

Мартынович Татьяна Валерьевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА
ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

14.01.05 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Саратов-2015

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее значимых медицинских, экономических и социальных проблем здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований с каждым годом увеличивается число пациентов с симптомами ХСН, в развитых странах ее распространенность составляет 1–2%, в России ХСН I-IV функционального класса (ФК) выявляется в 7% случаев, а это 7,9 миллиона человек (Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., 2013; Clyde W. Yancy, 2013). Основными причинами ХСН в России, как и во всем мире, являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), причем их сочетание встречается более чем у половины пациентов с сердечной недостаточностью (Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., 2013; Фомин И.В., 2010). Однако, несмотря на разработку и внедрение новых медикаментозных и хирургических методов лечения, не только заболеваемость, но и смертность по причине ХСН остается высокой, достигая в случае клинически выраженной сердечной недостаточности 12% в год (Агеев Ф.Т., 2008; Беленков Ю.Н., 2003; Васюк Ю.А. 2006).

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме когнитивных расстройств у пациентов с кардиологической патологией, что обусловлено их высокой распространенностью у данной группы пациентов (Athilingam P., 2007; Bennet S.J., 2003). Нарушение перфузии головного мозга в результате снижения сердечного выброса и развития застойных явлений в венозном русле у пациентов с ХСН, а также снижение мозгового кровообращения на фоне атеросклеротического поражения артерий способствует формированию и прогрессированию когнитивной дисфункции (Краснов В.С., 2012; Левин О.С., 2009; Almeida O.P., 2012). В свою очередь, уже имеющиеся и прогрессирующие на фоне кардиоваскулярной патологии когнитивные расстройства ухудшают качество жизни и снижают приверженность к лечению, оказывая отрицательное влияние на течение и прогноз больных с ХСН и ИБС (Морозова Т.Е., 2010; De Leeuw F.E., 2003).

Таким образом, остается актуальной проблема ранней диагностики и профилактики ХСН и связанных с ней системных расстройств, в частности своевременное выявление и по возможности коррекция когнитивных нарушений у данной группы пациентов. ХСН и ИБС относятся к мультифакториальной патологии, в связи с чем необходимо учитывать наличие всех известных факторов

риска, как средовых, так и генетических. Последнее представляется наиболее актуальным, так как, несмотря на возросший среди исследователей интерес к изучению генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их клиническое и прогностическое значение в настоящее время остается не ясным (Баранов В.С., 2009). В качестве генетических маркеров предрасположенности к ХСН и ИБС активно изучаются гены, кодирующие белки основных нейрогуморальных систем (ACE, AGT, AGTR1, ADRB1, ADRB2, NOS3), а также гены, конечные продукты принимают участие в липидном обмене (ABCA1, APOE, APOC3, PON1) (Баранов В.С., 2009; Горбунова В.Н., 2009; Tereshchenko S.N., 2002). Стоит отметить, что подавляющая часть исследований в этой области посвящена сравнению частоты встречаемости определенных генотипов среди здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в то время как взаимосвязи полиморфизма этих генов с особенностями течения ИБС и ХСН остаются практически не исследованными. Между тем комбинация результатов генетического тестирования с традиционными факторами риска может значительно повысить их диагностическую ценность в развитии и прогрессировании ИБС, ХСН и связанных с ними экстракардиальных расстройств.

Цель исследования

Изучить клинико-диагностическое значение полиморфных вариантов некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца.

Задачи исследования

1. Исследовать взаимосвязи между клиническими и лабораторно-инструментальными характеристиками больных ИБС и ХСН и полиморфизмом генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983), кодирующих белки нейрогуморальных систем.

2. Изучить клинические, лабораторные и инструментальные характеристики ИБС и ХСН в зависимости от полиморфизма генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117) и PON1 (rs854560, rs662), связанных с нарушением липидного обмена.

3. У больных ИБС проанализировать взаимосвязи особенностей течения ХСН с ген-генными ассоциациями, а также с различными комбинациями полиморфных вариантов изученных генов и основных факторов кардиоваскулярного риска.

4. Оценить показатели когнитивных функций у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС и их связь с полиморфизмом некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний.

5. Проанализировать «влияние» полиморфизма изученных генов на когнитивные функции пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от пола обследуемых.

Научная новизна

Установлено, что с неблагоприятным течением ХСН у пациентов с ИБС наиболее значимо связаны полиморфные варианты гена AGT (rs4762, rs699).

Выявлено, что полиморфные варианты связанных с липидным обменом генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116) и PON1 (rs854560, rs662) ассоциированы с некоторыми маркерами атеросклероза: уровнем гомоцистеина и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий.

Проведен анализ сочетанного «влияния» различных комбинаций полиморфных вариантов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний и основных факторов кардиоваскулярного риска на особенности течения ХСН у пациентов с ИБС, установлены определенные комбинации данных факторов риска, ассоциированные с более тяжелым течением заболевания.

Показано, что когнитивный статус пациентов с сочетанием ИБС и ХСН и здоровых лиц связан с полиморфизмом некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском.

Установлено, что «влияние» полиморфизма генов ABCA1 (rs2230806) и PON1 (rs662) на выраженность когнитивных нарушений у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН, а также полиморфизма генов AGT (rs4762) и AGTR1 (rs5186) на когнитивный статус здоровых лиц зависит от пола обследуемых.

Практическая значимость

1. Продемонстрирована целесообразность определения некоторых полиморфных вариантов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний и

общего количества гомозиготных мутаций генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983), ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117) и PON1 (rs854560, rs662) для прогнозирования неблагоприятного течения ХСН у пациентов с ИБС.

2. Установлено, что для стратификации риска развития тяжелой ХСН у пациентов с ИБС оправдано проведение анализа определенных комбинаций полиморфных вариантов генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний между собой и с основными факторами кардиоваскулярного риска.

3. Доказано, что определение полиморфных вариантов генов ABCA1 (rs2230806) и APOC3 (rs2854116) у пациентов с ИБС и ХСН может быть полезным для ранней диагностики атеросклеротического поражения сонных артерий у данной группы пациентов.

