

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ *SOD2* У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

А.О. Радченко, О.В. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»

Резюме. Артеріальна гіпертензія (АГ) та субклінічний гіпотиреоз (СГ) мають спільні фактори ризику й патогенетичні механізми, тому їх комбінований перебіг може призводити до появи або поглиблення кардіоваскулярних порушень. Порушення процесів оксидативного стресу розглядають як один із ключових механізмів розвитку обох захворювань. Супероксиддисмутаза-2 (*SOD2*) належить до найбільш важливих ферментів антиоксидантного захисту. Тому розуміння ролі поліморфних варіантів гена *SOD2* у формуванні метаболічних порушень може бути ефективним із метою профілактики ускладнень у пацієнтів з АГ та СГ.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок поліморфізму гена *SOD2* rs4880 з кардіометаболічними показниками та маркерами оксидативного стану і запальних процесів у пацієнтів з АГ та СГ різного кардіоваскулярного ризику.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 127 пацієнтів із медіаною віку 48,3 [40,7;54,8] року (жінки 52,8%), з них контрольну групу становили 30 умовно здорових добровольців, групу порівняння — 45 хворих з АГ; основну групу — 52 хворих з АГ та СГ.

Результати. Серед пацієнтів з АГ та СГ спостерігалось менше носіїв генотипу СТ і більше генотипу ТТ порівняно з іншими групами. Не було виявлено відмінностей у концентрації білка загальної SOD залежно від поліморфного варіанта *SOD2*. У пацієнтів з АГ та СГ було виявлено вплив Т-алелі на рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) ($p=0,032$). Пацієнтів з АГ та СГ із генотипом СТ мали достовірно ($p>0,05$) нижчий рівень ХС ЛПНЩ порівняно із СС-генотипом, нижчий рівень креатиніну проти вищого рівня діастолічного артеріального тиску та більший об'єм талії порівняно з генотипом ТТ.

Висновки. Поліморфізм rs4880 *SOD2* асоціюється з кардіометаболічними порушеннями в пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ. Імовірно, у цієї категорії пацієнтів носії генотипу ТТ формують групу ризику щодо несприятливого кардіометаболічного профілю та кардіоваскулярного прогнозу. Визначення поліморфного варіанта гена rs4880 *SOD2* може бути ефективним для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ та СГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, субклінічний гіпотиреоз, поліморфізм *SOD2*, кардіоваскулярний ризик.



DOI: 10.31793/2709-7404.2021.2-3.34
УДК: 616.12-008.331.1-092:616.441-008.64

© А.О. Радченко, О.В. Колеснікова

Надійшла до редакції 25.09.2021

Адреса для листування
(Correspondence): ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», проспект Любові Малої, 2А, м. Харків, 61039, Україна.
E-mail: zdovado@ukr.net

The role of *SOD2* polymorphism in patients with hypertension and subclinical hypothyroidism

A.O. Radchenko, O.V. Kolesnikova

L.T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

Abstract. Arterial hypertension (AH) and subclinical hypothyroidism (SH) have common risk factors and pathogenetic mechanisms, so their combined course may lead to the appearance or deepening of cardiovascular disorders. Alteration of oxidative stress processes is considered as one of the key mechanisms for the development of both diseases. Superoxide dismutase 2 (*SOD2*) is one of the most important enzymes of antioxidant protection. Therefore, understanding the role of polymorphic variants of the *SOD2* gene in the formation of metabolic disorders may be effective in preventing complications in patients with AH and SH.

The aim of the study was to investigate the association between the polymorphism rs4880 *SOD2* gene and cardiometabolic parameters and markers of oxidative state and inflammatory processes in patients with AH and SH of different cardiovascular risk.

Materials and methods. The study included 127 patients with a median age of 48.3 [40.7; 54.8] years (women 52.8%), of whom the control group consisted of 30 relatively healthy volunteers, the comparison group included 45 patients with hypertension; the main group consisted of 52 patients with AH and SH.

Results. There were fewer carriers of the CT genotype and more TT genotypes among patients with AH and SH compared to other groups. No differences in total SOD protein concentration were found depending on the polymorphic variant of *SOD2*. The effect of the T allele on the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was revealed ($p=0.032$) in patients with AH and SH. Patients with AH and SH with the CT genotype had significantly ($p>0.05$) lower LDL-C levels compared with the CC genotype, lower creatinine, but higher diastolic blood pressure and waist circumference compared with the TT genotype.

