

УДК 616.127-005.8

РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ЛИПИДНЫХ НАРУШЕНИЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ И ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А. А. ИНОЗЕМЦЕВА, Е. Н. УСОЛЬЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является основной причиной смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России. Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в диагностике и лечении пациентов с инфарктом миокарда, смертность от него остается на недопустимо высоком уровне. Именно с этим связаны поиски новых маркеров развития инфаркта миокарда. В последнее время все большее внимание уделяется факторам наследственной предрасположенности – генетическим маркерам – однонуклеотидным полиморфизмам (ОНП) различных генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В статье приведен обзор имеющихся данных о некоторых генетических полиморфизмах нарушений липидного обмена, в частности *APOA1*, *APOA5*, *APOE*, *ACE*, *CETP*, *LPL*. Показана перспективность данного направления. Однако накопленные знания крайне противоречивы и требуют систематизации и продолжения исследовательских работ, включая многоцентровые исследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, генетический полиморфизм, прогноз, липидный обмен.

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF LIPID DISORDERS IN PROGNOSIS OF DEVELOPMENT AND ASSESSMENT OF SEVERITY OF MYOCARDIAL INFARCTION COURSE

A. A. INOZEMTSEVA, E. N. USOLTSEVA

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Coronary artery disease (CAD) is currently a major mortality cause in able-bodied population in industrialized countries including Russia. Despite the success achieved in the recent decades in diagnostics and treatment of myocardial infarction patients, mortality from it remains unacceptably high. Exactly this explains the search for new markers of myocardial infarction development. Recently increasing attention is paid to the factors of inherited predisposition – genetic markers – single nucleotide polymorphisms (SNP) of various genes associated with cardiovascular diseases. The article provides a review of the available data on some genetic polymorphisms of lipid metabolic disorders, in particular *APOA1*, *APOA5*, *APOE*, *ACE*, *CETP*, *LPL*. The perspective of this area is shown. However the accumulated knowledge is highly controversial and requires systematization and continuation of researches including multicenter studies.

Key words: coronary artery disease, myocardial infarction, genetic polymorphism, prognosis, lipid metabolism.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является основной причиной смертности трудоспособного населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России [27]. Особенно актуальной проблемой, непосредственно связанной с высокими затратами на госпитальное лечение пациентов, является инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [41]. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в ведении пациентов с ИМпST в последние десятилетия, связанные с активным внедрением в практическую медицину передовых методик коронарной реваскуляризации и реперфузии, летальность и смертность от этой патологии остаются недопустимо высокими [53].

Именно с этим связаны активные поиски предикторов неблагоприятного течения инфаркта миокарда.

В ряде исследований были успешно показаны варианты использования биологических маркеров в прогнозировании течения ИМ [49, 34, 11, 40]. Однако все биомаркеры имеют ряд ограничений, связанных с динамичностью их концентраций в крови и зависимостью от применяемой терапии (статинов, дезагрегантов, реперфузионных методик).

Еще в XIX в. Н. И. Пирогов сформулировал новый основополагающий принцип медицины: «Болезнь легче предупредить, чем лечить», однако в силу ограниченности данных о молекулярных

основах наследственности человека успехи по лечению и профилактике мультифакториальных заболеваний (МФЗ) были скудными.

Безусловно, новый этап в диагностике и лечении МФЗ начался в апреле 2003 г. и связан с расшифровкой генома человека. Тогда же было впервые заявлено об однонуклеотидных генетических полиморфизмах (ОНП) – индивидуальных особенностях структуры генома. Следствием такого генетического полиморфизма являются белки с разной функциональной активностью. Исследуя молекулярную структуру полиморфных локусов, в том числе и ОНП, можно получить информацию об уникальных молекулярных особенностях каждого человека.

Таким образом, выделение главных звеньев патогенеза того или иного МФЗ, а затем и существующих ОНП позволит сформулировать «неблагоприятные» ОНП, наличие которых ухудшает прогноз при исследуемом МФЗ.

В основе патогенеза ИБС, прежде всего, лежит атеросклероз коронарных артерий. Соответственно, выделив ключевые моменты патогенеза атеросклероза и исследовав генетическую структуру этих белков, можно выделить определенные ОНП, влияющие на тяжесть течения и прогноз ИБС.

Прорыв в изучении развития атеросклероза происходит в XX в. В 1912 г. Н. Н. Аничков создает свою «холестериновую теорию», главный постулат которой следующий: «Без холестерина нет атеросклероза». Атеросклероз как явление активно изучалось, теории модернизировались, и главным постулатом XXI в. можно считать: «Без воспаления нет атеросклероза». Однако активное изучение тонких маркеров воспаления не дало ожидаемых результатов [16, 42, 55]. Безусловно, в диагностике уже случившегося инфаркта миокарда или уже развившейся сердечной недостаточности биомаркеры доказали свою эффективность и получили широкое распространение в клинической практике: это и тропонины Т и I в диагностике острого повреждения миокарда, и BNP в диагностике ХСН. Но оценить по ним предрасположенности к развитию ИБС и ИМ невозможно, а тяжесть течения уже случившегося инфаркта миокарда в раннем периоде можно оценить лишь косвенно. Таким образом, использование биомаркеров в предикативной (предсказательной) медицине невозможно, и поиск «идеального» маркера продолжается. Изучение генотипа и ОНП в этом направлении является перспективным. ОНП статичны, не меняются с течением времени и под влиянием различной терапии [48].

Первые поиски генов-кандидатов ССЗ начались в 90-е гг. XX в. в Санкт-Петербурге под руководством профессора Е. И. Шварца. Было показано, что полиморфизм генов метаболизма липидов и ренин-ангиотензиновой системы ассоциирован с развитием ИБС, ИМ, АГ. На данный момент известно более 150 генов, полиморфные варианты которых связаны с предрасположенностью к ССЗ [58, 46].

