

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Саратовский государственный медицинский университет  
имени В.И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Шварц Юрий Григорьевич

Саратов – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Полиморфизм генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний при хронической сердечной недостаточности.....	12
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез хронической сердечной недостаточности.....	12
1.2. Понятие о полиморфизме генов и генах-кандидатах сердечно- сосудистых заболеваний .....	16
1.3. Роль полиморфизма генов, кодирующих белки нейрогуморальных систем, при ИБС и ХСН .....	18
1.4. Роль полиморфизма генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, при ИБС и ХСН .....	27
1.5. Значение полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ХСН и ИБС .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Контингент обследованных больных.....	34
2.2 Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3. Взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом некоторых генов, кодирующих белки нейрогуморальных систем.....	48
3.1. Клинические особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с различными полиморфными вариантами генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3.....	49
3.2. Взаимосвязи лабораторно-инструментальных маркеров выраженности атеросклероза с различными полиморфными	

вариантами генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.....	51
3.3. Взаимосвязи клинических, инструментальных и биохимических характеристик хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	52
ГЛАВА 4. Взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом генов, связанных с нарушением липидного обмена .....	58
4.1. Взаимосвязи полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 с клиническими и лабораторно-инструментальными маркерами выраженности атеросклероза и особенностями течения ХСН у пациентов с ИБС .....	59
4.2. Взаимосвязи клинических, инструментальных и лабораторных характеристик хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом генов ABCA1, APOC3 и PON1 у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	66
ГЛАВА 5. Многофакторный анализ взаимосвязей между различными комбинациями факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе полиморфизмом изученных генов-кандидатов, и особенностями течения ХСН у пациентов с ИБС.....	71
5.1. Взаимосвязи «классических» факторов сердечно-сосудистого риска с особенностями течения кардиоваскулярной патологии у пациентов с ИБС и ХСН.....	73
5.2. Многофакторный анализ сочетанного «влияния» полиморфизма генов и других факторов сердечно-сосудистого риска на особенности течения ХСН у пациентов с ИБС.....	78
5.3. Многофакторный анализ сочетанного «влияния» некоторых ген-генных комбинаций на особенности течения заболевания у	

пациентов с ХСН и ИБС.....	84
ГЛАВА 6. Взаимосвязи генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с выраженностью когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца .....	92
6.1. Анализ выраженности когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфизма генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3.....	93
6.2. Анализ выраженности когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1.....	97
6.3. Исследование сочетанного с полом «влияния» полиморфных вариантов изученных генов на выраженность когнитивных нарушений у больных ХСН и ИБС.....	101
6.4. Анализ выраженности когнитивных расстройств у здоровых добровольцев с различными полиморфными вариантами генов AGT, AGTR1 и PON1.....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	120

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
- ГМ – головной мозг
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- 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
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- ЛСК – линейная скорость кровотока
- НУП – натрий-уретический пептид
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САС – симпато-адреналовая система
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
- ФК – функциональный класс
- ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа
- ФП – фибрилляция предсердий
- ХС – холестерин
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ЯМРТ – ядерно-магнитно-резонансная томография

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

ANP – предсердный натрий-уретический пептид

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

APoE – аполипопротеин Е

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

BNP – мозговой натрий-уретический пептид

СРБ – С реактивный белок

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

LPL – ген, кодирующий фермент липопротеинлипазу

MMSE – краткая шкала оценки психического статуса

MTHFR – ген, кодирующий фермент метилентетрагидрофолатредуктазу

NO – оксид азота

NOS3 – ген, кодирующий эндотелиальную синтазу 3 оксида азота

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

PON1 – ген, кодирующий фермент параоксоназу 1

REN – ген, кодирующий ренин

SNP – однонуклеотидный полиморфизм

## ВВЕДЕНИЕ

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 Российской Федерации ХСН I-IV функционального класса (ФК) выявляется в 7% случаев, а это 7,9 миллиона человек [50; 86; 172; 220; 221]. 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. [50; 74; 75]. 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 [11; 24; 50; 58; 67].

В последнее время все больше внимания уделяется проблеме когнитивных расстройств при ХСН, что обусловлено их высокой распространенностью у данной группы пациентов [130; 135; 255]. 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 [40; 42; 76; 133; 135; 153; 254]. 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 [48; 159].

Вышесказанное подтверждает, что на сегодняшний день 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 на сегодняшний день остается не ясным [4]. В качестве генетических маркеров предрасположенности к ХСН и ИБС, активно изучаются гены, кодирующие белки основных нейрогуморальных систем, а также гены, конечные продукты которых ассоциированы с нарушением липидного обмена. В частности, это гены ренин-ангиотензин-альдостероновой (ACE, AGT, AGTR1, REN), симпатoadреналовой (ADRB1, ADRB2), эндотелиальной (MTHFR, NOS3) систем, а также гены липидного метаболизма (ABCA1, APOA1, APOE, APOC3, PON1, LIPC, LPL, CETP) [4; 23; 266]. Однако, стоит отметить, что подавляющая часть исследований в этой области посвящена лишь сравнению частоты встречаемости определенных генотипов среди здоровых лиц и пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в частности ХСН и ИБС. В то время, как взаимосвязи полиморфизма этих генов с особенностями течения ХСН, ИБС и некоторых системных расстройств, таких как когнитивная дисфункция, 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 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**

В данной работе впервые:

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

- продемонстрировано, что полиморфные варианты генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116) и PON1 (rs854560, rs662), кодирующие белки-транспортеры липидов, связаны с такими маркерами атеросклероза как уровень гомоцистеина и толщина 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, ассоциированные с более тяжелым течением заболевания;

- показано, что когнитивный статус пациентов с ХСН и здоровых лиц связан с полиморфизмом некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском;

- установлено, что «влияние» полиморфизма генов AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186), ABCA1 (rs2230806), и PON1 (rs662) на выраженность когнитивных нарушений у пациентов с ХСН и 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, AGT, AGTR1, NOS3, ABCA1, APOC3 и PON1 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 другими 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 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 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 позволяют 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 конференция 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 опубликовано 22 печатных работы, из них 8 – в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя списка литературы, включающего 293 источника, в том числе 84 отечественных, 209 иностранных. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 15 рисунками.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.**

### **ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

#### **1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез хронической сердечной недостаточности.**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии, заболеваемость и смертность пациентов с ХСН неуклонно растет [1; 8; 11; 50; 154; 172; 200; 274]. Разработка и внедрение новых методов медикаментозного и хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличение продолжительности жизни населения развитых стран мира, способствуют росту числа пациентов с симптомами ХСН [18; 59; 161].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность ХСН в развитых странах составляет 1-2%, однако среди лиц старше 90 лет она превышает 70% [50; 86; 172; 220; 221]. В Российской Федерации (РФ) ХСН I-IV ФК выявляется в 7% случаев (7,9 млн. человек), при этом смертность больных с клинически выраженной ХСН в течение года, даже при возможности

получения регулярного лечения в специализированном стационаре, достигает 12% [11; 24; 50; 58; 67].

Сердечная недостаточность ассоциируется не только с высоким риском смерти, но и с частой госпитализацией пациентов, а следовательно, большими затратами на лечение. В 49% случаев причиной госпитализации в кардиологические стационары является обострение (декомпенсация) ХСН [279].

Основными причинами ХСН в России, как и во всем мире, являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [50; 74]. Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных с ХСН [74; 75]. Такие заболевания, как кардиомиопатии, миокардиты, врожденные и приобретенные пороки клапанов сердца, хроническая обструктивная болезнь легких и др. также являются непосредственной причиной развития ХСН, однако их распространенность среди данной группы пациентов не так велика [50; 75; 279].

Современная нейрогуморальная модель доказала, что развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. Согласно ей, основными патогенетическими звеньями развития и прогрессирования ХСН считаются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadреналовой системы (САС), которые первоначально имеют адаптационно-компенсаторное значение [49; 44; 57; 60]. Причем наиболее ранним механизмом компенсации служит активация САС, благодаря которой в течение некоторого времени сохраняется достаточный сердечный выброс, а, следовательно, и нормальная перфузия органов и тканей. Однако, длительная констрикция вен и артериол, ассоциированная с гиперактивацией САС, приводит к увеличению пред- и постнагрузки на сердце, увеличению потребностей миокарда в кислороде и активации апоптоза кардиомиоцитов. Кроме того, при ХСН происходит уменьшение плотности  $\beta_1$ -адренорецепторов и их десенситизация, что приводит к значительному снижению положительного влияния катехоламинов на сократительную функцию миокарда. Таким образом, замыкается порочный

круг, дальнейшая активация САС приводит к развитию процессов ремоделирования миокарда, диастолической и систолической дисфункции, способствуя дальнейшему прогрессированию ХСН [10; 52; 55; 60; 264; 352].

Активация РААС при ХСН происходит на нескольких уровнях: системном и локальном (тканевом). Тканевые РААС выявлены в различных органах и тканях, в том числе в сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах. Ангиотензин II, который вырабатывается локальной РААС сердца, оказывает прямое действие на миокард и способствует развитию морфологических изменений, таких как гипертрофия, фиброз и ремоделирование кардиомиоцитов [79; 131; 147; 244]. Кроме того, активация РААС стимулирует секрецию антидиуретического гормона, способствуя развитию отечного синдрома, подавляет активность кининовой системы, обладающей вазодилатирующими свойствами, а также приводит к гиперпродукции альдостерона [44]. Последнее представляется крайне важным, так как альдостерон, вызывая гиперстимуляцию фибробластов, приводит к чрезмерному синтезу и накоплению коллагена, тем самым изменяя свойства миокарда: он становится ригидным, жестким, в результате чего нарушается расслабление левого желудочка в диастолу (диастолическая дисфункция), что по мере прогрессирования приводит к снижению сократительной функции [55].

Гиперактивация САС и РААС при ХСН способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Основным вазоконстриктором в сосудистой стенке является эндотелин 1, который угнетает экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, вследствие чего снижается продукция оксида азота (NO), а также стимулирует выработку супероксидных радикалов, которые напрямую или через активацию провоспалительных цитокинов повреждают миокард [15; 55; 73]. Такие цитокины воспаления, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$  стимулируют синтез NO в кардиомиоцитах путем индукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [32; 194; 196]. Оксид азота, индуцированный цитокинами, повреждает эндотелий и кардиомиоциты, способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов и вызывает их апоптоз, что оказывает неблагоприятное

влияние на течение ССЗ и способствует прогрессированию ХСН [57; 77; 263]. Доказано, что повышение экспрессии провоспалительных цитокинов напрямую связано с ФК ХСН и тесно коррелирует с концентрацией предсердного натрийуретического пептида, а также некоторых других нейрогормонов [47; 73; 80; 179].

Многочисленным нейрогуморальным расстройствам при ХСН противостоит система натрийуретических пептидов (НУП), из которых наибольшее значение при сердечно-сосудистой патологии имеют предсердный натрийуретический пептид (ANP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) [50; 215]. Поскольку ANP очень быстро разрушается эндопептидазами, его диагностическая ценность значительно ниже, чем у BNP и его предшественника - NT-proBNP, которые можно использовать в качестве маркеров ХСН [50; 60; 86; 172; 214; 215]. Активная секреция натрийуретических пептидов в клетках предсердий и желудочков начинается уже на начальных стадиях ХСН и способствует торможению секреции ренина, ангиотензина II, альдостерона, вазопрессина, эндотелина 1, тем самым уменьшая негативное влияние РААС на сердечно-сосудистую систему и некоторое время поддерживая состояние компенсации [63; 156; 215; 264; 292].

По мере прогрессирования ХСН активность НУП быстро нарастает, однако, несмотря на высокое содержание их в крови, выраженность их положительных эффектов постепенно ослабевает, развивается своеобразная относительная недостаточность системы НУП, что приводит к нарастанию отечного синдрома, увеличению пред- и постнагрузки, усилению гемодинамических нарушений и в конечном итоге прогрессированию ХСН. По данным литературы, высокий уровень BNP ассоциирован с тяжестью и неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН, так как отражает непосредственную нагрузку на миокард [55; 60; 123; 158; 214; 215; 265].

На сегодняшний день, очевидно, что еще многие аспекты этиологии и патогенеза ХСН остаются не до конца понятными. В последнее время, активно изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и

рецепторы основных нейрогуморальных систем, в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии, в частности, такой как ХСН [55; 143; 97; 116; 193]. Несомненно, полученные в ходе подобных исследований данные являются ценными и не только расширяют имеющиеся представления о механизмах развития ССЗ и ХСН, но и могут способствовать выявлению лиц высокого сердечно-сосудистого риска задолго до манифестации заболевания.

## **1.2. Понятие о полиморфизме генов и генах-кандидатах сердечно-сосудистых заболеваний.**

Результаты международного научно-исследовательского проекта "Геном человека" позволили расшифровать нуклеотидную последовательность ДНК и выяснить, что у человека насчитывается около 3 миллиардов пар нуклеотидов и примерно 20-25 тысяч генов, кодирующих соответствующие полипептиды. При этом оказалось, что гены разных людей при почти полной идентичности, тем не менее, не абсолютно одинаковы, поэтому определение последовательности человеческого генома должно включать в себя и секвенирование многочисленных вариаций каждого гена. Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом (*Homo sapiens* в нашем случае), получила название генетического полиморфизма [4]. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходят замены нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются замены единичных нуклеотидов или так называемый полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP - single-nucleotide polymorphism) [290]. Частота появления замен единичных нуклеотидов составляет более 1 %, следовательно, учитывая наличие в геноме человека около 3 миллиардов нуклеотидов, у конкретного индивидуума возможно присутствие нескольких миллионов SNP. В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что именно SNP вносят важный вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе, в персональные особенности развития защитных реакций,



а также, предрасположенность к целому ряду заболеваний и особенности их течения [20; 21; 65; 66; 70].

Наименее понятными на сегодняшний день остаются генетические механизмы предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, в частности, патологии сердечно-сосудистой системы. Сложность их изучения заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом и с факторами внешней среды [13]. Гены-кандидаты - это гены, наследственные варианты (полиморфные варианты) которых, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков, совместимы с жизнью, но в сочетании с неблагоприятными внешними факторами могут быть причиной различных заболеваний [5; 7; 64; 73; 224]. В формировании наследственной предрасположенности к ССЗ участвует не один, а множество кандидатных генов, нередко их число может достигать нескольких десятков, а иногда и сотен, формируя «генную сеть» заболевания [19; 33]. Следует подчеркнуть, что даже при значительном суммарном генетическом эффекте, влияние каждого отдельного гена на риск развития ССЗ может быть относительно небольшим [22]. Исследование генов-кандидатов ССЗ должно основываться на уже имеющихся представлениях об этиологии и патогенезе конкретного заболевания, метаболических, биохимических и функциональных нарушениях, вызванным данным патологическим процессом. В качестве генетических маркеров предрасположенности к такой сердечно-сосудистой патологии, как ХСН и ИБС, несомненно, могут выступать гены, кодирующие белки основных нейрогуморальных систем, а также гены, конечные продукты которых могут быть связаны с нарушениями липидного обмена. В частности, это гены ренин-ангиотензин-альдостероновой (ACE, AGT, AGTR1, REN), симпатoadреналовой (ADRB1, ADRB2), эндотелиальной (MTHFR, NOS3) систем, а также гены липидного метаболизма (ABCA1, APOE, APOC3, PON1, LPL) [4; 23; 266].

Стоит отметить, что в настоящее время ни для одного мультифакториального заболевания не удалось выявить все гены, участвующие в формировании наследственной предрасположенности. Однако составление «генной сети», идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий индивидуально для каждого пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления, получившего название предиктивная (предсказательная) медицина [6; 7; 20; 149].

### **1.3. Роль полиморфизма генов, кодирующих белки основных нейрогуморальных систем, при ИБС и ХСН.**

В последнее время показано, что активность РААС в определенной степени контролируется на генетическом уровне и зависит от полиморфизма некоторых генов, в частности ACE, AGT, AGTR1 [55; 97; 143].

Одним из ключевых звеньев РААС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ген которого расположен в 17-й хромосоме (17q23). Известен полиморфизм гена АПФ (гена ACE) типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне (rs4646994), заключающийся либо в отсутствии (удаление, deletion, D), либо в наличии (вставка, insertion, I) фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов [2; 3; 25; 54; 213]. Установлено, что содержание АПФ в крови обусловлено данным полиморфизмом гена ACE: у лиц-носителей генотипа II отмечается самый низкий уровень фермента, а у лиц-носителей генотипа DD содержание АПФ максимально. В связи с чем, наличие гомозиготного варианта DD считается фактором риска ССЗ, так как ассоциировано с повышением уровня и активности АПФ и ангиотензина II, снижением уровня брадикинина и чувствительности к натрию, а также инсулинорезистентностью [97].

Ген AGT, кодирует другой важный компонент РААС – белок ангиотензиноген, который, как известно, является предшественником нейрогормона ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором. С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциированы полиморфные варианты

T174M (rs4762) и M235T (rs699) гена AGT. Наличие в генотипе аллелей риска 174M и 235T данных генов, связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена, что приводит к активации вазоактивных компонентов РААС и может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии [102; 142].

Что касается гена, кодирующего ангиотензиновые рецепторы 1 типа (AGTR1), описано более 50 его полиморфных вариантов, однако, наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм A1166C A>C (rs5186). Замена аденина (A) на цитозин (C) в 1166 положении гена AGTR1 приводит к усиленной экспрессии гена, что не только изменяет функциональную активность рецептора, но и по данным некоторых авторов способствует увеличению концентрации ангиотензина II [143; 189; 197].

Большинство данных, полученных в ходе исследования вышеописанных генов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, свидетельствуют об их связи с уровнем артериального давления и риском развития АГ [99; 101; 103; 121; 143; 162; 173; 213]. Некоторые авторы также установили ассоциацию аллелей риска генов ACE, AGT и AGTR1 с поражением органов-мишеней у пациентов с АГ, в частности, с развитием гипертрофии левого желудочка [100; 114; 223]. Кроме того, доказано, что наибольшая эффективность терапии ингибиторами АПФ отмечается у пациентов с наличием варианта DD гена ACE, в то время как побочные эффекты, в том числе кашель, развиваются у данной группы пациентов значительно реже, чем у носителей II генотипа этого гена [157; 169; 250; 261; 275].

Что касается исследований полиморфизма генов ACE, AGT и AGTR1 у пациентов с ИБС, в литературе имеется достаточно исследований, установивших связь генотипа DD гена ACE с риском развития ИБС и наличием у пациентов с ИБС перенесенного инфаркта миокарда [98; 113; 165; 176; 180; 266]. Аллели риска 174M и 235T гена AGT по данным ряда авторов также были связаны с риском развития ИБС [94; 118; 120; 260; 289]. В частности, при проведении метаанализ 18 исследований, в которых приняли участие 8147 пациентов установлено, что аллель риска 174M гена AGT значительно чаще

встречается у пациентов с ИБС, чем у здоровых лиц [289]. Стоит отметить, что данная взаимосвязь была получена только в популяции пациентов с ИБС европеоидной расы, и не была воспроизведена среди азиатской популяции больных. Другой метаанализ 2540 случаев ИБС среди населения Китая установил, что наличие аллеля риска 235Т гена AGT тоже ассоциировано с повышенным кардиоваскулярным риском [94]. В исследовании 205 итальянцев показано, что генотип СС гена AGTR1 A1166C A>C также был ассоциирован с повышенным риском развития ИБС [266]. Полученные в данном исследовании результаты подтверждаются данными других авторов, которые установили, что генотип СС гена AGTR1A1166C A>C чаще встречался среди пациентов с ИБС, по сравнению со здоровыми лицами, а также был ассоциирован с наличием у данной группы пациентов инфаркта миокарда [260]. Наличие АГ и ИБС, как известно, имеет существенное значение в развитии ХСН, в частности, в патогенезе диастолической дисфункции. Тем не менее, исследований взаимосвязи полиморфизма генов ACE, AGT и AGTR1 с риском развития ХСН, на сегодняшний день сравнительно мало. Кроме того, результаты, проведенных в этой области исследований, отличаются заметной противоречивостью [92; 119; 191; 242; 258].

Поскольку, генотип DD гена ACE и аллели риска генов AGT и AGTR1 ассоциированы с повышенной активностью РААС, логичным было бы предположить, что они должны преобладать среди пациентов с ХСН [62]. Данное предположение отчасти подтверждают результаты некоторых исследований, в ходе которых установлено, что генотип DD гена ACE связан не только с повышенным риском развития ХСН, но и с тяжестью клинических проявлений, в частности с ФК ХСН и уровнем NT-proBNP [92; 124; 242]. Кроме того, некоторыми авторами показано, что при наличии в генотипе пациента варианта DD гена ACE отмечается лучший эффект от лечения ингибиторами АПФ и антагонистами альдостерона, а именно, статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ [164; 242; 246]. Однако, по данным других исследований различий

в частоте встречаемости аллельных вариантов гена ACE между контрольными группами здоровых и группами пациентов, страдающих ХСН, выявлено не было [62; 191; 258]. В том числе это относится и к метаанализу 17 исследований с общим количеством пациентов около 5576 тысяч человек, в том числе 2453 пациента с ХСН и 3123 пациента без симптомов сердечной недостаточности, в ходе которого не было выявлено связи между полиморфными вариантами гена ACE (ID и II, DD) и риском развития ХСН. Отсутствие значимых связей наблюдалось как в подгруппе пациентов с ХСН ишемического генеза, так и в подгруппе пациентов с дилатационной КМП [119].

Результаты исследований полиморфных вариантов T174M (rs4762) и M235T (rs699) гена AGT у пациентов с ХСН также малочисленны. При исследовании полиморфизма T174M гена AGT у 509 китайцев с систолической ХСН показана связь наличия в генотипе аллеля 174M этого гена с повышенным риском развития ХСН [116]. В исследовании Теплякова А.Т. и соавт. наличие аллеля T гена AGT M235T было связано с неблагоприятным течением ХСН у пациентов с ИБС. Кроме того, авторы выявили связь аллеля C гена AGTR1 A1166C A>C с повышенным риском развития ХСН, при этом с тяжестью ХСН данный генотип ассоциирован не был [193]. А вот при исследовании полиморфизма M235T гена AGT в чешской популяции пациентов с ХСН II-IV ФК по NYHA и ФВ менее 40% подобных взаимосвязей выявлено не было [128]. Взаимосвязь аллеля C гена AGTR1 A1166C A>C с повышенным риском развития ХСН подтверждается и результатами других авторов, в частности, исследование популяций русских и татар с ХСН, развившейся после перенесенного трансмурального инфаркта миокарда, показало, что генотип CC гена AGTR1 значительно чаще встречался среди пациентов с ХСН в популяции русских пациентов, по сравнению с группой здоровых лиц той же национальности. Для популяции татар подобных взаимосвязей установлено не было [124]. В то же время, некоторые авторы не выявили никаких различий в частоте встречаемости аллельных вариантов гена AGTR1 A1166C A>C у

пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми лицами, пациентами с ИБС, но без ХСН и пациентами с АГ [62; 225].

В последнее время в литературе появились упоминания об изучении роли ген-генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности к ССЗ. В частности, описана возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого, хотя непосредственные механизмы такого взаимодействия пока остаются неизученными [186].

Исследования, посвященные изучению роли ген-генных ассоциаций в развитии сердечно-сосудистой патологии крайне немногочисленны и в основном представлены различными взаимодействиями генов РААС у пациентов с АГ [43; 68; 187; 192; 291]. В частности, в некоторых исследованиях было показано, что, при отсутствии достоверных различий в распределении генотипов ACE и AGTR1 у больных АГ и здоровых, одновременное присутствие в геноме аллеля D гена ACE и аллеля 1166C гена AGTR1 у пациентов с АГ было достоверно ассоциировано со степенью повышения АД [187; 291]. Imumorin I.G. с соавт. (2005) изучили распределение генотипов генов ACE, AGT и AGTR1 у 185 больных АГ и 350 здоровых. Авторы не выявили достоверных различий частоты отдельных генотипов изучаемых генов в исследуемых группах, однако частота сочетаний аллеля 1166C гена AGTR1 и аллеля 235T гена AGT у молодых женщин, страдающих АГ, значимо превышала аналогичный показатель в группе контроля. Был сделан вывод о существенном увеличении риска развития АГ у молодых женщин при наличии в геноме подобных ген-генных ассоциаций [192]. Также описана связь ген-генных ассоциаций, а именно, комбинации генотипа DD гена ACE и генотипа CC гена AGTR1 A1166C A>C, с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка, степени поражения сосудов глазного дна и микроальбуминурией у пациентов с АГ по сравнению с обладателями других сочетаний аллельных вариантов этих генов [43; 68].

Наряду с РААС, важное значение в патогенезе ССЗ, в том числе и ХСН, имеет симпатoadреналовая система. Как известно, при ХСН происходит

изменение соотношения и уменьшение чувствительности адренергических рецепторов миокарда, что приводит к патологической гиперактивации САС и уменьшению положительного инотропного влияния катехоламинов [55]. Кроме того, от связывания с бета-адренорецепторами во многом зависит эффект терапии бета-адреноблокаторами, одной из основных групп препаратов для лечения ИБС и ХСН. Вышеизложенное обуславливает интерес к изучению роли полиморфизма генов *ADRB1* и *ADRB2*, кодирующих бета-адренорецепторы, в развитии ХСН, ИБС и другой сердечно-сосудистой патологии.

Полиморфные варианты *Ser49Gly* (1801252) и *Gly389Arg* (1801253) гена *ADRB1*, локализованного на 10хромосоме (10q25.3), являются на сегодняшний день наиболее изученными [54]. Как известно, все бета-адренорецепторы связаны с G-протеином, и от эффективности данной связи во многом зависит активность адренорецепторов, а, следовательно, и работа САС. Полиморфизм *Gly389Arg* находится именно в центре связывания с G-белком. Показано, что наличие в генотипе аллеля *389Arg* ассоциировано с более высокой активностью  $\beta_1$ -адренорецепторов в ответ на взаимодействие с катехоламинами, что обуславливает зависимость ответа на терапию бета-адреноблокаторами от различных полиморфных вариантов *Gly389Arg* гена *ADRB1* [69; 222]. Полиморфизм *Ser49Gly* не влияет на эффективность связывания  $\beta_1$ -адренорецептора с G-белком, однако показано, что наличие в генотипе варианта *49Ser* ассоциировано с более высоким уровнем экспрессии гена, по сравнению с носителями варианта *49Gly* [69; 231].

