

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ НА СТЕПЕНЬ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Эшпулатов А. С., Хошимов Ш. У., Шек А. Б., Курбанов Р. Д.

Цель. Изучить особенности нарушения липидного обмена и поражения коронарного русла в зависимости от комбинированного носительства "ε4"-аллели ε2ε3ε4 полиморфизма гена аполипопротеина E (Apo E) и "S2"-аллели SstI полиморфизма гена аполипопротеина CIII (Apo CIII) у больных нестабильной стенокардией.

Материал и методы. Обследован 141 больной с нестабильной стенокардией и ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом. Группа сравнения — 50 здоровых лиц. Генотипирование ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Apo E и SstI полиморфизма гена Apo CIII проводили методом ПЦР.

Результаты. 37 больных выделено в одну группу пациентов с комбинацией носительства "повреждающих" аллелей: "ε4" и "S2" — (I группа), против остальных (II группа) — 104 больных. При сравнительном изучении показателей липидного спектра, в I группе больных уровни общего холестерина (ОХС) (238,0±54,3 мг/дл) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (154,7±51,5 мг/дл) достоверно превышали (P<0,05), значения ОХС (220,6±39,8) и ХС ЛПНП (138,8±37,6) во II группе. Одновременно, у больных I группы отмечался более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (34,1±6,3, P<0,05), относительно II группы (36,8±6,8). Уровень аполипопротеина В (Apo В) оказался несколько выше (115,0±24,9 мг/дл), а уровень аполипопротеина А-I (Apo А-I) — ниже (133,8±21,3) в I группе, что обусловило достоверно более высокое значение соотношения Apo-B/ApoA-I — 0,9±0,3 (P<0,05), относительно II группы (107,0±25,7, 139,1±22,2 и 0,8±0,2), соответственно.

Заключение. Таким образом, носительство аллелей "S2" SstI полиморфизма гена Apo CIII и "ε4" ε2ε3ε4 полиморфизма гена Apo E является предрасполагающим фактором в развитии коронарного атеросклероза и атерогенной дислипидемии среди узбеков. По данным коронарографии в I группы больных чаще наблюдалось трёх — и многососудистое поражения коронарного русла (P<0,05).

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 43–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-43-47>

Ключевые слова: полиморфизм генов липидтранспортной ситемы, липиды и аполипопротеины, коронароангиография.

АО Республиканский специализированный центр кардиологии МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан.

Эшпулатов А.С.* — аспирант лаборатории ишемической болезни сердца, Хошимов Ш.У. — к.м.н., м.н.с. лаборатории ишемической болезни сердца, Шек А.Б. — д.м.н., профессор, директор, Курбанов Р.Д. — д.м.н.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

cardiocenter@mail.ru

АД — артериальное давление, Apo A-I — аполипопротеин А-I, Apo В — аполипопротеин В, Apo E — аполипопротеин E, Apo CIII — аполипопротеин С III, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коэффициент атерогенности, ОХС — общий холестерин, НС — нестабильная стенокардия, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 26.06.2015

Рецензия получена 15.07.2015

Принята к публикации 22.07.2015

INFLUENCE OF COMBINED CARRIAGE OF LIPID TRANSPORTING SYSTEM GENES POLYMORPHISMS ON THE GRADE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS IN UNSTABLE ANGINA PATIENTS

Eshpulatov A. S., Hoshimov Sh. U., Shek A. B., Kurbanov R. D.

Aim. To study the specifics of lipid metabolism and involvement of coronary flow according to combination carriage of "ε4"-allele ε2ε3ε4 polymorphism of gene apolipoproteine E (Apo E) and "S2"-allele SstI polymorphism of gene apolipoproteine CIII (Apo CIII) in unstable angina patients.

Material and methods. Totally, 141 patients assessed, with unstable angina and angiographically proven coronary atherosclerosis. Comparison group — 50 healthy persons. Genotyping of ε2/ε3/ε4 polymorphism gene Apo E and SstI polymorphism gene Apo CIII was done by PCR.

Results. 37 were selected to one group of patients with the carriage of "harm" alleles: "ε4" and "S2" — (I group), versus the others (II group) — 104 patients. In comparison of lipid profiles, I group showed significantly higher levels of total cholesterol (238,0±54,3 mg/dL) and low density cholesterol (LDL) (154,7±51,5 mg/dL) (P<0,05), than levels of TC (220,6±39,8) and LDL (138,8±37,6) in II group. Also, in I group patients there was lower HDL cholesterol (34,1±6,3, P<0,05), comparing to II group (36,8±6,8). Level of apolipoproteide B (Apo B) was slightly higher (115,0±24,9 mg/dL), and level of apolipoproteide A-I (Apo A-I) — lower

(133,8±21,3) in group I, that led to significantly higher relation of Apo-B/Apo-A-I — 0,9±0,3 (P<0,05), comparing to group II (107,0±25,7, 139,1±22,2 and 0,8±0,2), respectively.