Conclusions. The rs4880 *SOD2* polymorphism is associated with cardiometabolic disorders in patients with combined course of AH and SH. Presumably, carriers of the TT genotype in this category of patients form a risk group with regard to the unfavorable cardiometabolic profile and cardiovascular prognosis. Identification of a polymorphic variant of the rs4880 *SOD2* gene may be effective for the prevention of cardiovascular complications in patients with AH and SH.

Keywords: arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, *SOD2* polymorphism, cardiovascular risk.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) як у всьому світі загалом, так і в Україні. Перебіг АГ супроводжується появою різноманітних метаболічних порушень, що часто залишаються тривалий час непоміченими та нескоригованими, і надалі сприяє розвитку ускладнень у пацієнтів з АГ [1-3]. Субклінічний гіпотиреоз (СГ) останніми роками з покращенням методів діагностики також став актуальною проблемою, поширеною в популяції. СГ також сприяє порушенню обміну речовин і збільшенню ризику виникнення нових метаболічних захворювань та погіршенню наявних кардіометаболічних порушень [4, 5].

До того ж відомо, що фактори ризику розвитку АГ та СГ є спільними, тому поєднаний перебіг у пацієнта АГ і СГ може сприяти швидшому формуванню порушень та розвитку ускладнень обох захворювань. Пошук нових методів профілактики ускладнень й ефективних інструментів прогнозування перебігу цієї коморбідної патології може значно покращити як рівень здоров'я населення, так і якість життя [6-8].

Відомо, що порушення оксидативного балансу разом із процесами запалення низьких градацій є одним з основних механізмів формування як АГ, так і СГ [9-13]. Синтез гормонів щитоподібної залози потребує АФК,

тому щитоподібна залоза особливо піддається окислювальному пошкодженню, а антиоксидантна захисна система повинна ефективно регулювати рівень АФК. Супероксиддисмутаза-2 мітохондрій (SOD2) є одним із ключових ферментів антиоксидантного захисту від АФК, перетворюючи O^{2-} у H_2O_2 [9]. SOD2 також захищає від атеросклеротичних процесів, попереджаючи ендотеліальну дисфункцію, зменшуючи апоптоз макрофагів, викликаний окисленням ліпідів, та інгібує окислення ліпопротеїнів низької щільності [11, 14]. Таким чином, SOD2 відіграє суттєву роль як у патогенезі АГ, так і СГ. Наявність поліморфного варіанта rs4880 SOD2 C47T, при якому відбувається амінокислотна заміна Ala16Val, змінює структуру ферменту, зменшуючи ефективність його надходження в мітохондріальний матрикс, і, отже, зменшує вироблення H_2O_2 . Проте наявні дані ролі поліморфізму rs4880 SOD2 у формуванні ризику розвитку серцево-судинних захворювань суперечливі: деякі автори стверджують, що алель ризику С, інші — що генотип ТТ збільшує ризик, проте є й дослідження, у яких не було виявлено жодних асоціацій [13-15]. Доступна інформація стосовно впливу поліморфізму SOD2 на формування патологічних змін при АГ досить обмежена, а при СГ і навіть маніфестному гіпотиреозі взагалі відсутня, хоча є багато даних щодо ролі rs4880 SOD2 на розвиток та перебіг злоякісних новоутворень щитоподібної залози [16]. Саме тому дослідження поліморфізму SOD2 не тільки надасть можливість виявити асоціації між поліморфними варіантами гена й кардіометаболічними порушеннями в пацієнтів з АГ та СГ, але й може стати джерелом майбутнього напрямку розвитку лікувально-профілактичних заходів.

Мета роботи: вивчити взаємозв'язок поліморфізму гена SOD2 rs4880 з кардіометаболічними показниками та маркерами оксидативного стану і запальних процесів у пацієнтів з АГ та СГ різного кардіоваскулярного ризику (КВР).