В 1991 г. на семинаре клиницистов и патофизиологов в США Виктором Дзау и Евгением Браунвальдом была предложена концепция сердечно-сосудистого континуума (ССК) – гипотеза, в рамках которой ССЗ рассматриваются как цепь событий, вызываемых различными факторами риска, связанными или не связанными между собой, прогрессирующими через различные физиологические пути и приводящими к конечной стадии заболевания [17]. Спустя 15 лет были подведены итоги, обозначены новые вопросы. За это время концепция доказала свою эффективность и пополнилась тремя дополнительными составляющими. Авторы концепции подчеркивают, что составляющие переплетаются, перекрываются, последовательно взаимодействуют, приводя к прогрессированию ССЗ. Составляющими ССК являются: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД), дислипидемия (ДЛ), метаболический синдром (МС) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Впервые появляется понятие о синтропии ССК – сочетании двух и более патологических состояний у одного индивидуума, встречающихся у его родственников чаще, чем в популяции, а также патологические состояния, которые имеют общий патогенез. Таким образом, актуальным становится вопрос о выделении не просто генов-кандидатов того или иного заболевания, а выделение генов синтропии ССК.

В исследовании В. П. Пузырева с соавторами была предпринята попытка систематизации накопленных знаний о генах-кандидатах ССЗ с использованием базы данных HuGENet. Были выделены 16 генов синтропии ССЗ, в т. ч. гены *ACE*, *APOA1*, *APOE*, *CETP* и *LPL*. Только для них были обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологии, составляющими синтропию ССК [47]. В связи с этим исследование этих генов является приоритетным. Следует также учесть, что в основе нарушений метаболизма липидов чаще всего лежат структурные и функциональные изменения аполипопротеинов, контролируемые генетическими факторами. [35]. Именно поэтому, на наш

взгляд, важен анализ полиморфизмов генов липидных нарушений.

АРОА1 (аполипопротеин А1) – это белок крови, который участвует в транспорте холестерина и триглицеридов, способствуя обратному переносу холестерина из стенок сосудов в печень. Кроме того, *APOA1* является основным белком липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые препятствуют образованию атеросклеротических бляшек в артериях. При его дефиците количество ЛПВП снижается. Кроме того, ЛПВП-3 могут поглощать лишний холестерин непосредственно из клеток. В этом случае белок *APOA1*, входящий в состав ЛПВП-3, связывается с белком-рецептором мембраны клетки, и липопротеин поглощается ею путем эндоцитоза, насыщается холестерином, превращается в ЛПВП-2, а затем вновь секретируется, направляясь кровотоком в печень. Считается, что уровень ЛПВП и вероятность возникновения атеросклероза находятся в обратной зависимости. Одной из основных функций *APOA1* является активация лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – ключевого фермента системы обратного транспорта холестерина, также *APOA1* участвует в стабилизации мицеллярных и глобулярных частиц липопротеинов в крови. Снижение активности ЛХАТ ведет к снижению содержания ЛПВП, что является неблагоприятным фактором для развития атеросклероза. Механизм антиатерогенного влияния ЛПВП многогранен. Это и захват из мембран периферических, в том числе эндотелиальных клеток избытка холестерина, и его обратный транспорт в печень (при помощи ряда энзимов), и способность удалять избыток холестерина из артериальных макрофагов [36], и ускорение липолиза ЛПОНП, а также защитный антиоксидантный эффект.

APOA1 ген, включающий 1 895 пар нуклеотидов, локализован в хромосомном районе 11q23–q24 (116211677–116213571) и содержит значительное число однонуклеотидных полиморфизмов. Наиболее исследованным и доказавшим свою связь с изменениями липидного спектра является полиморфизм *-75G>A rs670*. Однако накопленные знания о нем являются крайне противоречивыми. С одной стороны, в ряде исследований показано, что генотип *A/A* гена *APOA1 -75G>A* является более благоприятным и связан с низким соотношением ТГ/ЛПВП по сравнению с генотипом *G/G* [7]. С другой стороны, при анализе влияния полиморфизмов на клиническую составляющую найдено, что наличие аллели *A -75G>A* полиморфизма гена *APOA1* и *E4* полиморфизма гена *APOE* связано с семейным анамнезом ИБС и более вы-

сокой частотой хирургических реваскуляризаций [38], а также с развитием ИБС и наличием АГ [33]. В ряде исследований полиморфизм *-75G>A* вообще не показал достоверной корреляции с концентрацией ЛПВП в плазме крови [26].

АРОА5 (аполипопротеин А5) впервые был описан как белок, ассоциированный с регенерацией печени (RAP3- regeneration-associated protein). Его концентрация в плазме крови резко возрастала через 3–6 часов после проведения частичной гепатэктомии. *APOA5* входит в состав белковой части липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Функция *APOA5* до настоящего времени точно не известна и активно изучается; предполагается, что этот белок необходим для транспорта триглицеридов внутри клетки. Концентрация *APOA5* в плазме крови ассоциирована с уровнем в ней ТГ, повышение которого является одним из основных факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. В ряде исследований была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем *APOA5* и концентрацией ТГ [14]. Концентрация *APOA5* выше у лиц с гипертриглицеридемией. С другой стороны, в исследовании O'Brien с соавторами [22] у лиц с нормолипидемией была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем триглицеридов и белком *APOA5* и положительная между уровнем *APOA5* и концентрацией ЛПВП. Такую связь можно объяснить тем, что *APOA5* усиливает липолиз богатых ТГ частиц путем активации липопротеинлипазы, увеличивает захват печенью ремнантов липопротеинов и снижает продукцию ЛПОНП печенью. Однако наличие данных о существовании прямой, а не обратной связи между концентрациями ТГ и *APOA5* указывает на недостаток знаний о механизме, посредством которого *APOA5* влияет на регуляцию обмена липидов. Ген *APOA5*, в отличие от других генов, экспрессируется только в печени. Описано более десяти различных полиморфизмов гена. Наиболее изученными и доказавшими свою связь с изменениями липидного состава крови, а также с влиянием на клинический аспект являются два: *-1131T>C* и *S19W*.

Полиморфизм *-1131T>C* связан с изменениями в регуляторной области гена *APOA5*, которые приводят к нарушению процесса трансляции и снижению уровня *APOA5* в плазме крови. В ряде исследований было достоверно найдено, что наличие аллели *-1131C APOA5* ассоциируется с более высоким уровнем ТГ и значительным снижением уровня ЛПВП [7, 18, 21, 23]. Показана связь между наличием полиморфизма *-1131T>C* минорной аллели *APOA5* и развитием ОКС [21]. В ряде ис-

следований, наоборот, подтверждается влияние ОНП гена *APOA5* на уровень ТГ и ЛПВП, но связь с развитием ИБС отсутствует [1].