Conclusion. Carriage of alleles "S2" SstI polymorphism gene apo CIII and "ε4" ε2ε3ε4 polymorphism gene Apo E is predetermining factor for development of coronary atherosclerosis and atherogenic dyslipidemia among uzbeks. According to coronary arteriography, in the I group patients had more commonly three — and multivessel disease (P<0,05).

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 43–47

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-43-47>

Key words: genes polymorphism of lipid transportation system, lipids, apolipoproteines, coronary arteriography.

LC Republic Specialized Center of Cardiology of MH RU, Tashkent, Uzbekistan.

Многочисленные эпидемиологические, экспериментальные, клинические и генетические исследования убедительно показывают первичную роль нарушений липидного обмена в развитии и про-

грессировании атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). В связи с этим несомненный интерес представляет изучение генов, принимающих участие в регуляции транспорта и метабо-

лизма в плазме крови [1-3]. Среди генов-кандидатов, рассматриваемых как вовлечённые в риск развития ИБС, важное место занимают гены, кодирующие аполипопротеины А, В, С, Е (Апо-) [4-7], полиморфные варианты которых были подробно изучены, в том числе и в наших работах [8], в которых была показана более высокая частота коронарных реваскуляризованных в течение года у больных ИБС носителей аллели “ε4” гена Апо Е, и достоверная связь носительства S2 аллели SstI полиморфизма гена Апо СIII с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и высокой частотой трех — и многососудистого поражения коронарных артерий среди обследованных [9-10]. В связи с вышеизложенным, представляло интерес изучение влияния комбинированного носительства вышеперечисленных генов на показатели липидного обмена и степень поражения коронарного русла у больных с нестабильной стенокардией (НС).

Цель исследования: изучить особенности нарушения липидного обмена и поражения коронарного русла в зависимости от комбинированного носительства “ε4”-аллели ε2ε3ε4 полиморфизма гена Апо Е и “S2”-аллели SstI полиморфизма гена Апо СIII у больных НС.

Материал и методы

В исследование включено 141 больных, с НС IIВ класс (Braunwald E. et al., 1989), у которых по данным коронарографии выявлено наличие коронарного атеросклероза различной степени. Группу сравнения составили 50 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ишемической болезни сердца (по данным теста с физической нагрузкой), сопоставимых с больными по полу и возрасту, не имеющих отягощенного семейного анамнеза ИБС.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда, перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с сахарным диабетом 2 типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией II-III степени (АД >159/99 мм рт.ст.), гипотонией (АД <100/60 мм рт.ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, пороками сердца, до поступления длительно принимающих гиполипидемические препараты и ингибиторы АПФ, с хронической СН выше II ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью.

Использовали следующие методы исследования: оценку традиционных факторов риска: повышенное АД, курение, индекс массы тела, сахарный диабет; физикальное обследование; клинические и биохимические лабораторные методы; ЭКГ в 12 отведениях; ЭхоКГ и оценку толщины комплекса интима-медиа сонных артерий; коронарографию.

Спектр липидов крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА), биохимические показатели (АлАТ, АсАТ, КФК), биомаркеры липидного обмена аполипопротеин А (Апо AI), аполипопротеин В (Апо В), соотношение Апо В/Апо AI, липопротеин-α, биомаркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (вч СРБ), фибриноген, СОЭ, лейкоциты) определяли на автоанализаторе “Daytona” (RANDOX, Ирландия).

Коронарография выполнялась на установке Allura CV-20 (Philips, Нидерланды). Степень сужения сосуда оценивалась визуально с характеристикой: нормальная коронарная артерия, измененный контур артерии без определения степени стеноза, сужение <50%, сужение на 51-75%, 76-95%, 95-99% (субтотальное), 100% (окклюзия). Существенным рассматривали сужение артерии >50%. Гемодинамически незначимым считалось сужение просвета сосуда <50%. Генотипирование ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Апо Е и SstI полиморфизма гена Апо СIII проводили методом ПЦР в лаборатории функциональной геномики человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз с использованием термоциклера PCR Systems 2700 (“Applied Biosystems”, США) и в лаборатории АГ и МГИ РСЦК на термоциклере GeneAmp PCR Systems 9700 (“Applied Biosystems”, США). Для проведения ПЦР амплификации использовали набор (лаборатория СибЭнзим, Россия). Для гена Апо СIII использовалась следующая последовательность праймеров [Ahmad Reza Vandegi et al, 2011]:

Апо СIII F: 5' — GGTGACCGATGGCTTCAGTTCCTGA-3' (26 н.)