Матеріали та методи

У дослідження було включено 127 пацієнтів, медіана віку яких становила 48,3 [40,7;54,8] року; жінки становили 52,8% (n=67), які проходили амбулаторне та стаціонарне лікування в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» в Україні з 2019 по 2021 рік. У дослідження було включено

пацієнтів з АГ та різним ризиком розвитку ССЗ, які були розподілені на 2 групи залежно від дисфункції ЩЗ: група 1 (порівняння) — 45 хворих з ознаками автоімунного тиреоїдиту (АІТ); група 2 (основна) — 52 хворих із СГ та ознаками АІТ. Контрольну групу становили 30 умовно здорових добровольців, реципрокних за віком і статтю. Діагноз АГ встановлювали на основі Настанови Європейського товариства з артеріальної гіпертензії/Європейського товариства кардіологів (ESC/ESH) 2018 р. з лікування АГ. Діагноз СГ верифікували згідно з рекомендаціями Європейської тиреоїдологічної асоціації (ЕТА, 2013). КВР оцінювали відповідно до шкали SCORE2 для країн із дуже високим ризиком [17].

Критеріями виключення були: наявність гострих або загострення хронічних запальних захворювань на початку дослідження; цереброваскулярні захворювання; захворювання серця (ІХС в анамнезі, інфаркт міокарда в анамнезі, коронарна реваскуляризація, хронічна серцева недостатність IIБ і III стадій); маніфестний гіпотиреоз; виражені ниркова і печінкова недостатність; онкологічні захворювання; ревматичні захворювання; алергічні, вірусні та автоімунні захворювання; вагітність; небажання пацієнта брати участь у дослідженні.

У всіх пацієнтів було проведено об'єктивне дослідження з вимірюванням антропометричних даних. Обмін ліпідів оцінювали шляхом визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та коефіцієнта атерогенності (КА); обмін вуглеводів — за рівнями глюкози в крові, глікогемоглобіну (HbA1c), інсуліну та інсулінорезистентності (ІР), яку визначали шляхом розрахунку індексу ІР — НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance); функцію печінки — шляхом вимірювання рівнів аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ) та лужної фосфатази (ЛФ); ниркову функцію — за рівнями креатиніну, сечової кислоти, загального білка, альбуміну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Наведені біохімічні показники крові, окрім інсуліну, оцінювали за загальноприйнятою методикою.

Запальну активність оцінювали відповідно до рівнів фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) та С-реактивного білка (СРБ). Сиртуїн-1 (SIRT1) вимірювали як один із маркерів процесів

старіння. Вміст у сироватці крові інсуліну, СРБ, ФНП- α , тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну вільного, тироксину вільного, АТТРО та сиртуїну-1 визначали імуноферментним методом.

Перебіг окисно-відновних процесів оцінювали, враховуючи стан прооксидантної системи за рівнями вмісту загального гідропероксиду (ЗГП), колориметричним методом у реакції з пероксидазою хрому та стан системи антиоксидантного захисту — за підрахунком загальної антиоксидантної активності (ЗАА) колориметричним методом за реакцією з персульфатом амонію, а також за оцінкою відношення ЗГП до ЗАА (ЗГП/ЗАА) та на основі вимірювання активності загальної супероксиддисмутази (Т-SOD) колориметричним методом.

Молекулярно-генетичне дослідження включало визначення поліморфізмів С47Т (rs4880) гена *SOD2*. Ампліфікацію при проведенні ПЛР-досліджень здійснювали з використанням Системи детекції продуктів ПЛР у реальному часі CFX96 Touch (BioRad Laboratories Pte. Ltd.). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software.

Статистичну обробку результатів було виконано за допомогою пакета даних IBM SPSS Statistics 19. Для порівняння груп між собою було використано непараметричний критерій U Манна — Уїтні. Результати представлені у вигляді медіани, нижнього і верхнього квантилей — Me (Q1; Q3). Тест Крускала — Уолліса Н був використаний для перевірки того, чи існує суттєва різниця між незалежною групою змінних та її залежною змінною. Значущість була встановлена на р-значенні <0,05 у всіх випадках.