Большинство авторов изучали вышеописанные полиморфизмы гена *ADRB1* с позиции их роли в формировании ответа на терапию бета-адреноблокаторами у пациентов с АГ и ХСН [137; 138; 256]. Johnson et al. провели исследование эффективности метопролола в группе пациентов с АГ в зависимости от полиморфизмов *Ser49Gly* и *Arg389Gly* гена *ADRB1* и установили, что у пациентов с генотипами *Ser49Ser* и *Arg389Arg* гена *ADRB1* диастолическое артериальное давление на фоне приема метопролола снижалось больше, чем у носителей генотипов *Ser49Gly* и *Arg389Gly*, у

которых уровень АД на фоне лечения практически не менялся [136]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами, которые также показали связь вышеописанных полиморфных вариантов гена *ADRB1* с выраженностью гипотензивного ответа на терапию бета-адреноблокаторами [122; 136; 140; 287]

Что касается пациентов с ХСН, изучалась эффективность применения карведилола у 224 пациентов с ХСН различной этиологии. Установлено, что более значительное увеличение ФВ ЛЖ на фоне проводимой терапии отмечалось у гомозигот 389Arg, по сравнению с носителями аллеля 389Glu гена *ADRB1* [138]. В многоцентровом исследовании MERIT-HF изучалась связь полиморфизма Gly49Ser гена *ADRB1* с эффективностью терапии метопрололом у пациентов с ХСН. Никакой связи данного полиморфного варианта с изменением ФВ ЛЖ на фоне лечения бета-адреноблокаторами (метопролол, карведилол или бисопролол) не наблюдалось. Показатели госпитализации и смертности за пять лет были значительно ниже для пациентов, имевших в генотипе аллель 49Ser. Таким образом, аллель 49Ser гена *ADRB1* был связан с улучшением выживаемости пациентов с ХСН в течение 5 лет [96]. Несколько другие результаты были получены в исследовании Magnusson Y et al., которые изучали влияние полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* на эффективность лечения бета-адреноблокаторами у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Так, пациентам-носителям генотипа 49Ser требовались повышенные дозы бета-блокаторов по сравнению с носителями аллеля 49Gly. Кроме того, у пациентов, получающих низкие дозы бета-блокаторов (менее 50% от полной дозы), процент смертности в течение 5 лет был ниже среди пациентов-носителей аллеля 49Gly, а не 49Ser. У пациентов, получающих высокие дозы бета-блокаторов, не было найдено достоверной ассоциации полиморфизма с продолжительностью жизни [268].

Среди описанных полиморфных вариантов гена *ADRB2* наибольший интерес представляют Gly16Arg (rs1042713) и Glu27Gln (rs1042714). Данные полиморфные варианты гена *ADRB2* не влияют на активность рецепторов, их



конформацию, уровень экспрессии, но оказывают существенное влияние на механизм естественной функциональной десенситизации рецептора [146].

Так, при исследовании полиморфизма гена *ADRB2* выявлена связь полиморфного варианта Arg16Arg с более низким пороговым уровнем активации САС и более высокими концентрациями адреналина, норадреналина и их метаболитов, по сравнению с генотипом Arg16Glu [206]. Некоторыми авторами показано, что генотипы Glu27Glu и Arg16Arg полиморфизма гена *ADRB2* чаще встречались у пациентов с ХСН, по сравнению с группой контроля (здоровыми лицами) [139]. В другом исследовании, установлено, что пациенты с генотипами Glu27Glu и Arg16Arg реже нуждаются в госпитализации в палаты интенсивной терапии в связи с декомпенсацией ХСН [241].

Предполагается, что полиморфизм генов, кодирующих  $\beta_2$ -адренорецепторы, также может обуславливать значительную вариабельность ответа на терапию бета-адреноблокаторами. При исследовании влияния полиморфизма Gly16Arg гена *ADRB2* на эффект от лечения карведилолом у пациентов с ХСН, лучший ответ на терапию отмечался у пациентов с наличием аллеля 27 Glu этого гена. Результаты данного исследования также показывают, что у пациентов с аллелем 27Glu гена *ADRB2* отмечалось значительное увеличение ФВ ЛЖ, по сравнению с пациентами-носителями аллеля 27Gln. Стоит уточнить, что в этом исследовании приняли участие 1094 американских гражданина (217 афроамериканцев и 877 пациентов европеоидной расы) с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ не более 35%, которые были рандомизированы на прием плацебо или карведилола (в дозах от 6,25 -50 мг дважды в день) в течение 15 месяцев. При этом не было выявлено никаких значимых различий в полученных результатах в зависимости от расы пациентов [293]. Результаты, полученные Liggett et al. несколько противоречат ранее приведенным исследованиям. При исследовании 259 больных с ХСН различного генеза установлено, что полиморфные варианты Gly16Arg и Glu27Gln гена *ADRB2* не были связаны с риском развития ХСН и ее прогнозом [280].

Как известно, эндотелиальная дисфункция способствует прогрессированию сердечно-сосудистой патологии [55]. Снижение уровня NO в крови пациентов в некоторой степени связано и с полиморфизмом гена NOS3, кодирующего синтазу окиси азота. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм E298D (rs1799983) гена NOS3, аллельный вариант 298D которого связан со сниженной концентрации окиси азота в кровяном русле, а, следовательно, и с уменьшением способности к вазодилатации [186].

Многие исследователи установили связь аллеля риска 298D гена NOS3 с риском развития АГ и гипертрофии ЛЖ у пациентов с АГ [93; 171; 185; 284]. Большой мета-анализ 26 исследований из баз данных MEDLINE и EMBASE был проведен в 2003г. Общее количество пациентов с ИБС составило 9867 человек, группы здоровых добровольцев - 13161 человек. Установлено, что наличие гомозиготного состояния по аллелю 298D увеличивало риск развития ИБС в среднем в 1,31 раза [93; 170]. Данные результаты отчасти подтверждает и исследование 1085 пациентов с ИБС, в котором было показано, что вариант 298D достоверно чаще встречается в группе больных ИБС при сочетании с курением табака [227]. Однако, в исследовании 1600 пациентов с ИБС в Греции, наоборот, не выявило связи полиморфизма E298D гена NOS3 с риском развития ИБС и инфаркта миокарда в этой популяции [127]. Не было выявлено различий в частоте встречаемости различных аллелей E298D гена NOS3 между пациентами с ИБС и здоровыми лицами и среди населения Индии [204].

Анализируя вышеописанные данные, можно сделать вывод, что, несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию полиморфизма генов, кодирующих белки основных нейрогуморальных систем, их клиническое и прогностическое значение остается не до конца ясным. На сегодняшний день можно говорить о полиморфизме генов-кандидатов только как о генетических факторах риска, являющихся лишь предпосылкой к возникновению ССЗ, в частности АГ. Значение полиморфизма вышеописанных генов при ХСН до настоящего времени остается малоизученным, кроме того имеющиеся по этому вопросу данные часто носят противоречивый характер, что может быть связано

с малочисленностью и клинической неоднородностью выборок, в частности, по этиологии ХСН. Кроме того, в литературе практически нет исследований, посвященных изучению особенностей течения ИБС и ХСН у пациентов с различными аллельными вариантами вышеописанных генов, а также исследований различных взаимодействий генов между собой и с другими факторами сердечно-сосудистого риска у данной группы пациентов.

#### **1.4. Роль полиморфизма генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, при ИБС и ХСН.**

Дислипидемия и атеросклероз играют ведущую роль не только в развитии ИБС, но и, несомненно, оказывают существенное влияние на прогрессирование ее осложнений, в частности, таких как ХСН [17; 50; 86; 87; 183; 202; 219].

На сегодняшний день, очевидно, что генетические факторы играют существенную роль в развитии дислипидемии и прогрессировании атеросклероза [46]. Их изучение и возможное использование на практике с целью ранней диагностики атеросклероза, несомненно, будет способствовать своевременному выявлению лиц высокого сердечно-сосудистого риска и иметь важное значение в профилактике сердечно-сосудистой патологии, в том числе ИБС и ХСН. Установлен ряд генов, а именно, ABCA1, APOE, APOC3 и PON1, полиморфизм которых влияет на активность белков, входящих в состав липопротеидов, скорость распада липидов и участвует в транспорте холестерина [12; 16; 259].

Ген ABCA1, кодирует белок-переносчик холестерина из клеток в печень при распаде липидов, имеет важное значение в транспорте ЛПВП [88; 160; 230; 257]. Известно несколько полиморфизмов гена ABCA1, а именно, С-17G, С69Т и R219K. Однако, наибольшее клиническое значение в предрасположенности к ССЗ имеет полиморфный вариант R219K G>A гена ABCA1. Наличие в генотипе пациента аллеля риска 219К ассоциировано по данным литературы с накоплением холестерина в клетках, повышенным риском атеросклероза и ИБС [91; 160; 273; 281]. В том числе эти данные подтверждаются результатами двух крупных метаанализов, в ходе которых установлено, что аллель 219К чаще

встречался в генотипе пациентов с ИБС [49; 79]. В то же время, по данным другого метаанализа 22 исследований, в которых приняло участие 6597 пациентов с ИБС и 15369 здоровых лиц наличие аллеля 219К, наоборот, было связано с увеличением уровня ЛПВП по сравнению с носителями других генотипов и низким риском ИБС. Однако, стоит отметить, что в исследовании принимали участие только азиаты [244].

Полиморфизм гена аполипопротеина Е (АРОЕ), который обусловлен парной комбинацией аллелей Е2, Е3 или Е4, один из наиболее изученных у пациентов с ССЗ [16; 46; 61]. Аполипопротеин Е (АроЕ) входит в состав хиломикрон и ЛПОНП и отвечает за их захват клетками печени, тем самым играя немаловажную роль в метаболизме липидов [12; 243]. Кроме того, АроЕ участвует в процессах нервной регенерации, он необходим для доставки холестерина от глиальных клеток мозга до нейронов. Именно с этим свойством АроЕ связывают повышенный риск развития когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера у пациентов-носителей аллеля риска Е4 гена АРОЕ [168; 175; 286]. Аллель Е4, по результатам ряда исследований, также связан с высоким уровнем холестерина в плазме крови и высоким риском развития ССЗ, в частности ИБС, инфаркта миокарда и дилатационной кардиомиопатии [16; 64; 78; 141; 199; 216]. Наличие аллелей Е2 и Е3 гена АРОЕ, наоборот ассоциировано с низким риском развития ССЗ, в частности атеросклероза и ИБС [16; 243; 286].

Ген АРОС3 кодирует аполипопротеин С3, который входит в состав ЛПОНП, ингибирует липазы печени, тем самым участвуя в процессе распада триглицеридов и способствуя развитию атеросклероза и другой сердечно-сосудистой патологии [64; 111; 112; 208; 209]. Наиболее известны три точечные мутации гена АРОС3: -455 Т>С (rs2854116), -482С>Т (rs2854117) и 3238С>G (rs5128).

Наличие в генотипе аллелей риска 482Т и -455С гена АРОС3 связано с увеличением содержания триглицеридов из-за повышения экспрессии гена [104; 251; 259]. Исследовано совместное «влияние» курения и наличия аллеля

риска -455С на уровень триглицеридов у мужчин и женщин. Показано, что такая комбинация приводит к значительному повышению уровня триглицеридов независимо от пола пациентов [288]. Результаты многих исследований подтверждают значимую роль аллелей риска 482Т и -455С гена АРОС3 в развитии атеросклероза и метаболического синдрома, а также в увеличении риска развития ИБС [104; 106; 108; 115; 245]. Так, в одном из исследований установлено, что одновременное наличие в генотипе пациента аллеля риска -455С и метаболического синдрома повышает риск развития ИБС в 2 раза [109].

Генотип 3238G гена АРОС3 ассоциирован с увеличением содержания не только триглицеридов, но и ЛПНП и аполипопротеина В [71; 82; 107]. Анализ полиморфизма 3238С>G гена АРОС3 у 5000 пациентов-участников Фрамингемского исследования показал, что наличие в генотипе пациентов аллеля риска 3238G было связано с более низким содержанием ЛПВП и повышенным уровнем триглицеридов у лиц обоего пола. Кроме того, у женщин-носительниц аллеля риска 3238G отмечалось повышение уровня общего холестерина, ЛПНП и аполипопротеина [82; 126]. Кроме того, в одном из исследований выявлено увеличение толщины КИМ сонных артерий у пациентов с наличием в генотипе аллеля риска 3238G гена АРОС3 [105].

Ген PON1, кодирует фермент параоксоназу 1, ответственный за гидролиз широкого спектра фосфорорганических соединений [41; 134; 190; 235; 248]. В организме параоксоназа 1 тесно связана с комплексом липопротеидов высокой плотности [203; 234; 253; 271]. Кроме того, показано, что параоксоназа 1 обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствуя окислению липидов в ЛПНП, дифференцировке моноцитов в макрофаги, захвату макрофагами окисленных ЛПНП и превращению их в пенистые клетки [212; 253]. В исследованиях типа "случай-контроль" было обнаружено, что у больных с семейной гиперхолестеринемией, а также у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается пониженный уровень параоксоназы 1 в плазме крови по сравнению со здоровыми лицами [163; 212;

272]. В связи с чем, изучение мутаций гена PON1 у пациентов с кардиоваскулярной патологией, в частности ИБС и ХСН представляется актуальным. Из всех полиморфных вариантов гена PON1 наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы L54M (rs854560) и Q192R (rs662) [41; 177; 237; 282].

Полиморфизм L55M A>T гена PON1 определяет содержание параоксоназы 1 в крови, а именно, наличие аллеля 55L в генотипе связано с более низким содержанием фермента по сравнению с вариантом 55M [41; 237]. Однако более высокое содержание параоксоназы 1 у лиц-носителей аллеля 55M не всегда связано с увеличением активности фермента. По данным некоторых авторов, наличие аллеля 55M приводит к понижению стабильности параоксоназы 1, что может резко снижать ее активность, особенно под действием внешних факторов, например, таких как курение [144; 166; 237]. Вероятно, именно это свойство параоксоназы обуславливает противоречивость имеющихся в литературе данных относительно полиморфизма L55M A>T гена PON1 у пациентов с ССЗ. Так в исследовании, где приняло участие 408 пациентов с сахарным диабетом 2 типа показано, что аллельный вариант 54L гена PON1 увеличивал сердечно-сосудистый риск в 2 раза [207; 239]. Кроме того, некоторыми авторами установлена связь аллеля 54L с риском развития ишемического инсульта [233; 238]. Однако, в другом исследовании связи аллеля 54L с риском развития ишемического инсульта установлено не было [233]. Кроме того, в 10 летнем наблюдении за 793 пациентами с ИБС показано, что риск смерти от ИБС был значительно выше среди пациентов-носителей аллеля 54M, а не у лиц, имеющих в генотипе вариант 54L [240]. Таким образом, на сегодняшний день нет однозначного мнения о роли полиморфизма PON1 в развитии сердечно-сосудистой патологии.

Полиморфизм Q192R A>G гена PON1 не связан с содержанием фермента параоксоназы в крови, однако может оказывать влияние на его каталитическую активность [205]. По данным литературы наличие аллеля 192R гена PON1 ассоциировано с повышенным сердечно-сосудистым риском, в частности с

развитием ИБС и ишемического инсульта [129; 232; 247; 269; 270; 277]. В исследовании, проведенном японскими учеными, установлено девятикратное увеличение риска развития ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих в генотипе аллель 192R гена PON1 по сравнению с носителями 192Q аллеля этого гена [228].

Таким образом, обзор отечественной и зарубежной литературы показывает, что результаты исследований полиморфных вариантов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, в основном подтверждают значимую роль полиморфизма генов ABCA1, APOC3, APOE, PON1 в развитии дислипидемии, атеросклероза, а также их связь с повышенным сердечно-сосудистым риском. Однако, данных о взаимосвязи полиморфизма данных генов с тяжестью и особенностями течения ХСН и ИБС на сегодняшний день в литературе не описано, несмотря на существенный вклад дислипидемии и атеросклероза в развитие и прогрессирование данной сердечно-сосудистой патологии.

### **1.5. Значение полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ХСН и ИБС.**

Пациенты кардиологического профиля являются одной из групп высокого риска развития когнитивных расстройств, так как прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в частности АГ, атеросклероза, ХСН способствует возникновению нарушений перфузии головного мозга в результате снижения сердечного выброса, развития застойных явлений в венозном русле, а также снижения мозгового кровообращения на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [40; 42; 76; 133; 135; 153; 254]. В свою очередь, уже имеющиеся и прогрессирующие на фоне кардиоваскулярной патологии когнитивные расстройства, в ряде случаев достигающие степени деменции, ухудшают качество жизни и снижают приверженность к лечению пациентов, оказывая отрицательное влияние на

течение и прогноз ССЗ [48; 159]. Таким образом, своевременное выявление и по возможности коррекция додементных нарушений одна из важных задач в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в том числе ХСН и ИБС.

По данным разных авторов от 30% до 80% пациентов с ХСН имеют когнитивные нарушения [130; 135; 255]. Установлено, что выраженность когнитивных расстройств связана с тяжестью ХСН [35; 38; 95; 148; 151; 182]. Однако, далеко не все пациенты с сочетанием ХСН и когнитивной дисфункции имеют сниженную ФВ ЛЖ и гемодинамически значимые стенозы сосудов головы и шеи [45; 195]. Очевидно, что кроме отрицательных гемодинамических последствий существуют и другие механизмы формирования и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с ХСН. Вышесказанное обуславливает необходимость детального изучения всех возможных факторов, способных оказать влияние на когнитивный статус пациентов. Перспективным и практически не исследованным направлением в этой области является изучение вклада генетических факторов в формирование когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН и ИБС. Участие конечных продуктов некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, в патогенезе ХСН и ряде метаболических процессов на наш взгляд может оказать не малое значение в развитии когнитивного дефицита у данной группы пациентов. В большей степени это относится к генам, полиморфизм которых ассоциирован с нарушениями липидного обмена, так как липиды не только входят в состав нервных клеток и миелиновых оболочек, но и участвуют в передаче информации через мембрану нейронов и осуществлении внутриклеточного ответа, а, следовательно, могут непосредственно влиять на функционирование ЦНС и способствовать развитию когнитивной дисфункции [145; 150; 181]. Стоит отметить, что некоторыми авторами ранее предпринимались попытки определения роли полиморфизма генов в развитии когнитивных расстройств. Однако, в основном в исследования включались пациенты с выраженной психо-неврологической патологией, такой как болезнь Альцгеймера [84; 168]. В частности, в литературе имеются данные



о том, что наличие в генотипе пациентов аллеля риска E4 гена APOE является фактором риска развития когнитивных расстройств и болезни Альцгеймера в пожилом возрасте [168; 175; 286]. Исследователи заключили, что при выявлении неблагоприятной аллели E4 необходим постоянный мониторинг психического состояния пациента, с целью раннего начала терапии заболевания. Кроме того, установлена проективная в плане развития слабоумия роль аллеля E2 данного гена, наличие которого в генотипе пациентов, кроме того, было ассоциировано с увеличением продолжительности жизни [89]. Связь с когнитивными нарушениями и риском развития болезни Альцгеймера выявлена и в отношении генов ABCA1 R219K G>A, APOC3 482 C>T и PON1 Q192R A>G и L55M A>T [90; 110; 217; 236]. Однако стоит отметить, что в данных исследованиях принимали участие пожилые пациенты со значительными сосудистыми изменениями в ЦНС, и часто с наличием деменции, в связи с чем, полученные взаимосвязи носят лишь ассоциативный характер и не дают полного понимания механизмов развития когнитивных нарушений у пациентов с различными аллельными вариантами вышеописанных генов.

Данных о взаимосвязях полиморфизма генов, кодирующих белки нейрогуморальных систем, с риском развития когнитивных расстройств у пациентов с кардиологической патологией в литературе не встречается. Однако, учитывая влияние конечных продуктов некоторых генов на активность РААС, САС и уровень NO у пациентов с ССЗ, описанное в параграфе 1.3, изучение связи полиморфизма генов нейрогуморальных систем не только клиническими особенностями, но и с когнитивными нарушениями у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в частности с ХСН и ИБС, представляется актуальным.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Контингент обследованных больных

В исследование включались пациенты, находившиеся на плановом стационарном лечении в терапевтическом и кардиологическом отделениях Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ, по поводу ИБС, осложненной ХСН. Все пациенты соответствовали следующим критериям включения:

- сочетание ИБС и ХСН II-IV ФК по NYHA;
- получение регулярной терапии ИБС и ХСН в течение месяца до включения в исследование в соответствии со стандартами лечения данной патологии;
- стабильное состояние в течение не менее 7 дней в стационаре до включения в исследование;
- лица европеоидной расы, проживающие на территории г. Саратова и Саратовской области;
- возраст не старше 65 лет.

Из исследования исключались пациенты с наличием:

- нестабильной стенокардии, острого и подострого инфаркта миокарда;
- врожденных и приобретенных пороков сердца;
- эндокардитов, миокардитов и перикардитов различной этиологии;
- кардиомиопатий (кроме ишемической);
- сахарного диабета и заболеваниями щитовидной железы;
- заболеваний органов дыхания;
- патологии ЦНС, в частности, ОНМК, опухоли головного мозга, болезнь Альцгеймера и др. нейродегенеративные заболевания с преимущественным поражением ЦНС;
- атеросклеротических бляшек и гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий;
- данных анамнеза, свидетельствующих о злоупотреблении алкоголем и приеме других психоактивных веществ, а также препаратов, способных

оказывать влияние на когнитивные функции пациентов;

- другой соматической патологии, способной, по мнению врача-исследователя, оказывать влияние на когнитивные функции пациентов;

- признаков деменции по краткой шкале оценки психического статуса.

Соответствие пациентов вышеперечисленным критериям включения и исключения позволило изучить особенности течения сердечной недостаточности у довольно однородной по этиологии ХСН группы пациентов, а именно, у пациентов с хроническими формами ИБС. Наличие ИБС, подтверждалось данными ЭКГ или ДЭХОКГ, свидетельствующими о наличии перенесенного инфаркта миокарда, либо результатами нагрузочных проб, а в ряде случаев данными коронароангиографии. Пациенты с острыми формами ИБС и наличием другой (не ишемической) причины развития ХСН, по многим показателям не сопоставимы с данной группой пациентов, и на наш взгляд нуждаются в отдельном исследовании. Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является самой частой причиной развития ХСН в РФ, а ее комбинация с ИБС встречается более чем у половины пациентов с ХСН [50; 74; 75]. В связи с чем, исключать из исследования пациентов с АГ посчитали нецелесообразным.

Учитывая индивидуальность генетической структуры различных популяций, в исследование включались только лица европеоидной расы, проживающие на территории г. Саратов и Саратовской области и не являющиеся родственниками.

Кроме того, критерии исключения были направлены на максимальное исключение всех возможных причин развития и прогрессирования когнитивных расстройств. Что было необходимо для решения одной из поставленных задач, а именно, изучения взаимосвязей полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и выраженности когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН и ИБС. Ограничение по возрасту пациентов проводилось в связи со значительным возрастанием распространенности деменции по данным литературы после 65 лет [39; 218; 249].

Стоит отметить, что артериальная гипертензия, атеросклероз и нарушение кровообращения при ХСН, имеющиеся у наших пациентов, также оказывают определенное влияние на развитие когнитивных расстройств [42; 76; 153; 254]. И, несмотря на исключение из исследования пациентов с гемодинамически значимыми стенозами артерий головы и шеи, наличие патологии ССС у обследуемых не позволило бы сделать вывод о существовании именно генетической предрасположенности к развитию когнитивных нарушений у данной группы пациентов.

Для решения этой проблемы в качестве контроля на данном этапе исследования была обследована группа здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 25 лет. Возраст лиц, включенных в контрольную группу, выбран не случайно и обусловлен следующими соображениями: по данным литературы, когнитивные функции в возрасте 20-25 лет достигают максимального развития, кроме того, риск наличия каких-либо причин (сосудистое поражение, нейродегенеративные процессы в ГМ, опухоли и др.), способных оказать влияние на когнитивный статус обследуемых минимален [30]. На наш взгляд, такая контрольная группа вполне соответствует задачам проводимого исследования, так как исключает опосредованное через развитие сосудистой патологии «влияние» изучаемых генов на когнитивные функции обследуемых.

Все обследования проводились на добровольной основе с согласия участников исследования и были одобрены к проведению локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. После подписания информированного согласия проводилась оценка соответствия участников исследования критериям включения и исключения. В результате в исследование было включено 60 пациентов с ХСН и ИБС и 50 здоровых добровольцев.

Основные клинические характеристики группы пациентов с ХСН и ИБС представлены в таблице 1.

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)
Перенесенный инфаркт миокарда, n(%)	36(60)
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)

Таким образом, в основную группу исследования вошли 60 пациентов с ХСН и ИБС в возрасте от 48 до 65 лет (средний возраст 58,88±5,48 лет), из них 36 мужчин и 24 женщины. Практически все пациенты (95%) имели артериальную гипертензию, что соответствует данным литературы и подчеркивает представительность нашей выборки [50]. Более половины пациентов (60%) имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда, у 70% пациентов была диагностирована стенокардия напряжения различных функциональных классов. Признаки застойной ХСН (III-IV ФК по NYHA) на

момент обследования имели 43,33% пациентов с ИБС. Фибрилляция предсердий была выявлена у 36,66% пациентов, причем постоянная форма фибрилляции предсердий, встречалась в два раза чаще, чем персистирующая. Наличие ХСН с сохраненной или незначительно сниженной ФВ ЛЖ (более 45%) отмечалось у 43,33% пациентов, значительное снижение ФВ (ниже 35%) было выявлено у 36,66% пациентов с ИБС и ХСН. Таким образом, основная группа была представлена пациентами, как с систолической, так и с диастолической ХСН.

В группу здоровых добровольцев вошли 50 человек в возрасте от 20 до 25 лет (средний возраст  $21,34 \pm 1,47$ ), из них 24 мужчины и 26 женщин.

Все пациенты с ХСН и ИБС, а также группа здоровых добровольцев были разделены по подгруппам в зависимости от наличия определенного аллельного варианта исследуемых генов. Учитывая тот факт, что к изменению конечного продукта гена приводит наличие «мутантного» аллеля, находящегося в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, а также относительно низкую частоту встречаемости в популяции гомозигот по «мутантному» аллелю, для статистической обработки полученных данных генотипы с наличием «мутантного» аллеля (гетерозиготы и гомозиготы) были объединены в одну группу, а «дикие» гомозиготы – в другую.

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов с ХСН и ИБС в целом соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга. Распределение частот генотипов изученных генов в популяции пациентов с ХСН и ИБС представлено в таблицах 2 и 3.

Учитывая отсутствие в исследуемой выборке пациентов с ХСН и ИБС гомозигот по дикому аллелю гена АРОС3 3238C>G (rs5128) и редкую встречаемость гомозигот по аллелю риска, проведение статистического анализа взаимосвязей между данным полиморфизмом гена АРОС3 в сравнительно небольшой группе пациентов мы посчитали нецелесообразным. Поэтому полиморфизм АРОС3 3238C>G (rs5128) был исключен из дальнейшего исследования на данном этапе.

Распределение частот генотипов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 в  
популяции пациентов с ИБС и ХСН

Ген	Полиморфизм	rs	Распределение генотипов, n(%)		$\chi^2$
ADRB2	G16R G>A	rs1042713	GG	23(38,3)	24,5
			GA	29(48,3)	
			AA	8(13,4)	
			GA+AA	37(61,7)	
AGT	T174M C>T	rs4762	CC	40(66,7)	25,5
			CT	18(30)	
			TT	2(3,3)	
			CT+TT	20(33,3)	
AGT	M235T T>C	rs699	TT	17(28,3)	25,3
			TC	18(30)	
			CC	25(41,7)	
			TC+CC	43(71,7)	
AGTR1	A1666C A>C	rs5186	AA	31(51,7)	25,6
			AC	27(45)	
			CC	2(3,3)	
			AC+CC	29(48,3)	
NOS3	D298E G>T	rs1799983	GG	27(45)	24,4
			GT	29(48,3)	
			TT	4(6,7)	
			GT+TT	33(55)	

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат

Распределение частот генотипов ABCA1, APOC3 и PON1 в популяции  
пациентов с ИБС и ХСН

Ген	Полиморфизм	rs	Распределение генотипов, n(%)		$\chi^2$
ABCA1	R219K G>A	rs2230806	GG	32(53,3)	22,3
			GA	17(28,4)	
			AA	11(18,3)	
			GA+AA	28(46,7)	
APOC3	-455 T>C	rs2854116	TT	11(18,3)	24,5
			TC	39(65)	
			CC	10(16,7)	
			TC+CC	49(71,6)	
APOC3	482 C>T	rs2854117	TT	26(43,3)	24,4
			TC	28(46,7)	
			CC	6(10)	
			TC+CC	34(56,7)	
APOC3	3238C>G	rs5128	CC	0(0)	26,1
			CG	54(90)	
			GG	6(10)	
			CG+GG	60(100)	
PON1	L55M A>T	rs854560	AA	32(53,3)	25,3
			AT	18(30)	
			TT	10(16,7)	
			AT+TT	28(46,7)	
PON1	Q192R A>G	rs662	AA	26(43,3)	25,6
			AG	22(36,7)	
			GG	12(20)	
			AG+GG	34(56,7)	

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат



Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов в группе здоровых добровольцев также соответствовало распределению Харди-Вайнберга (табл. 4).