Апо СIII R: 5' — CAGAAGGTGGATAGAGCGCTGGCCT-3' (25 н.)

Для гена Апо Е использовалась следующая последовательность праймеров: [Hixson J. и Wenham P. R., 1991, 1990]:

Upstream primer = 5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGGGCACA3'

Downstream primer = 5'ACAGAATTCGCCCCGGCCTGGTACACTGCCA3'.

Базисная терапия включала: антикоагулянты (гепарин или клексан) в остром периоде (100%), антиагреганты (100%), бета-адреноблокаторы (биспролол, 100%), при необходимости нитраты (95%) ингибиторы АПФ (95%).

При проведении статистического анализа полученных данных использовались электронные таблицы Microsoft Excel и пакет статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M±SD), статистическая значимость

Таблица 1

Распределение частоты носителей аллелей “S2” гена Apo CIII и “ε4” гена Apo E у больных HC и здоровых лиц n (%)

Гены		Больные HC (n=141)	Здоровые (n=50)	P
SstI полиморфизм гена Apo CIII	S2-носители	51 (27,6%)	9 (18%)	P<0,05
	не-S2 носители	90 (72,3%)	41 (82%)	
ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена Apo E	ε4-носители	87 (61,7%)	6 (12%)	P<0,001
	не-ε4 носители	54 (38,3%)	44 (88%)	

Примечание: P<0,05, P<0,001 — достоверность различия относительно группы здоровых лиц.

Сокращения: Apo E — аполипопротеин E, Apo CIII — аполипопротеин CIII.

Таблица 2

Оценка исходных показателей липидного обмена и уровня биомаркеров в зависимости от комбинированного носительства аллелей “S2” гена Apo CIII и “ε4” гена Apo E у больных HC (M±SD)

Показатели	I группа больные HC носители (n=37)	II группа больные HC (n=104)	P
ОХС, мг/дл	238,0±54,3	220,6±39,8	P<0,05
ТГ, мг/дл	245,9±95,0	234,7±93,7	Нд
ХС ЛПНП, мг/дл	154,7±51,5	138,8±37,6	P<0,05
ХС ЛПВП, мг/дл	34,1±6,3	36,8±6,8	P<0,05
ХС ЛПОНП, мг/дл	49,2±19,0	46,9±18,7	Нд
КА, отн.ед.	6,2±2,0	5,2±1,4	P<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,7	5,8±1,3	Нд
Apo A-I, мг/дл	133,8±21,3	139,1±22,2	Нд
Apo B, мг/дл	115,0±24,9	107,0±25,7	Нд
ApoB/ApoA-I, ед.	0,9±0,3	0,8±0,2	P<0,05
ЛП (а), мг/дл	30,1±22,8	34,7±35,5	Нд

Примечание: P<0,05 — достоверность межгрупповых различий.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности, ApoAI — аполипопротеин А, ApoB — аполипопротеин В, ApoB/ApoAI — соотношение аполипопротеинов В и АI, ЛП (а) — липопротеин-α.

полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения стандартными методами. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические методы анализа: критерий Вилькоксона для последовательных измерений и критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного χ^2 , Колмогорова-Смирнова. Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

Результаты

При сравнительной оценке распределения частоты носительства полиморфных аллелей гена Apo E, среди больных HC достоверно чаще наблюдалось носительство “ε4” (61,7%), чем среди здоровых лиц (12%) (ОШ 11,82; 95% ДИ 4,7-29,6; $\chi^2=34,535$, P<0,001) (табл. 1). При этом уровень Apo B у больных

ε4-носителей оказался достоверно выше (113,9±26,8 мг/дл), относительно не-ε4 носителей (100,3±20,9 мг/дл, p<0,05) и наблюдалась тенденция к более высоким значениям ОХС и ХС ЛПНП. Это подтверждает потенциально более высокую атерогенность дислипидемии у ε4-носителей.