Исследования комбинаций нескольких ОНП показывают более тесную взаимосвязь с изменениями липидного спектра, чем какой-либо ОНП отдельно. Так, в одном из исследований было доказано, что носители гаплотипа G-G-T-C-G (в последовательности *APOA5* с.553G>T, *APOA5* с.457G>A, *APOA5* -1131T>C, *APOC3* 3238C>G, *APOA1* -75bp G>A) имеют более высокий уровень ЛПВП и *APOA1* в крови и, соответственно, более благоприятный прогноз, тогда как носители гаплотипа G-G-C-G-G имеют высокие концентрации ОХС, ТГ и АРО В, что связано с прогрессированием атеросклероза и развитием ИБС и ИМ [18].

АРОЕ (аполипопротеин Е) представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот. Он синтезируется в клетках многих органов – тонкого кишечника, почек, нервной системы, сосудистой стенки. Этот белок преобладает в спинномозговой жидкости и обеспечивает автономное снабжение мозга холестерином, так как липопротеины крови не проникают через гематоэнцефалический барьер. Одна из функций *APOE* – направлять остатки хиломикрон в печень через E-рецепторы, т.е. он является лигандом для рецепторов ЛПНП клеток печени. Белок *APOE* также участвует в процессе откачки избытков холестерина из клеток печени, макрофагов и клеток нервной системы. При «аварийной» откачке печень синтезирует особые ЛПОНП, обогащенные *APOE* и эфирами холестерина, а также частицы ЛПВП, основным белком которых при этом является *APOE*.

Ген *APOE* локализован в 19-й хромосоме и имеет несколько полиморфных сайтов как в промоторной части, так и в экзонах. Самый изученный из них – полиморфизм в позициях 3937C/T и 4075C/T. Замена нуклеотидов приводит к замене аминокислот в положениях 112 и 158 аминокислотной последовательности белка, что, в свою очередь, способствует изменению сродства *APOE* к рецепторам. Последнее обстоятельство влияет на уровень холестерина и других показателей липидного обмена в плазме крови. Так, аллель *e4* ассоциируется с атерогенным профилем [6, 13] и повышенным риском развития ССЗ [19].

Аллели *e2*, наоборот, приписывают антиатерогенную, протективную роль. У носителей этой аллели снижен уровень общего холестерина крови [2]. Л. В. Топчиевой с соавторами [50] было показано, что частота аллели *e4* и генотипа *e3/e4* выше в группе людей, страдающих ССЗ.

Данные ассоциации можно объяснить патогенетически. *APOE* как лиганд ЛПНП-рецептора участвует в превращении липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) в ЛПНП [54]. Изоформы белка *APOE*, представленные различными генотипами, имеют разную эффективность связывания с рецептором ЛПНП. Выведение частиц, содержащих *e2* *APOE*, происходит очень медленно за счет неэффективного связывания с рецепторами ЛПНП, таким образом, превращение ЛППП в ЛПНП замедлено, а снижение в силу этого доставки холестерина в печень приводит к синтезу новых ЛПНП-рецепторов и уменьшению концентрации ЛПНП в плазме крови. Выведение частиц, несущих *APOE e4*, напротив, идет быстрее, чем нормальных, что, в свою очередь, приводит к замедлению синтеза ЛПНП-рецепторов и увеличению концентрации ЛПНП в плазме.

Наличие различных аллелей *APOE* является селективирующим фактором. Так, распространенность аллели *e2* *APOE* выше в возрастной группе 45–64 лет, а аллели *e4* – у лиц в возрасте 25–44 лет. Таким образом, наличие аллели *e4* *APOE* связано с развитием не только ОКС [3, 24], но и инфаркта миокарда в молодом возрасте [59].

В метаболизме липидов можно выделить три ключевых момента – всасывание, транспорт и усвоение тканями, причем усвоение начинается с действия липопротеинлипазы (*LPL*), которая расщепляет триглицериды на жирные кислоты и глицерин. Таким образом, *LPL* является одним из ключевых факторов метаболизма липидов. Итак, *LPL* – это фермент, относящийся к классу липаз. *LPL* расщепляет триглицериды самых крупных по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови – хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). *LPL* регулирует уровень липидов в крови, что определяет ее важную роль в атеросклерозе. Локализована она на эндотелии сосудов, к которому прикрепляется протеогликановыми цепями гепаринсульфата. *LPL* обнаружена в тканях сердца, селезенки, легких, жировой ткани, почек, молочной железы и диафрагме. Выделяют две формы фермента: печеночную (гепариносвобождаемую) липазу и внепеченочную. Апобелок С2 является активатором (кофактором) *LPL*. В его отсутствие наблюдается повышение уровня триглицеридов в плазме крови (семейная недостаточность альфа-липопротеинов, болезнь Тангира). Аполипопротеин С3 и аполипопротеин Е, а также хлористый натрий и протаминасульфат снижают активность фермента. Внепеченочная липаза более активна в катаболизме липопротеинов, богатых триглицеридами. Она находится

главным образом в жировой ткани и скелетных мышцах. Содержание *LPL* в жировой ткани у женщин выше, чем у мужчин, и коррелирует с высоким содержанием ОХС, ЛПВП и более низкими концентрациями ЛПОНП.

Роль печеночной липазы заключается, во-первых, в гидролизе остаточных триглицеридов, в результате чего образуются ЛПНП, и, во-вторых, в превращении ЛПВП2 обратно в ЛПВП3 путем гидролиза ТГ и фосфолипидов (ФС), присутствующих в ЛПВП [30]. Ген липазы липопротеинов (*LPL*) расположен на хромосоме 8p22, состоит из 10 экзонов и кодирует предшественник фермента длиной 474 аминокислот. Замена нуклеотида цитозина на гуанин Ser447X *LPL* приводит к образованию преждевременного стоп-кодона. Аллель G в ОНП C1791G rs 328 ассоциируется с благоприятными изменениями липидного состава: снижением ТГ и повышением ЛПВП. Группой исследователей [32] было показано, что аллель С встречается в 2 раза чаще у пациентов с инфарктом миокарда, при этом в группе умерших от ОКС частота генотипа СС составила 9 %, тогда как частота генотипа gg – только 2 %. Генотип СС также был ассоциирован с повторными госпитализациями по ССЗ в течение года после развития ОКС.