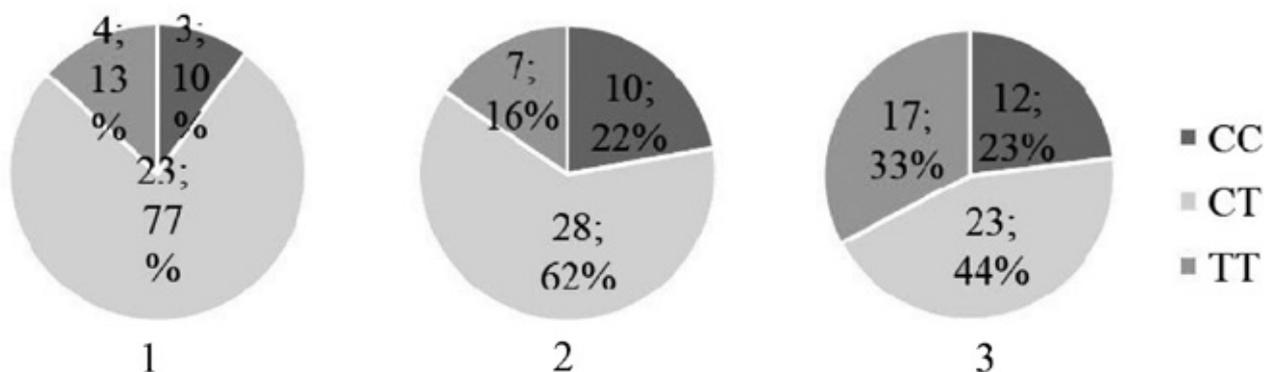
Результати та обговорення

Аналіз отриманих даних показав, що найбільш поширеним варіантом серед пацієнтів усіх груп був генотип СТ, проте його поширеність зменшувалася в пацієнтів з АГ, а також із приєднанням СГ (рис. 1). Імовірно, гомозиготи гена *SOD2* можуть бути генотипом ризику розвитку АГ та СГ. Цікаво, що в пацієнтів з АГ із приєднанням СГ значно збільшувалась частота генотипу ТТ. Тому можна припустити, що саме висока поширеність генотипу ТТ у цих пацієнтів може зумовлювати характерні зміни метаболічних показників у пацієнтів з АГ та супутнім СГ порівняно з групою пацієнтів з АГ.

У групі пацієнтів з АГ та окремо в групі пацієнтів з АГ у поєднанні із СГ ми проаналізували наявні розбіжності в рівнях кардіометаболічних параметрів і маркерів оксидативного стресу й запальних процесів залежно від поліморфного варіанта rs4880 *SOD2*. У пацієнтів з АГ без СГ не було виявлено суттєвих відмінностей у рівнях досліджуваних показників між носіями різних генотипів. При порівнянні групи пацієнтів з АГ та СГ було виявлено, що генотип СТ асоціювався з кращою функцією нирок і ліпідним профілем, проте в носіїв цього генотипу спостерігалися більший об'єм талії та вищий діастолічний тиск (табл.). Тому, враховуючи отримані результати, можна припустити, що генотип СТ може мати протективний вплив стосовно низки порушень у пацієнтів з АГ та СГ. Необхідними є подальші дослідження, які б надали додаткову інформацію щодо взаємозв'язків між кардіометаболічними показниками, антропометричними параметрами та об'єктивними даними в пацієнтів із різними

Рисунок 1

Поширеність генотипів поліморфізму rs4880 *SOD2* серед пацієнтів різних груп



Примітки: 1 — контрольна група, 2 — пацієнти з АГ, 3 — пацієнти з АГ та СГ. Дані представлено у вигляді «n; %».

Таблиця

Порівняльна характеристика пацієнтів з АГ та СГ залежно від поліморфного варіанта rs4880 *SOD2*

Показники	Поліморфний варіант <i>SOD2</i>		р-значення
	Генотип ТТ	Генотип СТ	
Креатинін, мкмоль/л	91 [81; 97]	76 [66; 86] ↓	0,039
Об'єм талії, см	92 [78; 93]	96,0 [91,9; 101,1] ↑	0,036
Діастолічний АТ	72 [68; 80]	87 [74; 92] ↑	0,017
	Генотип СС	Генотип СТ	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,79 [3,70; 5,21]	3,61 [2,96; 4,38] ↓	0,034

поліморфними варіантами *SOD2* й щодо їх ролі в перебігу в пацієнтів такої коморбідної патології.

У нашому дослідженні оцінка концентрації Т-SOD не виявила достовірної різниці в пацієнтів із різними поліморфними варіантами гена rs4880 *SOD2*. Проте було виявлено достовірні розбіжності в рівнях Т-SOD між групами пацієнтів тільки з АГ та з поєднаним перебігом АГ і СГ з однаковими генотипами (рис. 2). Отримані дані можуть свідчити про те, що поліморфний варіант *SOD2* не асоціюється зі змінами рівнів експресії білка Т-SOD у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ, імовірно, існують інші механізми, які зумовлюють зміни експресії цього білка в пацієнтів з АГ і супутнім СГ.