Таблица 4

Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов в обследованной популяции здоровых добровольцев

Ген	Полиморфизм	rs	Распределение генотипов, n(%)		$\chi^2$
PON1	L55M A>T	rs854560	AA	29(58)	24,5
			AT	16(32)	
			TT	5(10)	
			AT+TT	21(42)	
PON1	Q192R A>G	rs662	AA	27(54)	24,4
			AG	22(44)	
			GG	1(2)	
			AG+GG	23(46)	
AGT	T174M C>T	rs4762	CC	28(56)	25,5
			CT	21(42)	
			TT	1(2)	
			CT+TT	22(44)	
AGT	M235T T>C	rs699	TT	12(24)	25,3
			TC	32(64)	
			CC	6(12)	
			TC+CC	38(76)	
AGTR1	A1666C A>C	rs5186	AA	31(62)	25,6
			AC	17(34)	
			CC	2(4)	
			AC+CC	19(38)	

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Хи-квадрат

Из таблиц 2, 3 и 4 следует, что группа пациентов с ХСН и ИБС по распределению частот генотипов изученных генов сопоставима с группой здоровых добровольцев.

## **2.2 Методы исследования**

У всех пациентов с ХСН и ИБС проводился анализ данных анамнеза, клинического осмотра и имеющейся медицинской документации (амбулаторная карта пациента и/или история болезни стационарного больного).

Оценка тяжести сердечно-сосудистой патологии проводилась посредством:

- общеклинического обследования;
- электрокардиографии (ЭКГ);
- эхокардиографии (ЭхоКГ);
- дуплексного исследования сосудов головы и шеи;
- лабораторного исследования крови (общий и биохимический анализы крови, исследование липидного спектра, определение уровня гомоцистеина, мозгового натрийуретического пептида).

Электрокардиография (ЭКГ) выполнялась с помощью портативного трёхканального электрокардиографа SCHILLER CARDIOVIT AT-1 по общепринятой методике. По результатам ЭКГ оценивались сердечный ритм и проводимость, наличие или отсутствие ишемических и рубцовых изменений и гипертрофии миокарда.

Трансторакальная эхокардиография проводилась всем пациентам с ХСН на аппарате Vivid 3 Pro Vingmed technology (General electric, США) в одномерном и двухмерном режимах с применением непрерывноволнового и импульсноволнового доплера, цветного доплеровского картирования. Оценивались размеры полостей сердца, толщина миокарда, состояние перегородок и клапанного аппарата. Постоянноволновая доплерография использовалась для расчета градиентов давления на клапанах и дефектах перегородок. Для оценки насосной функции сердца проводился расчет гемодинамических показателей по данным импульсноволновой доплерографии.

Цветовое доплеровское картирование применялось для выявления потоков регургитации, оценки глубины их проникновения и направления. Данная методика позволила подтвердить наличие ХСН у обследуемых, исключить часть пациентов с не ишемической этиологией ХСН, а также провести анализ тяжести ХСН по полученным параметрам ЭхоКГ.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось с использованием ультразвуковой системы Vivid 3 Pro с использованием В-режима и функции цветового доплеровского картирования. Выполнялось исследование общих сонных артерий, внутренних сонных артерий, наружных сонных артерий и позвоночных артерий в трех плоскостях - продольной передне-боковой, продольной задне-боковой и поперечной. При проведении исследования оценивались следующие параметры:

- наличие атеросклеротических бляшек в просвете сосуда;
- наличие гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий (более 50% просвета);
- диаметр брахиоцефальных артерий;
- линейная скорость кровотока (ЛСК);
- толщина КИМ общей сонной артерии и области ее бифуркации.

Пациенты с наличием в просвете брахиоцефальных артерий атеросклеротических бляшек и гемодинамически значимых стенозов в исследование не включались.

Для выполнения лабораторных анализов всем пациентам с ХСН проводился забор 10 мл крови натощак, которая помещалась в две пробирки: пробирку с сепаративным гелем (6мл) для выполнения биохимического анализа крови и пробирку с добавлением EDTA-K2 (2 мл) для выполнения общеклинического анализа крови. Кроме того, для определения уровня мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) проводился забор крови в шприц с добавлением нефракционированного гепарина.

Общий анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе BeckmancoulterAct 5 diff (США), и включал в себя определение

концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, величины гематокрита и эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC), исследование лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов. Пробирка с сепаративным гелем в последующем центрифугировалась в течение 15 минут в режиме 1500 оборотов в минуту. Полученная плазма каждого пациента переливалась в 2 стерильные закрывающиеся пробирки объемом 1 мл каждая. Хранение образцов плазмы осуществлялось в морозильной камере при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$ .

Биохимический анализ крови выполнялся для всех пациентов централизованно с помощью биохимического анализатора HITACHI-911 (Япония) и иммунохемилюминисцентной системы IMMULITE 1000 (Siemens, США), и включал в себя определение: глюкозы крови, мочевины, креатинина, липидограммы, СРБ, гомоцистеина, альдостерона, тиреотропного гормона. Определение концентрации NT-proBNP проводилось исследователями самостоятельно на аппарате Cardiac Reader.

Исследование полиморфизма генов проводилось методом пиросеквенирования ДНК с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24» [46]. ДНК выделялась из лейкоцитов венозной крови пациентов с помощью набора AxyPrepBloodGenomicDNAminiprepKit (производство AxygenScientific, США, кат. № AP-MIN-BL-GDNA-50). Кровь пациентов забиралась в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА- $\text{Na}_2$ . Концентрацию выделенной ДНК определяли на спектрофотометре Picodrop 200 (Picodrop, Великобритания). Для проведения ПЦР и пиросеквенирования использовали наборы реагентов для детекции генетических полиморфизмов серии «АмплиСенс® Пироскрин» (производство ЦНИИ эпидемиологии, Россия).

Характеристика полиморфных вариантов изученных генов представлена в таблице 5.

Характеристика полиморфных вариантов изученных генов.

Ген	Белок	Полиморфный локус	rs	Генотипы
ADRB2	β2-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

Для оценки когнитивного статуса выполнено нейропсихологическое тестирование пациентов с использованием следующих методик:

- краткая шкала оценки психического статуса (mini mental score examination (MMSE));
- корректурная проба Бурдона;
- вербальный и невербальный субтесты Векслера 5 и 7 (Wechsler Adult Intelligence Scale).

Для исключения деменции у пациентов использовалась краткая шкала оценки психического статуса [29; 85; 86; 218]. Результаты данного теста оценивались в баллах и сопоставлялись с данными клинического обследования:

28-30 баллов - нет нарушений когнитивных функций;

24-27 баллов - предметные когнитивные нарушения;

20-23 балла - деменция легкой степени выраженности;

11-19 баллов - деменция умеренной степени выраженности;

0-10 баллов - тяжелая деменция.

При сумме баллов менее 24 и/или наличии клинических признаков деменции пациенты из исследования исключались.

Для оценки внимания пациентов использовалась корректурная проба Бурдона [72; 85; 86]. Тест проводился с помощью специальных бланков, на которых был приведен ряд букв, расположенных в случайном порядке, и секундомера. Обследуемый просматривал ряд и вычеркивал определенные, указанные в инструкции буквы. При этом через каждые 60 секунд оценивался объем выполненного задания. Оценивались такие показатели как количество ошибок (неправильно зачеркнутые или пропущенные знаки), количество правильно зачеркнутых букв, а также общее количество знаков, просмотренных за каждую минуту и за все время выполнения теста (7 минут). С помощью формул рассчитывался уровень концентрации внимания пациента, скорость выполнения задания, а также показатели переключаемости внимания и индекс точности.

Вербальный субтест Векслера 5 представляет собой тест повторения цифровых рядов в прямом и обратном порядке и направлен на исследование оперативной памяти и внимания пациентов. Невербальный субтест Векслера 7 представляет собой тест шифровки цифр, который пациент должен выполнить за ограниченное время (90 секунд) и направлен на изучение степени усвоения зрительно-двигательных навыков [56; 85; 86].

Для исключения патологии ЦНС и соответствия критериям включения и исключения всем пациентам с ХСН и ИБС выполнялась ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 T1.

С целью исключения каких-либо заболеваний у добровольцев молодого возраста проводились следующие из перечисленных выше методов

исследования: сбор данных анамнеза и анализ амбулаторной карты пациента (в исследование включались только лица, признанные здоровыми по данным медицинских профилактических осмотров), клинический осмотр, в том числе включающий измерение частоты сердечных сокращений и артериального давления, ЭКГ, исследование полиморфизма генов, представленных в таблице 4, и выполнение вышеописанных когнитивных тестов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ для персонального компьютера Microsoft Excel 2003-2007, Statistica 6.0 [36; 37]. Распределение данных проверялось на нормальность. С помощью теста Kruskal-Wallis проводилась поправка на множественность сравнений. Изучаемые количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение. Сопоставление по количественным характеристикам проводилось с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае, если распределение значений в выборках отличалось от нормального, для статистической обработки использовались методы непараметрического анализа (коэффициент Kendall, Gamma).

Для сравнения выделенных групп также применялись таблицы сопряженности, критерии Хи-квадрат (Chi-Square) и Фишера (Fisher). Для анализа сочетанного «влияния» нескольких факторов на количественный признак использовался многофакторный дисперсионный анализ «MANOVA». Также как многофакторный анализ применялась пошаговая логистическая регрессия.

### **ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ БЕЛКИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ СИСТЕМ**

На сегодняшний день в литературе имеется немало работ, посвященных исследованию у пациентов с кардиальной патологией полиморфизма генов, конечные продукты которых являются компонентами основных нейрогуморальных систем. Показано, что аллели риска генов ренин-ангиотензин-альдостероновой (ACE, AGT, AGTR), симпатoadреналовой (ADRB1, ADRB2) и эндотелиальной (NOS3) систем ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском и чаще встречаются у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, гипертрофической кардиомиопатией и ХСН по сравнению с популяцией здоровых индивидуумов [69; 99; 118; 143; 185; 186; 222; 223; 260; 266; 284]. Однако малоизученными на сегодняшний день остаются особенности течения сердечно-сосудистой патологии, в частности ИБС и ХСН, у пациентов с различными полиморфными вариантами вышеописанных генов. Кроме того, имеющиеся в литературе данные по этому вопросу отличаются заметной противоречивостью [62; 92; 96; 119; 124; 191; 242; 258; 268]. В связи с чем, актуальным представляется исследование ассоциаций различных полиморфных вариантов данных генов с особенностями течения ИБС и ХСН.

В данной главе будут приведены результаты анализа взаимосвязей некоторых полиморфных вариантов генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками больных ИБС и ХСН.



### 3.1 Клинические особенности течения ишемической болезни сердца у пациентов с различными полиморфными вариантами генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3.

С помощью непараметрического корреляционного анализа были изучены следующие характеристики ИБС: наличие и ФК стенокардии напряжения, количество, локализация и распространенность перенесенных инфарктов миокарда (ПИМ), а также возраст начала и длительность ИБС в зависимости от наличия в генотипе пациентов различных полиморфных вариантов генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1(rs5186), NOS3 (rs1799983) (табл. 6).

Таблица 6

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	-0,030604	0,073019	0,038517	-0,167589	-0,005662
Длительность ИБС, годы	-0,065121	-0,191243	-0,255491	0,124042	-0,118772
Наличие стенокардии напряжения	-0,402985	-0,613260*	-0,587156*	-0,549133*	-0,034091
ФК стенокардии напряжения	0,473684*	-0,488372	-0,185185	-0,280702	0,702479*
ПИМ	0,132075	-0,124260	-0,556000*	0,101604	-0,170000
Количество ПИМ	0,353535	-0,333333	0,186813	0,021739	-0,384615
Локализация ПИМ	-0,164835	0,666667*	0,395349	0,309524	0,139535
Q/не Q ПИМ	-0,236364	0,347826	-0,245283	0,428571	-0,094340

Примечание: \* – статистически значимые связи

Как показано в таблице 6, установлены статистически значимые связи между полиморфизмом генов, кодирующих белки РААС и наличием у пациентов стенокардии напряжения. А именно, у пациентов с присутствием в генотипе аллелей риска 174М, 235Т, 1166С генов AGT и AGTR1 стенокардия напряжения встречалась реже, чем у гомозигот по дикому аллелю данных генов. Что касается частоты встречаемости инфаркта миокарда, статистически значимые взаимосвязи получены только с полиморфизмом М235Т Т>С гена AGT. Перенесенный инфаркт миокарда, также как и стенокардия напряжения реже регистрировался у пациентов - носителей аллеля риска 235Т. Кроме того, выявлена связь полиморфизма Т174М гена AGT с локализацией инфаркта миокарда у обследованных пациентов. Так, у пациентов с генотипом 174М чаще развивался инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка, а у пациентов с генотипом Т174 – передней стенки левого желудочка.

По данным литературы, наличие в генотипе аллелей риска генов AGT и AGTR1 ассоциировано с повышенным содержанием ангиотензина II, что, как известно, негативно отражается на функции эндотелия и тонусе сосудов и может способствовать прогрессированию эндотелиальной дисфункции [102; 142; 143; 189; 197]. Тем не менее, у пациентов - носителей данных аллелей стенокардия напряжения и перенесенный инфаркт миокарда встречались существенно реже. Вероятно, вклад полиморфизма данных генов в активацию РААС не столь велик, а дисфункция эндотелия лишь один из многих компонентов нарушения коронарного кровотока у больных со стабильными формами ИБС, несмотря на ее важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Очевидно, что полученных нами данных не достаточно для окончательного вывода, а чтобы подтвердить или опровергнуть данное предположение, необходимо изучение роли не только полиморфизма генов AGT и AGTR1, но и других известных генетических маркеров дисфункции РААС в совокупности, что не было предусмотрено рамками данного исследования.

Кроме того, в ходе непараметрического анализа выявлена корреляция

между полиморфизмом генов ADRB2 и NOS3 и ФК стенокардии напряжения. Установлено, что у пациентов-носителей аллелей риска 16R и 298D генов ADRB2 и NOS3 функциональный класс стенокардии напряжения был выше, чем у носителей диких аллелей этих генов.

Присутствие аллеля риска гена ADRB2 (полиморфизм G16R G>A) приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови, а наличие в генотипе аллеля риска гена NOS3 (полиморфизм E298D G>T) ассоциировано с более низкой концентрацией окиси азота в кровяном русле [186]. В совокупности, это способствует повышению тонуса артерий, в том числе и коронарных. В связи с чем, не исключено, что наличие более тяжелых форм стенокардии напряжения у пациентов-носителей аллелей риска данных генов может быть связано с развитием вазоспазма атеросклеротически измененных коронарных артерий даже при небольшом воздействии провоцирующих факторов (физическая нагрузка, психо-эмоциональное напряжение и т.д.).

### **3.2 Взаимосвязь лабораторно-инструментальных маркеров выраженности атеросклероза с различными полиморфными вариантами генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.**

Так как, атеросклероз имеет большое значение в развитии и прогрессировании ИБС, необходимым представляется изучение ассоциации различных полиморфных вариантов вышеуказанных генов с лабораторно-инструментальными маркерами выраженности атеросклеротического процесса у обследованной группы пациентов. С этой целью у всех пациентов определялись следующие показатели: уровень липидов, СРБ и гомоцистеина в венозной крови, а также толщина КИМ сонных артерий по результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов.

В ходе проведенного анализа корреляции полиморфизма генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 с лабораторно-инструментальными маркерами выраженности атеросклероза установлено не было (табл. 7).

Взаимосвязь лабораторно-инструментальных маркеров выраженности атеросклероза с полиморфизмом генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 у пациентов с ИБС и ХСН (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
Общий холестерин, ммоль/л	0,18376	-0,05672	0,19702	-0,05356	0,067805
ЛПНП, ммоль/л	-0,12249	-0,14604	0,09409	0,08123	0,16194
ЛПВП, ммоль/л	0,22371	0,04020	-0,15450	-0,10165	-0,00690
Триглицериды, ммоль/л	-0,08198	-0,25560	-0,03237	0,13587	-0,11149
СРБ, мг/л	-0,05012	-0,19173	-0,15687	0,07955	0,30808
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,00909	0,16089	0,05008	0,35412	0,11509
КИМ R, мм	-0,38912	0,12232	0,06997	0,24289	-0,01718
КИМ L, мм	0,00500	-0,43217	0,02843	0,02551	0,12791
КИМ, бифуркации, мм	-0,04201	-0,23747	-0,09013	-0,12980	0,054330

Примечание: статистически значимых связей не выявлено.

Полученные в ходе проведенного анализа результаты, вероятно, связаны с отсутствием значимого влияния конечных продуктов данных генов на метаболические процессы, в частности липидный обмен у пациентов с сочетанием ИБС и ХСН.

**3.3 Взаимосвязь клинических, инструментальных и биохимических характеристик хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 у пациентов с ишемической болезнью сердца.**

Для изучения связей полиморфизма генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 с клиническими (возраст начала ХСН, ее длительность и ФК по NYHA),

инструментальными (КДР ЛЖ, КСР ЛП, ИММЛЖ, КДР ПЖ и ФВ ЛЖ) и лабораторными (уровень NT-proBNP в венозной крови) характеристиками ХСН был проведен однофакторный дисперсионный анализ. В ходе которого было установлено, что показатели, характеризующие ХСН, не зависели от наличия в генотипе пациентов аллелей риска генов ADRB2, AGTR1 и NOS3 (табл. 8).

Поскольку, как говорилось ранее, наличие аллелей риска генов ADRB2, AGTR1 и NOS3 ассоциировано с развитием вазоспазма, прогрессированием эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, логичным было бы предположить, что их присутствие в генотипе пациентов должно быть связано с более тяжелым течением ХСН [62; 186; 260]. Однако, анализ литературы показывает, что результаты исследований, подтверждающих связь аллелей риска генов ADRB2, AGTR1 и NOS3 с неблагоприятным течением ИБС и ХСН, противоречат данным других авторов, в том числе и нашим, которые подобных различий у пациентов с ХСН не выявляли [62; 74; 128; 225; 280; 285]. Очевидно, накопленных на сегодняшний день сведений недостаточно для формирования единого мнения о вкладе полиморфизма генов ADRB2, AGTR1 и NOS3 в развитие и прогрессирование ХСН, поэтому исследования, проводимые в этой области по-прежнему актуальны.

Таблица 8 (в приложении)

Кроме того, при проведении однофакторного дисперсионного анализа установлены статистически значимые связи между длительностью ХСН, размерами полостей сердца, уровнем NTproBNP и полиморфными вариантами T174M C>T и M235T T>C гена AGT. Так, размеры полостей сердца (КДР ЛЖ, КДР ПЖ) и выраженность гипертрофии ЛЖ были больше у пациентов – носителей аллелей риска 174M и 235T этого гена, при этом длительность ХСН у данной группы больных была меньше, чем у пациентов – гомозигот по диким аллелям T174 и M235 гена AGT (табл. 9).

Таблица 9

Средние значения клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ХСН у пациентов с различными полиморфными вариантами гена AGT (M±SD), p<0,05

Ген	AGT T174M C>T		AGT M235T T>C	
	GG	GA+AA	AA	AC+CC
Начало ХСН, годы	51,08±7,38	53,46±5,48	49,80±6,74	52,64±6,80
Длительность ХСН, годы	7,80±5,76*	4,50±2,18*	9,30±5,51*	5,82±4,65*
3-4 ФК ХСН, %	37,04	61,54	33,33	50,0
Начало АГ, годы	49,42±10,26	48,57±11,94	46,66±9,61	50,52±10,97
Длительность АГ, годы	9,94±5,32	10,85±8,04	11,77±8,17	9,35±6,44
Наличие ФП, %	37,5	62,5	43,7	56,2
КДР ЛЖ, мм	5,59±0,82*	6,20±1,11*	5,75±0,99	5,87±0,90
КСР ЛП, мм	4,35±0,62	4,43±0,76	4,35±0,73	4,44±0,56
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	131,6±33,5*	153,5±48,2*	131,9±40,8*	151,0±32,2*
КДР ПЖ, мм	2,91±0,26	3,00±0,49	2,89±0,37*	3,15±0,51*
ФВ ЛЖ, %	46,07±14,82	44,15±15,53	41,83±14,0	47,00±15,23
NT-proBNP, пг/мл	493,9±170,0*	977,2±302,0*	596,8±212,0	649,4±185,0

Примечание: \* – статистически значимые связи.

Выявленное увеличение размеров полостей сердца и массы миокарда ЛЖ у пациентов с наличием в генотипе аллелей риска гена AGT вполне закономерно и, вероятно, связано с негативным влиянием ангиотензина II на миокард. Спазм коронарных сосудов под действием ангиотензина II приводит к ухудшению снабжения миокарда кислородом и способствует формированию дисфункции желудочков. Кроме того, ангиотензин II вырабатывается локальной РААС сердца, оказывая прямое действие на миокард и способствуя развитию морфологических изменений, таких как гипертрофия и ремоделирование кардиомиоцитов [79; 131; 147; 244].

Наоборот, более медленное развитие процессов ремоделирования миокарда желудочков у пациентов с наличием в генотипе только диких аллелей гена AGT может способствовать улучшению кардиальных механизмов компенсации и обуславливать более длительное течение ХСН, что в конечном итоге отражается на продолжительности жизни пациентов.

Высокие уровни NT-proBNP в венозной крови пациентов - носителей аллеля риска 174M гена AGT также вполне объяснимы. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) является кардиопротективным гормоном, выработка которого связана с прогрессирующей дилатацией полостей сердца у пациентов с ХСН и способствует торможению секреции ренина, альдостерона и развитию вазодилатации, тем самым уменьшая негативное влияние РААС на сердечно-сосудистую систему [63; 156; 215; 264; 292]. Повышение активности РААС, ассоциированное с присутствием в генотипе аллеля риска 174M гена AGT приводит к «защитному» увеличению уровня NTproBNP в венозной крови пациентов. Однако, не стоит забывать, что высокий уровень BNP ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН, так как отражает непосредственную нагрузку на миокард [55; 60; 123; 158; 214; 215; 265]. Средние значения уровня NT-proBNP в зависимости от полиморфизма T174M C>T гена AGT представлены на рисунке 1.



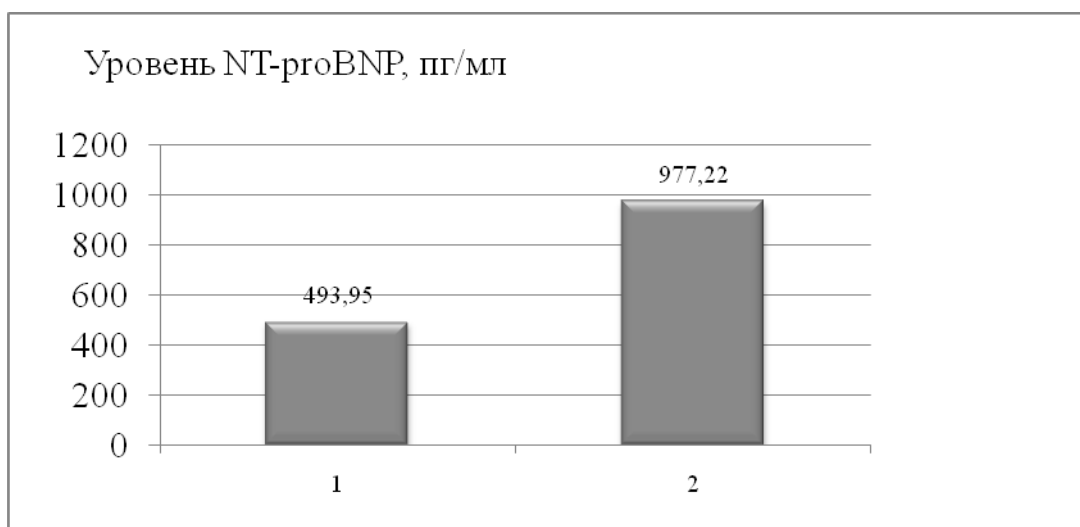


Рис. 1. Средние значения уровня NT-proBNP в зависимости от полиморфизма T174M C>T гена AGT (rs4762).

1 – пациенты с генотипом CC; 2 – пациенты с генотипами CT+TT

### Резюме.

Установлено, что у пациентов с ИБС присутствие в генотипе аллелей риска 174M и 235T гена AGT (T174M C>T и M235T T>C) ассоциировано с неблагоприятным течением ХСН, несмотря на то, что стенокардия напряжения и перенесенный инфаркт миокарда у данной группы пациентов встречались реже, а длительность ХСН была меньше, чем у гомозигот по диким аллелям T174 и M235, что может быть связано с более выраженными процессами гипертрофии, фиброза и ремоделирования кардиомиоцитов на фоне негативного влияния ангиотензина II и как следствие более быстрым развитием диастолической и систолической дисфункции миокарда у пациентов с ИБС [79; 131; 147; 244].

Присутствие в генотипе пациентов аллелей риска генов ADRB2 G16R G>A и NOS3 E298D G>T было ассоциировано с наличием у пациентов более тяжелых форм стенокардии напряжения, что может свидетельствовать о существенной роли конечных продуктов данных генов в развитии ишемии миокарда посредством влияния на тонус коронарных артерий.

Изученные полиморфные варианты генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3 не связаны с лабораторными и инструментальными маркерами атеросклероза,

такими как уровень общего холестерина и его фракций, гомоцистеина, СРБ и толщина КИМ сонных артерий, что может свидетельствовать об отсутствии существенного влияния конечных продуктов данных генов на метаболические процессы, в частности липидный обмен, у пациентов с ХСН и ИБС.

Таким образом, при оценке прогноза у пациентов с ХСН и ИБС целесообразно учитывать и генетические факторы, в частности полиморфизм гена AGT.

#### **ГЛАВА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА.**

Дислипидемия и атеросклероз играют ведущую роль не только в развитии ИБС, но и, несомненно, оказывают существенное влияние на прогрессирование ее осложнений, в частности, таких как ХСН [50; 86; 87]. Поэтому выявление и по возможности коррекция всех известных факторов риска развития атеросклероза будет способствовать профилактике осложнений ИБС, в том числе формированию и прогрессированию ХСН.

На сегодняшний день, очевидно, что генетические факторы играют существенную роль в развитии дислипидемии и прогрессировании атеросклероза. Установлен ряд генов, полиморфизм которых влияет на активность белков, входящих в состав липопротеидов, скорость распада липидов и участвует в транспорте холестерина [12; 16; 259]. В нашем исследовании были изучены некоторые полиморфные варианты генов ABCA1, APOC3 и PON1, которые по данным литературы ассоциированы с нарушениями липидного обмена и риском развития атеросклероза и ИБС [91; 104; 160; 41; 237]. Стоит отметить, что подавляющая часть исследований в этой области посвящена изучению уровня липопротеидов в крови пациентов в зависимости от полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 и сравнению

частоты встречаемости их определенных генотипов среди здоровых лиц и пациентов с ИБС [106; 108; 273; 282]. В то же время, связь полиморфизма этих генов с особенностями течения ИБС и тяжестью связанных с ней осложнений остается практически не известной.