Аллель Н гена *LPL* достоверно чаще встречается у пациентов с ИБС старше 90 лет (долгожителей), что позволяет считать ее благоприятным маркером стабильного течения заболевания [43]. Но в ряде исследований генотип Н +/+ гена Hind III показал связь с развитием ОКС как с подъемом, так и без подъема сегмента ST. Причем у пациентов с генотипом Н +/+ риск развития ИМ – именно pST – увеличивался в 2 раза [52].

Наличие гаплотипа *APOE E2/E3/E4* и *LPL D9N* связано с высоким риском развития ССЗ, причем комбинация этих ОНП с общепринятыми факторами риска (ФР), такими как возраст, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия (АГ) и курение, усиливают эту взаимосвязь. [4].

J. David Spence с соавторами [20] было найдено, что генотип *D9N LPL* может быть связан с развитием и прогрессированием церебрального атеросклероза, а как уже было доказано ранее, атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна скорее исключение, чем правило, и частота мультифокального атеросклероза (МФА) достигает 95 %.

Существуют данные о влиянии гена *LPL* на развитие инсулинорезистентности – еще одного фактора риска развития ИБС, а также патологического состояния, значительно ухудшающего прогноз

и течение ССЗ. Так, группой исследователей [12] было показано, что наличие гаплотипа G-A-G-G-G (в последовательности *LPL* rs7315-rs 8292-rs 8393-rs 8852 – rs 9040-rs 9712) ассоциируется с инсулинорезистентностью, а гаплотип G-A-T-T-C-G, наоборот, с чувствительностью к инсулину.

Роль белка-переносчика эфира холестерина (*CEPT*) была идентифицирована в 2012 г. командой ученых из США. Выяснено, что *CEPT* участвует в переносе эфира холестерина в атерогенные частицы липопротеинов, содержащие АРО В, к которым относятся липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Такие данные стали основанием для разработки лекарственных препаратов, относящихся к классу ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина, применение которых, как предполагалось, может привести к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме транспорта неполярных эфиров холестерина между липопротеинами (ЛП) высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности белок, переносящий эфиры холестерина, переносит полярные диацилглицериды от ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) к ЛПВП. Взаимодействуя с *APOA1* ЛП и *APO B100* ЛП, *CEPT* формирует тройственный комплекс, в котором проходит гетерообмен полярных и неполярных липидов: полиненасыщенные кислоты в форме эфиров холестерина переходят из АРО А1 в АРО В100; в обратном направлении движутся полярные диацилглицериды (преимущественно насыщенные жирные кислоты). Животные с высоким содержанием в крови *CEPT* (кролики, морские свинки, приматы), в том числе и человек, чувствительны к атеросклерозу. В противоположность этому крысы, мыши и собаки, которые имеют в крови следовые количества *CEPT*, резистентны к атеросклерозу.

Белковый транспортер эфиров холестерина кодируется геном *CEPT*, расположенном на хромосоме 16q12-q21 и состоящим из 15 интронов и 16 экзонов. В гене *CEPT* и прилегающих к нему областях найдено свыше 700 полиморфных участков, из которых наиболее хорошо изучен полиморфизм *Taq1B*, расположенного в интроне 1-го гена *CEPT*. Для аллеля *Taq1B2*, характеризующегося отсутствием участка узнавания рестриктазы *TaqI*, обнаружена ассоциация со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний, пониженной транспортной активностью белка *CEPT* и повышенным содержанием холестерина в составе ЛПВП в плазме крови.

В исследовании KORA было доказано влияние различных полиморфизмов генов *CEPT*, *LPL*, *LPG* на уровень ЛПВП в крови [8].

Рядом исследователей было показано наличие ассоциации между геном, кодирующим белок-переносчик эфира холестерина (*CETP*), и риском развития ИМ в ближайшие 10 лет. Так, наличие ОНП rs708272 в гене *CETP* связано с повышенным уровнем ЛПВП и снижением риска развития ИМ на 24 % [15]. В другом исследовании была доказана взаимосвязь между наличием ОНП rs5880 гена *CETP* и развитием ИБС у лиц с избыточной массой тела, тогда как у пациентов с нормальной массой тела корреляции не было [10].

У пациентов с ИБС наличие аллели *CETP*/-629A ассоциируется со снижением смертности от сердечно-сосудистых причин [5].

Еще одним ключевым фактором риска развития ИБС и ее самого грозного проявления – инфаркта миокарда, помимо атеросклероза, является артериальная гипертензия. И если патогенез атеросклероза и патогенез ИБС непосредственно связаны, то влияние АГ, скорее, косвенное. Развитие АГ запускает процесс ремоделирования сердца, первоначально как компенсаторную реакцию, позволяющую сердцу эффективно работать в условиях высокого АД, однако это является одним из этапов прогрессирования изменений, ведущих к развитию дисфункции левого желудочка, тяжелой сердечной недостаточности, вторичной кардиомиопатии, кардиомегалии и развитию относительной коронарной недостаточности. Процесс ремоделирования в конечном счете необратим и в своем исходе ведет к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), определяя неблагоприятный исход болезни.