Для визначення ролі поліморфізму гена *SOD2* у формуванні метаболічних порушень ми оцінили вплив алелей та різних варіантів гена *SOD2* на досліджувані параметри в пацієнтів різних груп. Було виявлено, що в пацієнтів контрольної групи генотип *SOD2* СС vs (СG+GG) (N=7,330, p=0,011) та носійство

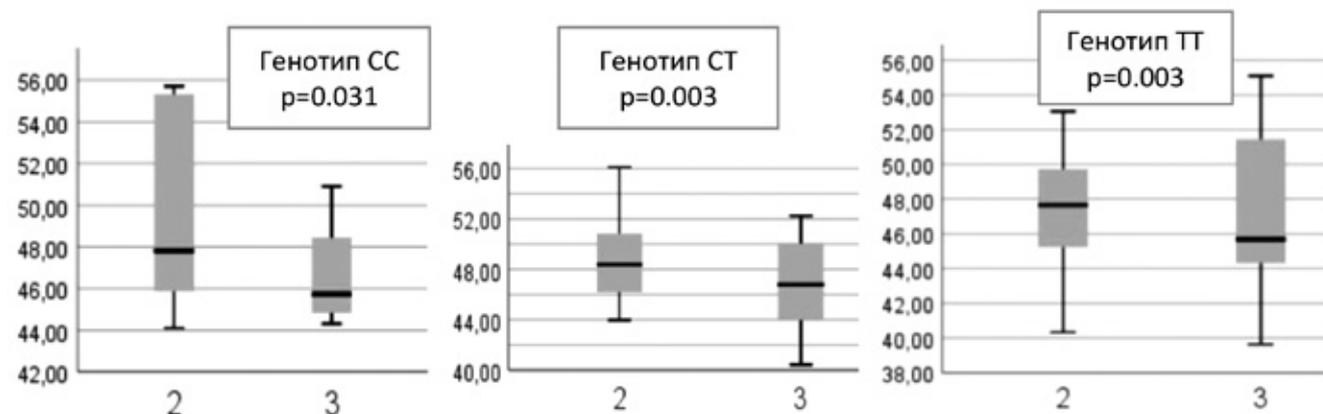
алелі С (N=7,330, p=0,011) впливали на рівень ХС ЛПДНЩ, який у цій групі був у межах норми. Генотип СС vs алель Т також впливав на рівень систолічного артеріального тиску (АТ) (N=4,500, p=0,043). У пацієнтів з АГ без СГ не було виявлено впливу поліморфізму *SOD2* на досліджувані показники, тоді як у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ було виявлено, що алель Т впливала на рівень ХС ЛПНЩ (N=5,020, p=0,032). Можна припустити, що алеллю ризику в пацієнтів з АГ та СГ є Т-алель, адже в контрольній групі суттєву роль мала саме алель С. Окрім того, у дослідженні Kutkiene S. et al. (2017) також було показано, що генотип ТТ rs4880 *SOD2* асоціювався з ризиком розвитку метаболічного синдрому, який є поширеним серед пацієнтів з АГ та СГ [18].

Для кращого розуміння асоціацій між різними варіантами гена *SOD2* та ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень ми дослідили розподіл пацієнтів з АГ і коморбідною патологією АГ та СГ за рівнем КВР залежно від генотипу *SOD2* (рис. 3). Отримані результати дозволяють припустити, що в пацієнтів з АГ і СГ із генотипом ТТ частіше порівняно з іншими генотипами буде виявлятися дуже високий КВР та рідше низький КВР.

Отримані дані свідчать про те, що оцінка генотипу *SOD2* може сприяти своєчасним профілактичним втручанням задля поліпшення ліпідного профілю та зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і СГ. Проте все ще залишаються обмеженими дані щодо визначення алелей та генотипів ризику поліморфного варіанта гена rs4880 *SOD2*, що потребує подальших спостережень.