4. Использование когнитивных тестов в сочетании с определением генотипов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186) и PON1 (rs662), ассоциированных с ухудшением когнитивных функций, может быть полезным для своевременного выявления и коррекции додементных когнитивных расстройств у больных с сочетанием ХСН и ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ИБС наличие в генотипе аллелей риска гена AGT (rs4762, rs699) связано с большей степенью миокардиальной дисфункции.

2. Присутствие в генотипе пациентов с сочетанием ХСН и ИБС «атерогенных» аллелей генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116) и PON1 (rs854560, rs662) значимо не отражается на уровне общего холестерина и его фракций, но при этом ассоциировано с повышенным уровнем гомоцистеина и увеличенной толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий.

3. Более выраженное ремоделирование и снижение сократимости миокарда характерны для пациентов с ИБС при наличии определенных сочетаний генотипов ADRB2 (rs1042713), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983) и ABCA1 (rs2230806) между собой, а также с полом, ожирением и отягощенным по ССЗ семейным анамнезом.

4. Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний связан с когнитивными функциями больных ХСН и ИБС. Принципиальное совпадение этих результатов с данными обследования здоровых лиц позволяет считать выявленные взаимосвязи закономерными.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенной работы используются в преподавании внутренних болезней студентам СГМУ на кафедре факультетской терапии лечебного факультета, в работе отделений кардиологии и терапии Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева, Городской клинической больницы № 6 им. Кошелева, Центральной городской клинической больницы г. Ульяновска.

Апробация работы

Результаты проведенного диссертационного исследования доложены на научно-практической конференции «Кардионеврология-2011» (Самара, 2011), Всероссийском форуме «Неотложная кардиология–2013» (Москва, 2013), Конгрессе «Сердечная недостаточность–2013» (Москва, 2013), 2-й Открытой конференции молодых ученых Саратовского НИИ кардиологии (Саратов, 2014), на III Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2014), на 2-м Международном конгрессе «Clinical Lipidology» (Вена, 2014). По теме диссертации опубликована 21 печатная работа, из них 7 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 293 источника, в том числе 84 отечественных, 209 иностранных. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 60 пациентов европеоидной расы, проживающих на территории г. Саратова и Саратовской области, с сочетанием ИБС и ХСН II-IV ФК по NYHA, в возрасте от 48 до 65 лет (средний возраст $58,88 \pm 5,48$ лет), из них 36 мужчин и 24 женщины. Отягощенный по ССЗ семейный анамнез был выявлен у 40% пациентов, курение у 42,5% обследованных, причем все они были мужского пола. Ожирение, определяемое по ИМТ более $30 \text{ кг} / \text{м}^2$, также отмечалось у 42,5% больных с ИБС и ХСН. Практически все пациенты (95%) имели артериальную гипертензию, что соответствует данным литературы и подчеркивает

представительность нашей выборки. Более половины пациентов (60%) имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, подтвержденный документально, а также данными электрокардиографии и доплерэхокардиографии. 38,3% пациентов перенесли один инфаркт миокарда, 21,7% больных – два и более инфаркта миокарда. Стенокардия напряжения выявлена у 70% пациентов, ишемическая кардиомиопатия у 23,3%. Данные формы ИБС были подтверждены результатами коронарографии у 32% и данными компьютерной томографии коронарных артерий у 8%. Признаки застойной ХСН (III-IV ФК по NYHA) на момент обследования имели 43,3% пациентов с ИБС. Для оценки ФК ХСН использовался тест шести минутной ходьбы. Наличие ХСН с сохраненной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ (более 45%) отмечалось у 43,3% пациентов, значительное снижение ФВ (ниже 35%) было выявлено у 36,6% пациентов с ИБС и ХСН. Таким образом, основная группа была представлена пациентами как с систолической, так и с диастолической ХСН. Все пациенты получали регулярную терапию в течение, как минимум, месяца до включения в исследование в соответствии со стандартами лечения ИБС и ХСН, в частности ингибиторы АПФ принимали 93,3% пациентов, бета-адреноблокаторы – 91,7%, статины – 48,3%. Кроме того, все пациенты имели стабильное состояние в течение не менее семи дней в стационаре до включения в исследование. Из исследования исключались пациенты с наличием острых форм ИБС, врожденных и приобретенных пороков сердца, эндокардитов, миокардитов и перикардитов различной этиологии, кардиомиопатий (кроме ишемической), сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы, заболеваний органов дыхания, патологии ЦНС, атеросклеротических бляшек и гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, а также другой соматической патологии, способной, по мнению врача-исследователя, оказывать влияние на когнитивные функции пациентов. Кроме того, в исследование не включались пациенты с наличием признаков деменции по краткой шкале оценки психического статуса. Основные клинические характеристики пациентов с ХСН и ИБС представлены в табл. 1.

Кроме того, с целью исключения опосредованного через сердечно-сосудистую патологию (АГ, ХСН, атеросклероз) «влияния» полиморфизма изученных генов-кандидатов ССЗ на показатели когнитивных функций пациентов с ХСН и ИБС в качестве контроля была обследована группа из 50 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 25 лет, у которых риск наличия каких-либо заболеваний, способных оказать влияние на когнитивный статус обследуемых, минимален.