Атеросклероз и АГ тесно связаны и влияют на прогрессирование друг друга. Так, повышенное артериальное давление и, как следствие, хроническое напряжение сосудистой стенки с более ранними дистрофическими изменениями приводят к быстрому прогрессированию атеросклероза и более раннему развитию его осложнений от простой механической дестабилизации бляшки до генерализованного атеротромбоза [60]. Ангиотензин II играет важную роль в развитии окислительного стресса в сосудистой стенке. Он усиливает продукцию свободных радикалов макрофагами, гладкомышечными и эндотелиальными клетками сосудов, тем самым увеличивая перекисное окисление ЛПНП. Окисление ЛПНП приводит к образованию патологических соединений, структурно и функционально дезорганизованных и не способных ни к их использованию в качестве строительного и энергетического материала, ни к утилизации [57]. Превращение ангиотензина I в ангиотензин II происходит с помощью ангиотен-

зинпревращающего фермента (*ACE*), являющегося частью ренин-ангиотензиновой системы (РАС, RAS), играющей ключевую роль в регуляции кровяного давления, ренальной гемодинамики, водного и электролитического гомеостаза. *ACE* – интегральный мембранный протеин, протеолитически высвобождаемый с клеточной поверхности цинковой металлоэстеразой. Первоначально он был исследован в контексте его роли в регуляции кровяного давления, хотя *ACE* широко участвует во многих других физиологических функциях. *ACE1* экспрессируется во многих тканях (около 72), включая васкулярные эндотелиальные клетки, ренальные эпителиальные клетки, тестикулярные клетки Leydig, тощую кишку, двенадцатиперстную кишку, легкие, легочные кровеносные сосуды, простату, тогда как тестикулярный изотип *ACE2* экспрессируется только в сперму. АПФ является бифункциональным ферментом, отщепляя С – концевой дипептид, он переводит ангиотензин-I в ангиотензин II, сильный прессорный пептид, и разрушает гипотензивный пептид – брадикинин. Снижение артериального давления широко распространенными ингибиторами АПФ обусловлено не только блокированием образования ангиотензина II, но и повышением уровня брадикинина.

Одни и те же гены исследуются при чрезвычайно широком круге заболеваний, что еще раз подтверждает понятие о синтропии и синтропных генах. Ген ангиотензинпревращающего фермента является одним из самых изученных, для него показаны ассоциации не только с артериальной гипертензией, но и с целым рядом других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, коронарный атеросклероз, инсульт, тромбозы глубоких вен и др. Только изучению полиморфного варианта I/D в 16-м интроне гена посвящено более 1000 работ.

В исследовании REGRESS, по данным двухлетнего наблюдения, частота развития инфаркта миокарда достоверно выше среди пациентов с генотипом DD гена *ACE* [25]. Наличие аллели D гена *ACE* ассоциировано с повышенным плазматическим и тканевым уровнем АПФ, а также с ухудшением сердечно-сосудистого и почечного прогноза [56]. Так, Н. А. Малыгиной с соавторами [29, 43] было доказано, что наличие генотипа DD увеличивает вероятность развития инфаркта миокарда, а также жизнеугрожающих осложнений после инфаркта и тяжелой сердечной недостаточности. Причем наличие аллели D достоверно ассоциируется как с развитием инфаркта миокарда, так и с развитием ИБС, а также

с ремоделированием ЛЖ и удлинением сроков госпитализации. Пациенты с инфарктом миокарда и генотипом DD гена *ACE* имели наибольшие линейные (КДР, КСР) и объемные (КДО, КСО) показатели, что сопровождалось большим снижением фракции выброса (ФВ), чем у пациентов с ИМ и генотипами ID и II [39,51]. Аллель D показала ассоциацию с развитием ИМ СП ST в более молодом возрасте (до 65 лет) [9]. Генотип DD также сопряжен с развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий. Видимо, пролиферативное действие компонентов РАС играет роль как в прогрессировании атеросклероза, так и в развитии рестеноза после чрескожного коронарного вмешательства [37].

В ряде исследований генотип DD и наличие аллели D не показали ассоциации с развитием ОКС, ИБС, тяжелого атеросклеротического поражения КА [28, 31, 45], а также тяжелой ХСН [44].

Таким образом, изучение ОНП является перспективным направлением. Рассмотрение нескольких генетических полиморфизмов в совокупности более предпочтительно. Накоплено достаточно большое количество знаний о влиянии ОНП на метаболизм липидов, развитие ИБС и ИМспСТ, однако эти данные крайне противоречивы. Отчасти это объясняется малой выборкой в большинстве исследований. Тем не менее только дальнейшее активное изучение генетических полиморфизмов липидных нарушений и артериальной гипертензии поможет решить вопрос о возможности их применения в диагностике ИМ и оценки тяжести его течения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Lee K., Ayyobi A., Frohlich J. et al. APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but not a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2004; 1: 165–172.
2. Ruixing Y., Shangling P., Jinzhen W., Weixiong L., Dezha i Y. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Exp. Biol. Med.* 2008; 233: 409–418.
3. Wilson P. W. F., Schaefer E. J., Larson M. G., Ordovas J. M. Apolipoprotein E alleles and Risk of Coronary Disease: A Meta-analysis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 1250–1255.
4. Steve E. Humphries, Jackie A. Cooper, Philippa J. Talmud, George J. Miller Candidate Gene Genotypes, Along with Conventional Risk Factors Assessment, Improve Estimation of Coronary Heart Disease Risk in Healthy UK Men. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 8–16.
5. Blankenberg S., Rupprecht H. J., Bickel C., Jiang X. C., Poirier O., Lackner K. J. et al. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2003; 2: 289–295.
6. Dallongeville J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J. Lipid Res.* 1992; 33: 447–454.
7. Kuo-Liong Chien, Ming-Fong Chen, Hsiu-Ching Hsu, Ta-Chen Su, Wei-Tien Chang, Chii-Ming Lee, Yuan-The Lee. Genetic association study of APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population. *Clinica Chimica Acta*. 2008; 388: 78–83.
8. Heid I. M., Boes E., Muller M., Kollerits B., Lamina C., Coassin S. et al. Genome-Wide association Analysis of High-Density Lipoprotein Cholesterol in the Population-Based KORA Study Sheds New Light on Intergenic Regions. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2008; 10: 10–20.
9. Сайгигов Р. Т., Глезер М. Г., Семенов Д. П., Малыгина Н. А. ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5 (8): 34–41.
10. Saygitov R. T., Glezer M. G., Sementsov D. P., Malygina N. A. ID polimorfizm gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2006; 5 (8): 34–41. [In Russ].
10. Dementieva Y., Green T. L., Primerano D. A., Wei L., Denvir J., Wehner P. et al. Identification of genes contributing to cardiovascular disease in overweight and obese individuals from West Virginia. *West Virginia Medical Journal*. 2012; 108: 64–71.
11. Biasucci L. M., Liuzzo G., Fantuzzi G. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999; 99: 2079–2084.
12. Goodarzi M. O., Guo X., Taylor K. D. Lipoprotein Lipase Is a Gene for Insulin Resistance in Mexican Americans. *Diabetes*. 2004; 53: 214–220.
13. Bernstein M. S., Costanza M. C., James R. W., Morris M. A., Cambien F., Raoux S. et al. Physical activity may modulate effects of ApoE genotype on lipid profile. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 133–140.
14. Henneman P., Schaap F., Havekes L. Plasma APOA5 levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism. *Atherosclerosis*. 2007; 1: 129–134.
15. Paul M. Ridker, Guillaume Pare, Alex N. Parker, Robert Y. L. Zee, Joseph P. Miletich, Daniel I. Chasman Polymorphism in the CETP Gene Region, HDL Cholesterol and Risk of Future Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2008; 2: 26–33.
16. Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Heart*. 2008; 94: 724–729.
17. Dzau V. J., Braundwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1244–1262.
18. Rui-Xing Yin, Yi-Yang Li, Chao-Qiang Lai. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels. *Lipids in Health and Disease*. 2011; 10: 1–5.
19. Song Y., Stampfer M. S., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotype and risk for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*. 2004; 141: 137–161.