Рисунок 2

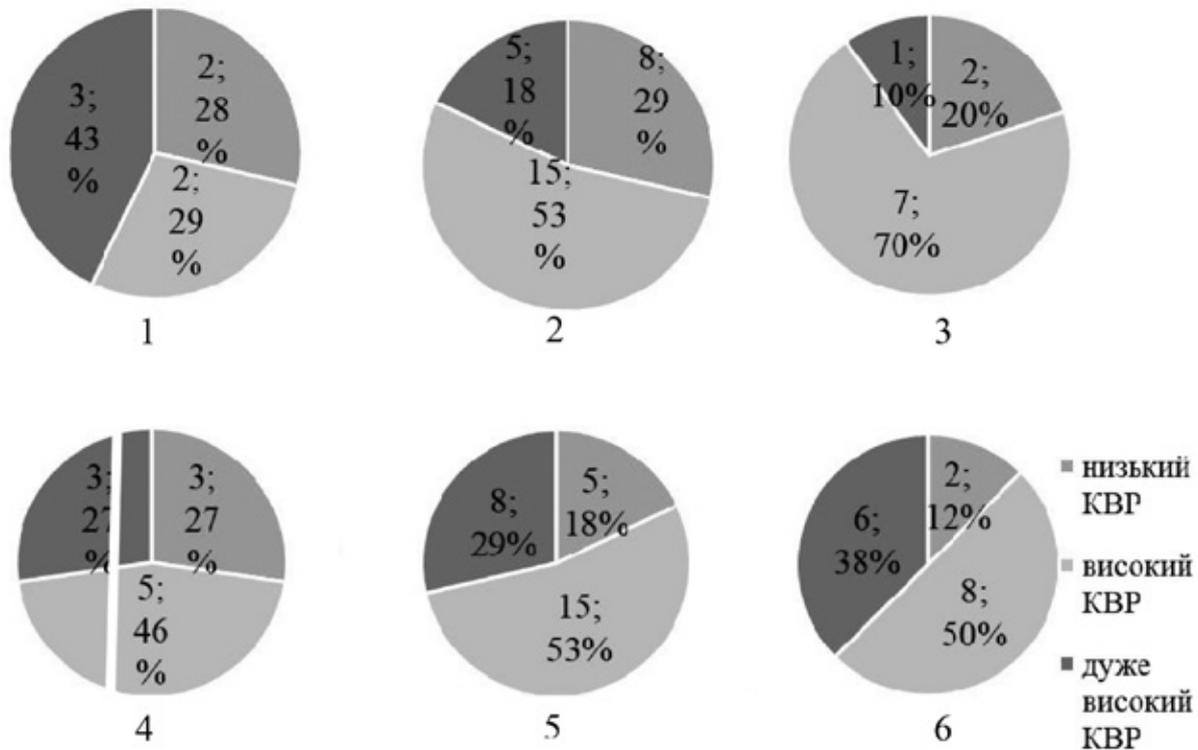
Рівень білка Т-SOD у пацієнтів з АГ порівняно з пацієнтами з АГ та СГ із різними генотипами



Примітки: 2 — пацієнти з АГ, 3 — пацієнти з АГ та СГ.

Рисунок 3

Рівень КВР за шкалою SCORE2 у пацієнтів з АГ та пацієнтів із поєднаним перебігом АГ і СГ залежно від поліморфного варіанта *SOD2*



Примітки: 1 — пацієнти з АГ із генотипом СС, 2 — пацієнти з АГ із генотипом СТ, 3 — пацієнти з АГ із генотипом ТТ, 4 — пацієнти з АГ та СГ із генотипом СС, 5 — пацієнти з АГ та СГ із генотипом СТ, 6 — пацієнти з АГ та СГ із генотипом ТТ. Дані представлено у вигляді «n; %».

Висновки

1. Поліморфізм rs4880 *SOD2* асоціюється з кардіометаболічними порушеннями в пацієнтів із поєднаним перебігом АГ та СГ.
2. Імовірно, у пацієнтів з АГ у поєднанні із СГ носії генотипу ТТ гена rs4880 *SOD2*

формують групу ризику щодо несприятливого кардіометаболічного профілю та кардіоваскулярного прогнозу.

3. Визначення поліморфного варіанта гена *SOD2* може бути ефективним для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ та СГ.