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение связи различных полиморфных вариантов генов ABCA1, APOC3 и PON1 с выраженностью атеросклероза, особенностями течения ИБС и ХСН.

#### **4.1 Взаимосвязи полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 с клиническими и лабораторно-инструментальными маркерами выраженности атеросклероза и особенностями течения ХСН у пациентов с ИБС.**

В качестве клинических маркеров выраженности атеросклеротического процесса у обследованной группы пациентов были выбраны характеристики ИБС, такие как наличие и тяжесть стенокардии напряжения, количество и глубина перенесенных инфарктов миокарда, а также возраст начала и длительность ИБС. Выбор вышеописанных характеристик сделан не случайно и обусловлен следующими соображениями: коронарные артерии – одна из самых частых локализаций атеросклеротического процесса, а наличие и степень выраженности атеросклеротических изменений в них, несомненно, является маркером генерализованного атеросклероза; кроме того, у пациентов, включенных в исследование, отсутствовали клинические проявления атеросклеротического поражения артерий других локализаций, что в частности было обусловлено критериями отбора (исключение пациентов с перенесенными ОНМК, наличием атеросклеротических бляшек и гемодинамически значимых стенозов артерий головы и шеи, тяжелой соматической патологией).

Был проведен непараметрический корреляционный анализ клинических характеристик ИБС в зависимости от наличия в генотипе пациентов аллелей риска генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116 и rs2854117), PON1 (rs854560 и rs662). Установлено, что изученные полиморфные варианты генов

ABCA1 и APOC3 связаны с длительностью ИБС, а полиморфизм 482 С>Т гена APOC3 (rs2854117) и полиморфизм R219K G>A гена ABCA1 также ассоциированы с частотой встречаемости стенокардии напряжения и перенесенного инфаркта миокарда у обследованных пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.

Результаты непараметрического корреляционного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10

Клинические характеристики ИБС в зависимости от полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 (коэффициент Gamma,  $p < 0,05$ )

Ген	ABCA1 R219K G>A	APOC3 -455 T>C	APOC3 482 C>T	PON1 L55M A>T	PON1 Q192R A>G
Начало ИБС, годы	0,329759	0,289759	0,268657	-0,256595	-0,025287
Длительность ИБС, годы	-0,494792*	-0,401130*	-0,434667*	0,068354	0,021687
Наличие стенокардии напряжения	-0,372549	0,400000	-0,567568*	0,290323	-0,227053
ФК стенокардии напряжения	-0,142857	0,232323	-0,117117	0,553957*	0,609375*
ПИМ	-0,547009*	0,005291	0,085427	0,023923	-0,102564
Количество ПИМ	0,302326	-0,355556	0,000000	0,312500	-0,116279
Локализация ПИМ	0,402597	-0,826087*	-0,291139	0,133333	-0,629630*
Q/не Q ПИМ	-0,463415	-0,192982	-0,442623	0,228070	0,058824

Примечание: \* – статистически значимые связи.

Как известно, полиморфизм R219K гена ABCA1 влияет на активность белка ABCA1, который отвечает за транспорт холестерина при распаде липидов из клеток в печень, и в большей степени приводит к изменению скорости транспорта ЛПВП [88; 160; 230; 257]. По данным многих авторов, наличие в генотипе аллеля риска 219K ассоциировано с более низким содержанием в крови пациентов ЛПВП и избыточным накоплением холестерина в клетках, как следствие его присутствие в генотипе пациентов повышает риск развития атеросклероза [91; 160; 273; 281]. Наличие в генотипе аллелей риска гена APOC3 также способствует прогрессированию атеросклероза и повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии [64; 111; 112; 208; 209]. Однако, в ходе нашего исследования у пациентов-носителей «атерогенного» аллеля 219K гена ABCA1 реже развивался инфаркт миокарда, а при наличии в генотипе аллелей риска -455C и 482T гена APOC3 реже выявлялась стенокардия напряжения. Кроме того, у данных групп пациентов длительность ИБС была меньше, по сравнению с пациентами-гомозиготами по диким аллелям генов ABCA1 и APOC3. Таким образом, остается не ясным, могут ли «атерогенные» генотипы ABCA1 и APOC3 оказывать положительное влияние на течение ИБС у пациентов с клинически выраженной ХСН. Очевидно, решение данного вопроса требует продолжения исследований в этой области.

Также, в ходе проведенного анализа было установлено, что наличие у пациентов более тяжелых форм стенокардии напряжения было связано с присутствием в генотипе аллелей риска 192R и 55M гена PON1(rs854560 и rs662).

Ген PON1 кодирует фермент параоксоназу 1, который препятствует перекисному окислению ЛПНП и превращению макрофагов в пенные клетки, то есть оказывает антиатерогенное действие [212; 253]. По данным ряда авторов генотип 55M приводит к понижению стабильности фермента, что может резко снижать его активность, особенно под действием внешних факторов, например, таких как курение [144; 166; 237]. Полиморфизм Q192R

A>G гена PON1 не влияет на уровень параоксоназы 1, однако, установлено, что наличие в генотипе пациентов аллеля риска 192R ассоциировано со снижением каталитической активности этого фермента, что также способствует прогрессированию атеросклеротического процесса. Возможно, именно низкая активность параоксоназы 1 обуславливает полученные результаты, а именно, выявление у данной группы пациентов стенокардии напряжения высоких функциональных классов.

Для изучения лабораторно-инструментальных маркеров выраженности атеросклероза был проведен однофакторный корреляционный анализ. Ожидаемой корреляции показателей липидограммы и СРБ с изученными полиморфными вариантами генов ABCA1, APOC3 и PON1 у обследованной группы пациентов выявлено не было.

Стоит отметить, что повышенные уровни липидов крови выявлялись только у 30% больных ИБС, которые приняли участие в нашем исследовании. Вероятно, полученные результаты и столь низкий процент гиперхолестеринемии у пациентов с ИБС связан с особенностями выборки пациентов. А именно, все пациенты имели длительный стаж ХСН, которая, как известно, оказывает отрицательное влияние на метаболические процессы, в том числе и липидный обмен. Кроме того, большинство пациентов регулярно принимали статины в течение 3 и более месяцев на момент обследования. Таким образом, сделать однозначный вывод об отсутствии связи полиморфизма вышеописанных генов с уровнем липидов по результатам данного исследования не представляется возможным, тем более, что подобные взаимосвязи описаны в литературе [73; 91; 104; 106; 160; 244]. Результаты однофакторного дисперсионного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11 ( в приложении)

Что касается других лабораторных маркеров атеросклероза, выявлены статистически значимые связи содержания гомоцистеина в крови пациентов с полиморфизмом генов ABCA1 (R219K G>A) и PON1 (L55M A>T и Q192R A>G). Как представлено на рисунке 2, уровень гомоцистеина был выше у пациентов с наличием в генотипе аллелей риска 219К гена ABCA1 и аллелей риска 192R и 55M гена PON1, ассоциированных с повышением атерогенных фракций холестерина и прогрессированием атеросклеротического процесса. Выявление данных взаимосвязей на наш взгляд является вполне закономерным, однако ранее в литературе описано не было.

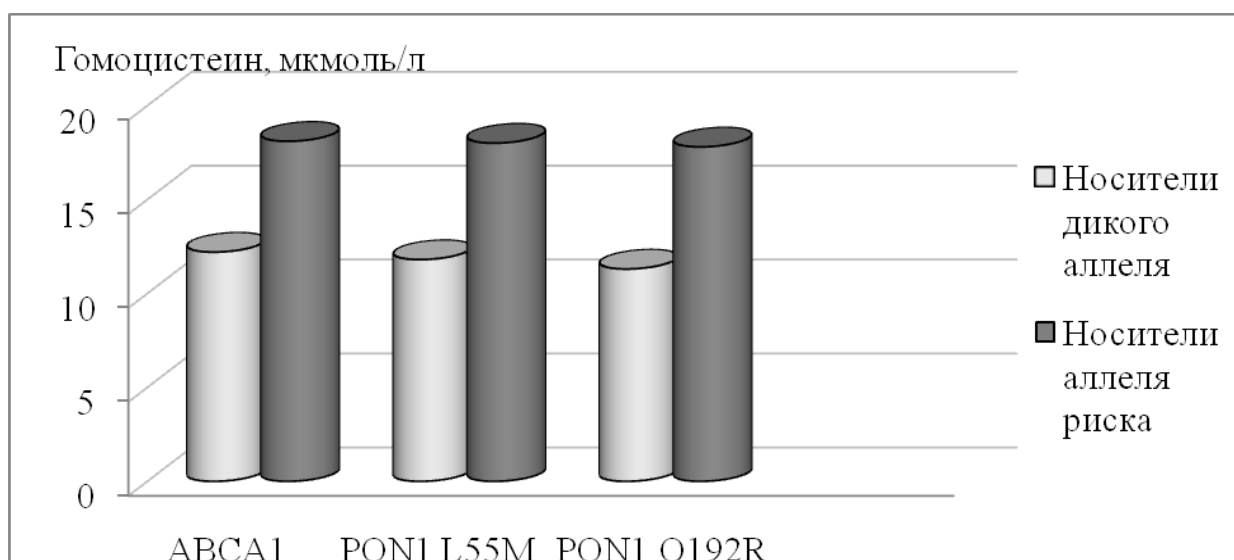


Рис. 2. Средние уровни гомоцистеина у пациентов с различными полиморфными вариантами генов ABCA1 R219K G>A (rs2230806) и PON1 L55M A>T и Q192R A>G (rs854560 и rs662).

Кроме того, по данным однофакторного дисперсионного анализа выявлена связь полиморфизма генов ABCA1 (R219K G>A) и APOC3 (-455 T>C) с толщиной КИМ сонных артерий (рис. 3,4).



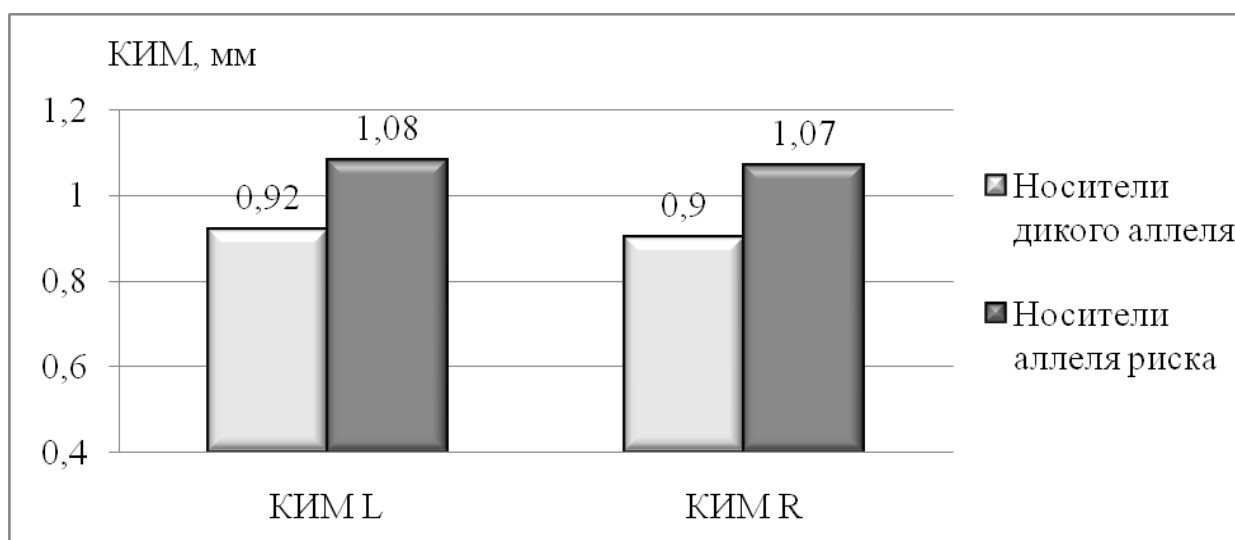


Рис. 3. Средние значения КИМ левой и правой общих сонных артерий в зависимости от полиморфизма -455 Т>С гена АРОС3.

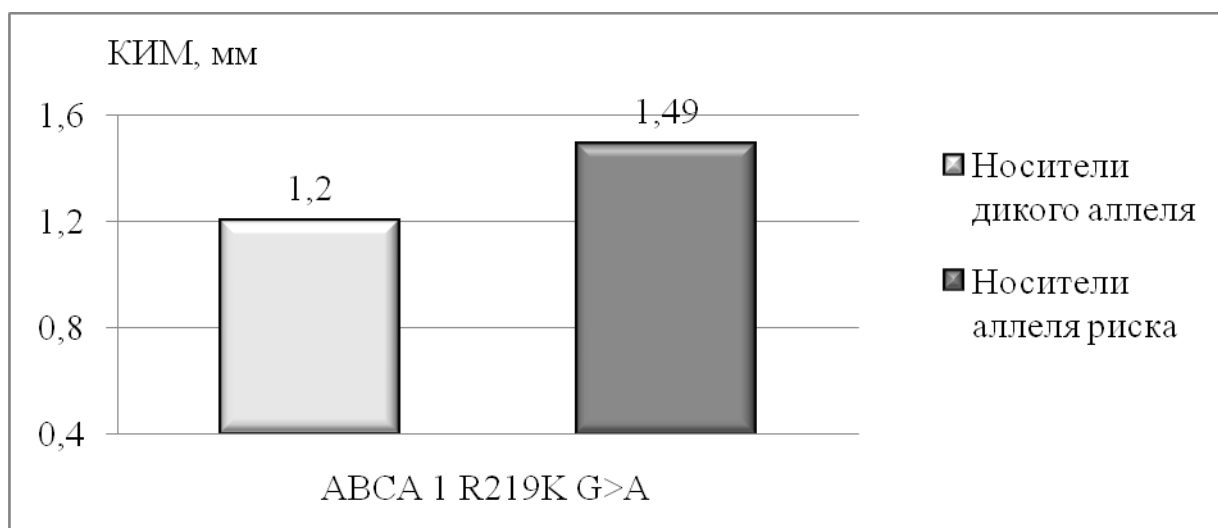


Рис. 4. Средние значения КИМ общих сонных артерий в области бифуркации в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена ABCA1.

Наличие аллелей риска 219К и -455С генов ABCA1 и АРОС3 по результатам проведенного исследования было ассоциировано с увеличением толщины КИМ сонных артерий. Учитывая влияние конечных продуктов генов ABCA1 и АРОС3 на липидный обмен и склонность к развитию дислипидемии и прогрессированию атеросклероза у пациентов-носителей аллелей риска 219К и -455С этих генов, установленные взаимосвязи вполне логичны. Кроме того,

некоторыми авторами уже выявлялась связь «атерогенных» аллелей гена АРОС3 с толщиной КИМ, однако, стоит отметить, что исследовались другие полиморфные варианты данного гена [105].

#### **4.2 Взаимосвязи клинических, лабораторных и инструментальных характеристик хронической сердечной недостаточности с полиморфизмом генов ABCA1, АРОС3 и PON1 у пациентов с ишемической болезнью сердца.**

По данным ряда исследований дислипидемия является фактором риска развития ХСН, в том числе влияя на ее исход [17; 183; 202; 219]. Так, некоторыми авторами была обнаружена значимая зависимость между низким уровнем холестерина и высокой смертностью у больных тяжелой ХСН не ишемического генеза [17; 210; 262]. Другие исследователи установили, что высокий уровень холестерина ассоциировался с более низкой смертностью пациентов с ХСН как ишемической, так и не ишемической этиологии [184]. В нашем исследовании мы также проанализировали связь различных характеристик ХСН с наличием или отсутствием гиперхолестеринемии у пациентов с ИБС.

В ходе проведенного анализа, выявлены статистически значимые связи лабораторных и инструментальных характеристик тяжести ХСН с повышением уровня общего холестерина (табл. 12). Больше половины пациентов с нормальным уровнем общего холестерина имели 3-4 ФК ХСН, при этом дилатация полостей сердца у них была более выражена, а ФВ достоверно ниже по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень общего холестерина. Кроме того, у данной группы пациентов отмечалась тенденция к повышению уровня NT-proBNP. Таким образом, результаты нашей работы подтверждают литературные данные о корреляции уровня холестерина с тяжестью ХСН, что подчеркивает репрезентативность исследуемой выборки [155; 167; 201; 267].

Взаимосвязь клинических и лабораторно-инструментальных показателей, характеризующих ИБС и ХСН, с уровнем общего холестерина (M±SD, p<0,05)

Характеристика	Нормальный уровень общего холестерина (<5,5 ммоль/л)	Повышенный уровень общего холестерина (>5,5 ммоль/л)	Достоверность отличий (p)
Начало ИБС, годы	52,52±7,56	51,42±8,91	0,7
Длительность ИБС, годы	6,52±4,31	8,66±7,91	0,3
Начало АГ, годы	50,35±8,05	49,25±13,34	0,7
Длительность АГ, годы	8,55±6,21	11,08±8,91	0,4
Начало ХСН, годы	51,82±6,32	52,33±8,08	0,8
Длительность ХСН, годы	6,43±4,54	6,66±6,06	0,8
3-4 ФК ХСН, %	62,5	16,6	0,007
Наличие ФП, %	48,2	56,4	0,2
КДР ЛЖ, мм	6,05±1,01	5,23±0,78	0,02
КДР ПЖ, мм	3,15±0,46	2,71±0,19	0,004
КСР ЛП, мм	4,60±0,71	4,04±0,36	0,01
КСР ПП, мм	4,33±0,73	3,60±0,42	0,003
ИММ ЛЖ	142,61±42,04	127,66±40,27	0,3
ФВ, %	42,5±15,10	54,00±12,55	0,03
NT-proBNP, пг/мл	831,16±187,16	362,40±102,63	0,08

Примечание: отличия достоверны при p<0,05

Учитывая выявленные взаимосвязи, логичным было бы предположить выявление корреляции между маркерами тяжести ХСН и присутствием в генотипе пациентов аллелей риска генов ABCA1, APOC3 и PON, ассоциированных с повышением атерогенных фракций холестерина и риском

развития ИБС. Однако, в ходе проведения непараметрического корреляционного анализа подобных взаимосвязей установлено не было (табл. 13).

Таблица 13

Связь лабораторно-инструментальных показателей тяжести ХСН с полиморфизмом генов ABCA1, APOC3 и PON1 (коэффициент Kendal,  $p < 0,05$ )

Ген	ABCA1 R219K G>A	APOC3 -455 T>C	APOC3 482 C>T	PON1 L55M A>T	PON1 Q192R A>G
ФК ХСН	0,171429	-0,067729	-0,042471	0,000000	0,051546
Наличие ФП	-0,357830	0,149071	0,322890	0,366667	0,333333
КДР ЛЖ, мм	-0,098082	0,114899	-0,128340	-0,116373	0,081802
КСР ЛП, мм	0,019963	-0,275986	-0,356347	-0,098781	0,035107
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,075197	-0,323165	-0,254428	-0,141928	0,047687
КДР ПЖ, мм	-0,112362	-0,088459	-0,169710	0,097432	-0,161274
ФВ ЛЖ, %	0,047973	0,008070	0,130903	0,094893	-0,004064
NT-proBNP, пг/мл	0,025394	-0,146684	-0,209281	-0,174870	0,057977

Полученные результаты согласуются с описанными в параграфе 4.1 данными об отсутствии связи полиморфизма вышеописанных генов с уровнем липидов крови у обследованной нами группы пациентов с ИБС и ХСН, что несколько противоречит результатам исследований других авторов [91; 104; 106; 160; 212; 253; 273; 288]. В то же время, необходимо подчеркнуть, что проведенные ранее исследования включали либо здоровых индивидуумов, либо пациентов с ИБС без указания на тяжесть имеющихся у них осложнений, в частности выраженности ХСН. Анализ полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 у пациентов с клинически выраженной ХСН проведен нами впервые, однако малочисленность нашей выборки не позволяет сделать окончательный вывод и требует продолжения изучения данной проблемы.

Также при проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлены статистически значимые связи полиморфизма генов ABCA1 и APOC3

с возрастом начала и длительностью ХСН у пациентов с ИБС (рис. 5,6). Стоит отметить, что взаимосвязей полиморфных вариантов данных генов с возрастом начала и длительностью артериальной гипертензии выявлено не было.

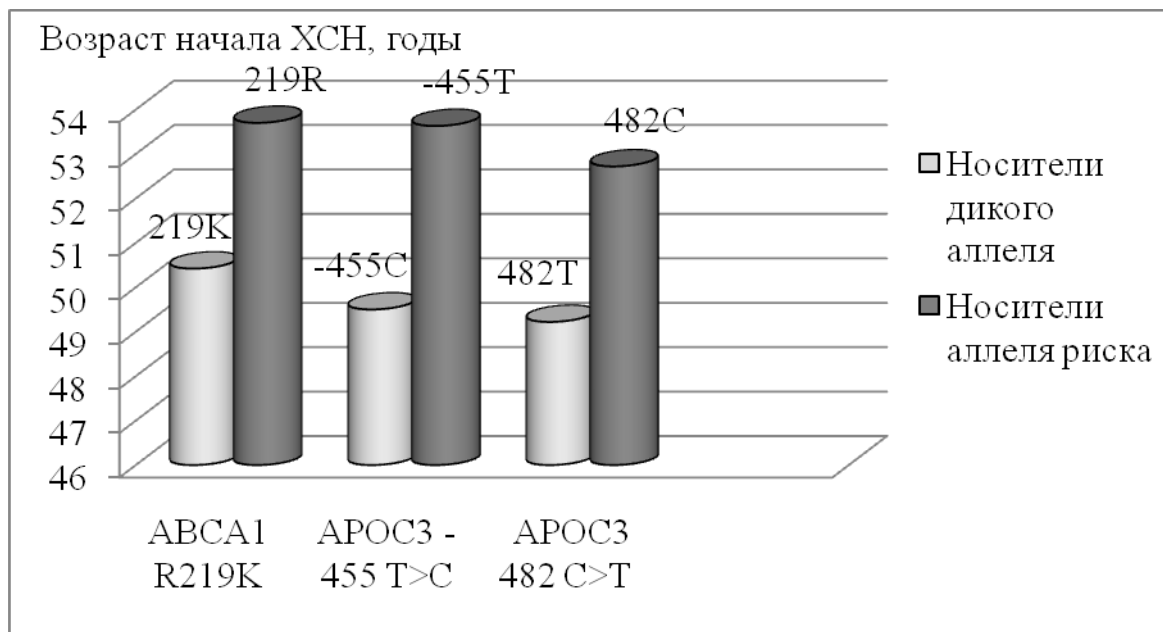


Рис. 5. Средние значения возраста начала ХСН у пациентов с различными полиморфными вариантами генов ABCA1 и APOC3 ( $p < 0,05$ ).

Как представлено на рисунке 4, ХСН у пациентов с наличием в генотипе аллелей риска генов ABCA1 (R219K) и APOC3 (-455 T>C, 482 C>T) манифестировала позже, чем у пациентов с другими генотипами вышеуказанных генов. Как было описано ранее, присутствие данных аллелей в генотипе пациентов ассоциировано с повышением уровня ЛПНП, триглицеридов, снижением уровня ЛПВП и риском развития атеросклероза и ИБС. Кроме того, в ходе нашего исследования установлено, что с присутствием в генотипе пациентов данных аллелей генов ABCA1 и APOC3 ассоциировано с более благоприятным течением ИБС, а именно у данной группы пациентов реже выявлялись стенокардия напряжения и перенесенные инфаркты миокарда (параграф 4.1). Также стоит отметить, что длительность ХСН у пациентов с наличием в генотипе «атерогенных» аллелей генов ABCA1 (R219K), APOC3 (482 C>T) и PON1 (Q192R) была достоверно больше, чем у пациентов-

носителей других генотипов, что может косвенно свидетельствовать о выживаемости данной группы пациентов (рис. 5).

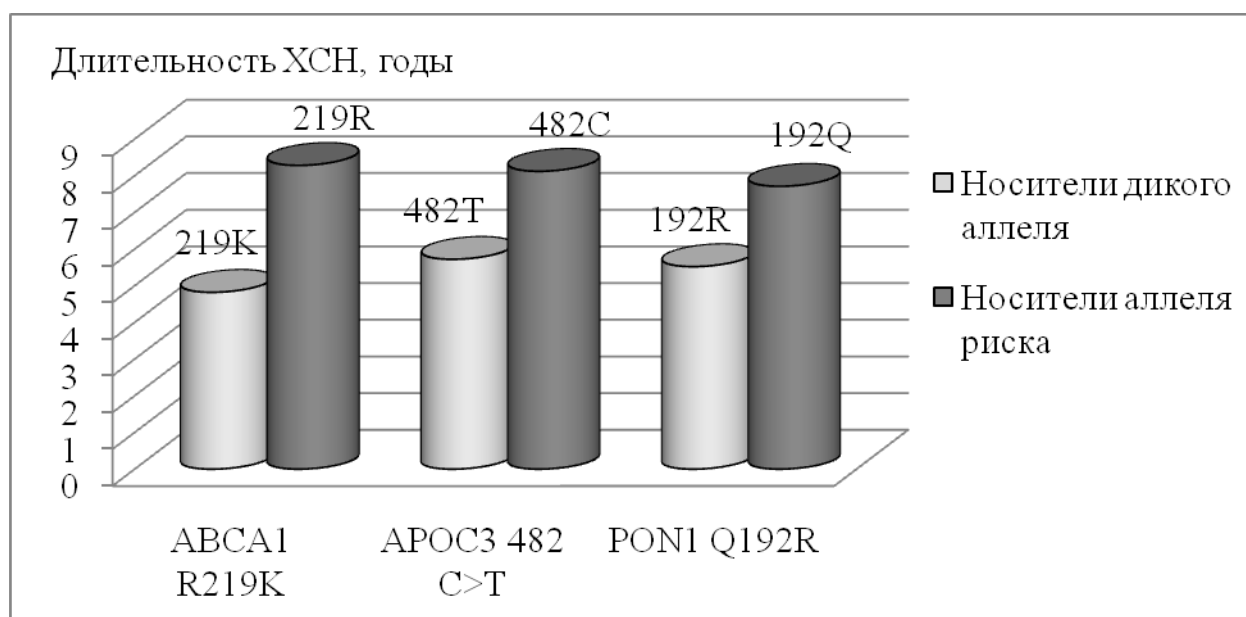


Рис. 6. Средние значения длительности ХСН у пациентов с различными полиморфными вариантами генов ABCA1, APOC3 и PON1 ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты позволяют нам предположить, что наличие в генотипе пациентов определенных аллелей генов ABCA1, APOC3 и PON1 может играть прогностическую роль в развитии таких осложнений как ХСН у больных с ИБС, что в целом отражается на прогнозе пациентов.

### Резюме.

Взаимосвязей между «атерогенными» генотипами ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117) и PON1 (rs854560, rs662) и уровнем липидов крови у пациентов с ХСН и ИБС выявлено не было. Однако установлено, что наличие в генотипе аллелей риска изученных полиморфных вариантов генов ABCA1, APOC3 и PON1 ассоциировано с повышением уровня гомоцистеина и увеличением толщины КИМ сонных артерий, что подтверждает участие конечных продуктов данных генов в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Кроме того, по результатам проведенного

исследования, полиморфные варианты гена PON1 (Q192R A>G и L55M A>T) у больных с ИБС и ХСН были связаны с тяжестью стенокардии напряжения, а именно, присутствие аллелей риска данного гена коррелировало с наличием у пациентов более высокого ФК стенокардии напряжения.