20. Spence J. David, Ban Matthew R., Hegele Robert A. Lipoprotein Lipase (LPL) Gene Variation and Progression of Carotid Artery Plaque. *Stroke*. 2003; 34(5): 1176–1180.
21. Hubacek J. A., Skodova Z., Adamkova V., Lanska V., Poledne R. The influence of APOAV polymorphisms (T-1131>C and S19>W) on plasma triglyceride levels and risk of myocardial infarction. *Clin. Genet*. 2004; 2: 126–130.
22. O'Brien P., Alborn W., Sloan J. The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clinical Chemistry*. 2005; 2: 351–359.
23. Tongfeng Zhao, Jiangpei Zhao. Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T>C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects. *BMC Medical Genetic* 2010; 120 URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/120>.
24. Tanguturi P., Pullareddy B., Kumar P. S., Murthy D. K. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and myocardial infarction. *Biochem Genet*. 2013; 51: 398-405.
25. Van Geel P. P., Pinto Y. M., Zwinderman A. H., Henning R. H., van Boven A. J., Jukema J. W. et al. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism. *Heart*. 2001; 85(4): 458–62.
26. Мирошникова В. В., Родыгина Т. И., Демина Е. П., Курьянов П. С., Уразильдеева С. А., Гуревич В. С. и др. Ассоциации генетических вариантов аполипопротеина А1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. Экологическая генетика. 2010; 8 (2): 24–28.
- Miroshnikova V. V., Rodygina T. I., Demina E. P., Kur'yakov P. S., Urazgil'deeva S. A., Gurevich V. S. i dr. Assotsiatsii geneticheskikh variantov apolipoproteina A1 s razvitiem ateroskleroza u zhiteley Sankt-Peterburga. *Ekologicheskaya genetika*. 2010; 8 (2): 24–28. [In Russ].
27. Бойцов С. А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. Профилактическая медицина. 2013; 5: 16–20.
- Boytsov S. A. Mekhanizmy snizheniya smertnosti ot ishemicheskoy bolezni serdtsa v raznykh stranakh mira. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013; 5: 16–20. [in Russ].
28. Козулин В. Ю., Беркович О. А., Ларионова В. И., Гордеев М. Л., Есипович И. Д., Панов А. В. и др. Взаимосвязь полиморфизма генов, ответственных за функциональное состояние эндотелия и тяжести поражения коронарных артерий у больных ИБС. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004; 3 (3): 17–20.
- Kozulin V. Yu., Berkovich O. A., Larionova V. I., Gordeev M. L., Esipovich I. D., Panov A. V. i dr. Vzaimosvyaz' polimorfizma genov, otvetstvennykh za funktsional'noe sostoyanie endoteliya i tyazhesti porazheniya koronarnykh arteriy u bol'nykh IBS. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2004; 3 (3): 17–20. [In Russ].
29. Хазова Е. В., Булашова О. В., Ослопов В. Н., Хасанов Н. Р., Кравцова О. А. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Практическая медицина. 2012; 5: 114–117.
- Khazova E. V., Bulashova O. V., Oslopov V. N., Khasanov N. R., Kravtsova O. A. Geneticheskie aspekty remodelirovaniya miokarda u bol'nykh s dekompensatsiyey khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 5: 114–117. [In Russ].
30. Гоженко А. И., Котюжинская С. Г. Липопротеин-липаза в патологии липидного обмена. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011; 8–12.
- Gozhenko A. I., Kotyuzhinskaya S. G. Lipoproteinlipaza v patologii lipidnogo obmena. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny*. 2011; 2: 8–12. [In Russ].
31. Курбанов Р. Д., Кан Л. Э., Бекметова Ф. М., Шек А. Б. Зависимость распределения I/D полиморфного маркера гена ангиотензинпревращающего фермента от семейного анамнеза ишемической болезни сердца у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 5: 16–20.
- Kurbanov R. D., Kan L. E., Bekmetova F. M., Shek A. B. Zavisimost' raspredeleniya I/D polimorfnogo markera gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta ot semeynogo anamneza ishemicheskoy bolezni serdtsa u bol'nykh nestabil'noy stenokardiyey uzbekskoy natsional'nosti. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012; 5: 16–20. [In Russ].
32. Закирова В. Б., Галеева З. М., Галявич А. С. Факторы, влияющие на летальность в течение года после перенесенного острого коронарного синдрома. Казанский медицинский журнал. 2008; 89 (4): 417–422.
- Zakirova V. B., Galeeva Z. M., Galyavich A. S. Faktory, vliyayushchie na letal'nost' v techenie goda posle perenesenogo ostrogo koronarnogo sindroma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 89 (4): 417–422. [In Russ].
33. Орлова Н. В., Ситников В. Ф., Чукаева И. И., Прохин А. В. Изучение генетической обусловленности артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский альманах. 2011; 3: 81–84.
- Orlova N. V., Sitnikov V. F., Chukaeva I. I., Prokhin A. V. Izuchenie geneticheskoy obuslovlennosti arterial'noy gipertonii kak faktora riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Meditsinskiy al'manakh*. 2011; 3: 81–84. [In Russ].
34. Оганов Р. Г., Закирова Н. Э., Закирова А. Н., Салахова Г. М., Плотникова М. Р. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 5: 15–19.
- Oganov R. G., Zakirova N. E., Zakirova A. N., Salakhova G. M., Plotnikova M. R. Immunovospalitel'nye reaktssii pri ostrom koronarnom sindrome. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 5: 15–19. [In Russ].
35. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер Ком, 1999, 512 с.
- Klimov A. N., Nikul'cheva N. G. Obmen lipidov i lipoproteidov i ego narusheniya. SPb: Piter Kom, 1999, 512 p. [In Russ].
36. Климов А. Н., Петрова-Маслакова Л. Г. Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом. Вопросы медицинской химии. 1982; 28 (2): 122–125.
- Klimov A. N., Petrova-Maslakova L. G. Vzaimodeystvie lipoproteidov vysokoy plotnosti i ikh podfraktsiy s intimoy aorty cheloveka, porazhennoy ateroskleroza. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1982; 28 (2): 122–125. [In Russ].
37. Магерова А. И., Сухов В. К., Глазков П. Б. и др. Клинические, лабораторные, ангиографические и генетические факторы рестеноза после коронарного стентирования. Интервенционная кардиология. 2003; 2: 30–32.
- Magerova A. I., Sukhov V. K., Glazkov P. B. i dr. Klinicheskie, laboratornye, angiograficheskie i geneticheskie