Основные клинические характеристики пациентов с ХСН и ИБС, М ± SD

Характеристика	Пациенты с ХСН (n = 60)
Средний возраст, лет	58,88 ± 5,48
Мужской пол, n (%)	36 (60)
Длительность ИБС, лет	7,33 ± 5,63
Длительность АГ, лет	8,78 ± 8,56
Длительность ХСН, лет	6,61 ± 5,00
Артериальная гипертензия, n (%)	57 (95)
Стенокардия напряжения, n (%)	42 (70)
II ФК стенокардии напряжения, n (%)	14 (23,3)
III-IV ФК стенокардии напряжения, n (%)	28 (46,7)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	36 (60)
Q инфаркт миокарда, n (%)	25 (41,7)
Не Q инфаркт миокарда, n (%)	11 (18,3)
Ишемическая кардиомиопатия, n (%)	14 (23,3)
II ФК ХСН, n (%)	34 (56,6)
III-IV ФК ХСН, n (%)	26 (43,3)
Фибрилляция предсердий, n (%)	22 (36,6)
Персистирующая фибрилляция предсердий, n (%)	7 (11,6)
Постоянная фибрилляция предсердий, n (%)	15 (25)
ФВ левого желудочка, n (%)	45,71 ± 14,58
ФВ левого желудочка ≥45%, n (%)	26 (43,3)
ФВ левого желудочка ≤ 35%, n (%)	22 (36,6)

Все обследования проводились на добровольной основе после подписания информированного согласия участниками исследования. Оценка тяжести кардиоваскулярной патологии у пациентов с ХСН и ИБС проводилась посредством общеклинического обследования, выполнения электрокардиографии, доплерэхокардиографии, дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, а также лабораторного исследования биохимического анализа крови, в том числе включающего определение уровня липидов, гомоцистеина, N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для оценки когнитивного статуса все пациенты проходили тестирование, а именно, заполнение краткой шкалы оценки психического статуса для исключения деменции,

выполнение субтестов Векслера 5 и 7, корректурной пробы Бурдона. Исследование полиморфизма генов проводилось методом пиросеквенирования дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24». Характеристика полиморфных вариантов изученных генов представлена в табл. 2.

Таблица 2

Характеристика полиморфных вариантов изученных генов

Ген	Белок	Полиморфный локус	rs	Генотипы
ADRB2	b2-адренорецептор	G16R G > A	rs1042713	GG, GA, AA
AGT	Ангиотензиноген	T174M C > T	rs4762	CC, CT, TT
AGT	Ангиотензиноген	M235T T > C	rs699	TT, TC, CC
AGTR1	Рецептор 1 типа ангиотензина II	A1666C A > C	rs5186	AA, AC, CC
NOS3	Синтаза окиси азота	D298E G > T	rs1799983	GG, GT, TT
ABCA 1	ABCA1 транспортер	R219K G > A	rs2230806	GG, GA, AA
APOC3	Аполипопротеин C3	-455 T > C	rs2854116	TT, TC, CC
APOC3	Аполипопротеин C3	-482 C > T	rs2854117	CC, CT, TT
APOC3	Аполипопротеин C3	C3238G G > C	rs5128	GG, GC, CC
PON1	Параоксоназа 1	L55M A > T	rs854560	AA, AT, TT
PON1	Параоксоназа 1	Q192R A > G	rs662	AA, AG, GG

Группа лиц молодого возраста на основании данных медицинских профилактических осмотров и общеклинического обследования были признаны практически здоровыми. Им проведено исследование когнитивных функций с помощью описанных ранее тестов, а также выполнено определение полиморфизма генов AGT (rs4762, rs699), AGTR1 (rs5186) и PON1 (rs854560, rs662).

Все пациенты с ХСН и ИБС, а также группа здоровых добровольцев были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия в их генотипе аллеля риска исследуемых генов. Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН и здоровых лиц было сопоставимо и в целом соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди–Вайнберга.

Статистический анализ результатов проводился посредством программы Statistica 6.0. Распределение данных проверялось на нормальность. Использовались:

непараметрический корреляционный анализ (коэффициенты Kendall, Gamma), пошаговая логистическая регрессия, однофакторный и многофакторный дисперсионные анализы «ANOVA»; применялись таблицы сопряженности, критерии Хи-квадрат (Chi-Square) и Фишера (Fisher). С помощью теста Kruskal–Wallis проводилась поправка на множественность сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ИБС и ХСН с полиморфизмом некоторых генов, кодирующих белки нейрогуморальных систем

При проведении непараметрического корреляционного анализа было установлено, что у пациентов–носителей аллелей риска генов ADRB2 (rs1042713) и NOS3 (rs1799983) отмечалось более тяжелое течение стенокардии напряжения, что может свидетельствовать о роли конечных продуктов данных генов в развитии ишемии миокарда посредством влияния на тонус коронарных артерий (табл. 3). Так, 3-4 ФК стенокардии напряжения у данной группы пациентов выявлялся в 81% случаев, а у больных–носителей только диких аллелей генов ADRB2 (rs1042713) и NOS3 (rs1799983) в 46% случаев.

Таблица 3

Взаимосвязь клинических характеристик ИБС с полиморфизмом генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 (коэффициент Gamma, $p < 0,05$)

Ген	ADRB2 G16R G > A	AGT T174M C > T	AGT M235T T > C	AGTR1 A1166C A > C	NOS3 E298D G > T
Начало ИБС, годы	– 0,03	0,07	0,03	– 0,16	– 0,01
Длительность ИБС, годы	– 0,06	– 0,19	– 0,25	0,12	– 0,11
Наличие стенокардии напряжения	– 0,40	– 0,61*	– 0,58*	– 0,54*	– 0,03
ФК стенокардии напряжения	0,47*	– 0,48	– 0,18	– 0,28	0,70*
Перенесенный ИМ	0,13	– 0,12	– 0,55*	0,10	– 0,17
Количество перенесенных ИМ	0,35	– 0,33	0,18	0,02	– 0,38
Локализация ИМ	– 0,16	0,66*	0,39	0,30	0,13
Q / не Q ИМ	– 0,23	0,34	– 0,24	0,42	– 0,09

Примечание: * – статистически значимые связи ($p < 0,05$).

По данным однофакторного дисперсионного анализа, полиморфизм генов ADRB2, AGTR1 и NOS3 не был связан с характеристиками ХСН у пациентов с ИБС, а вот наличие аллелей риска 174М и 235Т гена AGT (Т174М С > Т и М235Т Т > С) ассоциировалось с увеличением уровня NT-proBNP, размеров полостей сердца (КДР ЛЖ, КДР ПЖ), а также ИММЛЖ по сравнению с пациентами, в генотипе которых присутствовали только дикие аллели 174Т и 235М этого гена (табл. 4). При этом стенокардия напряжения и перенесенный инфаркт миокарда у данной группы пациентов встречались реже, а длительность ХСН была меньше, чем у гомозигот по диким аллелям Т174 и М235 гена AGT. Так, у пациентов–носителей аллелей риска 174М и 235Т гена AGT (Т174М С > Т и М235Т Т > С) стенокардия напряжения выявлялась в 53,8 и 55,2% случаев, а у гомозигот по диким аллелям этого гена в 81,5 и 83,7% соответственно. Перенесенный инфаркт миокарда у пациентов–носителей аллеля риска 235Т гена AGT (М235Т Т > С) встречался в 57,1%, а у гомозигот по дикому аллелю 235М этого гена в 91,7% случаев.