Список використаної літератури

1. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, Gregg EW, Bennett JE, Solomon B, Singleton RK, Sophia MK. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-80. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
2. Дячук ДД, Мороз ГЗ, Гідзінська ІМ, Ласиця ТС. Поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань в Україні: сучасний погляд на проблему. *Український кардіологічний журнал*. 2018(1):91-101. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2018_1_12
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*. 2020 Apr;16(4):223-37. Doi: 10.1038/s41581-019-0244-2
4. Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Journal of Korean Endocrine Society*. 2021 Jun 18;36(3):500-513. Doi: 10.3803/EnM.2021.1066
5. Danicic JM, Inder WJ, Kotowicz MA. The impact of subclinical hypothyroidism on health-related quality of life: a narrative review. *Internal Medicine Journal*. 2021 Jun 17; 51(9):1380-87. Doi: 10.1111/imj.15431
6. Wang X, Wang H, Yan L, Yang L, Xue Y, Yang J, Yao Y, Tang X, Tong N, Wang G, Zhang J. The Positive Association between Subclinical Hypothyroidism and Newly-Diagnosed Hypertension Is More Explicit in Female Individuals Younger than 65. *Endocrinology and Metabolism*. 2021 Aug;36(4):778. Doi: 10.3803/EnM.2021.1101
7. Radchenko AO, Kolesnikova OV. Factors affecting blood pressure in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism. *Arterial Hypertension*. 2021 Aug 19;25(3):127-134. Doi: 10.5603/AH.a2021.0022

8. Dey A, Kanneganti V, Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *Journal of family medicine and primary care*. 2019 Jul;8(7):2439. Doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19
9. Kochman J, Jakubczyk K, Bargiel P, Janda-Milczarek K. The Influence of Oxidative Stress on Thyroid Diseases. *Antioxidants*. 2021 Sep;10(9):1442. Doi: 10.3390/antiox10091442
10. Rovcanin B. Influence of Genetic Factor on Oxidative Stress Mediated Heart Damage. In *Oxidative Stress in Heart Diseases 2019* (pp. 235-251). Springer, Singapore. Doi: 10.1007/978-981-13-8273-4_11
11. Tsai YT, Yeh HY, Chao CT, Chiang CK. Superoxide Dismutase 2 (SOD2) in Vascular Calcification: A Focus on Vascular Smooth Muscle Cells, Calcification Pathogenesis, and Therapeutic Strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021 Feb 24;2021. Doi: 10.1155/2021/6675548
12. Sabatino L, Ndreu R, Vassalle C. Oxidative stress and heart disease: the thyroid hormone mediation. *Vessel Plus*. 2021 Jan 15;5. Doi: 10.20517/2574-1209.2020.62
13. Katkam SK, Indumathi B, Naushad SM, Kutala VK. Impact of genetic and epigenetic factors on the oxidative stress in cardiovascular disease. *Modulation of Oxidative Stress in Heart Disease*. 2019:107-28. Doi: 10.1007/978-981-13-8946-7_5
14. Yari A, Saleh-Gohari N, Mirzaee M, Hashemi F, Saeidi K. A Study of Associations Between rs9349379 (PHACTR1), rs2891168 (CDKN2B-AS), rs11838776 (COL4A2) and rs4880 (SOD2) Polymorphic Variants and Coronary Artery Disease in Iranian Population. *Biochemical Genetics*. 2021 Jun 9:1-21. Doi: 10.1007/s10528-021-10089-0
15. Racis M, Stanisławska-Sachadyn A, Sobiczewski W, Wirtwein M, Krzemiński M, Krawczyńska N, Limon J, Rynkiewicz A, Gruchała M. Association of Genes Related to Oxidative Stress with the Extent of Coronary Atherosclerosis. *Life*. 2020 Sep;10(9):210. Doi: 10.3390/life10090210
16. Salimi S, Harati-Sadegh M, Eskandari M, Heidari Z. The effects of the genetic polymorphisms of antioxidant enzymes on susceptibility to papillary thyroid carcinoma. *IUBMB life*. 2020 May;72(5):1045-53. Doi: 10.1002/iub.2246
17. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal*. 2021;42(25):2439-2454. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab309
18. Kutkiene S, Petrulioniene Z, Laucevicius A, Gargalskaite U, Staigyte J, Saulyte A, Rinkuniene E, Dzenkeviciute V. Trends of cardiovascular risk factors among groups with different high density lipoprotein cholesterol and triglycerides serum concentrations. *Atherosclerosis*. 2017 Aug 1;263: e80-1. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.262