=5.44$ ,  $p=0.02$ , OR=1.34, 95% CI 1.05-1.72), а концентрация генотипа -799 TT среди больных равна 18.03% и является минимальной в сравнении с контрольной группой (24.87%,  $\chi^2=8.58$ ,  $p=0.004$ , OR=0.66, 95% CI 0.50-0.88).



При изучении вовлеченности в формирование АГ генетического полиморфизма по локусу -82 A>G MMP-12 достоверных различий выявлено не было.

В результате изучения ассоциаций генетических полиморфизмов исследуемых генов-кандидатов с уровнем артериального давления у больных ЭГ выявлена взаимосвязь полиморфизма локуса -82 A>G MMP-12 с изучаемыми показателями (табл. 2).

Таблица 2  
Table. 2

**Ассоциации генетических полиморфизмов -799 C>T MMP-8 (rs11225395) и -82 A>G MMP-12 (rs2276109) с уровнем артериального давления у больных с эссенциальной гипертензией (Me, Q25-Q75)**

**Association of genetic polymorphisms -799 C>T MMP-8 (rs11225395) and -82 A>G MMP-12 (rs2276109) with the level of blood pressure in patients with essential hypertension (Me, Q25-Q75)**

| Показатели                     | Генотипы больных с ЭГ  |                        |                        | p     |       |       |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------|-------|-------|
|                                | Локус -799 C>T MMP-8   |                        |                        |       |       |       |
|                                | CC (n=211)<br>1        | CT (n=309)<br>2        | TT (n=127)<br>3        | 1-2   | 1-3   | 2-3   |
| САД <sub>max</sub> , мм.рт.ст. | 176.5<br>(165.0-200.0) | 178.0<br>(160.0-200.0) | 180.0<br>(165.0-205.0) | 0.74  | 0.69  | 0.58  |
| ДАД <sub>max</sub> , мм.рт.ст. | 100.0<br>(100.0-110.0) | 100.0<br>(100.0-110.0) | 100.0<br>(100.0-110.0) | 0.59  | 0.36  | 0.68  |
| САД <sub>min</sub> , мм.рт.ст. | 110.0<br>(110.0-130.0) | 115.0<br>(110.0-130.0) | 115.0<br>(110.0-130.0) | 0.67  | 0.90  | 0.82  |
| ДАД <sub>min</sub> , мм.рт.ст. | 70.0<br>(70.0-80.0)    | 75.0<br>(70.0-80.0)    | 70.0<br>(70.0-80.0)    | 0.57  | 0.78  | 0.86  |
| Показатели                     | Генотипы больных с ЭГ  |                        |                        | p     |       |       |
|                                | Локус -82 A>G MMP-12   |                        |                        |       |       |       |
|                                | AA (n=567)<br>1        | AG (n=74)<br>2         | GG (n=4)<br>3          | 1-2   | 1-3   | 2-3   |
| САД <sub>max</sub> , мм.рт.ст. | 178.0<br>(160.0-200.0) | 180.0<br>(165.0-200.0) | 190.0<br>(175.0-210.0) | 0.49  | 0.30  | 0.35  |
| ДАД <sub>max</sub> , мм.рт.ст. | 100.0<br>(100.0-110.0) | 100.0<br>(100.0-110.0) | 110.0<br>(110.0-130.0) | 0.68  | 0.03* | 0.01* |
| САД <sub>min</sub> , мм.рт.ст. | 110.0<br>(110.0-130.0) | 120.0<br>(110.0-130.0) | 115.0<br>(110.0-120.0) | 0.08  | 0.52  | 0.98  |
| ДАД <sub>min</sub> , мм.рт.ст. | 70.0<br>(70.0-80.0)    | 70.5<br>(70.0-80.0)    | 75.0<br>(70.0-80.0)    | 0.05* | 0.62  | 0.97  |

Анализ связи генетического полиморфизма -82 A>G MMP-12 (rs11225395) с показателями артериального давления у пациентов с ЭГ показал, что у больных с генотипом -82 GG уровень максимального диастолического АД (Me=110.0 мм.рт.ст., 95% CI=110.0-130.0) достоверно превышает аналогичный показатель у пациентов с генотипами -82 AA (Me=100.0 мм.рт.ст., p=0.03) и -82 AG (Me=100.0 мм.рт.ст., p=0.01). Показатели минимального диастолического АД также достоверно выше у носителей генотипа -82 GG (Me=75.0 мм.рт.ст., 95% CI=70.0-80.0) по сравнению с носителями генотипа -82 AG (Me=70.0 мм.рт.ст., p=0.05). Анализ связи полиморфизма -799 C>T MMP-8 (rs2276109) с показателями артериального давления не выявил достоверных различий. Полученные данные согласуются с результатами исследований бразильской [Velho et al., 2011] и немецкой популяций [Arning et al., 2016].

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена вовлеченность SNP-полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ в формирование предрасположенности к формированию эссенциальной гипертензии. Установлено, что частота полиморфного варианта -799 C в группе больных ЭГ превышает аналогичный показатель в группе контроля. Выявлено, что молекулярно-генетический маркер -82 GG MMP-12 ассоциирован с повышенными значениями максимального и минимального диастолического давления у индивидуумов с ЭГ.

## Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-34-00114/16 «Исследование вовлеченности генетических полиморфизмов генов матричных металлопротеиназ в формирование инсульта на фоне гипертонической болезни у населения Центрального Черноземья России».