Связей изученных полиморфных вариантов генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117) и PON1 (rs854560, rs662) с лабораторными и инструментальными маркерами тяжести ХСН выявлено не было. Однако, более благоприятное течение заболевания отмечалось у пациентов носителей «атерогенных» аллелей генов ABCA1 R219K G>A и APOC3 (-455 T>C и 482 C>T). В частности, у данной группы пациентов реже развивался инфаркт миокарда и выявлялась стенокардия напряжения, позже манифестировала ХСН, но при этом длительность ее была больше, чем у гомозигот по диким аллелям данных генов. Учитывая полученные результаты, не исключено положительное влияние «атерогенных» аллелей генов ABCA1 и APOC3 у пациентов с клинически выраженной ХСН, протекающей на фоне ИБС. Однако выдвинутая гипотеза, несомненно, нуждается в продолжение исследований в этой области и более детального изучения данного вопроса.

## **ГЛАВА 5. МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОГО РИСКА, В ТОМ ЧИСЛЕ ПОЛИМОРФИЗМОМ ИЗУЧЕННЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ, И ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ХСН У БОЛЬНЫХ ИБС.**

К настоящему времени установлены ассоциации полиморфизма нескольких сотен генов с риском развития различных ССЗ, в том числе таких, как ИБС и ХСН. Однако, вклад полиморфизма отдельных генов в общий риск развития данных заболеваний относительно невелик и зачастую составляет менее 10%. Кроме того, несмотря на имеющиеся знания о влиянии полиморфизма генов-кандидатов ССЗ на функциональные свойства кодируемых ими белков, на сегодняшний день имеется только теоретическое представление

о возможных последствиях носительства их отдельных генотипов. Так, один и тот же генотип может быть «хорошим» или «плохим» в зависимости от различных условий, в частности, наличия других факторов сердечно-сосудистого риска, а также от его сочетания с различными полиморфными вариантами других кандидатных генов. Таким образом, изучение комбинации генетических факторов, а также их сочетания с другими факторами сердечно-сосудистого риска, имеет гораздо большее значение для формирования предрасположенности к ССЗ по сравнению с исследованием единичных полиморфизмов [4; 22].

Принимая во внимание вышесказанное, на данном этапе исследования было решено изучить взаимосвязи между различными комбинациями некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и особенностями течения ХСН у пациентов с ИБС. А также связь клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ХСН и ИБС с различными сочетаниями полиморфизма некоторых кандидатных генов и «классических» факторов сердечно-сосудистого риска, таких как пол, ожирение,отягощенный семейный анамнез, курение и т. д.

Взаимосвязи полиморфизма отдельных генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и различными характеристиками ХСН и ИБС были подробно описаны в главах 3 и 4. Анализ влияния «классических» факторов сердечно-сосудистого риска на особенности течения ХСН и ИБС у пациентов, принявших участие в исследовании, может представить существенный интерес, так как их значение в развитии ИБС и ХСН не вызывает сомнения, а влияние на уже развившееся заболевание изучено недостаточно. В связи с чем, прежде чем приступить к многофакторному анализу сочетанного «влияния» полиморфизма генов с различными факторами сердечно-сосудистого риска на тяжесть ХСН, были изучены взаимосвязи «классических» факторов риска с особенностями течения кардиоваскулярной патологии у пациентов с ИБС.



### 5.1 Взаимосвязи «классических» факторов сердечно-сосудистого риска с особенностями течения кардиоваскулярной патологии у пациентов с ИБС и ХСН.

Среди обследованных пациентов с ИБС и ХСН 62,5% составили мужчины и 37,5% женщины. Манифестация ИБС в раннем возрасте (мужчины < 55 лет, женщины < 65 лет) отмечалась у 82,5% пациентов. При этом возраст начала ИБС, ХСН и артериальной гипертензии был связан с полом пациента. Так, средний возраст начала ИБС у представителей мужского пола составил 49,2 лет, а у представительниц женского пола – 57,69 лет, ХСН – 49,4 и 56,69 лет соответственно. Кроме того, установлена корреляция пола пациента с КДР ЛЖ, ИММЛЖ и ФВ ЛЖ (табл. 14).

Представленные в таблице 1 результаты согласуются с данными литературы, что подчеркивает представительность нашей выборки. У мужчин отмечается более раннее начало и более тяжелое течение сердечно-сосудистой патологии, по сравнению с пациентками женского пола, находящимися до определенного времени под защитой половых гормонов [51; 53; 174].

Таблица 14

Средние значения показателей, характеризующих ИБС и ХСН в зависимости от пола пациентов ( $M \pm SD$ ,  $p < 0,05$ )

Характеристика	Женщины	Мужчины	Достоверность отличий (p)
Начало ИБС, годы	57,69±9,04	49,20±5,06	0,0006
Длительность ИБС, годы	7,30±4,45	7,48±4,77	0,93
Наличие стенокардии напряжения, %	66,67%	76,00%	0,52
3-4 ФК стенокардии напряжения	40,00%	78,95%	0,04
ПИМ, %	46,67%	80,00%	0,02
Начало АГ, годы	47,22±8,52	55,15±10,61	0,06

Длительность АГ, годы	8,72±8,60	10,23±8,62	0,62
Начало ХСН, годы	56,69±6,35	49,40±5,70	0,0009
Длительность ХСН, годы	6,69±5,76	6,76±4,78	0,96
3-4ФК ХСН, %	40,00%	48,00%	0,24
Наличие ФП, %	40,00%	40,00%	0,78
КДР ЛЖ, мм	5,30±0,75	6,11±0,95	0,008
КСР ЛП, мм	4,25±0,64	4,45±0,67	0,35
КДР ПЖ, мм	2,90±0,55	3,02±0,35	0,41
КСР ПП, мм	4,23±0,68	3,90±0,73	0,16
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	125,80±49,48	145,95±28,81	0,12
ФВ, %	52,53±14,49	41,20±13,69	0,01
NTproBNP, пг/мл	612,90±222,36	654,00±151,97	0,87

Отягощенный семейный анамнез, включающий в себя установленный факт наличия у родственников первой линии сердечно-сосудистых заболеваний в раннем возрасте, выявлялся у 40% пациентов. При проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлены статистически значимые связи наличия отягощенной по ССЗ наследственности с размерами полостей сердца, как правых, так и левых отделов, а также наличием у пациентов фибрилляции предсердий (рис. 7,8,9).

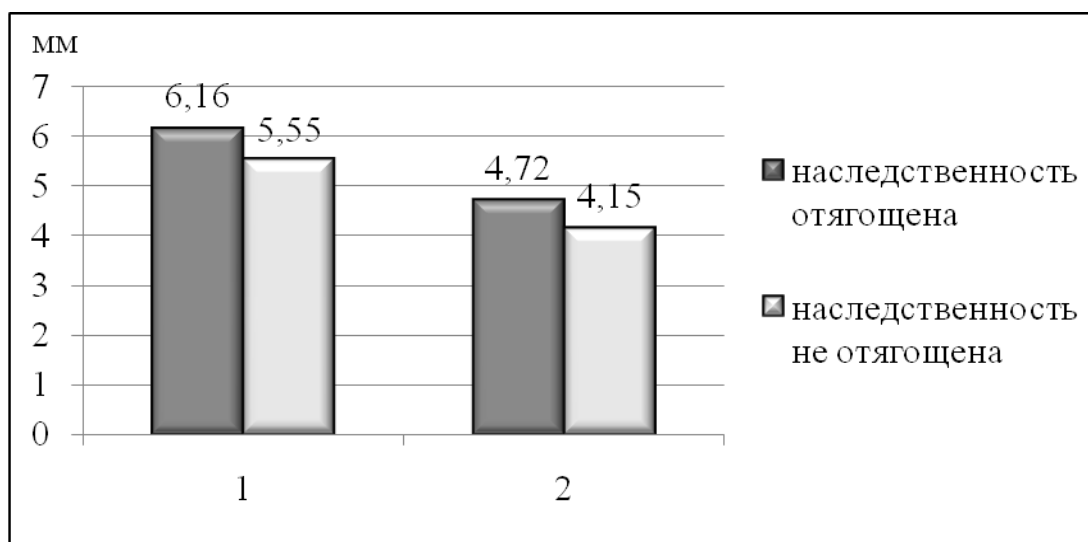


Рис. 7. Средние значения КДР левого и правого желудочков в зависимости от наличия или отсутствия отягощенной по ССЗ наследственности у пациентов с ХСН и ИБС

1 – КДР ЛЖ, мм ( $p=0,02$ ); 2 – КДР ПЖ, мм ( $p=0,03$ )

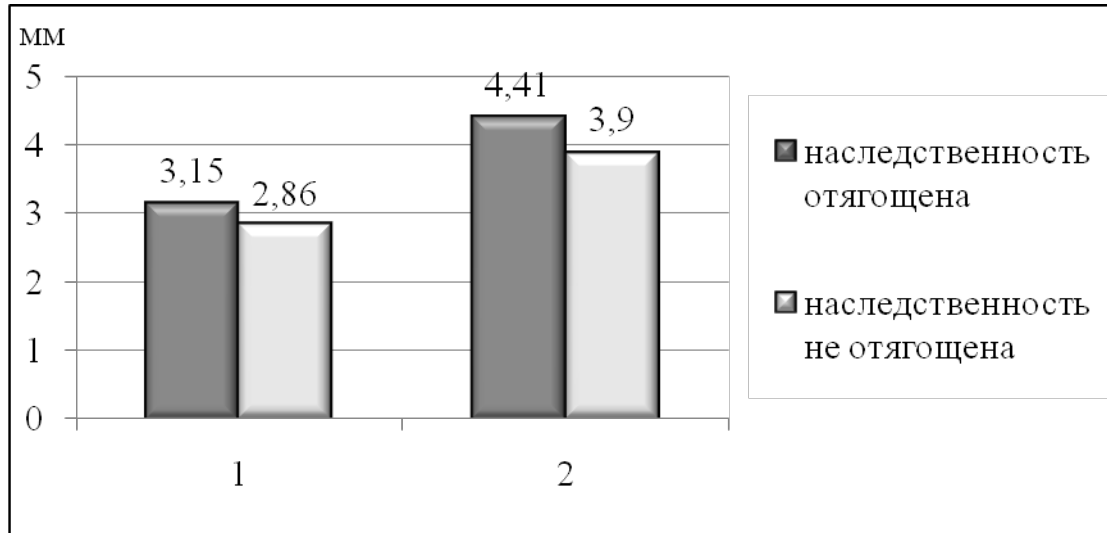


Рис. 8. Средние значения КСР левого и правого предсердий в зависимости от наличия или отсутствия отягощенной по ССЗ наследственности у пациентов с ХСН и ИБС

1 – КСР ЛП, мм ( $p=0,04$ ); 2 – КСР ПП, мм ( $p=0,03$ )

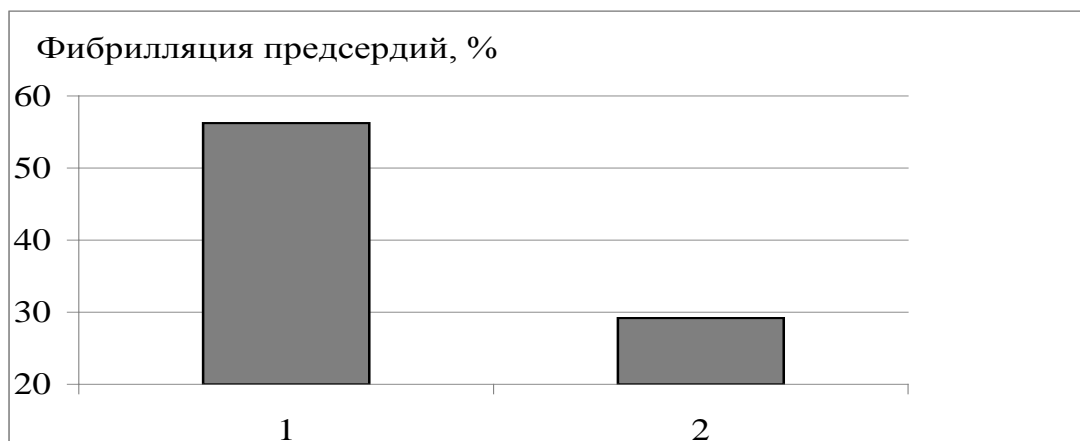


Рис. 9. Частота встречаемости фибрилляции предсердий у пациентов с ХСН и ИБС в зависимости от наличия или отсутствия отягощенной по ССЗ наследственности

1 – наследственность пациентов по ССЗ отягощена; 2 – наследственность пациентов по ССЗ не отягощена

Таким образом, у пациентов с наличием в анамнезе отягощенной по ССЗ наследственности размеры полостей сердца были больше, а фибрилляция предсердий встречалась чаще, по сравнению с пациентами, семейный анамнез которых был не отягощен. Корреляции отягощенного семейного анамнеза с другими показателями ХСН и ИБС установлено не было.

Курение было выявлено у 42,5% обследованных пациентов, причем все они были мужского пола. Ожирение, определяемое по ИМТ более 30кг/м<sup>2</sup>, также определялось у 42,5% больных. Корреляции курения с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями тяжести сердечно-сосудистой патологии у обследованной группы пациентов установлено не было. Что касается ожирения, выявлены статистически значимые связи между его наличием и размерами полостей сердца. У пациентов с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> размеры полостей сердца были больше по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела (рис. 10,11).

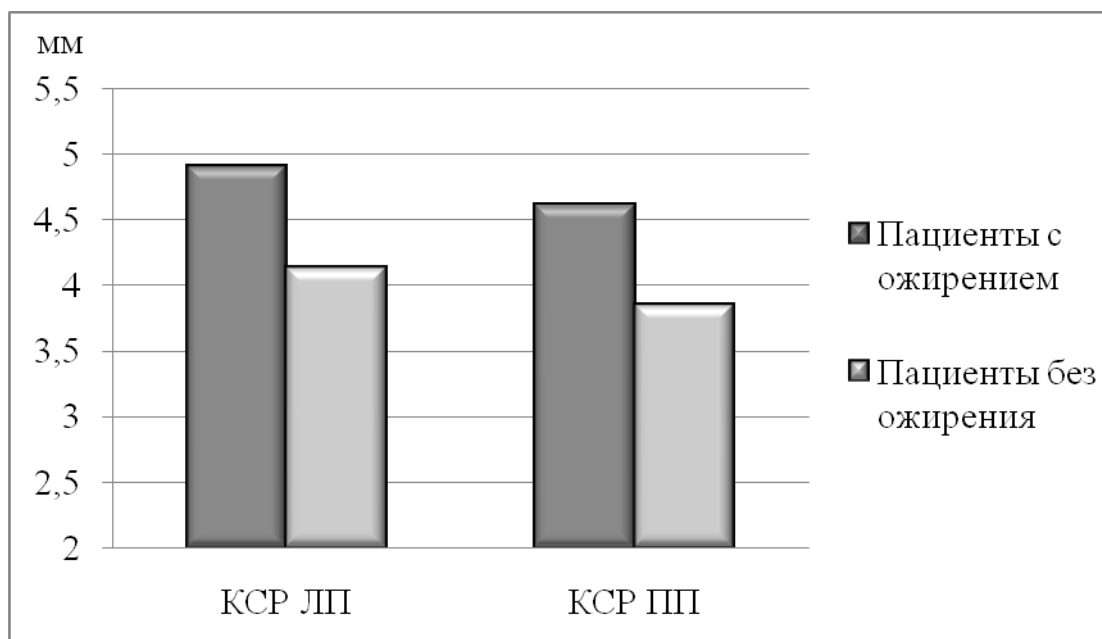


Рис. 10. Средние значения КСР левого и правого предсердий в зависимости от наличия или отсутствия ожирения у пациентов с ХСН и ИБС

1 – КСР ЛП, мм (p=0,007); 2 – КСР ПП, мм (p=0,003)

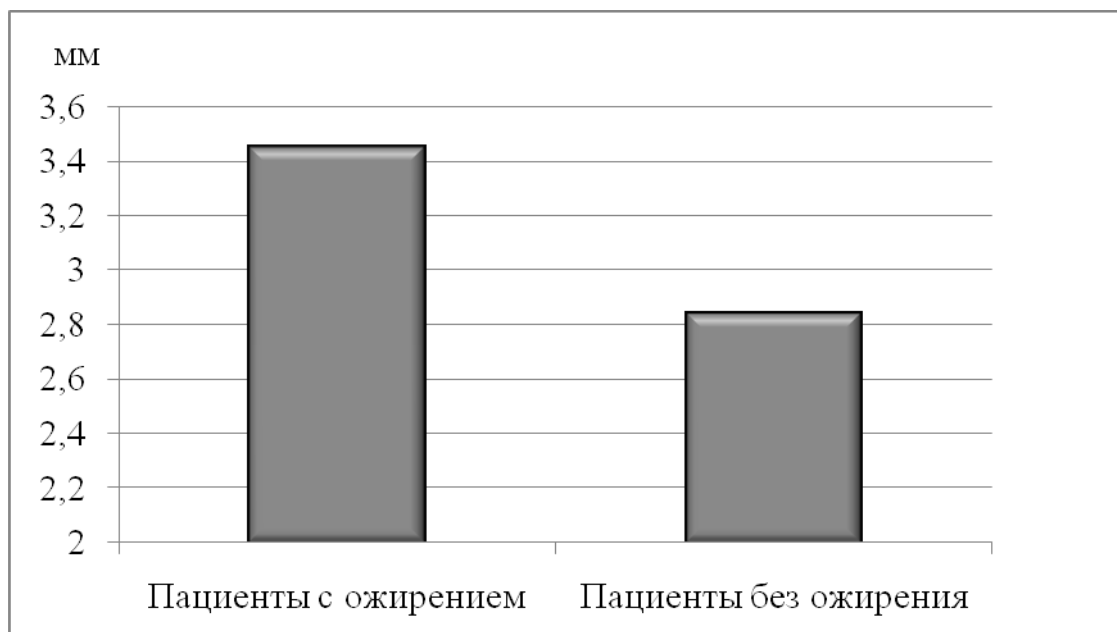


Рис. 11. Средние значения КДР ПЖ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения у пациентов с ХСН и ИБС ( $p=0,0002$ ).

Корреляции ожирения с другими характеристиками ХСН и ИБС у обследованной группы пациентов установлено не было.

Артериальная гипертензия была выявлена у 95% больных с ХСН и ИБС. Учитывая ее большую распространенность в популяции обследованных пациентов и малочисленность выборки, изучение ее корреляции с характеристиками ИБС и ХСН посчитали нецелесообразным.

Взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных показателей, характеризующих ИБС и ХСН, с уровнем общего холестерина описаны в параграфе 4.2.

В целом, полученные результаты согласуются с литературными данными, в том числе с результатами крупных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о важном вкладе вышеописанных факторов сердечно-сосудистого риска в формирование и прогрессирование ИБС и ХСН [9; 51; 53; 174; 229].

Однако, учитывая выявленные связи «классических» факторов риска с особенностями течения кардиоваскулярной патологии у обследованной группы пациентов, остается не ясным, является ли полиморфизм изученных нами генов

независимым маркером сердечно-сосудистого риска или выявленные нами ранее взаимосвязи между различными аллельными вариантами генов и тяжестью ХСН и ИБС, опосредованы наличием у пациентов с определенными генотипами других, не генетических, факторов риска.

Для изучения данного вопроса был проведен непараметрический корреляционный анализ, в ходе которого статистически значимых отличий по частоте встречаемости «классических» факторов риска между группами пациентов с различными аллельными вариантами изученных нами генов выявлено не было.

## **5.2 Многофакторный анализ сочетанного «влияния» полиморфизма генов и других факторов сердечно-сосудистого риска на особенности течения ХСН у пациентов с ИБС.**

Методом многофакторного дисперсионного анализа были изучены взаимосвязи между клиническими и лабораторно-инструментальными характеристиками ХСН у пациентов с ИБС и различными комбинациями полиморфных вариантов генов ADRB2, AGT, AGTR1, NOS3, ABCA1, APOC3 и PON1с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как пол, ожирение, отягощенная по ССЗ наследственность, курение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. В ходе проведенного анализа было установлено, что совместное «влияние» на тяжесть ХСН оказывают только следующие комбинации 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.

В таблице 15 представлены результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» пола и полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 на особенности течения ХСН у пациентов с ИБС. Как было описано ранее, пол

пациентов был связан с возрастом начала ИБС и ХСН, а также с размерами полостей сердца и ФВ ЛЖ. Однако в результате многофакторного дисперсионного анализа выявлены статистически значимые различия в отношении лабораторно-инструментальных характеристик тяжести ХСН у пациентов с ИБС, не только между мужчинами и женщинами, но и между представителями одного пола, являющимися носителями различных аллелей гена AGTR1. Было установлено, что сочетание женского пола и наличия в генотипе пациентов аллеля риска 1166С гена AGTR1 связано с более тяжелым течением ХСН, по сравнению с женщинами-носителями диких аллелей этого гена. У пациентов мужского пола с наличием в генотипе аллеля риска 1166С гена AGTR1, наоборот, лабораторно-инструментальные показатели тяжести ХСН были лучше, по сравнению с представителями своего пола, имеющими в генотипе только дикие аллели этого гена.

Таблица 15

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» пола и полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

	Мужчины		Женщины		Значимость совместного «влияния», р
	AGTR1 1166A	AGTR1 1166C	AGTR1 1166A	AGTR1 1166C	
Длительность ИБС, годы	7,71±1,25	7,18±1,54	4,14±0,70	11,00±4,05	0,01
КДР ЛЖ, мм	6,34±0,85	5,85±1,02	4,98±0,38	5,57±0,90	0,03
ФВ ЛЖ, %	37,42±12,38	46,00±14,34	60,42±10,35	45,62±14,53	0,009
NT-proBNP, пг/мл	857,0±229,9	374,7±134,0	410,6±108,1	781,5±401,2	0,04

Аналогичные результаты были получены и в отношении совместного «влияния» на лабораторные и инструментальные характеристики ХСН комбинаций полиморфизма генов ADRB2, NOS3 и ABCA1 с наличием или

отсутствием у пациентов с ИБС отягощенного по ССЗ семейного анамнеза (табл. 16,17,18).

Таблица 16

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма E298D гена NOS3 и отягощенного по ССЗ семейного анамнеза на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

	Наследственность по ССЗ не отягощена		Наследственность по ССЗ отягощена		Значимость совместного «влияния», р
	NOS3 298 E	NOS3 298D	NOS3 298 E	NOS3 298D	
ФВ ЛЖ, %	51,90±15,78	42,85±13,74	34,42±5,15	50,88±16,43	0,008
NT-proBNP, пг/мл	350,6±138,9	764,9±198,7	919,4±474,6	410,5±141,1	0,04

Таблица 17

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 и отягощенного по ССЗ семейного анамнеза на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

	Наследственность по ССЗ не отягощена		Наследственность по ССЗ отягощена		Значимость совместного «влияния», р
	ABCA1 219R	ABCA1 219K	ABCA1 219R	ABCA1 219K	
КДР ЛЖ, мм	5,38±0,68	5,77±1,14	6,77±0,76	5,62±0,71	0,01
ФВ ЛЖ, %	51,57±15,28	39,70±12,11	34,37±8,46	53,00±14,62	0,001
NT-proBNP, пг/мл	521,3±164,3	851,7±298,0	811,4±357,6	358,2±100,6	0,09



Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма G16R G>A гена ADRB2 и отягощенного по ССЗ семейного анамнеза на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

	Наследственность по ССЗ не отягощена		Наследственность по ССЗ отягощена		Значимость совместного «влияния», р
	ADRB2 16G	ADRB2 16R	ADRB2 16G	ADRB2 16R	
Ген ADRB2 G16R G>A	ADRB2 16G	ADRB2 16R	ADRB2 16G	ADRB2 16R	р
КДР ЛЖ, мм	5,23±0,63	5,75±1,02	6,80±0,82	5,73±0,75	0,009
КДР ПЖ, мм	2,66±0,28	2,98±0,40	3,80±0,36	3,14±0,51	0,19
ФВ ЛЖ, %	52,00±15,37	43,40±14,31	33,16±7,98	50,00±14,92	0,01

Неблагоприятными в отношении тяжести ХСН у пациентов с ИБС оказались следующие комбинации факторов риска: сочетание отягощенного семейного анамнеза с наличием в генотипе диких аллелей генов ADRB2, NOS3 и ABCA1, а также наличие аллелей риска указанных генов у пациентов без отягощенного по ССЗ семейного анамнеза.

На лабораторно-инструментальные характеристики тяжести ХСН совместное «влияние» также оказывали комбинации полиморфизма генов ADRB2 G16R G>A, ABCA1 R219K G>A и AGTR1 A1166C A>C с наличием или отсутствием у пациентов с ИБС ожирения (табл. 19,20).

Таблица 19

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 и ожирения на показатели тяжести ХСН у пациентов с ИБС, (M±SD, p<0,05)

	Пациенты без ожирения		Пациенты с ожирением		Значимость совместного «влияния», р
	ABCA1 219R	ABCA1 219K	ABCA1 219R	ABCA1 219K	
Ген ABCA1 R219K G>A	ABCA1 219R	ABCA1 219K	ABCA1 219R	ABCA1 219K	р

КДР ЛЖ, мм	5,60±0,57	6,00±1,08	6,25±0,89	5,41±0,75	0,03
КДР ПЖ, мм	2,75±0,29	3,00±0,45	3,21±0,41	3,11±0,51	0,04
КСР ЛП, мм	4,10±0,56	4,34±0,67	4,80±0,73	4,46±0,60	0,02

Таблица 20

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма G16R G>A гена ADRB2 и ожирения на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

	Пациенты без ожирения		Пациенты с ожирением		Значимость совместного «влияния», р
	ADRB2 16G	ADRB2 16R	ADRB2 16G	ADRB2 16R	
КДР ЛЖ, мм	5,50±1,11	5,57±0,97	6,18±0,95	5,54±0,82	0,08
ФВ ЛЖ, %	49,50±16,25	43,80±14,43	38,71±14,16	49,40±15,02	0,03
NT-proBNP, пг/мл	278,0±128,1	693,2±192,0	1036,8±443,5	452,2±147,1	0,01

Так, у пациентов без ожирения неблагоприятное течение ХСН ассоциировалось с наличием в генотипе аллелей риска 16R и 219K генов ADRB2 и ABCA1. У пациентов с ожирением, наоборот, наличие аллелей риска данных генов было связано с более лучшими лабораторно-инструментальными характеристиками ХСН, чем у пациентов с присутствием в генотипе диких аллелей генов ADRB2 и ABCA1.

Сочетание полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 с наличием у пациентов с ИБС ожирения оказывало противоположное, по сравнению с генами ADRB2 и ABCA1, «влияние» на показатели тяжести ХСН. А именно, наличие в генотипе пациентов с ожирением аллеля риска 1166C данного гена ассоциировалось с более низкой ФВ ЛЖ и более высокими уровнями NT-proBNP, то есть свидетельствовало о неблагоприятном течении ХСН у пациентов с ИБС. Аналогичные результаты получены для пациентов без ожирения с наличием в генотипе диких аллелей 1666A данного гена (табл. 21).