При анализе распределения частоты носительства “S2” аллеля гена Apo CIII, среди больных HC оказалось достоверно больше носителей “S2” — 51 (27,6%), по сравнению со здоровыми лицами — 9 (18%) (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,161-5,740, p<0,05, $\chi^2=4,844$) (табл. 1). При этом у носителей S2 аллеля наблюдался достоверно более высокий уровень ТГ (261,2±113,7; p<0,05), который, как известно, является одним из показателей атерогенной дислипидемии, относительно группы не S2-носителей (225,8±87,3). В то же время средние показатели ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и биомаркеры липидного обмена: Apo AI, Apo B и соотношение Apo B/Apo AI между группами не различались.

Вышеизложенное послужило основанием для выделения в одну группу пациентов с комбинацией носительства “повреждающих” аллелей: “ε4”

Таблица 3

Сравнительная оценка данных коронароангиографии в зависимости от комбинированного носительства “повреждающих” аллелей “S2” гена Апо СIII и “ε4” гена Апо Е у больных НС п (%)

Показатели	I группа больные НС (n=37)	II группа больные НС (n=104)	P
Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий	36 (97,3%)	89 (85,5%)	нд
1-сосудистое	7 (18,9%)	24 (23,1%)	нд
2-сосудистое	7 (18,9%)	24 (23,1%)	нд
3 и многососудистое	22 (59,5%)	41 (39,4)	P<0,05
Без ангиографических признаков стенозов коронарных артерий	1 (2,7%)	15 (14,4%)	нд

Примечание: P<0,05 — достоверность различия между группами.

и “S2” — 37 больных (26,2%, I группа), против остальных (II группа) — 104 (73,8%) больных для изучения влияния комбинированного носительства “ε4” и “S2” на показатели липидного обмена у больных НС (табл. 2).

При сравнительном изучении показателей липидного спектра, уровни ОХС ($238,0 \pm 54,3$) и ХС ЛПНП ($154,7 \pm 51,5$) в I группе больных достоверно превышали (P<0,05), значения ОХС ($220,6 \pm 39,8$) и ХС ЛПНП ($138,8 \pm 37,6$) во II группе. Одновременно, у больных I группы отмечалось более низкое значение уровня ХС ЛПВП ($34,1 \pm 6,3$, P<0,05), относительно II группы ($36,8 \pm 6,8$). Вышеперечисленные изменения уровня липидов обусловили достоверно более высокий уровень КА ($6,2 \pm 2,0$, P<0,01) — интегрального показателя дислипидемии в I группе больных, по сравнению со II группой ($5,2 \pm 1,4$). При этом средние показатели уровня ТГ в изучаемых группах существенно не различались. Уровень Апо В оказался несколько выше ($115,0 \pm 24,9$ мг/дл), а уровень Апо А-I — ниже ($133,8 \pm 21,3$) в I группе, что обусловило достоверно более высокое значение соотношения Апо В/Апо А-I — $0,9 \pm 0,3$ (P<0,05), относительно II группы ($107,0 \pm 25,7$, $139,1 \pm 22,2$ и $0,8 \pm 0,2$), соответственно (табл. 2).

По тяжести поражения коронарного русла пациенты были разделены на имевших одно, двух — и трех-сосудистое поражение КА (табл. 3). При сравнительном анализе в наиболее тяжелой группе больных с наличием трех — и более стенозов достоверно преобладали больные I группы (59,5%), по сравнению со II (39,4%) группой (ОШ 2,25, ДИ 1,05-4,84, $\chi^2=3,659$, P<0,05).

Обсуждение

Одним из наиболее плодотворных подходов к изучению генетических механизмов развития ИБС является выявление генетических маркеров, ассоциированных с развитием заболевания. Такие ассоциативные исследования дают возможность установить вовлеченность в патогенез ИБС конкретных генов-кандидатов и на этой основе выявить группы лиц

с более высоким генетическим риском развития ИБС. Особенностью настоящего исследования было изучение распределения ε2/ε3/ε4 полиморфизма гена Апо Е среди больных НС и здоровых лиц узбекской национальности.

В подысследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S, было показано, что среди обследованных пациентов, перенесших инфаркт миокарда ε4-носительство встречалось у 36,5%, тогда как не-ε4 носителями были 63,5% [11]. При этом, принимавшие плацебо ε4-носители имели почти вдвое более высокий риск смертности, относительно не-носителей (15,7% и 9%; ОШ 1,8, 95% ДИ: 1,1-3,1). Результаты настоящего исследования подтвердили, что среди больных НС отмечается накопление “повреждающей” ε4-аллели (61,7%), по сравнению с группой здоровых лиц (12%) ($\chi^2=34,535$, P<0,0001).