Таблица 4

Средние значения клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ХСН у пациентов с различными полиморфными вариантами гена AGT (M±SD)

Ген	AGT T174M C > T		AGT M235T T > C	
	GG	GA+AA	AA	AC+CC
Начало ХСН, годы	51,1 ± 7,4	53,5 ± 5,5	49,8 ± 6,7	52,6 ± 6,8
Длительность ХСН, годы	7,8 ± 5,8*	4,5 ± 2,2*	9,3 ± 5,5*	5,8 ± 4,7*
3-4 ФК ХСН, %	37,0	61,5	33,3	50,0
Начало АГ, годы	49,4 ± 10,3	48,6 ± 11,9	46,7 ± 9,6	50,5 ± 10,9
Длительность АГ, годы	9,9 ± 5,3	10,9 ± 8,0	11,8 ± 8,2	9,4 ± 6,4
Наличие ФП, %	37,5	62,5	43,7	56,2
КДР ЛЖ, мм	5,6 ± 0,8*	6,2 ± 1,1*	5,8 ± 0,9	5,9 ± 0,9
КСР ЛП, мм	4,4 ± 0,6	4,4 ± 0,8	4,4 ± 0,7	4,4 ± 0,6
ИММ ЛЖ, г / м ²	131,6 ± 33,5*	153,5 ± 48,2*	131,9 ± 40,8*	151,0 ± 32,2*
КДР ПЖ, мм	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,5	2,9 ± 0,4*	3,2 ± 0,5*
ФВ ЛЖ, %	46,1 ± 14,8	44,2 ± 15,5	41,8 ± 14,0	47,0 ± 15,2
NT-proBNP, пг / мл	493,9 ± 170,0*	977,2 ± 302,0*	596,8 ± 212,0	649,4 ± 185,0

Примечание: * – статистически значимые различия между пациентами–носителями различных генотипов AGT (p < 0,05).

Более выраженные процессы ремоделирования сердца у пациентов–носителей аллелей риска гена AGT (rs4762, rs699), вероятно, связаны с негативным влиянием на миокард ангиотензина II, уровень которого при наличии в генотипе данных аллелей наиболее высокий (Шестакова М.В., 2010; Atlas S.A., 2007; Paul M., 2006).

Необходимо отметить, что по данным пошагового логистического регрессионного анализа наиболее значимыми предикторами тяжелой ХСН (3-4 ФК по NYHA) были полиморфизм G16R G > A гена ADRB2 и общее количество гомозиготных по мутантному аллелю вариантов изученных генов ($p = 0,01$, $\chi^2 = 8,14$). ФК ХСН был выше у пациентов с наличием в генотипе аллеля риска 16R гена ADRB2 и минимальным количеством гомозиготных по мутантному аллелю генотипов. Таким образом, полиморфные варианты T174M C > T и M235T T > C гена AGT, G16R G > A гена ADRB2 и общее количество гомозиготных мутаций генов ADRB2, AGT, AGTR1, NOS3, ABCA1, APOC3 и PON1 наиболее значимо ассоциированы с неблагоприятным течением ХСН у пациентов с ИБС.

2. Взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ИБС и ХСН с полиморфизмом некоторых генов, связанных с нарушением липидного обмена

Установлено, что уровень общего холестерина и его фракций не зависел от наличия в генотипе пациентов с сочетанием ИБС и ХСН аллелей риска генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117) и PON1 (rs854560, rs662), что, однако, не может однозначно свидетельствовать об отсутствии значения полиморфизма данных генов в развитии атеросклероза и, вероятно, связано с наличием клинически выраженной ХСН, приемом статинов и рядом других факторов.

Кроме того, в ходе данного анализа установлено, что другие маркеры атеросклероза, а именно уровень гомоцистеина и толщина КИМ общих сонных артерий, были больше у пациентов–носителей «атерогенных» аллелей генов ABCA1 R219K G > A, APOC3 –455 T > C и PON1 L55M A > T и Q192R A > G (рис. 1–3).

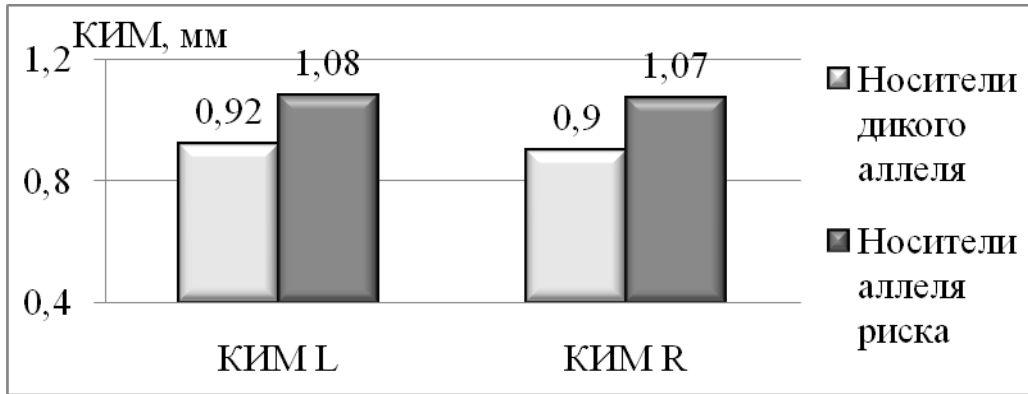


Рис. 1. Средние значения КИМ левой (L) и правой (R) общих сонных артерий в зависимости от полиморфизма -455 T>C гена APOC3, ($p_{\text{КИМ L}} = 0,01$, $p_{\text{КИМ R}} = 0,03$)