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 и ожирения на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

Ген AGTR1 A1166C A>C	Пациенты без ожирения		Пациенты с ожирением		Значимость совместного «влияния», р
	AGTR1 1166A	AGTR1 1166C	AGTR1 1166A	AGTR1 1166C	
ФВ ЛЖ, %	42,30±15,77	50,40±13,28	49,62±16,27	40,88±13,82	0,01
NT-proBNP, пг/мл	837,8±249,9	305,0±112,0	517,1±155,5	874,5±397,0	0,03

Стоит отметить, что статистически значимых связей между полиморфизмом генов AGTR1 A1166C A>C, ADRB2 G16R G>A, NOS3 E298D G>T и ABCA1 R219K G>A и различными характеристиками тяжести ХСН по результатам ранее проведенного однофакторного корреляционного анализа выявлено не было. Не исключено, что связь определенных аллелей этих генов с показателями тяжести ХСН нивелировалась присутствием у обследуемых групп пациентов других факторов сердечно-сосудистого риска, в частности, пола, ожирения, отягощенного по ССЗ семейного анамнеза, которые не были учтены при проведении однофакторного анализа. Таким образом, можно сделать вывод, что при анализе полиморфизма генов ADRB2, NOS3 и ABCA1 у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС необходимо учитывать разнонаправленность действия аллелей риска данных генов при сочетании с другими факторами сердечно-сосудистого риска.

### 5.3 Многофакторный анализ сочетанного «влияния» некоторых ген-генных комбинаций на особенности течения заболевания ХСН у пациентов с ИБС.

С помощью многофакторного дисперсионного анализа изучены взаимосвязи различных комбинаций генов ADRB2, AGT, AGTR1, NOS3, ABCA1, APOC3 и PON1 с клиническими и лабораторно-инструментальными характеристиками ХСН у пациентов с ИБС. Статистически значимые взаимосвязи между ген-генными ассоциациями и показателями тяжести ХСН были выявлены при сочетании полиморфизмов 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 (табл. 22,23,24,25).

Установлено, что наиболее неблагоприятное течение ХСН наблюдалось при сочетании у пациентов либо диких, либо мутантных аллелей двух генов. При этом наличие у пациентов с ХСН точечной мутации только одного из двух генов ассоциировалось с лучшими из всех четырех групп показателей тяжести ХСН. Данная тенденция прослеживалась для всех вышеописанных комбинаций генов. Другие ген-генные ассоциации, изученные при проведении многофакторного дисперсионного анализа, значимого влияния на различные характеристики ХСН у пациентов с ИБС не оказали.

Таблица 22

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма G16R G>A гена ADRB2 и полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 на показатели тяжести ХСН у пациентов с ИБС, (M±SD, p<0,05)

Ген ADRB2 G16R G>A	16G		16R		Значимость совместного «влияния», р
	Ген AGTR1 A1166C A>C	AGTR1 1166A	AGTR1 1166C	AGTR1 1166A	
Начало АГ,	41,33±9,86	51,55±11,58	52,40±8,05	47,75±10,97	0,02

годы					
Длительность АГ, годы	17,33±7,53	10,22±2,03	6,60±1,72	10,25±3,96	0,08
КДР ЛЖ, мм	6,34±1,23	5,62±0,92	5,66±0,84	5,87±1,03	0,04
КСР ПП, мм	4,32±0,81	3,79±0,67	4,10±0,76	4,36±0,55	0,02
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	146,4±46,5	131,5±52,5	126,2±25,3	162,8±29,1	0,03

Как представлено в таблице 10, у пациентов с сочетанием в генотипе диких аллелей 16G и 1166A генов ADRB2 и AGTR1, кодирующих соответствующие рецепторы симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, также как и при сочетании мутантных аллелей 16R и 1166C этих генов отмечалось более раннее начало и более длительное течение артериальной гипертензии. Кроме того, размеры полостей сердца у данных групп пациентов и выраженность гипертрофии ЛЖ также были больше, по сравнению с пациентами с другими сочетаниями аллелей генов ADRB2 и AGTR1.

Таблица 23

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма G16R G>A гена ADRB2 и полиморфизма E298D G>T гена NOS3 на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

Ген ADRB2 G16R G>A	16G		16R		Значимость совместного «влияния», p
	NOS3 298E	NOS3 298D	NOS3 298E	NOS3 298D	
Длительность ХСН, годы	5,62±1,05	11,00±3,19	6,42±1,83	5,88±1,06	0,03
КДР ПЖ, мм	2,94±0,40	2,76±0,41	2,87±0,51	3,12±0,40	0,04
NT-proBNP, пг/мл	992,5±582,6	465,2±189,5	396,6±168,4	699,4±177,9	0,02

Аналогично результатам, полученным при сочетании генов ADRB2 и AGTR1, комбинация аллелей риска 16R и 298D генов ADRB2 и NOS3, конечные продукты которых являются компонентами симпатoadреналовой и эндотелиальной нейрогуморальных систем, также как и присутствие в генотипе пациентов с ИБС только диких аллелей этих генов было ассоциировано с наибольшим увеличением размеров полостей сердца и уровня NT-proBNP, по сравнению с пациентами в генотипе которых отмечалось сочетание аллеля риска одного гена и дикого аллеля другого.

Результаты совместного «влияния» на клинические и лабораторно-инструментальные характеристики ХСН у пациентов с ИБС комбинаций полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 с полиморфными вариантами T174M C>T и M235T T>C гена AGT еще раз подтвердило наличие выявленных ранее тенденций. Как представлено в таблицах 12 и 13, присутствие в генотипе пациентов с ИБС только диких или только мутантных аллелей изученных полиморфных вариантов генов AGTR1 и AGT было связано с наиболее неблагоприятным течением ХСН, по сравнению с больными, имеющими другие комбинации генотипов. А именно, у данных групп пациентов отмечалось более выраженное увеличение размеров полостей сердца и уровня NT-proBNP (сочетание полиморфизма генов AGTR1 A1166C A>C и AGT T174M C>T), а также тенденция к более значительному снижению ФВ ЛЖ.

Таблица 24

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 и полиморфизма T174M C>T гена AGT на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

Ген AGTR1 A1166C A>C	AGTR1 1166A		AGTR1 1166C		Значимость совместного «влияния», p
	AGT 174T	AGT 174M	AGT 174T	AGT 174M	
КДР ЛЖ, мм	6,00±1,02	5,54±0,94	5,57±0,87	6,29±0,84	0,01
КСР ЛП, мм	4,36±0,73	4,34±0,52	4,20±0,59	4,82±0,91	0,04

ФВ ЛЖ, %	43,53±17,19	48,42±12,42	47,62±14,51	38,60±17,12	0,10
NT-proBNP, пг/мл	687,1±161,2	281,4±83,0	784,4±438,3	1218,2±522,5	0,04

Таблица 25

Результаты многофакторного анализа сочетанного «влияния» полиморфизма A1166C A>C гена AGTR1 и полиморфизма M235T T>C гена AGT на характеристики ХСН у больных ИБС, (M±SD, p<0,05)

Ген AGTR1 A1166C A>C	AGTR1 1166A		AGTR1 1166C		Значимость совместного «влияния», p
	AGT 235M	AGT 235T	AGT 235M	AGT 235T	
КДР ЛЖ, мм	6,97±0,81	5,82±1,07	5,54±0,78	5,67±0,91	0,01
КСР ЛП, мм	4,72±0,60	4,30±0,34	4,20±0,66	4,59±0,81	0,04
КСР ПП, мм	4,60±0,63	4,04±0,76	3,97±0,37	4,12±0,83	0,12
ФВ ЛЖ, %	30,75±8,05	47,37±13,24	48,47±15,60	44,72±15,08	0,03

Таким образом, можно сделать вывод, что присутствие в генотипе пациентов с ИБС только диких или только мутантных аллелей изученных комбинаций генов неблагоприятно отражалось на различных характеристиках ХСН. Если результаты, полученные в группе пациентов с присутствием в генотипе только аллелей риска генов ADRB2, AGTR1, AGT и NOS3 вполне закономерны, так как их наличие ассоциировано с повышением активности основных нейрогуморальных систем, то более тяжелое течение ХСН у пациентов-носителей только диких аллелей вышеуказанных генов несколько неожиданно. По имеющимся в литературе данным, дикие аллели генов ADRB2, AGTR1, AGT и NOS3 реже, чем мутантные, встречались в генотипе пациентов с сердечно-сосудистой патологией по сравнению со здоровыми лицами и не ассоциировались с повышенным сердечно-сосудистым риском [97; 102; 142; 143; 186; 189; 222]. Однако, стоит отметить, что в ранее проведенных

исследованиях, как правило, не учитывалась длительность имеющихся ССЗ, что на наш взгляд является крайне важным. Вероятно, у пациентов с длительным течением ИБС и ХСН на фоне уже развившихся изменений центральной и регионарной гемодинамики, нарушений микроциркуляции и тканевого обмена, а также развития иммуновоспалительных процессов активность нейрогуморальных систем уже не играет ведущей роли в прогрессировании заболевания. В связи с чем, однозначное определение «хорошего» или «плохого» влияния конечных продуктов генов ADRB2, AGTR1, AGT и NOS3 становится затруднительным, что и было выявлено в ходе проведенного многофакторного анализа. Кроме того, в ходе проведенного нами ранее однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что наличие взаимосвязей более тяжелого течения ХСН с присутствием в генотипе аллелей риска гена AGT (полиморфизм T174M C>T и M235T T>C) одновременно было ассоциировано с меньшей длительностью ХСН у данной группы пациентов с ИБС. Что, косвенно, подтверждает наше предположение о важной роли нейрогуморальных систем, в частности РААС, на ранних стадиях развития ХСН и постепенное уменьшение их влияния по мере прогрессирования других патологических процессов у пациентов с длительным стажем ИБС и ХСН.

Так как в ходе многофакторного дисперсионного анализа были исследованы взаимосвязи попарного сочетанного «влияния» различных факторов сердечно-сосудистого риска только на количественные показатели тяжести ХСН, для изучения совместного влияния генетических и других факторов кардиоваскулярного риска на качественные характеристики был проведен метод пошаговой логистической регрессии. В качестве «отклика» использовались функциональный класс ХСН, тип течения артериальной гипертензии, а также наличие стенокардии напряжения и перенесенного инфаркта миокарда у пациентов с ИБС. В качестве предикторов использовались такие показатели как пол пациентов, отягощенный по ССЗ семейный анамнез, наличие ожирения у пациентов с ИБС и ХСН, а также изученные полиморфные варианты генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1(rs5186), NOS3



(rs1799983), ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117, rs5128) и PON1 (rs854560, rs662) и количество гомозиготных по мутантным аллелям генотипов у одного пациента, Последний показатель был включен в анализ с целью уточнения влияния количества точечных мутаций генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, у одного пациента с ИБС на тяжесть течения ХСН.

В результате исследования зависимости ФК ХСН от перечисленных факторов в результате пошагового анализа из регрессионной модели были исключены все не генетические факторы риска, в том числе и перенесенный инфаркт миокарда, и тип течения АГ. Последнее представляется важным, так как инфаркт миокарда традиционно считается одной из основных причин развития ХСН у пациентов с ИБС, а развитие гипертонических кризов часто приводит к обострению хронического течения сердечной недостаточности, что в свою очередь способствует прогрессированию ХСН.

Наибольшей точностью ( $p=0,01$ ,  $\chi^2=8,14$ ) отличалась регрессионная модель, включающая всего два фактора: количество гомозиготных по мутантному аллелю генотипов у пациентов с ИБС и полиморфизм G16R G>A гена ADRB2 (табл. 26). ФК ХСН был выше у пациентов с присутствием в генотипе аллеля риска 16R гена ADRB2, это позволяет нам сделать вывод, что из всех изученных нами полиморфных вариантов генов, именно наличие аллелей риска гена ADRB2 G16R G>A наиболее значимо связано с неблагоприятным течением ХСН у пациентов с ИБС. Кроме того, важную роль в формировании предрасположенности к кардиоваскулярной патологии, в частности, такой как ХСН и ИБС по результатам проведенного анализа играют не только мутации по отдельным полиморфизмам генов, но и их общее количество в генотипе пациентов.

Анализ «влияния» клинических и генетических\* факторов на ФК ХСН.

Результаты пошаговой логистической регрессии ( $p=0,01$ ,  $\chi^2=8,14$ )

Показатели	p-value	Odds ratio (unit ch)	-95%CL	+95%CL
ADRB2 G16R G>A	0,02123	2,5979	0,15508	12,2528
Кол-во гомозигот по аллелям риска изученных генов	0,00156	0,3885	0,1759	0,7579

Примечание: \* - из регрессионной модели в результате анализа (метод пошагового анализа) были последовательно исключены тип течения АГ, наличие стенокардии напряжения и перенесенного ИМ, а также полиморфные варианты генов AGT (rs4762, rs699), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983), ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117, rs5128) и PON1 (rs854560, rs662).

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых связей полиморфизма генов ADRB2 G16R G>A, AGTR1 A1166C A>C, NOS3 E298D G>T и ABCA1 R219K G>A, с клиническими и лабораторно-инструментальными характеристиками тяжести ХСН по результатам однофакторного дисперсионного анализа, при сочетании полиморфных вариантов данных генов с другими факторами сердечно-сосудистого риска, а именно такими как пол, ожирение и отягощенный по ССЗ семейный анамнез выявлено их совместное «влияние» на показатели тяжести ХСН у пациентов с ИБС. Кроме того, проведенный многофакторный анализ показал, что при изучении полиморфизма генов ADRB2, AGTR1, NOS3 и ABCA1 у пациентов с ИБС необходимо учитывать разнонаправленность действия аллелей риска данных генов, в частности в отношении тяжести ХСН, при их сочетании с другими факторами сердечно-сосудистого риска.

Исследование некоторых ген-генных ассоциаций также подтвердило отсутствие однозначного влияния аллельных 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. Наиболее неблагоприятное течение ХСН отмечалось у пациентов с присутствием в генотипе пациентов с ИБС только диких или только мутантных аллелей изученных комбинаций генов, что на первый взгляд противоречит имеющимся представлениям о роли конечных продуктов данных генов в патогенезе ХСН. Выявленные противоречия, во-первых, могут свидетельствовать о том, что функциональная активность гормонов и рецепторов, кодируемых генами ADRB2, AGTR1, AGT и NOS3, очевидно, зависит не только от полиморфизма данных генов, но и от окружающих условий, которые на наш взгляд могут кардинально отличаться на ранних стадиях сердечно-сосудистой патологии, в частности такой, как ХСН, и при далеко зашедшем процессе. Во-вторых, с учетом того что ИБС и ХСН имеют мультифакториальную природу, наличие этих заболеваний у больных с благоприятными аллелями ADRB2, AGTR1, AGT и NOS3, может свидетельствовать о ведущей роли других генов и механизмов развития заболевания, которые и обуславливают еще большую тяжесть процесса. Ведь в данном случае заболевание развилось, несмотря на относительное «благополучие» в отношении генов, кодирующих белки нейрогуморальных систем. К сожалению, каких-либо данных по этому вопросу в литературе на сегодняшний день нет, в связи с чем, проведение исследований в этой области, несомненно, актуально.

### **Резюме**

Лабораторные и инструментальные показатели тяжести ХСН (размеры полостей сердца, ФВ ЛЖ и уровень NT-proBNP) были ассоциированы с присутствием у больных ИБС 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.

Статистически значимые взаимосвязи между ген-генными ассоциациями и лабораторно-инструментальными показателями тяжести ХСН 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 пациентов с ИБС только диких или только мутантных аллелей данных комбинаций генов.

Таким образом, изучение полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, в частности ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1(rs5186), NOS3 (rs1799983), ABCA1 (rs2230806) у пациентов с ИБС и ХСН должно проводиться в сочетании с другими факторами кардиоваскулярного риска, а также с учетом возможных ген-генных взаимодействий и длительности течения данной сердечно-сосудистой патологии.

## **ГЛАВА 6. ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН И ИБС**

Как известно, когнитивные расстройства распространены среди кардиологических больных, более того, прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, в частности ХСН, способствует нарастанию проявлений когнитивной дисфункции, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни и снижает приверженность к лечению пациентов, оказывая отрицательное влияние на течение и прогноз ХСН [38; 40; 42; 48; 135; 159]. В связи с чем, своевременное выявление и коррекция имеющихся когнитивных нарушений у

данной группы пациентов - одно из важных направлений лечения пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.

В последнее время в литературе появляется все больше работ, свидетельствующих о связи когнитивных нарушений с тяжестью ХСН, что авторы, прежде всего, связывают с нарушениями перфузии головного мозга в результате снижения сердечного выброса, развития застойных явлений в венозном русле, а также снижением мозгового кровообращения на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий [40; 76; 133; 153; 254]. Однако, далеко не все пациенты с сочетанием ХСН и когнитивной дисфункции имеют сниженную ФВ ЛЖ и гемодинамически значимые стенозы сосудов головы и шеи [45; 195]. Очевидно, что кроме отрицательных гемодинамических последствий существуют и другие механизмы формирования и прогрессирования когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН. Вышесказанное обуславливает необходимость детального изучения всех возможных механизмов формирования и прогрессирования когнитивных нарушений у этой группы пациентов. В том числе, перспективным представляется исследование полиморфизма генов, конечные продукты которых принимают участие в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, а следственно, могут быть связаны и с выраженностью когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН и ИБС.

Таким образом, целью данной части нашего исследования явилось изучение связи полиморфизма некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с выраженностью когнитивной дисфункции у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.

### **6.1. Анализ выраженности когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфизма генов ADRB2, AGT, AGTR1 и NOS3.**

Перед тем, как приступить к изучению выраженности когнитивной дисфункции у пациентов с различными полиморфными вариантами генов, был

проведен анализ результатов когнитивных тестов больных ХСН и ИБС. Напомним, что в данном исследовании не участвовали пациенты с наличием признаков деменции, исключение которых проводилось по шкале MMSE. Результаты других когнитивных тестов, а именно субтестов Векслера 5 и 7, корректурной пробы Бурдона были ниже установленных норм у 98% пациентов с ХСН и ИБС, что в соответствии с классификацией академика Н. Яхно (2005) свидетельствует о наличии у данной группы пациентов умеренных когнитивных нарушений [84]. Таким образом, в основную группу этой части нашего исследования вошли больные ХСН и ИБС с наличием умеренных когнитивных расстройств.

Кроме того, учитывая важную роль возраста и образования в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений, при распределении пациентов в зависимости от наличия или отсутствия аллелей риска изученных генов, полученные группы сопоставлялись по уровню образованности и возрасту пациентов с ХСН. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по данным показателям выявлено не было. Стоит отметить, что практически все обследованные пациенты с ХСН и ИБС имели определенный уровень образования: высшее образование имели 50% пациентов с ХСН, среднее специальное образование – 46% пациентов. Таким образом, уровень образованности и возраст пациентов не мог повлиять на исследуемые взаимосвязи.

С целью изучения выраженности когнитивных расстройств у пациентов с ХСН и ИБС в зависимости от полиморфизма генов ADRB2 G16R G>A, AGT (455 T>C и -482 C>T), AGTR1 A1166C A>C и NOS3 E298D G>T был проведен однофакторный дисперсионный анализ. Установлено, что результаты когнитивных тестов были хуже у пациентов с наличием в генотипе диких аллелей гена ADRB2 и аллелей риска гена AGT (табл. 27,28). Причем наибольшее количество статистически значимых отличий результатов когнитивных тестов было выявлено у пациентов с различными полиморфными вариантами гена AGT. Статистически значимых связей между результатами

КОГНИТИВНЫХ ТЕСТОВ И НАЛИЧИЕМ В ГЕНОТИПЕ ПАЦИЕНТА АЛЛЕЛЕЙ РИСКА ГЕНОВ AGTR1 и NOS3 установлено не было.

Таблица 27

Результаты когнитивных тестов пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфизма гена ADRB2 G16R G>A, (M±SD, p<0,05)

Ген	ADRB2 G16R G>A		Значимость отличий, p
	GG	GA+AA	
Генотипы			
Векслер 5, баллы	9,06±1,48	10,16±1,97	0,07
Векслер 7, баллы	32,06±9,01	37,00±11,29	0,16
Концентрация внимания, усл. ед.	0,81±0,13	0,90±0,05	0,007
Скорость, знаки/мин	109,53±24,5	112,78±21,75	0,66
Точность, усл. ед.	1,78±0,35	3,66±0,68	0,01
Переключаемость внимания, усл. ед.	43,86±20,01	32,51±15,91	0,06

Из таблицы 27 следует, что наличие в генотипе пациентов аллеля риска 16R гена ADRB2 G16R G>A связано с достоверно лучшими результатами когнитивных тестов, а именно, концентрацией внимания и точностью выполнения пробы Бурдона. Кроме того, такая же тенденция выявлена в отношении переключаемости внимания (более низкие значения теста свидетельствуют о способности испытуемого сохранять концентрацию внимания на определенном объекте в течение более длительного времени, не отвлекаясь и не ослабляя внимания) и субтеста Векслера 5, оценивающего слухо-речевую память.

Выявленные взаимосвязи между полиморфизмом гена ADRB2, кодирующего бета-2-адренорецепторы, и когнитивными функциями пациентов с ХСН могут быть обусловлены участием конечных продуктов данного гена в липидном и энергетическом обмене, в том числе и в нейронах головного мозга. Особенность энергообмена головного мозга заключается в том, что он практически не содержит запасов веществ используемых в качестве энергетического субстрата и постоянно нуждается в их поступлении [81]. Основным источником энергии для нейронов является глюкоза. Установлено, что гликогенолиз в определенной степени зависит от экспрессии бета-2-адренорецепторов, а именно, их активация ведет к усилению распада гликогена и поступлению глюкозы в кровь. Кроме того, бета-2-адренорецепторы являются важнейшими поверхностными рецепторами на липидных клетках, длительная блокада которых приводит к повышению уровня липидов в крови [31]. Это дает основание предположить, что десенситизация b2-адренорецепторов, связанная с наличием в генотипе аллеля риска 16R гена ADRB2 G16R G>A, может оказывать положительное влияние на липидный и энергетический обмен в нейронах головного мозга, тем самым предупреждая развитие и прогрессирование когнитивной дисфункции.

Таблица 28

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		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 <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>3-4</sub> =0,04
Векслер 7, баллы	35,92±9,52	33,92±13,07	37,91±10,88	34,14±10,58	p <sub>1-2</sub> =0,18 p <sub>3-4</sub> =0,31
Концентрация внимания, усл. ед.	0,90±0,06	0,80±0,12	0,91±0,05	0,82±0,10	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>3-4</sub> =0,02



Скорость, знаки/мин	114,5±22,55	105,3±22,18	122,0±23,39	107,0±21,04	p <sub>1-2</sub> =0,25 p <sub>3-4</sub> =0,05
Точность, усл. ед.	3,57±1,37	1,59±0,97	3,25±1,55	2,79±1,22	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>3-4</sub> =0,64
Переключаемость внимания, усл. ед.	32,9±15,2	44,8±21,1	29,9±9,2	39,73±20,08	p <sub>1-2</sub> =0,04 p <sub>3-4</sub> =0,04

Присутствие в генотипе пациентов аллелей риска 174М и 235Т гена AGT, как представлено в таблице 28, ассоциировалось с ухудшением результатов большинства проведенных когнитивных тестов. Стоит отметить, что ранее нами были установлены связи наличия в генотипе данных аллелей гена AGT с ухудшением лабораторно-инструментальных характеристик ХСН у пациентов с ИБС (табл. 9). 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 полиморфизма 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 ХСН.

## **6.2. Анализ выраженности когнитивных расстройств у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1.**

Нарушение транспорта липидов, развитие дислипидемии и прогрессирование атеросклероза, ассоциированное с полиморфизмом генов ABCA1 R219K G>A, APOC3 (-455 T>C и 482 C>T) и PON1 (L55M A>T и Q192R A>G), может негативно отражаться на функционировании нейронов головного мозга у пациентов с ИБС и ХСН, что обуславливает интерес к изучению выраженности когнитивных расстройств у носителей различных полиморфных вариантов данных генов.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлена статистически значимая связь результатов когнитивных тестов с

полиморфными вариантами генов APOC3 и PON1. Корреляции результатов когнитивных тестов с полиморфизмом R219K G>A гена ABCA1 у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС выявлено не было.

Наличие в генотипе пациента аллелей риска 55M и 192R гена PON1 было ассоциировано с ухудшением концентрации внимания, оцениваемой с помощью корректурной пробы Бурдона, и никак не повлияло на результаты других когнитивных тестов (табл. 29).

Как было описано в главе 4, присутствие в генотипе пациентов аллеля риска 55M связано с понижением стабильности фермента параоксоназы 1, а наличие аллеля риска 192R ассоциировано с его низкой каталитической активностью. В совокупности, это может приводить к снижению антиоксидантных и антиатерогенных свойств параоксоназы 1 и способствовать прогрессированию атеросклероза. Это предположение, в некоторой степени подтверждает и выявленная нами ранее связь данных аллелей гена PON1 с увеличением уровня гомоцистеина в крови пациентов с ХСН (параграф 4.1). Таким образом, выявленная нами взаимосвязь аллелей риска гена PON1 с результатами когнитивных тестов, может быть опосредована ухудшением перфузии головного мозга на фоне более выраженного атеросклеротического процесса у данной группы пациентов.

Таблица 29

Результаты когнитивных тестов пациентов с сочетанием ХСН и ИБС в зависимости от полиморфных вариантов гена PON1, ( $M \pm SD$ ,  $p < 0,05$ )

Ген	PON1 L55M A>T		PON1Q192R A>G		p
	AA 1	AT+TT 2	AA 3	AG+GG 4	
Векслер 5, баллы	10,0±2,1	9,4±1,5	9,67±2,50	9,56±1,68	$p_{1-2}=0,35$ $p_{3-4}=0,43$
Векслер 7, баллы	36,38±9,62	33,61±12,05	38,41±8,7	34,60±11,04	$p_{1-2}=0,43$ $p_{3-4}=0,39$

Концентрация внимания, усл. ед.	0,91±0,06	0,83±0,11	0,93±0,04	0,85±0,10	p <sub>1-2</sub> =0,02 p <sub>3-4</sub> =0,04
Скорость, знаки/мин	113,4±21,4	109,5±24,2	118,5±10,1	110,0±24,2	p <sub>1-2</sub> =0,54 p <sub>3-4</sub> =0,37
Точность, усл. ед.	3,39±2,66	2,42±3,06	3,50±2,77	2,81±2,91	p <sub>1-2</sub> =0,30 p <sub>3-4</sub> =0,57
Переключаемость внимания, усл. ед.	35,7±17,7	37,9±18,6	35,94±7,64	36,96±8,37	p <sub>1-2</sub> =0,67 p <sub>3-4</sub> =0,89

Что касается гена АРОС3, выявлена статистически значимая связь полиморфных вариантов -455 Т>С и 482 С>Т данного гена со скоростью выполнения пробы Бурдона. Она была достоверно выше у носителей аллелей риска -455С и 482Т этих генов (рис. 12).