faktery restenoza posle koronarnogo stentirovaniya. Interventsionnaya kardiologiya. 2003; 2: 30–32. [In Russ].

38. Бекметова Ф. М., Кан Л. Э., Хашимов Ш. У., Тригулова Р. Х., Шек А. Б., Курбанов Р. Д. Клиническое значение полиморфизма генов липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией с отягощенным семейным анамнезом. Евразийский кардиологический журнал. 2013; 2: 51–61.

Bekmetova F. M., Kan L. E., Khashimov Sh. U., Trigulova R. Kh., Shek A. B., Kurbanov R. D. Klinicheskoe znachenie polimorfizma genov lipidtransportnoy sistemy u bol'nykh nestabil'noy stenokardiey s otyagoshchennym semeynym anamnezom. Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2013; 2: 51–61. [In Russ].

39. Мелентьев И. А., Вершинин А. А., Колесникова Е. А., Мелентьев А. С., Малыгина Н. А., Костомарова И. В. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца, постинфарктное ремоделирование, психологический статус и сроки госпитализации у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента. Российский кардиологический журнал. 2006; 3: 6–16.

Melent'ev I. A., Vershinin A. A., Kolesnikova E. A., Melent'ev A. S., Malygina N. A., Kostomarova I. V. i dr. Klinicheskoe techenie ishemicheskoy bolezni serdtsa, postinfarktnoe remodelirovanie, psikhologicheskiy status i sroki hospitalizatsii u bol'nykh s razlichnymi genotipami gena angiotenzinprevrashchayushchego fermenta. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2006; 3: 6–16. [In Russ].

40. Коница Н. П. Интерлейкин-6 и частота внезапной кардиальной смерти у постинфарктных больных. Вестник Харьковского национального университета. 2004; 8: 31–34.

Kopitsa N. P. Interleykin-6 i chastota vnezapnoy kardial'noy smerti u postinfarktnykh bol'nykh. Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta. 2004; 8: 31–34. [In Russ].

41. Оганов Р. Г., Калинина А. М., Концевая А. В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4: 4–9.

Oganov R. G., Kalinina A. M., Kontsevaya A. V. Ekonomicheskiy usherb ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2011; 4: 4–9. [In Russ].

42. Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н., Черешнев В. А., Зотова Н. В. Методология изучения системного воспаления. Цитокины и воспаление. 2008; 7(1): 15–23.

Gusev E. Yu., Yurchenko L. N., Chereshev V. A., Zotova N. V. Metodologiya izucheniya sistemnogo vospaleniya. Tsitokiny i vspaleniye. 2008; 7 (1): 15–23. [In Russ].

43. Малыгина Н. А., Костомарова И. В., Мелентьев И. А., Мелентьев А. С., Вершинин А. А., Серова Л. Д. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп. Российский кардиологический журнал. 2009; 4: 68–72.

Malygina N. A., Kostomarova I. V., Melent'ev I. A., Melent'ev A. S., Vershinin A. A., Serova L. D. Molekulyarnogeneticheskie markery dlya prognoza techeniya ishemicheskoy bolezni serdtsa u bol'nykh starshikh vozrastnykh grupp. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2009; 4: 68–72. [In Russ].

44. Дорофеева Н. П., Кастанаян А. А., Шлык С. В., Дорофейков В. В., Барбина А. А., Нахрацкая О. И. и др.

Полиморфизм генов ренин-альдостероновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Артериальная гипертензия. 2005; 11 (4): 235–239.

Dorofeeva N. P., Kastanayan A. A., Shlyk S. V., Dorofeykov V. V., Barbina A. A., Nakhratskaya O. I. et al. Polimorfizm genov renin-al'dosteronovoy sistemy u bol'nykh arterial'noy gipertenziey i ishemicheskoy boleznyu serdtsa, oslozhnennoy khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu. Arterial'naya gipertenziya. 2005; 11 (4): 235–239. [In Russ].

45. Беркович О. А., Баженова Е. А., Вахрамеева Н. В., Волкова Е. В., Ларионова В. И., Шлякто Е. В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Артериальная гипертензия. 2008; 14 (3): 239–244.

Berkovich O. A., Bazhenova E. A., Vakhrameeva N. V., Volkova E. V., Larionova V. I., Shlyakhto E. V. Polimorfizm genov renin-angiotenzinovoy sistemy i disfunktsiya endoteliya u muzhchin, perenesshikh infarkt miokarda v molodom vozraste. Arterial'naya gipertenziya. 2008; 14 (3): 239–244. [In Russ].