## Список литературы References

- Гогин Е. Е. 2010. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь. Терапевтический архив, 82 (4): 5–10.
- Gogin E. E. 2010. Arterial'naja gipertenzija i gipertonicheskaja bolezni' [Arterial hypertension and hypertensive disease]. Terapevticheskij arhiv, 82 (4): 5–10. (in Russian)
- Москаленко М.И., Миланова С.Н., Чурносов М.И., Батлущкая И.В., Должиков А.А. 2015. Вовлеченность генов-кандидатов в развитие гипертонической болезни у населения Центрального Черноземья России. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация, вып. 29, 4 (201): 96–99.
- Moskalenko M.I. Milanova S.N., Churnosov M.I., Batluchkaja I.V., Dolzhikov A.A. 2015. Vovlechenost' genov-kandidatov v razvitie gipertonicheskoi bolezni u naselenija Central'nogo Chernozem'ja Rossii [The involvement of candidate genes in the development of hypertension in the population of the central Chernozem Region of Russia]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina. Farmacija, vup. 29, 4 (201): 96–99. (in Russian)
- Москаленко М.И., Миланова С.Н., Чурносов М.И. 2015. Вклад генетических полиморфизмов -1612 5A/6A MMP-3 и +250A/G Lta в формирование артериальной гипертензии у населения Центрального Черноземья России. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация, вып. 31, 9 (206): 103–107.
- Moskalenko M.I., Milanova S.N., Churnosov M.I. 2015. Vklad geneticheskikh polimorfizmov -1612 5A/6A MMP-3 i +250A/G Lta v formirovanie arterial'noj gipertenzii u naselenija Central'nogo Chernozem'ja Rossii [The contribution of genetic polymorphisms -1612 5a/6a mmp-3 and + 250a/g lta to the formation of arterial hypertension in the population of the central chernozem region of Russia]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija Medicina. Farmacija, vup. 31, 9 (206): 103–107. (in Russian)
- Чазова И. Е., Недогода С. В., Жернакова Ю. В. 2013. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинич. рекомендации [Текст]: разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Рос. мед. о-вом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии. Москва, 43.
- Chazova I. E., Nedogoda S. V., Zhernakova Ju. V. 2013. Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s metabolicheskim sindromom [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome]. Klinich. rekomendacii razrabotany po porucheniju Minzdrava Rossii, utverzhdeny Ros. med. o-vom po arterial'noj gipertonii i profil'noj komissiej po kardiologii [Tekst]. Moskva, 43. (in Russian)
- Arming A., Jeibmann A., Köhnemann S., Brokinkel B., Ewelt C., Berger K., Wellmann J., Nowak-Göttl U., Stummer W., Stoll M., Holling M. 2016. Matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) and the risk of cerebral aneurysm. J Neurosurg., 8 (4):1–6.
- Berk B. C., Fujiwara K., Lehoux S. 2007. ECM remodeling in hypertensive heart disease. J. Clin. Invest., 117 (3): 568–575.
- Candelario-Jalil E., Yang Y., Rosenberg G. A. 2009. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia. Neuroscience, 158 (3): 983–994.
- Djuric T., Zivkovic M., Milosevic B., Andjelevski M., Cvetkovic M., Kostic M., Stankovic A. 2014. MMP-1 and -3 haplotype is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. Pediatr. Nephrol., 29 (5): 879–884.
- Greenlee K.J., Werb Z., Kheradmand F. 2011. Matrix Metalloproteinases in Lung: Multiple, Multifarious, and Multifaceted. Physiological Reviews, 87(1): 69–98.
- Hejduk P., Sakowicz A., Pietrucha T. 2015. Association between ins4436A in 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene and essential hypertension in Polish population. Postepy Hig. Med. Dosw., 69 (0): 1245–1250.
- Hao Y., Tian S., Sun M., Zhu Y., Nie Z., Yang S. 2015. Association between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and development of ischemic stroke. Int. J. Clin. Exp. Pathol., 8 (9): 1647–1652.
- Jormsjo S., Whatling C., Walter D.H., Zeiher A.M., Hamsten A., Eriksson P. 2011. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-7 promoter activity is associated with coronary artery luminal dimensions among hypercholesterolemic patients arteriosclerosis. Thrombosis, and Vascular Biology, 21: 1834–1839.
- Li Y.Y., McTiernan C.F., Feldman A.M. 2016. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. Cardiovasc Res., 46: 214–224.
- Polonikov A., Moskalenko M., Churnosov M., Zhernakova N., Milanova S., Yakunchenko T. 2015. Association of Polymorphic Markers rs243865 and rs3025058 with the Development of Arterial Hypertension. Annals Academy of Medicine, 44 (10): 322.
- Qintao C., Yan L., Changhong D., Xiaoliang G., Xiaochen L. 2014. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinase-1 and coronary artery disease susceptibility: a case-control study in a Han Chinese population. Genet. Test. Mol. Biomarkers, 18 (12): 826–831.
- Velho F.M., Cohen C.R., Santos K.G., Silvello D., Martinelli N., Biolo A., Clausell N., Rohde L.E. 2011. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis. J. Card. Fail., 17 (2): 115–121.
- Wang H., Parry S., Macones G., Samme M.D., Ferrand P.E., Kuivaniemi H., Tromp G., Halder I., Shriver M.D., Romero R., Strauss J.F. 2014. Functionally significant SNP MMP-8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM). Hum. Mol. Genet., 13 (21): 2659–2669.
- Ward A.M., Takahashi O., Stevens R., Heneghan C. 2012. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Hypertens., 30: 449–456.