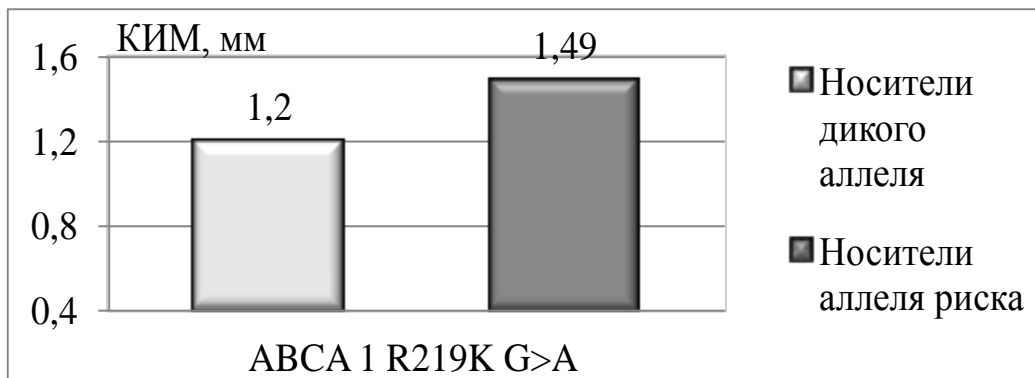


Рис. 2. Средние значения КИМ общих сонных артерий в области бифуркации в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 ($p = 0,01$)

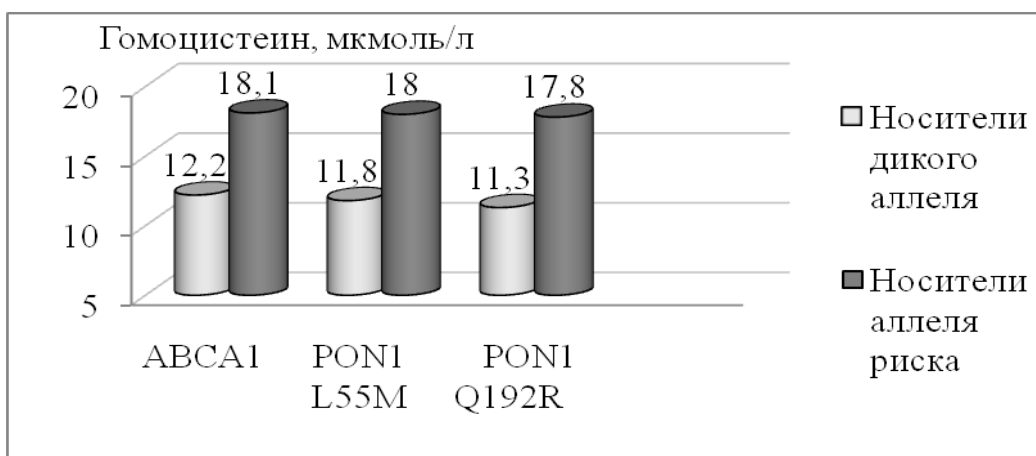


Рис. 3. Средние уровни гомоцистеина у пациентов с различными полиморфными вариантами генов ABCA1 R219K G>A (rs2230806) и PON1 L55M A>T и Q192R A>G (rs854560 и rs662), ($p < 0,05$)

Корреляции полиморфных вариантов генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117) и PON1 (rs854560, rs662) с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями тяжести ХСН по результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлено не было.

3. Многофакторный анализ взаимосвязей между различными комбинациями полиморфных вариантов изученных генов с основными факторами кардиоваскулярного риска, а также ген-генными ассоциациями, и особенностями течения ХСН у больных ИБС

Установлено, что у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН более выраженное увеличение размеров полостей сердца (КДР ЛЖ, КДР ПЖ, КСР ЛП), повышение уровня NT-proBNP и снижение ФВ ЛЖ отмечалось при наличии следующих комбинаций факторов сердечно-сосудистого риска: сочетание полиморфизма A1166C A > C гена AGTR1 с полом пациентов, сочетание полиморфизма генов ADRB2 G16R G > A, NOS3 E298D G > T и ABCA1 R219K G > A с наличием отягощенного по ССЗ семейного анамнеза, а также сочетание полиморфизма генов ADRB2 G16R G > A, ABCA1 R219K G > A и AGTR1 A1166C A > C с наличием у пациентов ожирения. Стоит отметить, что «влияние» аллелей риска указанных генов на тяжесть ХСН при их сочетании с основными факторами кардиоваскулярного риска было разнонаправленным, что, несомненно, следует учитывать при дальнейшем проведении подобных исследований.

Анализ некоторых ген-генных ассоциаций также подтвердил отсутствие однозначного «влияния» полиморфных вариантов генов ADRB2 G16R G > A, AGTR1 A1166C A > C и AGT (T174M C > T и M235T T > C) при их различных комбинациях на клинические и лабораторно-инструментальные характеристики ХСН у пациентов с ИБС. Статистически значимые взаимосвязи между ген-генными ассоциациями и лабораторно-инструментальными показателями тяжести ХСН (КДР ЛЖ, КДР ПЖ, КСР ЛП, КСР ПП, ФВ ЛЖ, уровень NT-proBNP) были выявлены при сочетании полиморфных вариантов следующих генов: ADRB2 G16R G > A и AGTR1 A1166C A > C, ADRB2 G16R G > A и NOS3 E298D G > T, AGTR1 A1166C A > C и AGT T174M C > T, AGTR1 A1166C A > C и AGT M235T T > C. Наиболее неблагоприятное течение ХСН отмечалось у пациентов с присутствием в генотипе только диких или только мутантных аллелей указанных комбинаций генов.

4. Взаимосвязи полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с выраженностью когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН

У 98% пациентов с сочетанием ИБС и ХСН выявлены умеренные когнитивные расстройства. У здоровых лиц когнитивных нарушений выявлено не было, однако результаты проведенных тестов, оценивающих память и внимание, имели существенную вариабельность.