Связь между SstI полиморфизмом гена Апо СIII и повышенным риском развития ИБС подтверждена результатами генетического анализа в рамках классического Фремингемского исследования [12]. Достоверные различия в распределении частот “повреждающей” S2-аллели гена Апо СIII в группах больных НС и группой здоровых лиц, полученные в нашем исследовании, также свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфным маркером SstI гена Апо СIII и риском прогрессирования ИБС.

Как показали результаты исследования, комбинированное носительство двух повреждающих аллелей: “S2” гена Апо СIII и “ε4” гена Апо Е является одним из факторов, повышающих риск развития атерогенной дислипидемии и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, что может оказаться полезным дополнительным маркером при оценке сердечно-сосудистого риска и показаний для коронарографии.

Заключение

У больных коронарным атеросклерозом достоверно чаще встречается носительство повреждающих аллелей: “ε4” полиморфизма гена Апо Е (P<0,05)

и “S2” гена Апо СIII ($P<0,001$). При этом комбинированное носительство двух повреждающих аллелей наблюдалось примерно у четверти (26,2%) больных, сопровождалось достоверно более высоким уровнем ОХС ($P<0,05$), ХС ЛПНП ($P<0,05$), соотношения Апо

В/Апо А-I ($P<0,05$), и более низким значением ХС ЛПВП ($P<0,05$). По результатам коронарографии у больных этой группы чаще наблюдалось трёх — и многососудистое поражение коронарного русла (ОШ 2,25, ДИ 1,05-4,84, $\chi^2=3,659$, $P<0,05$).

Литература

1. Vinogradova SV. The role of apolipoprotein E gene polymorphism in the development of atherosclerosis (review). *Medical Genetics*; 2006; 2: 3-10. Russian (Виноградова С.В. Роль полиморфизма гена аполипопротеина Е в развитии атеросклероза (обзор) *Медицинская генетика*. 2006, 2: 3-10).
2. Ward H, Mitrou PN, Bowman R, et al. APOE genotype, lipids, and coronary heart disease risk: A prospective population study. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 1424-9.
3. Anoop S, Anoop M, Meena K, Luthra K. Apolipoprotein E polymorphism in cerebrovascular & coronary heart diseases. *Indian J Med Res* 2010; 132: 363-78.
4. Bonnet E, Bernard J, Fauvel J, et al. Association of APOC3 polymorphisms with both dyslipidemia and lipotrophy in HAART-receiving patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24: 169-71.
5. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2014; 10: 1056.
6. Do R, Willer CJ, Schmidt EM, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet* 2013; 45: 1345-52.
7. Tsai MY, Ordovas JM. APO CIII mutation, serum triglyceride concentrations, and coronary heart disease *Clin. Chem.* 2009; 55: 1274-6.
8. Bekmetova FM, Kan LE, Hoshimov SU, Kurbanov RD. Clinical value distribution of polymorphism of the lipidtransport systems genes in patients with unstable angina and coronary heart disease in family history. *Eurasian heart journal* 2013; 4: 51-59. Russian (Бекметова Ф.М., Кан Л.Э., Хашимов Ш.У., Тригулова Р.Х., Курбанов Р.Д. Клиническое значение распределения генов липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией с отягощённым семейным анамнезом *Евразийский кардиологический журнал* 2013, 4: 51-9).
9. Eshpulatov AS, Hashimov SU, Bekmetova FM, et al. Influence of the SstI polymorphism in the Apolipoprotein CIII gene on the dyslipidemia and coronary lesions in patients with unstable angina. *International journal of biomedicine* 2014; 4: 15-9.
10. Eshpulatov AS, Hashimov SU, Bekmetova FM, et al. Distribution of gene APO CIII polymorphism in unstable angina patients with three-vessel coronary arteries lesion. *Cardioangiologi and Revmatology* 2014; 7: 23-9. Russian (Эшпулатов А.С., Хашимов Ш.У., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Особенности распределения полиморфизма гена АПО СIII у больных нестабильной стенокардией с трёхсосудистым поражением коронарного русла. *Кардиоангиология и ревматология*. Россия, Красноярск 2014; 7: 23-9).
11. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study *Circulation* 2000; 101: 1366-71.
12. Russo GT, Meigs JB, Cupples LA, et al. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study *Atherosclerosis* 2001; 158: 173-81.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.roscardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.