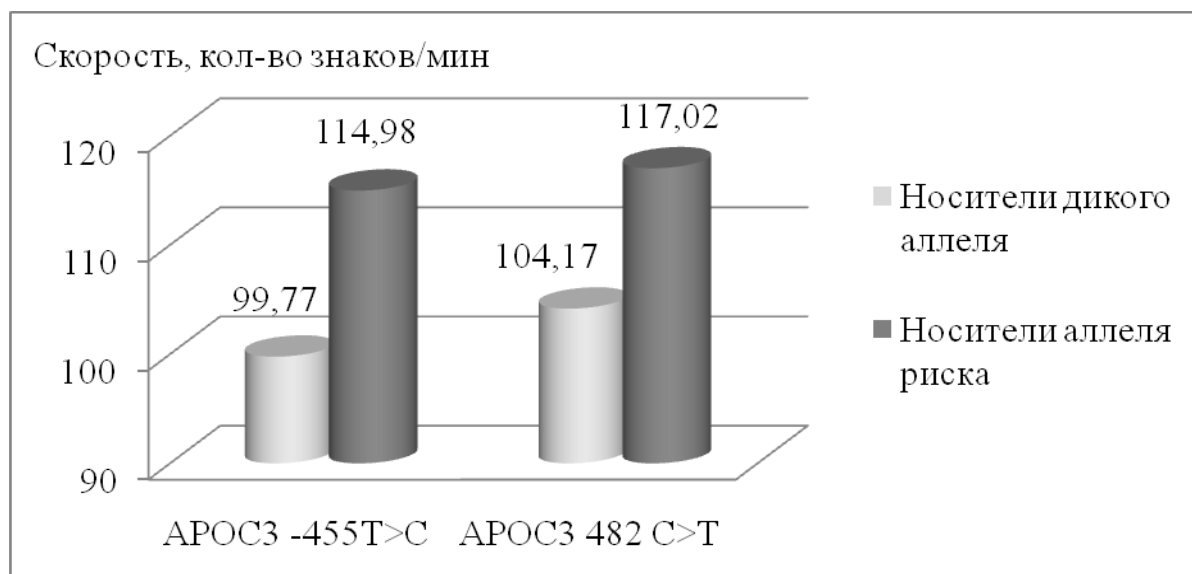


Рис. 12. Средние значения скорости выполнения корректурной пробы Бурдона в зависимости от полиморфизма -455 Т>С и 482 С>Т гена АРОС3 у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.

Результаты субтеста Векслера 7, с помощью которого оценивалась концентрация внимания больных ХСН и ИБС, также были лучше у пациентов с наличием в генотипе аллеля риска -455С гена АРОС3 -455 Т>С (рис. 13).

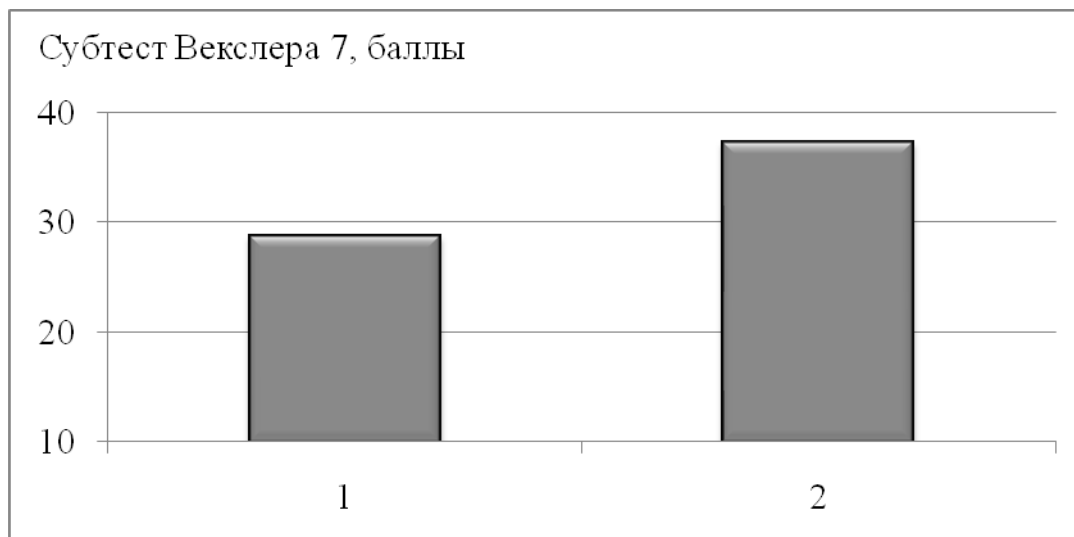


Рис. 13. Средние значения субтеста Векслера 7 в зависимости от полиморфизма -455 T>C гена APOC3 у больных ХСН и ИБС.

1 – гомозиготы по дикому аллелю T гена APOC3-455 T>C; 2 – носители аллеля риска C гена APOC3 -455 T>C

Анализ полученных результатов показывает, что аллели риска генов APOC3 и PON1 по-разному влияют на показатели когнитивных тестов.

Вполне закономерным можно считать ухудшение результатов когнитивных тестов у пациентов с наличием в генотипе «атерогенных» аллелей гена PON1. А вот, улучшение показателей когнитивных тестов у пациентов с наличием в генотипе аллелей риска гена APOC3 на первый взгляд неожиданно. Особенно, с учетом выявленного нами ранее увеличения толщины КИМ сонных артерий у носителей аллеля риска -455C этого гена, по сравнению с пациентами-гомозиготами по дикому аллелю. Однако, не стоит забывать, что в исследовании не принимали участие пациенты с наличием гемодинамически значимых стенозов артерий головы и шеи, поэтому увеличение толщины КИМ сонных артерий у обследованных пациентов лишь косвенно отражает выраженность атеросклеротического процесса и не могло значимо повлиять на перфузию головного мозга. Кроме того, липиды – один из важнейших компонентов мембраны нервных клеток. Перемещаясь в пределах бислоя мембран, они принимают участие в передаче информации и в осуществлении

внутриклеточного ответа [145; 150; 181]. В связи с чем, не исключено, что повышение уровня липидов, ассоциированное с наличием в генотипе аллелей риска гена APOC3, может положительно влиять на функционирование ЦНС, особенно в неблагоприятных условиях, связанных с наличием сердечно-сосудистой патологии, такой как ХСН и ИБС. В любом случае, выявленные взаимосвязи полиморфизма изученных генов с когнитивными функциями больных ХСН и ИБС, представляют большой интерес и могут стать началом для будущих исследований в этой области.

### **6.3. Исследование сочетанного с полом «влияния» полиморфных вариантов изученных генов на выраженность когнитивных нарушений у больных ХСН и ИБС.**

В литературе имеются данные, свидетельствующие о различной распространенности когнитивных расстройств в популяции мужчин и женщин. По результатам некоторых исследований, мужчины более подвержены развитию когнитивных нарушений, чем женщины. Однако наличие у женщин когнитивных расстройств чаще и быстрее приводит к слабоумию [14; 83]. В связи с чем, мы посчитали необходимым изучить выраженность когнитивных нарушений в зависимости от половых различий обследованных групп пациентов, а также проанализировать совместное «влияние» пола и полиморфизма изученных генов на результаты когнитивных тестов пациентов с сочетанием ХСН и ИБС. С этой целью был проведен многофакторный дисперсионный анализ, по результатам которого установлено, что пол обследованных пациентов не оказывал самостоятельного влияния на когнитивный статус пациентов, однако при сочетании с полиморфизмом генов ABCA1 и PON1 выявлялись статистически значимые различия результатов некоторых когнитивных тестов у мужчин и женщин. Результаты многофакторного анализа представлены в таблицах 30 и 31.

Таблица 30

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)

	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния», р
	ABCA1 219R	ABCA1 219K	ABCA1 219R	ABCA1 219K	
Генотипы ABCA1 R219K G>A					
Векслер 5, баллы	8,71±1,79	10,14±1,95	10,46±2,03	9,10±1,10	0,02
Векслер 7, баллы	30,31±9,65	38,75±9,23	37,66±13,29	32,10±6,55	0,03
Концентрация внимания, усл. ед.	0,83±0,14	0,88±0,04	0,89±0,07	0,85±0,11	0,08

Таблица 31

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)

	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния», р
	PON1 192 Q	PON1 192R	PON1 192 Q	PON1 192R	
Генотипы PON1Q192R A>G					
Точность, усл. ед.	1,38±0,30	2,94±2,02	4,38±4,23	2,17±1,85	0,02
Переключаемость внимания, усл. ед.	43,22±11,52	33,05±11,57	31,81±24,60	41,76±16,77	0,04

Примечательно, что статистически значимые связи совместного с полом «влияния» полиморфизма генов ABCA1 и PON1 установлены только в отношении показателей когнитивных тестов, не связанных с ними по результатам ранее проведенного нами однофакторного анализа (параграфы 6.1

и 6.2). В целом, это еще раз подтверждает не случайность выявленных нами взаимосвязей.

Как представлено в таблицах 30 и 31, показатели пробы Бурдона и субтестов Векслера 5 и 7, с помощью которых оценивались память и внимание пациентов с ХСН, были хуже у мужчин-носителей аллелей риска генов ABCA1 и PON1, по сравнению с гомозиготами по диким аллелям. Пациентки женского пола с наличием в генотипе аллелей риска вышеуказанных генов, наоборот, имели лучшие показатели когнитивных тестов, по сравнению с гомозиготами по диким аллелям генов ABCA1 и PON1. Таким образом, можно предположить, что имеет место разнонаправленность действия конечных продуктов генов ABCA1 (R219K G>A) и PON1 (Q192R A>G), связанных с нарушением липидного обмена, на функционирование ЦНС у мужчин и женщин с сочетанием ХСН и ИБС.

Интерпретировать установленные в ходе проведенного исследования взаимосвязи результатов когнитивных тестов с полиморфизмом генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, у больных ХСН и ИБС довольно сложно. Отчасти это связано с отсутствием в литературе данных по этому вопросу. С другой стороны, у обследованной нами группы пациентов имеется множество других, не генетических, факторов риска развития когнитивных нарушений. Самым влиятельным из которых, на наш взгляд является коморбидность сердечно-сосудистой патологии. Практически все пациенты, принявшие участие в исследовании, имели сочетание АГ, ИБС и ХСН, роль которых в развитии и прогрессировании когнитивной дисфункции не вызывает сомнений. Тем более, что в ходе проведенного нами исследования связь полиморфизма некоторых генов установлена не только с выраженностью когнитивных расстройств, но и в отношении показателей тяжести имеющейся у пациентов сердечно-сосудистой патологии. В связи с чем, остается не ясным, могут ли белки, кодируемые изученными генами, оказывать непосредственное влияние на ЦНС принимая участие в строение и метаболизме нейронов, или

связь полиморфизма данных генов с выраженностью когнитивной дисфункции опосредована наличием сердечно-сосудистой патологии.

Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным изучение связи полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, у лиц без какой-либо сердечно-сосудистой и другой соматической патологии. Выявление у здоровых лиц корреляции полиморфизма данных генов с результатами когнитивных тестов, не только подтвердит их значимую роль в развитии когнитивной дисфункции, но и поможет в понимании механизма действия продуктов данных генов на ЦНС.

Для дальнейшего исследования нами были выбраны полиморфные варианты генов, кодирующих РААС ( ген AGT T174M C>T и M235T T>C, ген AGTR1 A1166C A>C ) и параоксоназу 1 (ген PON1 L55M A>T и Q192R A>G). Данный выбор был обусловлен полученными ранее взаимосвязями указанных генов, как с когнитивными функциями пациентов, так и с характеристиками сердечно-сосудистой патологии, а именно тяжестью ХСН и выраженностью атеросклероза у пациентов с ИБС.

#### **6.4. Анализ выраженности когнитивных расстройств у здоровых добровольцев с различными полиморфными вариантами генов AGT, AGTR1 и PON1.**

При проведении однофакторного дисперсионного анализа выявлены статистически значимые взаимосвязи между результатами когнитивных тестов здоровых лиц и полиморфизмом генов AGT T174M C>T и AGTR1 A1166C A>C, кодирующих белки РААС (табл. 32). Напомним, что у пациентов с ХСН тоже были установлены подобные связи. Однако, у здоровых добровольцев по сравнению с больными ХСН и ИБС отмечалось противоположное влияние аллелей риска данных генов на когнитивные функции. Если у пациентов с ХСН наличие в генотипе аллелей риска генов AGT и AGTR1 приводило к ухудшению результатов когнитивных тестов, то присутствие в генотипе здоровых добровольцев аллелей 174M и 1166C, наоборот, было ассоциировано



с их лучшим выполнением. Корреляции полиморфизма M235T T>C гена AGT с результатами когнитивных тестов здоровых лиц выявлено не было. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 32.

Таблица 32

Результаты когнитивных тестов здоровых добровольцев 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, p
	GG 1	GA+AA 2	AA 3	AC+CC 4	
Векслер 5, баллы	10,42±2,58	11,21±1,67	11,09±1,41	10,21±3,15	p <sub>1-2</sub> =0,32 p <sub>3-4</sub> =0,26
Векслер 7, баллы	65,90±10,8	65,92±12,89	62,42±8,91	71,14±13,22	p <sub>1-2</sub> =0,99 p <sub>3-4</sub> =0,02
Концентрация внимания, усл. ед.	0,88±0,10	0,92±0,08	0,87±0,12	0,93±0,04	p <sub>1-2</sub> =0,10 p <sub>3-4</sub> =0,03
Скорость, знаки/мин	177,4±24,27	178,6±28,54	177,1±26,12	179,1±25,88	p <sub>1-2</sub> =0,89 p <sub>3-4</sub> =0,82
Точность, усл. ед.	3,58±0,74	6,21±1,54	4,13±4,82	5,39±4,35	p <sub>1-2</sub> =0,03 p <sub>3-4</sub> =0,43
Переключаемость внимания, усл. ед.	32,80±17,33	28,54±24,54	35,58±4,13	23,89±5,39	p <sub>1-2</sub> =0,50 p <sub>3-4</sub> =0,04

Как известно, полиморфизм генов AGT и AGTR1, влияет на активность одной из главных нейрогуморальных систем организма (РААС). Можно предположить, что у здоровых лиц даже незначительное повышение уровня вазоактивных нейрогормонов РААС, связанное с мутацией вышеописанных генов, может быть причиной активации адаптационных механизмов, в частности, таких как увеличение коронарного и церебрального кровотока, что в свою очередь может способствовать улучшению когнитивных функций. Наоборот, длительная патологическая гиперактивация этой нейрогуморальной

системы, свойственная пациентам с сочетанием ХСН и ИБС, негативно отражается на функционировании головного мозга, в частности за счет чрезмерного и постоянного спазма артериол, развития отечного синдрома и широкого спектра метаболических расстройств, что может способствовать прогрессированию когнитивной дисфункции.

В ходе проведенного анализа, у здоровых добровольцев, также как и у больных ХСН и ИБС выявлены статистически значимые связи полиморфных вариантов гена PON1 с результатами когнитивных тестов (рис. 14,15).

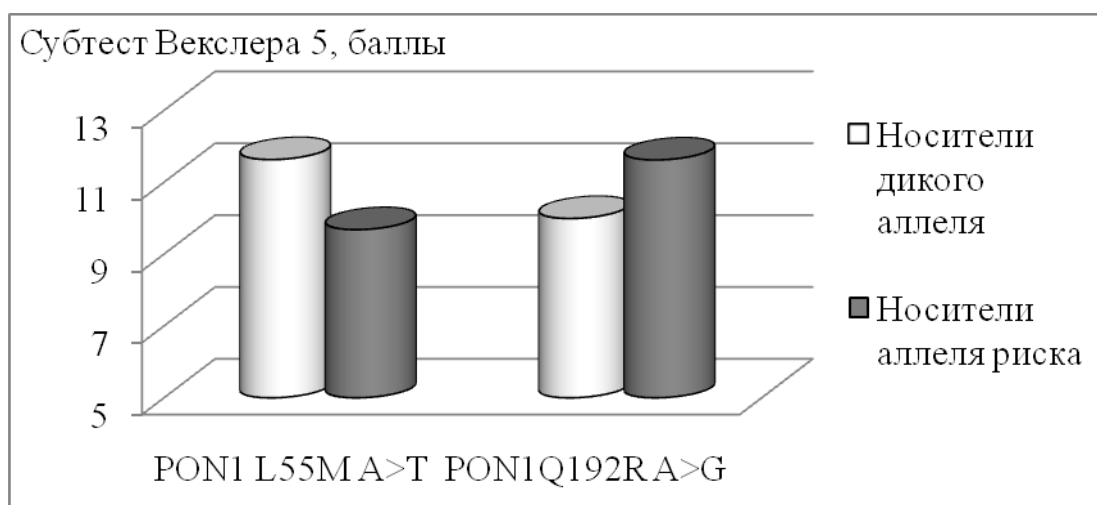


Рис. 14. Средние значения субтеста Векслера 5 в зависимости от полиморфизма L55M A>T и Q192R A>G гена PON1 у здоровых лиц

Как показано на рисунке 14, наличие аллеля риска 55M в генотипе здоровых лиц, также как и у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС, ассоциировано с ухудшением результатов когнитивных тестов, в данном случае снижением слухо-речевой памяти, оцениваемой с помощью субтеста Векслера 5. А вот наличие аллеля риска 192 R гена PON1 Q192R A>G у здоровых добровольцев, наоборот, было связано с улучшением результатов субтеста Векслера 5 и концентрации внимания, оцениваемой с помощью корректурной пробы Бурдона (рис. 14,15).

Выявленную разнонаправленность действия полиморфизма Q192R A>G гена PON1 на когнитивные функции обследованных, вероятно, можно объяснить преобладанием различных механизмов влияния конечных продуктов вышеописанных генов на головной мозг здоровых лиц и пациентов с ХСН

ишемического генеза. Вероятно, у здоровых лиц молодого возраста повышенный уровень липидов, связанный с мутацией гена PON1Q192R A>G, может оказывать положительное влияние на когнитивные функции, так как холестерин участвует в образовании клеточных мембран нейронов, миелиновых оболочек и, безусловно, необходим для нормального функционирования ЦНС [145; 150; 181]. В то же время атеросклеротический процесс в 20-25 летнем возрасте находится на начальных стадиях развития и вероятность его влияния на перфузию головного мозга чрезвычайно мала.

Кроме того, ухудшение результатов когнитивных тестов больных ХСН и ИБС среднего возраста в генотипе которых присутствуют аллели 55M и 192R гена PON1, ассоциированные с пониженной активностью параоксоназы 1, может быть опосредовано не только влиянием конечных продуктов этого гена на атеросклеротический процесс путем увеличения атерогенных фракций холестерина и усиления перекисного окисления ЛПНП, но и свойствами параоксоназы 1 к гидролизу широкого диапазона токсических органо-фосфористых метаболитов, способных оказать негативное влияние на головной мозг и его функции [41; 134; 190; 235; 248]. Последнее кажется нам довольно актуальным именно для группы пациентов зрелого возраста с ХСН ишемического генеза, перенесших, как правило, в течение жизни не один эпизод интоксикации различного характера.

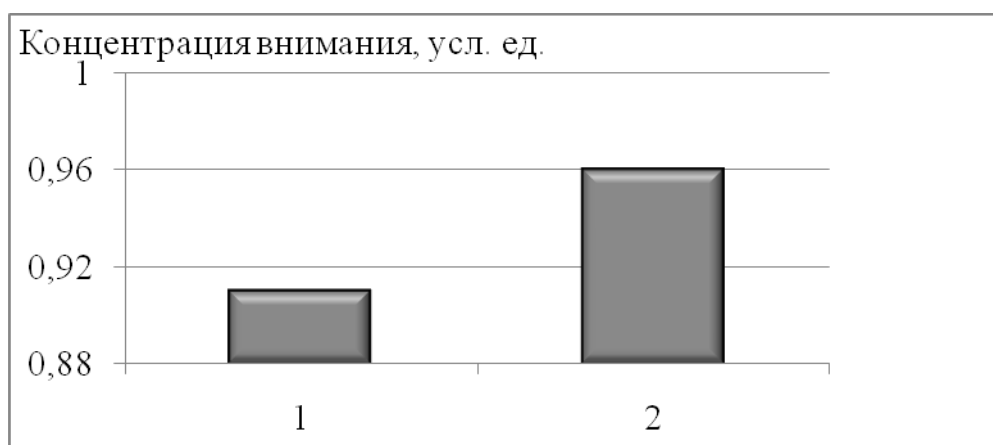


Рис. 15. Средние значения концентрации внимания в зависимости от полиморфизма Q192R A>G гена PON1 у здоровых добровольцев.

1 – гомозиготы по дикому аллелю 192R гена PON1; 2 – носители аллеля риска 192Q гена PON1

Также как и для больных ХСН и ИБС, в группе здоровых добровольцев был проведен анализ когнитивных функций у представителей различного и изучено совместное влияние пола и полиморфизма генов AGT, AGTR1 и PON1 на результаты когнитивных тестов здоровых добровольцев.

По результатам многофакторного корреляционного анализа в группе здоровых лиц, также как и у больных ХСН и ИБС, не выявлено статистически значимых отличий в результатах когнитивных тестов у представителей различного пола. Однако, установлены достоверные взаимосвязи совместного «влияния» пола и полиморфизма генов AGTR1 A1666C A>C и AGT T174M C>T на результаты когнитивных тестов (табл. 33,34).

Таблица 33

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

	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния», р
	174M	174T	174M	174T	
Генотипы AGT T174M C>T					
Векслер 7, баллы	63,23±2,44	72,00±14,51	70,25±4,55	61,37±3,59	0,03

Таблица 34

Результаты многофакторного анализа совместного «влияния» пола и полиморфизма A1666C A>C гена AGTR1 на точность выполнения пробы Бурдона здоровыми добровольцами (M±SD, p<0,05)

	Женщины		Мужчины		Значимость совместного «влияния», р
	AA	AC+CC	AA	AC+CC	
Генотипы AGTR1 A1666C A>C					

Точность, усл. ед.	2,07±0,31	6,52±1,69	6,4±1,99	3,87±1,43	0,02
--------------------	-----------	-----------	----------	-----------	------

Результаты, полученные в ходе многофакторного анализа и представленные в таблицах 7 и 8, свидетельствуют в пользу выдвинутой ранее гипотезы об имеющихся различиях в действии конечных продуктов изученных генов на когнитивные функции представителей разного пола. Вероятно, это может быть связано с особенностями метаболических процессов на фоне различного гормонального фона у мужчин и женщин.

### **Резюме.**

Полиморфные варианты генов ADRB2 (rs1042713) и AGT (rs4762, rs699), кодирующих белки основных нейрогуморальных систем, а также полиморфизм генов APOC3 (rs2854116, rs2854117, rs5128) и PON1 (rs854560, rs662), связанных с нарушением липидного обмена, по результатам проведенного исследования были ассоциированы с выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС. Учитывая участие конечных продуктов данных генов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, имеющейся у обследованных пациентов, а также выявленные нами ранее взаимосвязи полиморфизма данных генов с показателями тяжести ХСН и выраженности атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС, не исключено опосредованное через развитие и прогрессирование ССЗ «действие» изученных полиморфных вариантов генов ADRB2, AGT, APOC3 и PON1 на когнитивные функции пациентов. Однако, выявление статистически значимых взаимосвязей между полиморфизмом генов AGT T174M C>T, AGTR1 A1666C A>C и PON1 Q192R A>G и результатами когнитивных тестов здоровых лиц молодого возраста, подтверждает наше предположение о наличии других, не гемодинамических, механизмов участия продуктов этих генов в развитии и прогрессировании когнитивной дисфункции у больных ХСН и ИБС.

Кроме того, установлено, что «влияние» аллелей риска генов AGT T174M C>T, AGTR1 A1666C A>C и PON1 (L55M A>T и Q192R A>G) на когнитивные функции пациентов разнонаправлено не только в отношении групп здоровых и

больных, но и в отношении пола обследованных лиц. В связи с чем, при проведении подобных исследований необходимо учитывать пол пациентов.

В целом, полученные результаты подчеркивают значимость исследования полиморфизма вышеописанных генов не только у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, но и при изучении проблемы формирования и прогрессирования когнитивного дефицита у пациентов различного профиля, а также у соматически здоровых лиц.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Сердечно-сосудистая патология, в частности, ИБС и ХСН лидируют в структуре заболеваемости и смертности населения различных стран мира [1; 8; 11; 50; 172]. ХСН ассоциирована с большими экономическими потерями, связанными с частыми госпитализациями и высоким процентом инвалидизации пациентов [24; 11; 50; 58; 67; 279]. Кроме того, смертность больных с клинически выраженной ХСН в России, даже при возможности получения регулярного лечения в специализированном стационаре, достигает 12% в год [50; 24; 11; 58; 67].

Большое значение для пациентов с ХСН имеет развитие или прогрессирование уже имеющихся когнитивных нарушений, связанное с ухудшением перфузии головного мозга на фоне гемодинамических расстройств [40; 42; 76; 133; 135; 153; 254]. Наличие когнитивных нарушений у пациентов с ХСН и ИБС ухудшает течение и прогноз заболевания, прежде всего, влияя на выполнение пациентами врачебных рекомендаций [48; 159].

На сегодняшний день, очевидно, что для улучшения сложившейся ситуации необходима разработка эффективных мер профилактики ХСН и связанных с ней системных расстройств, что невозможно без полного понимания этиологии и механизмов развития данной патологии, многие аспекты которых до сих пор остаются не до конца ясными. В последнее время, активно изучается роль полиморфизма генов-кандидатов ССЗ в развитии и прогрессировании ХСН и ИБС [55; 97; 116; 143; 193]. Выявлен полиморфизм

десятков генов, претендующих на роль наследственных маркеров атеросклероза, АГ, ИБС, ХСН [55; 143; 99; 97; 125; 176; 118; 116; 193]. В частности, это гены ренин-ангиотензин-альдостероновой (ACE, AGT, AGTR1, REN), симпатoadреналовой (ADRB1, ADRB2), эндотелиальной (MTHFR, NOS3) систем, а также гены липидного метаболизма (ABCA1, APOA1, APOE, APOC3, PON1, LIPC, LPL, CETP) [4; 23; 266]. Однако их клиническое и прогностическое значение остается не ясным, а данные литературы по этому вопросу отличаются заметной противоречивостью. Кроме того, практически не изученными являются взаимосвязи полиморфизма этих генов с особенностями течения ХСН, ИБС и таких экстракардиальных осложнений, как когнитивная дисфункция. Между тем, полученные в ходе подобных исследований данные не только расширяют имеющиеся представления о механизмах развития ХСН, ИБС и связанных с ними системных расстройств, но и могут способствовать выявлению лиц высокого сердечно-сосудистого риска задолго до манифестации заболевания.

Исходя из вышеизложенного, представилось актуальным проведение исследования клинических, лабораторных и инструментальных особенностей течения ХСН и ИБС у пациентов с различными полиморфными вариантами генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. Целью нашего исследования стало изучение клинико-диагностического значения некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, у пациентов с сочетанием ХСН и ИБС.

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 не старше 65 лет. Все пациенты регулярно принимали препараты для лечения ИБС и ХСН в соответствии со стандартами лечения данной патологии. Из исследования исключались пациенты с наличием острых и подострых форм ИБС, а также других заболеваний (кроме АГ) ассоциированных с развитием ХСН, что позволило изучить особенности течения сердечной недостаточности у довольно

однородной по этиологии ХСН группы пациентов, а именно, у пациентов с хроническими формами ИБС. Пациенты с АГ, являющейся самой частой причиной развития ХСН в РФ, не исключались из исследования, так как ее комбинация с ИБС встречается более чем у половины пациентов с ХСН [50; 74; 75]. Кроме того, в задачи нашего исследования также входило изучение взаимосвязей между выраженностью когнитивных расстройств и наличием в генотипе пациентов определенных полиморфных вариантов генов-кандидатов ССЗ с целью уточнения их значения в формировании и прогрессировании когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН и ИБС. В связи с чем, критерии исключения также были направлены на максимальное исключение всех возможных причин развития и прогрессирования когнитивных расстройств. Однако, наличие у пациентов АГ, атеросклероза и ХСН, несомненно, оказывающих определенное влияние на развитие когнитивных расстройств, не позволило бы предположить существование именно генетической предрасположенности к развитию когнитивных нарушений у данной группы пациентов [42; 76; 153; 254]. Для решения этой проблемы в качестве контроля на данном этапе исследования была обследована группа из 50 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 25 лет, когнитивные функции которых находятся на пике своего развития. Кроме того, у данной группы пациентов отмечается минимальный риск наличия каких-либо причин, способных привести к развитию когнитивных нарушений [30]. Что полностью соответствовало одной из поставленных задач данного исследования, так как исключало опосредованное через развитие сосудистой патологии «влияние» изучаемых генов на когнитивные функции обследуемых.