Наличие в генотипе пациентов аллелей риска генов ADRB2 G16R G > A и APOC3 -455 T > C связано с более лучшими показателями когнитивных тестов: концентрация внимания ($0,90 \pm 0,05$ усл. ед., $p = 0,007$) и точность выполнения корректурной пробы Бурдона ($3,66 \pm 0,68$ усл. ед., $p = 0,01$) были выше у пациентов-носителей аллеля риска 16R гена ADRB2 по сравнению с гомозиготами по дикому аллелю 16G ($0,81 \pm 0,13$ усл. ед. и $1,78 \pm 0,35$ усл. ед. соответственно); результаты субтеста Векслера 7 ($37,19 \pm 2,14$ баллов, $p = 0,02$), оценивающего внимание пациентов, а также скорость выполнения корректурной пробы Бурдона ($114,98 \pm 24,32$ знаков / мин, $p=0,01$) были лучше у носителей аллеля риска -455C гена APOC3 по сравнению с гомозиготами по дикому аллелю -455T ($29,66 \pm 3,47$ баллов и $99,77 \pm 20,60$ знаков / мин соответственно).

Присутствие в генотипе пациентов аллелей риска генов PON1 (L55M A > T и Q192R A > G) и AGT (455 T > C и -482 C > T) было ассоциировано с ухудшением результатов когнитивных тестов пациентов с ХСН и ИБС. Концентрация внимания, оцениваемая корректурной пробой Бурдона, была ниже у носителей аллелей риска 55M ($0,83 \pm 0,11$ усл. ед., $p = 0,02$) и 192R ($0,85 \pm 0,10$ усл. ед., $p = 0,04$) гена PON1 по сравнению с гомозиготами по диким аллелям 55L ($0,91 \pm 0,06$ усл. ед.) и 192Q ($0,93 \pm 0,04$ усл. ед.) этого гена. Не исключено, что пониженная активность параоксоназы 1, ассоциированная с наличием в генотипе аллелей риска гена PON1, может приводить к ухудшению когнитивных функций пациентов с ХСН и ИБС, способствуя прогрессированию атеросклероза, оксидативного стресса и накоплению токсических метаболитов (Курдюков И.Д., 2011; Liu H., 2013; Watzinger N., 2002).

Аллели риска 174M и 235T гена AGT тоже были связаны с ухудшением результатов большинства проведенных когнитивных тестов (табл. 5). Ранее было установлено, что наличие в генотипе данных аллелей гена AGT связано с ухудшением лабораторно-инструментальных характеристик ХСН у пациентов с ИБС (табл. 4). Однако такие показатели, как ФВ ЛЖ и толщина КИМ сонных

артерий, непосредственно связанные с состоянием перфузии головного мозга, по результатам нашего исследования не зависели от полиморфных вариантов гена AGT. Вероятно, влияние конечных продуктов данного гена на состояние и функцию нейронов головного мозга может быть связано не только с развитием гемодинамических нарушений у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН.

Таблица 5

Результаты когнитивных тестов пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфных вариантов гена AGT, ($M \pm SD$, $p < 0,05$)

Ген	AGT T174M C > T		AGT M235T T > C		Значимость отличий, p
	GG 1	GA+AA 2	GG 3	GA+AA 4	
Векслер 5, баллы	10,07 ± 1,87	9,07 ± 1,70	10,33 ± 1,66	9,48 ± 1,90	p ₁₋₂ = 0,03 p ₃₋₄ = 0,04
Концентрация внимания, усл. ед.	0,90 ± 0,06	0,80 ± 0,12	0,91 ± 0,05	0,82 ± 0,10	p ₁₋₂ = 0,003 p ₃₋₄ = 0,02
Скорость, знаки / мин	114,5 ± 22,55	105,3 ± 22,18	122,0 ± 23,39	107,0 ± 21,04	p ₁₋₂ = 0,25 p ₃₋₄ = 0,05
Точность, усл. ед.	3,57 ± 1,37	1,59 ± 0,97	3,25 ± 1,55	2,79 ± 1,22	p ₁₋₂ = 0,03 p ₃₋₄ = 0,64
Переключаемость внимания, усл. ед.	32,9 ± 15,21	44,8 ± 21,12	29,9 ± 9,20	39,73 ± 20,08	p ₁₋₂ = 0,04 p ₃₋₄ = 0,04

Кроме того, данное предположение подтверждается выявлением статистически значимых взаимосвязей между полиморфизмом генов AGT T174M C > T и AGTR1 A1166C A > C и результатами когнитивных тестов здоровых лиц, не имеющих какой-либо сердечно-сосудистой патологии (табл. 6). Стоит отметить, что полиморфные варианты гена PON1 (L55M A > T и Q192R A > G) также были связаны с показателями когнитивных функций здоровых лиц, а именно наличие аллеля риска 55M ассоциировалось с более низкими результатами субтеста Векслера 5 (9,68 ± 1,18 баллов), а наличие аллеля риска 192R, наоборот, было связано с более высокими показателями памяти и внимания по данным корректурной пробы Бурдона и субтеста Векслера 5 (0,96 ± 0,09 усл. ед., p = 0,02 и 11,62 ± 2,14 баллов, p = 0,02), по сравнению с гомозиготами по диким аллелям 55L (11,63 ± 2,73 баллов, p = 0,01) и 192Q (0,83 ± 0,10 усл. ед., p = 0,02 и 9,99 ± 2,14 баллов, p = 0,02) гена PON1.