46. Пузырев В. П. Генетика артериальной гипертензии. Клиническая медицина. 2003; 1: 12–18.

Puzirev V. P. Genetika arterial'noy gipertenzii. Klinicheskaya meditsina. 2003; 1: 12–18. [In Russ].

47. Пузырев В. П., Степанов В. А., Макеева О. А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. Медицинская генетика. 2009; 3: 31–38.

Puzirev V. P., Stepanov V. A., Makeeva O. A. Sintropnye geny bolezney serdechno-sosudistogo kontinuum. Meditsinskaya genetika. 2009; 3: 31–38. [In Russ].

48. Пузырев В. П., Степанов В. А., Фрейдлин М. Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний. Геномика – медицине: научное издание. Под ред. В. И. Иванова и Л. Л. Киселева. М., ИКЦ Академкнига; 2005: 100–137.

Puzirev V. P., Stepanov V. A., Freydlin M. B. Molekulyarnye osnovy rasprostranennykh mult'ifaktorial'nykh zabolevaniy. Genomika – meditsine: Nauchnoe izdanie. Pod red. V. I. Ivanova i L. L. Kiseleva. M., IKTs Akademkniga; 2005: 100–137. [In Russ].

49. Ребров А. Л., Воскобой И. В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевтический архив. 2004. 1: 78–82.

Rebrov A. L., Voskoboy I. V. Rol' vospalitel'nykh i infektsionnykh faktorov v razvitii ateroskleroza. Terapevticheskiy arkhiv. 2004. 1: 78–82. [In Russ].

50. Топчиева Л. В. Роль полиморфных вариантов гена Aro E в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у жителей республики Карелия. Медицинские науки. 2011; 4: 54–57.

Topchieva L. V. Rol' polimorfnykh variantov gena Aro E v razvitii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy u zhitel'ey respubliky Kareliya. Meditsinskie nauki. 2011; 4: 54–57. [In Russ].

51. Савинкова Е. А., Заварин В. В., Мазур Е. С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка. Верхневолжский медицинский журнал. 2012; 10 (2): 16–21.

Savinkova E. A., Zavarin V. V., Mazur E. S. Geneticheskiy polimorfizm v patogeneze arterial'noy gipertenzii i gipertrofii

levogo zheludochka. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 10 (2): 16–21. [In Russ].

52. Сайгилов П. Т., Глезер М. Г., Малыгина Н. А. Hind III полиморфизм гена липопротеинлипазы у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7: 39–44.

Saygitov R. T., Glezer M. G., Malygina N. A. Hind III polimorfizm gena lipoproteinlipazy u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2008; 7: 39–44. [In Russ].

53. Оганов Р. Г. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России. Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы: сб. тр. к 80-летию акад. Е. И. Чазова. М; 2009. 174–183.

Oganov R. G. Epidemiologiya i profilaktika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v Rossii. *Serdechno-sosudistaya patologiya. Sovremennoe sostoyanie problemy: sb. tr. k 80-letiyu akad. E. I. Chazova*. М; 2009. 174–183. [In Russ].

54. Титов В. Н. Физиологические основы транспорта в крови жирных кислот. Лаборатория. 1997; 9: 240–255.

Titov V. N. Fiziologicheskie osnovy transporta v krovi zhirnykh kislot. *Laboratoriya*. 1997; 9: 240–255. [In Russ].

55. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Тихонов А. В., Цымбал С. Ю., Полонская Я. В., Семаева Е. В. и др. Уровни липидных и нелипидных биомаркеров в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом в Новосибирске. Российский кардиологический журнал. 2009; 2: 31–37.

Ragino Yu. I., Chernyavskiy A. M., Tikhonov A. V., Tsymbal S. Yu., Polonskaya Ya. V., Semaeva E. V. i dr. Urovni lipidnykh i nelipidnykh biomarkerov v krovi u muzhchin s koronarnym aterosklerozom v Novosibirske. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2009; 2: 31–37. [In Russ].

56. Цыган В. Н., Иванов А. М., Камилова Т. А., Мокеева Е. Г., Кудлай О. А., Даринский Ю. А. и др. Фарма-

коинетика сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник российской военно-медицинской академии. 2007; 3: 134–142.

Tsygan V. N., Ivanov A. M., Kamilova T. A., Mokeeva E. G., Kudlay O. A., Darinskiy Yu. A. i dr. *Farmakokinetika serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2007; 3: 134–142. [In Russ].

57. Шевченко О. П., Праскурничий Е. А., Шевченко А. О. Метаболический синдром. Москва: Реафарм, 2004. 141 с.

Shevchenko O. P., Praskurnichiy E. A., Shevchenko A. O. *Metabolicheskiy sindrom*. Moskva: Reafarm. 2004; 141 s. [In Russ].

58. Шляхто Е. В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (3): 107–114.

Shlyakhto E. V. Rol' geneticheskikh faktorov v remodelirovaniy serdechno-sosudistoy sistemy pri gipertonicheskoy bolezni. *Arterial'naya gipertenziya*. 2002; 8 (3): 107–114. [In Russ].

59. Воевода М. И., Степанов В. А., Ромащенко А. Г., Максимов В. Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири на примере гена аполипопротеина Е. Бюллетень СО РАМН. 2006; 2: 63–72.

Voevoda M. I., Stepanov V. A., Romashchenko A. G., Maksimov V. N. Etnogeneticheskie osobennosti podverzhenosti aterosklerozu v etnicheskikh gruppakh Sibiri na primere gena apolipoproteina E. *Byulleten' SO RAMN*. 2006; 2: 63–72. [In Russ].

60. Яблучанский Н. И. Атеросклероз больше чем воспаление. *Medicus Amicus*. 2002; 1:1–4.

Yabluchanskiy N. I. Ateroskleroz bol'she chem vospalenie // *Medicus Amicus*. 2002; 1:1–4. [In Russ].

Статья поступила: 24.11.2014

Для корреспонденции:

Иноземцева Анастасия Анатольевна
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (905) 969 95 11
E-mail: nastya060988@yandex.ru

For correspondence:

Inozemtseva Anastasia
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. 8 (905) 969 95 11
E-mail: nastya060988@yandex.ru