Таблица 6

Результаты когнитивных тестов здоровых лиц в зависимости от полиморфизма генов AGT T174M C > T и AGTR1 A1166C A > C, (M ± SD, p < 0,05)

Ген	AGT T174M C>T		AGTR1 A1166C A>C		Значимость отличий, р
	GG 1	GA+AA 2	AA 3	AC+CC 4	
Векслер 7, баллы	65,90 ± 10,8	65,92 ± 12,89	62,42 ± 8,91	71,14 ± 13,22	p ₁₋₂ =0,99 p ₃₋₄ =0,02
Концентрация внимания, усл. ед.	0,88 ± 0,10	0,92 ± 0,08	0,87 ± 0,12	0,93 ± 0,04	p ₁₋₂ =0,10 p ₃₋₄ =0,03
Точность, усл. ед.	3,58 ± 0,74	6,21 ± 1,54	4,13 ± 4,82	5,39 ± 4,35	p ₁₋₂ =0,03 p ₃₋₄ =0,43
Переключаемость внимания, усл. ед.	32,80 ± 17,33	28,54 ± 24,54	35,58 ± 4,13	23,89 ± 5,39	p ₁₋₂ =0,50 p ₃₋₄ =0,04

В ходе проведенного анализа также установлено, что «влияние» полиморфизма генов ABCA1 (rs2230806) и PON1 (rs854560, rs662) на когнитивные функции пациентов с сочетанием ИБС и ХСН и полиморфизма генов AGT (rs4762) и AGTR1 (rs5186) на показатели памяти и внимания здоровых лиц зависело от пола обследованных (табл. 7–9). Следовательно, при проведении подобных исследований необходимо учитывать не только наличие определенной сердечно-сосудистой патологии, но и пол пациентов.

Таблица 7

Результаты многофакторного анализа совместного «влияния» пола и полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 на результаты некоторых когнитивных тестов пациентов с сочетанием ХСН и ИБС (M ± SD, p < 0,05)

Генотипы ABCA1 R219K	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния» р
	ABCA1 219R	ABCA1 219K	ABCA1 219R	ABCA1 219K	
Векслер 5, баллы	8,7 ± 1,7	10,1 ± 1,9	10,4 ± 2,0	9,1 ± 1,1	0,02
Векслер 7, баллы	30,3 ± 9,6	38,7 ± 9,2	37,6 ± 13,2	32,1 ± 6,5	0,03
Концентрация внимания, усл. ед.	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,08

Таблица 8

Результаты многофакторного анализа совместного «влияния» пола и полиморфизма Q192R A>G гена PON1 на результаты некоторых когнитивных тестов пациентов с сочетанием ХСН и ИБС (M ± SD, p < 0,05)

Генотипы PON1 Q192R	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния» р
	PON1 192Q	PON1 192R	PON1 192Q	PON1 192R	
Точность, усл. ед.	1,3 ± 0,3	2,9 ± 2,0	4,3 ± 4,2	2,1 ± 1,8	0,02
Переключаемость внимания, усл. ед.	43,2 ± 11,5	33,0 ± 11,5	31,8 ± 24,6	41,7 ± 16,7	0,04

Таблица 9

Результаты многофакторного анализа совместного «влияния» пола и полиморфизма T174M C>T гена AGT на результаты субтеста Веклера 7 здоровых лиц (M ± SD, p < 0,05)

Генотипы AGT T174M C > T	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния», р
	174M	174T	174M	174T	
Векслер 7, баллы	63,2 ± 2,4	72,0 ± 14,5	70,3 ± 4,6	61,4 ± 3,6	0,03

Таким образом, полиморфизм генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), APOC3 (rs2854116) и PON1 (rs854560, rs662) связан не только с особенностями течения кардиоваскулярной патологии, но и с показателями когнитивных функций пациентов с сочетанием ХСН и ИБС. Полученные результаты обосновывают перспективность проведения более крупных исследований в этом направлении, в том числе с использованием современной технологии полногеномного поиска ассоциаций (Genome Wide Association Study, GWAS).

Выводы

1. У пациентов с ИБС наличие в генотипе аллелей риска кодирующего ангиотензиноген гена AGT (rs4762, rs699) ассоциировано с более выраженным ремоделированием сердца, по данным ЭхоКГ, и значительным повышением уровня

NT-proBNP, при этом длительность ХСН, а также встречаемость перенесенного инфаркта миокарда и стенокардии напряжения у данной группы пациентов были меньше, чем у гомозигот по диким аллелям.

2. У пациентов с сочетанием ИБС и ХСН присутствие аллелей риска связанных с липидным обменом генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116) и PON1 (rs854560, rs662) сочеталось с повышением уровня гомоцистеина и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, но не было ассоциировано с изменениями уровня общего холестерина и его фракций.

3. У пациентов с ИБС лабораторные (уровень NT-proBNP) и инструментальные (размеры полостей сердца, ФВ ЛЖ) параметры указывали на большую тяжесть ХСН при выявлении определенных сочетаний генотипов ADRB2 (rs1042713), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983) и ABCA1 (rs2230806), а также их комбинации с некоторыми факторами кардиоваскулярного риска, такими как пол, ожирение и отягощенный по ССЗ семейный анамнез.

4. Показатели когнитивных функций пациентов с сочетанием ИБС и ХСН связаны с полиморфизмом некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты когнитивных тестов были хуже при наличии диких аллелей генов ADRB2 (rs1042713) и APOC3 (rs2854116), а также мутантных аллелей генов AGT (rs4762, rs699) и PON1 (rs854560, rs662), по сравнению с пациентами-носителями других генотипов.

5. Показатели памяти и внимания у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС – носителей различных генотипов ABCA1 (rs2230806) и PON1 (rs662) разнонаправлено зависели от пола обследуемых. Результаты когнитивных тестов были хуже у мужчин-носителей аллелей риска и у женщин-гомозигот по диким аллелям указанных генов.

Практические рекомендации

1. При обследовании больных ИБС с целью выявления лиц с предрасположенностью к неблагоприятному течению ХСН целесообразно использование результатов генетического тестирования, в частности определение полиморфных вариантов T174M C > T и M235T T > C гена AGT, а также общего количества гомозигот по аллелям риска генов ADRB2, AGT, AGTR1, NOS3, ABCA1, APOC3 и PON1.

2. В качестве предикторов более тяжелого течения ХСН у больных ИБС целесообразно выявление сочетаний определенных генотипов ADRB2 (rs1042713), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983) и ABCA1 (rs2230806), а также их комбинаций с такими факторами кардиоваскулярного риска, как пол, ожирение и отягощенный по ССЗ семейный анамнез.

3. Определение полиморфных вариантов генов ABCA1 (rs2230806) и APOC3 (rs2854116) у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН может быть использовано для стратификации риска поражения сонных артерий.

4. Для своевременного выявления начальных стадий когнитивных нарушений у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН наряду с использованием когнитивных тестов целесообразно определение полиморфизма генов ADRB2 (rs1042713), APOC3 (rs2854116), PON1 (rs854560, rs662) и AGT (rs4762, rs699), которые ассоциированы с изменениями показателей когнитивных функций.

5. При оценке «влияния» полиморфизма генов ABCA1, PON1, AGTR1 и AGT на когнитивные функции пациентов с сочетанием ИБС и ХСН необходимо учитывать их разнонаправленное действие в зависимости от пола обследуемых.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца / Н.С. Акимова, В.В., Зуев, Т.В. Мартынович, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц, // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11 (ч. 3). – С. 467–471.

2. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // *Сердечная недостаточность*. – 2011. – № 5 (67). – С. 282–285.

3. Каноническая корреляция когнитивных функций с показателями хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца / Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // *Кардионеврология-2011: сб. науч. тр.* – Самара, 2011. – С. 139–140.

4. Взаимосвязь когнитивных функций с показателями тяжести хронической сердечной недостаточности / Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, В.В. Зуев, Ю.Г. Шварц // *Кардионеврология-2011: сб. науч. тр.* – Самара, 2011. – С. 141–142.

5. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности / Ю.Г. Шварц, Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 6. – С. 369–376.

6. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза с когнитивными функциями у пациентов кардиологического профиля / Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц // Неотложная кардиология – 2013: материалы VI Всероссийского форума. – М., 2013. – С. 7–8.

7. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза с когнитивными функциями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.С. Акимова, А.Ю. Хромых, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // Сердечная недостаточность–2013: материалы конгресса. – М., 2013. – С. 14–15.

8. Когнитивные нарушения при фибрилляции предсердий на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / Е.С. Деревнина, Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Ю.Г. Шварц // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, № 6. – С. 942.

9. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза с состоянием центральной нервной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.С. Акимова, Т.В. Мартынович, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, № 4. – С. 36–40.

10. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 21–29.

11. Взаимосвязь когнитивных функций с полиморфизмом генов ABCA1, APOC3 и PON1 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, М.А. Аристарин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 231.

12. Взаимосвязь полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 с выраженностью атеросклероза и течением хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, М.А. Аристарин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 230.

13. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом генов ADRB2, AGT и AGTR1 у пациентов с ишемической

болезнью сердца / Т. В. Мартынович, Н. С. Акимова, Ю. Г. Шварц // Материалы III Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (7-8 ноября 2014 года). Самара, 2014. С. 146.

14. Взаимосвязь полиморфизма генов ADRB2 и AGT с выраженностью атеросклероза брахиоцефальных артерий и когнитивными нарушениями у пациентов с ХСН / Т. В. Мартынович, Н.С. Акимова, Ю.Г. Шварц // Материалы III Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», (7–8 ноября 2014 г). – Самара, 2014. – С. 147.

15. Polymorphism of genes encoding proteins transporters of lipids and the status of the cerebral cortex in patients with chronic heart failure of ischemic genesis / T. Martynovich, N. Akimova, E. Fedotov, Y. Shvarts // The materials of the 2nd World Congress of Clinical Lipidology. – Abstracts. – 2014. – P. 82.

16. Influence of polymorphism of genes encoding proteins transporters of lipids on cognitive function in patients with chronic heart failure of ischemic genesis / T. Martynovich, N. Akimova, E. Fedotov, Y. Shvarts // The materials of the 2nd World Congress of Clinical Lipidology. – Abstracts. – 2014. – P. 81.

17. Polymorphism of APOC3 and PON1 genes and risk factors of atherosclerosis in patients with chronic heart failure of ischemic genesis / T. Martynovich, N. Akimova, E. Fedotov, Y. Shvarts // The materials of the 2nd World Congress of Clinical Lipidology. – Abstracts. – 2014. – P. 80.

18. Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц // Сердце. – 2015. – Т.14, № 1. – С. 13–18.

19. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Т.В. Мартынович, Н.С. Акимова, Э.А. Федотов, Е.Н. Корсунова, И.М. Соколов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. [http: www.science-education.ru/123-17392](http://www.science-education.ru/123-17392) (дата обращения: 17.02.2015).

20. Polymorphism of genes associated with increased cardiovascular risk and cognitive function in patients with chronic heart failure and in healthy persons: the pilot study / T.V. Martynovich, N.S. Akimova, E.A. Fedotov, Y.G. Schwartz // Russian Open Medical Journal. – Vol. 4. <http://www.romj.org/2015-0>

21. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т.В. Мартынович, Н. С. Акимова, Э.А. Федотов, Ю.Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, № 1. – С. 30–34.

Список принятых сокращений

АГ – артериальная гипертензия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка

КДР ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка

КИМ – комплекс интима-медиа

КСР ЛП – конечно-систолический размер левого предсердия

КСР ПП – конечно-систолический размер правого предсердия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ABCA1 – ген, кодирующий АТФ-связывающий кассетный транспортер А1

ACE – ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент

ADRB1 – ген, кодирующий бета1-адренорецепторы

ADRB2 – ген, кодирующий бета2-адренорецепторы

AGT – ген, кодирующий ангиотензиноген

AGTR1 – ген, кодирующий рецептор 1 типа к ангиотензину II

APOC3 – ген, кодирующий белок, входящий в состав аполипопротеина С3

APOE – ген, кодирующий белок, входящий в состав аполипопротеина Е

NOS3 – ген, кодирующий эндотелиальную синтазу 3 оксида азота

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрий-уретического пептида

PON1 – ген, кодирующий фермент параоксоназу 1

Мартынович Татьяна Валерьевна

Клинико-диагностическое значение полиморфизма генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца

Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать 2 апреля 2015г. Усл. печ. л. 1. Формат 60×84 1/16.

Тираж 100. Заказ №

Отпечатано с готового оригинал-макета

ООО Издательский дом «Дельта» по адресу:

410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 60/62, офис 520, тел. 29-71-47