Оценка тяжести кардиоваскулярной патологии у пациентов с ХСН и ИБС проводилась посредством общеклинического обследования, выполнения ЭКГ, ДЭХОКГ, дуплексного сканирования сосудов головы и шеи, а также лабораторного исследования биохимического анализа крови, в том числе включающего определение уровня липидов, гомоцистеина, мозгового натрийуретического пептида. Исследование полиморфизма генов проводилось



методом пиросеквенирования ДНК с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24». Выполнялось определение полиморфизма генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1(rs5186), NOS3 (rs1799983), ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117, rs5128) и PON1 (rs854560, rs662). 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.

Для исключения какой-либо патологии у группы добровольцев молодого возраста проводился анализ амбулаторной карты с данными медицинских профилактических осмотров, клинический осмотр, выполнялась ЭКГ, а также исследование когнитивных функций с помощью применения вышеописанных тестов. Кроме того, было 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 по подгруппам в зависимости от наличия определенного аллельного варианта исследуемых генов. Распределение частот генотипов изученных полиморфных вариантов генов у пациентов с 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. Использовались: непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Kendall, Gamma), пошаговая логистическая регрессия, однофакторный и многофакторный дисперсионные анализы «ANOVA»; применялись таблицы сопряженности, критерии Хи-квадрат (Chi-Square) и Фишера (Fisher). Распределение данных проверялось на нормальность. С помощью теста Kruskal-Wallis проводилась поправка на множественность сравнений.

Были изучены взаимосвязи клинических и лабораторно-инструментальных характеристик ИБС и ХСН с полиморфизмом генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983), кодирующих ферменты,

гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем и ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском. Установлено, что полиморфизм генов ADRB2 (rs1042713), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983) по данным однофакторного дисперсионного анализа не был связан с характеристиками течения ХСН, а вот наличие аллелей риска 174М и 235Т гена AGT (Т174М С>Т и М235Т Т>С) ассоциировалось с ухудшением лабораторных и инструментальных показателей тяжести ХСН, а именно, с увеличением уровня NT-proBNP, размеров полостей сердца (КДР ЛЖ, КДР ПЖ), а также выраженности гипертрофии ЛЖ (ИММЛЖ) по сравнению с пациентами-носителями только диких аллелей Т174 и М235 гена AGT (rs4762, rs699). Выявленные взаимосвязи подтверждают значение данных полиморфных вариантов гена AGT в функционировании РААС посредством влияния на уровень ангиотензина II, который кроме вазоспазма, оказывает прямое действие на миокард и способствует развитию морфологических изменений, таких как гипертрофия и ремоделирование кардиомиоцитов, тем самым, ухудшая течение ХСН [79; 244; 147; 131].

Также был проведен анализ показателей выраженности атеросклероза и различных характеристик ХСН у пациентов с ИБС в зависимости от полиморфизма генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117, rs5128) и PON1 (rs854560, rs662), ассоциированных с нарушением липидного обмена. Установлено, что уровень общего холестерина и его фракций не зависели от наличия в генотипе пациентов с ИБС и ХСН аллелей риска вышеописанных генов, что, однако, не может свидетельствовать об отсутствии значения полиморфизма данных генов в развитии атеросклероза и, вероятно, связано с рядом других факторов, в частности с приемом статинов и наличием у всех обследованных пациентов клинически выраженной ХСН, которая, как известно, оказывает отрицательное влияние на метаболические процессы, в том числе и липидный обмен [155; 167; 201]. Кроме того, в ходе данного анализа установлено, что уровень гомоцистеина и толщина КИМ общих сонных артерий были больше у пациентов-носителей «атерогенных» аллелей генов

ABCA1 R219K G>A, APOC3 -455 T>C, PON1 (L55M A>T и Q192R A>G), что косвенно подтверждает важное значение полиморфизма данных генов в развитии и прогрессировании атеросклеротического процесса. Корреляции полиморфных вариантов генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116, rs2854117, rs5128) и PON1 (rs854560, rs662) с клиническими и лабораторно-инструментальными показателями тяжести ХСН по результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлено не было.

С целью изучения «влияния» различных ген-генных комбинаций, а также сочетаний полиморфных вариантов генов с другими факторами сердечно-сосудистого риска на особенности течения ХСН у обследованных пациентов с ИБС был проведен многофакторный дисперсионный анализ. Установлено, что у пациентов с ИБС полиморфизм генов ADRB2 G16R G>A, AGTR1 A1166C A>C, NOS3 E298D G>T и ABCA1 R219K G>A в сочетании с другими факторами сердечно-сосудистого риска, а именно такими как пол, ожирение и отягощенный по ССЗ семейный анамнез, были ассоциированы с ухудшением лабораторных и инструментальных показателей тяжести ХСН. Стоит отметить, что «действие» аллелей риска вышеуказанных генов в отношении тяжести ХСН при их сочетании с другими факторами кардиоваскулярного риска было разнонаправленным, что, несомненно, нужно учитывать при дальнейшем проведении подобных исследований.

Исследование некоторых ген-генных ассоциаций также подтвердило отсутствие однозначного «влияния» аллельных 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. Наиболее неблагоприятное течение ХСН отмечалось у пациентов с присутствием в генотипе пациентов с ИБС только диких или только мутантных аллелей изученных комбинаций генов. Полученные результаты, можно интерпретировать с нескольких позиций. Во-первых, функциональная активность ферментов, гормонов и рецепторов нейрогуморальных систем зависит не только от полиморфизма генов ADRB2

(rs1042713), AGT (rs4762, rs699), AGTR1(rs5186), NOS3 (rs1799983). Как известно, установлен ряд других генов, полиморфизм которых может участвовать в патогенезе ХСН и в частности в активации нейрогуморальных систем [4; 23; 266]. Кроме того, не стоит забывать о существовании альтернативных путей активации нейрогуморальных систем, в частности таких, как химазный путь образования ангиотензина II, в работе которых так же может принимать участие полиморфизм десятков других, еще не исследованных генов. К сожалению, на сегодняшний день в литературе практически нет данных по этому вопросу, поэтому продолжение исследований в этой области, несомненно, актуально.

Кроме того, в соответствии с задачами исследования были изучены показатели когнитивных функции у пациентов с ХСН и здоровых лиц. Практически у всех пациентов с ХСН выявлены умеренные когнитивные расстройства, у здоровых лиц когнитивных нарушений выявлено не было, однако результаты проведенных тестов, оценивающих память и внимание, имели существенную вариабельность, что позволило изучить взаимосвязи между полиморфизмом некоторых генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивными функциями обследуемых. В ходе проведенного анализа показано, что результаты когнитивных тестов у пациентов с ХСН были связаны с полиморфизмом генов ADRB2 G16R G>A и AGT (T174M C>T и M235T T>C), кодирующих белки основных нейрогуморальных систем, а также полиморфизмом генов APOC3 (-455 T>C и -482 C>T) и PON1 (L55M A>T и Q192R A>G), ассоциированных с нарушением липидного обмена. Учитывая участие конечных продуктов данных генов в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, имеющейся у обследованных пациентов, а также выявленные нами ранее взаимосвязи полиморфизма данных генов с тяжестью ХСН и выраженностью атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС, не исключено опосредованное через развитие и прогрессирование ССЗ «действие» полиморфизма генов ADRB2 (rs1042713), AGT (rs4762, rs699), APOC3 (rs2854116, rs2854117,) и PON1 (rs854560, rs662) на

когнитивные функции пациентов. Однако, выявление статистически значимых взаимосвязей между полиморфизмом генов AGT T174M C>T, AGTR1 A1166C A>C и PON1 (L55M A>T и Q192R A>G) и результатами когнитивных тестов здоровых лиц молодого возраста, отчасти подтверждает наше предположение о наличии других, не гемодинамических, механизмов участия продуктов этих генов в развитии и прогрессировании когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН ишемического генеза. Кроме того, установлено, что «влияние» аллелей риска генов AGT (rs4762), AGTR1 (rs5186) и PON1 (rs854560, rs662) на когнитивные функции пациентов с ХСН и здоровых лиц было разнонаправленным и зависело от пола обследованных. В связи с чем, при проведении подобных исследований необходимо учитывать не только наличие определенной сердечно-сосудистой патологии, но и пол пациентов.

В целом, полученные результаты еще раз подчеркивают необходимость определения полиморфизма вышеописанных генов у пациентов с ХСН, ИБС и другой кардиоваскулярной патологией. В данном исследовании показана клиническая значимость выявления некоторых полиморфных вариантов генов ADRB2, AGT, AGTR1, NOS3, кодирующих белки нейрогуморальных систем, и анализ их сочетаний с другими факторами сердечно-сосудистого риска для оценки тяжести течения ХСН у пациентов с ИБС. Продемонстрирована связь «атерогенных» аллелей генов ABCA1, APOC3 и PON1 с такими маркерами выраженности атеросклероза как уровень гомоцистеина и толщина КИМ, что подтверждает важную роль конечных продуктов данных генов в регуляции липидного обмена. Выявлена связь полиморфных вариантов генов ADRB2, AGT, AGTR1, PON1 не только с особенностями течения кардиоваскулярной патологии, но и с когнитивным статусом как пациентов с ХСН, так и здоровых лиц. Использование полученных результатов может быть полезным для профилактики развития осложнений, таких как ХСН и когнитивная дисфункция, улучшения качества жизни и прогноза пациентов с ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ИБС наличие в генотипе аллелей риска 174М и 235Т гена AGT (rs4762, rs699) ассоциировано с более выраженным ремоделированием сердца по данным ЭхоКГ и значительным повышением уровня NT-proBNP, 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.

2. У пациентов с сочетанием ИБС и ХСН присутствие аллелей риска генов ABCA1 (rs2230806), APOC3 (rs2854116) и PON1 (rs854560, rs662) связано с повышением уровня гомоцистеина и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, но не отражалось на показателях липидограммы.

3. У пациентов с ИБС определенные сочетания 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, связано с ухудшением лабораторных (уровень NT-proBNP) и инструментальных (размеры полостей сердца, ФВ ЛЖ) показателей тяжести ХСН.

4. Наличие в генотипе пациентов с ХСН и ИБС аллелей риска генов ADRB2 (rs1042713) и APOC3 (rs2854116) связано с улучшением когнитивных функций, а присутствие аллелей риска генов AGT (rs4762, rs699) и PON1 (rs854560, rs662) с их ухудшением.

5. Показатели памяти и внимания у пациентов с ХСН и ИБС носителей различных генотипов ABCA1 (rs2230806) и PON1 (rs662) зависели от пола обследуемых. Результаты когнитивных тестов были хуже у мужчин-носителей аллелей риска и у женщин-гомозигот по диким аллелям вышеуказанных 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, 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 использовать выявление сочетаний определенных генотипов ADRB2 (rs1042713), AGTR1 (rs5186), NOS3 (rs1799983) и ABCA1 (rs2230806), а также их комбинации 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 ИБС и ХСН может быть использовано для стратификации риска поражения сонных артерий с целью диагностики атеросклероза задолго до его клинических проявлений.

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

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

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал сердечная недостаточность. 2014. Т. 4. № 1. С. 135-141.
2. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов // Украинский терапевтический журнал. 2005. № 2. С. 89-96.
3. Багмет А.Д. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфо-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией // Терапевт. арх. 2006. № 9. С. 5-12.
4. Баранов, В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, Е.В. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Баранов, В. С. Геном человека как научная основа предиктивной медицины / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко // Геномика – медицине / ред. В. И. Иванов, Л. Л. Киселев. – М.: Академкнига, 2005. – С. 361-379.
6. Баранов, В. С. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт / В. С. Баранов, В. Х. Хавинсон // ред. В. Х. Хавинсон. – СПб.: Фолиант, 2001. – 48 с.
7. Баранова, Е. В. ДНК: знакомство с собой, или как продлить молодость / Е. В. Баранова. – М.: АСТ, 2006. – 222 с.
8. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. 1999. Т.7. № 2. С. 51-55.



9. Беленков, Ю.Н. Кардиология. Национальное руководство / Под редакцией Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. С. 43-39.
10. Бобров В.А., Жаринов О.И., Саид С. Роль прессорных и депрессорных нейрогуморальных влияний в прогрессировании хронической сердечной недостаточности (обзор литературы) // Журн. АМН України. 1999. № 4. С. 654-670.
11. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф.Т. Агеев, М.О. Даниелян, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. 2004. Т.5. №1. С.4-7.
12. Боринская С.А., Козлов А.И., Янковский Н.К. Гены и традиции питания // Этнографическое обозрение. 2009. № 3. С. 117-137.
13. Бочков, Н. П. Медицинская генетика / Н. П. Бочков. – М.: Академия, 2003. –192 с.
14. Вейн А.М., Данилов А.Б Гендерная проблема в неврологии // Журнал неврология и психиатрия. 2003. №10. С. 4-14.
15. Визир В.А., Березин А.Е. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности // Терапевтический архив. 2000. № 4. С. 77-80.
16. Воевода М. И., Скурихина Ю.В., Шишкин С.В. Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина Е и липидного спектра с различными типами инсульта в Сибири // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 2. С. 104-110.
17. Возможности статинов в патогенетической терапии хронической сердечной недостаточности / Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник, М.К. Серова [и др.] // Русский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 205-210.
18. Гандалоева М. А. Клинико-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009.

19. Генные сети / Н. А. Колчанов, Е. А. Ананько, Ф. А. Колпаков [и др.] // Молекулярная биология. 2000. Т. 34. № 4. С. 617-629.
20. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Э. Иващенко, М. В. Асеев. – СПб.: Интермедика, 2000. – 263 с.
21. Горбунова, В. Н. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний / В. Н. Горбунова, В. С. Баранов. – СПб.: Специальная Литература, 1997. – 284 с.
22. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний // Экологическая генетика. 2010. Т. 8 № 4. С. 39-43.
23. Горбунова, В.Н. Медицинская генетика. Учебник для студентов медицинских вузов и слушателей последипломного образования / В.Н. Горбунова. – СПб.: СПбГПУ, 2009. – 357 с.
24. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-и летнего наблюдения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2001.
25. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 346 с.
26. Деревнина Е.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. Когнитивные расстройства у пациентов с фибрилляцией предсердий // Фундаментальные исследования. 2012. № 5 (2). С. 281-285.
27. Дуглас Филдз. Вещественность белого вещества // В мире науки. 2008. № 6. С. 38-45.
28. Ефимов В.С., Цакалов А.К. Гомоцистеинемия в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза // Лаб. Мед. 1999. № 2. С. 44-48.
29. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // Consilium medicum. 2012. Т.13. № 2. С. 82-90.
30. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 157 с.

31. Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое значение // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 5. № 11. С.8-12.

32. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов, М.Ю. Самсонов, Ю.Н. Беленков [и др.] // *Кардиология*. 1999. № 3. С. 66-73.

33. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма / Н. А. Колчанов, О. А. Подколотная, Е. В. Игнатъева [и др.] // *Вестник ВОГИС*. 2005. Т. 9. № 2. С. 179-199.

34. Исследование полиморфизма гена аполипопротеина Е в популяциях Волго-Уральского региона / О.Е. Мустафина, И.А. Туктарова, А.М. Бикмеева [и др.] // *Генетика*. 2001. Т. 37. № 4. С. 558-562.

35. Канонический анализ в изучении взаимосвязи когнитивных нарушений и состояния серого вещества головного мозга при хронической сердечной недостаточности / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Р.Н. Каримов [и др.] // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2011. Т. 10. № 2. С. 396-401.

36. Каримов, Р.Н. Статистика для врачей, биологов, и не только... часть 1 Сбор, представление и предварительный анализ данных / Р.Н. Каримов, Ю.Г. Шварц. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2007. – 200 с.

37. Каримов, Р.Н. Статистика для врачей, биологов и не только... Часть 2. Как изучать связи / Р.Н. Каримов, Ю.Г. Шварц. – Издательство Саратовского медицинского университета, 2009. – 188 с.

38. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС / Н.С. Акимова, Д.Г. Персашвили, Ю.Г. Шварц [и др.] // *Сердечная Недостаточность*. 2011. Т. 67. № 5. С. 282-285.

39. Захаров, В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте : метод. пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. – Москва, 2005. – 71 с.

40. Краснов В.С. Когнитивные функции и мозговой кровоток у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2012.

41. Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты // Токсикологический вестник. 2011. №1. С.48-55.

42. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике терапевта: заболевания сердечно-сосудистой системы // Consilium Medicum. 2009. № 2. С. 55-61.

43. Линчак Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. Сообщение первое // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2007. Т. 2. № 1. С.126-132.

44. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // Русский медицинский журнал. 2000. № 15. С. 602-609.

45. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006. Т. 7. № 4. С. 164-171.

46. Методы диагностики полиморфизма генов метаболизма липидов человека / Е.Ю. Диткина, Е.С. Вашукова, А.С. Глотов, Т.Э. Иващенко // Известия Санкт-Петербургского Государственного технологического института (технического университета). 2012. № 15. С. 68-74.

47. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А.Т. Тепляков, М.М. Дибиров, М.А. Болотская [и др.] // Кардиология. 2004. Т.9. Р. 50-57.

48. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения / Consilium medicum // 2010. № 9. С.85-89.

49. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал «Сердечная недостаточность». 2010. Т. 11. № 1 (57). С. 3-62.

50. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю.Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная Недостаточность. 2013. Т.14. №7(81). С. 379-472.

51. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике / Р.Г.Оганов, С.А.Бойцов, Ф.Т. Агеев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 6. Приложение 2. – 528 с.

52. Обрезан, А.Г. Хроническая сердечная недостаточность / А.Г. Обрезан, И.В. Вологодина. – СПб.: Вита Нова, 2002. – 320 с.

53. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009. Т. 12 № 6. С. 3-7.

54. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 7. Диагностика болезней сердца и сосудов: Артериальная гипертензия. Артериальная гипотензия. Синкопальные состояния. Нейроциркуляторная дистония / А.Н. Огороков. – М.: Мед. лит., 2003. С. 25-28.

55. Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 8. Диагностика болезней сердца и сосудов: Болезни миокарда. Сердечная недостаточность / А.Н. Огороков. – М.: Мед. лит., 2004. – 432 с.

56. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции // Consilium medicum. 2007. Т. 2. № 1. С. 61-63.

57. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2007. №4. С. 71-79.

58. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН / Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная Недостаточность. 2003. Т.4. №1. С. 26-30.

59. Перепеч Н.Б. Полная нейрогуморальная блокада и что дальше? // Сердечная недостаточность. 2001. Т. 1. № 2. С. 74-81.

60. Пожарская Н.И., Скворцов А.А. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. 1999. Т. 7. № 2. С. 19-23.

61. Полиморфизм гена аполипопротеина Е АРОЕ в популяциях России и сопредельных стран / С.А. Боринская, Н.Р. Кальина, Е.Д. Санина [и др.] // Генетика. 2007. Т. 43. № 10. С. 1434-1440.

62. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н.П. Дорофеева, А.А. Кастанаян, С.В. Шлык [и др.] // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 11. № 4. С. 235-238.

63. Предшественник мозгового натрий-уретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа – взаимосвязь с эхокардиографическими и клиническими параметрами / И.А. Бондарь, Д.В. Гражданкина, С.В. Иванов [и др.] // Сахарный диабет. 2013. № 1. С. 27-32.

64. Пузырев В. П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. 2003. Т. 2. № 2. С. 498-508.

65. Пузырев, В. П. Геномная медицина – настоящее и будущее / В. П. Пузырев // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 3. – Новосибирск: Альфа Виста, 2003. – С. 3-26.

66. Пузырев, В. П. Патологическая анатомия генома человека / В. П. Пузырев, В. А. Степанов. – Новосибирск: Наука, 1997. – 223 с.

67. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин [и др.] // Сердечная Недостаточность. 2006. Т.7. №1. С. 112-115.

68. Сафроненко А.В. Генеологические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии [Электронный ресурс] // Современные

проблемы науки и образования. 2012. № 1. URL: [www.science-education.ru/101-5293](http://www.science-education.ru/101-5293) (дата обращения: 02.07.2013).

69. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией / А.Н. Леванов, И.В. Игнатъев, Д.А.Сычев [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 1. С. 41-44.

70. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 1. С. 3-10.

71. Сеницын П.А. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009.

72. Старчина Ю.А. Ранняя диагностика и лечение когнитивных расстройств при артериальной гипертензии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006.

73. Стрекалов Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний : учеб. пособие / Д.Л. Стрекалов. – Санкт-Петербург.: СПбГПМА, 2004. – 21 с.

74. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. 2007. Т. 6. № 3. С.1-6.

75. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность / под ред. Ф.Т. Агеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7-77.

76. Фонякин А.В., Машин В.В., Гераскина Л.А. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии // Consilium Medicum. 2012. Т. 14. № 2. С. 6-9.

77. Цитокиновая модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006. Т. 6. № 4. С. 63-70.

78. Чумакова О.С. Клинические предикторы неблагоприятных исходов и полиморфизм генов системы метаболизма липидов в группе больных с ишемической болезнью сердца высокого риска по данным двухлетнего наблюдения [Электронный ресурс] // Электронная библиотека диссертаций. 2005. URL: <http://www.dissercat.com/content/klinicheskie-prediktory-neblagopriyatnykh-iskhodov-i-polimorfizm-genov-sistemy-metabolizma-0> (дата обращения: 04.10.2011).

79. Шестакова М. В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений [Электронный ресурс] // Сахарный диабет. 2010. №3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-tkanevoy-renin-angiotenzinaldosteronovoy-sistemy-v-razviti-metabolicheskogo-sindroma-saharnogo-diabeta-i-ego-sosudistykh> (дата обращения: 06.02.2015).

80. Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клиничко-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2011.

81. Энергетический обмен головного мозга и его исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии / В.И. Шмырев, Н.В. Миронов, Н.С. Мкртчян [и др.] // Ж. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2006. № 1. С.7-9.

82. Юдочкин А.В. Клиничко-генетическая диагностика и диетотерапия метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 109 с.

83. Яковлев Н.А., Абраменко Ю.В. Эмоциональные и когнитивные расстройства у мужчин и женщин с дисциркуляторной энцефалопатией // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т8. № 2. С. 570-574.

84. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // Российский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 12. С. 789-793.



85. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Giuseppe Mancia, Guy De Backer, Anna Dominiczak [et al.] // *European Heart Journal*. 2007. Vol. 28. P. 1462-1536.

86. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure / Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt [et al.] // *Circulation*. 2013. Vol. 128. P. e240-e327.

87. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach [et al.] // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P. 2949-3003.

88. A novel gene regulator, pyrrole-imidazole polyamide targeting ABCA1 gene increases cholesterol efflux from macrophages and plasma HDL concentration / A. Tsunemi, T. Ueno, N. Fukuda [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2014. Vol. 92. N 5. P. 509-521.

89. A novel mutation in the apolipoprotein E gene (APOE\*4 Pittsburgh) is associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease / MI Kamboh, CE Aston, J Perez-Tur [et al.] // *Neurosci Lett*. 1999. Vol. 263. N 2. P. 129-132.

90. ABCA1 influences neuroinflammation and neuronal death / JM Karasinska, W de Haan, S Franciosi [et al.] // *Neurobiol Dis*. 2013. Vol. 54. P. 445-455.

91. 103 ABCA1 polymorphisms and their association with coronary artery disease and plasma lipids in males from three ethnic populations in Singapore / J.H. Tan, P.S. Low, Y.S. Tan [et al.] // *Hum. Genet*. 2003. Vol. 113. N 2. P. 106-119.

92. ACE insertion/deletion, but not -240A>T polymorphism, modulates the severity in heart failure / C Fatini, E Sticchi, R Marcucci [et al.] // *J Investig Med*. 2008. Vol. 56. N 8. P. 1004-1010.

93. A common variant of the eNOS gene (E298D) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension / Y Xin, X Song, H Xue [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. 2009. Vol. 117. N 2. P. 67-73.

94. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population / X Li, Q Li, Y Wang [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013. Vol. 14. N 4. P. 354-359.
95. Almeida O.P., Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning // *Intern. Med. J.* 2001. Vol.31. N 5. P. 290-295.
96. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study / D. Greenwood, D.J. Veldhuisen, R. Cuthbert [et al.] // *The European Journal of Heart Failure.* 2003. Vol. 5. P. 463-468.
97. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / B. Rigat, C. Hubert, F. Alhenc-Gelas [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1990. № 86. P. 1343-1346.
98. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease / R Alvarez, JR Reguero, A Batalla [et al.] // *Cardiovasc Res.* 1998. Vol. 40. P. 375-379.
99. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism and essential hypertension in Japan. Ethnic difference of ACE genotype / T Ishigami, T Iwamoto, K Tamura [et al.] // *Am J Hypertens.* 1995. Vol. 8. P. 95-97.
100. Angiotensin-I-converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy / M Lechin, MA Quicones, A Omran [et al.] // *Circulation.* 1995. Vol. 92. P. 1808–1812.30
101. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / PP Van Geel, YM Pinto, AA Voors [et al.] // *Hypertension.* 2000. Vol. 35. P. 717-721.
102. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels / AH Danser, FH Derkx, HW Hense [et al.] // *J Hypertens.* 1998. Vol. 16. P. 1879-1883.

103. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, M.L. Gronholdt [et al.] // *Hypertension*. 2003. Vol. 4. N 6. P. 1202-1211.
104. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease / O Olivieri, A Bassi, C Stranieri [et al.] // *J Lipid Res*. 2003. Vol. 44. N 12. P. 2374-2381.
105. APOC3 -482C>T polymorphism, circulating apolipoprotein C-III and smoking: interrelation and roles in predicting type-2 diabetes and coronary disease / A. Onat, N. Erginel-Unaltuna, N. Coban [et al.] // *Clin. Biochem*. 2011. Vol. 44. N 5. P. 391-396.
106. Apolipoprotein A-I/C-III/A-IV SstI and apolipoprotein B XbaI polymorphisms and their association with carotid artery intima-media thickness in the Finnish population. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M.S. Islam, O.T. Raitakari, M. Juonala [et al.] // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 180. N 1. P. 79-86.
107. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease / KF Petersen, S. Dufour, A. Hariri [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 362. N 12. P. 1082-1089.
108. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism and triglyceride levels in Asian Indians / S. Chhabra, R. Narang, L.R. Krishnan [et al.] // *BMC Genet*. 2002. Vol. 3. P. 9.
109. Apolipoprotein C-III, n-3 polyunsaturated fatty acids, and "insulin-resistant" T-455C APOC3 gene polymorphism in heart disease patients: example of gene-diet interaction / O. Olivieri, N. Martinelli, M. Sandri [et al.] // *Clin. Chem*. 2005. Vol. 51. N 2. P. 360-367.
110. Apolipoprotein C3 polymorphisms, cognitive function and diabetes in Caribbean origin Hispanics / CE Smith, KL Tucker, TM Scott [et al.] // *PLoS One*. 2009. Vol. 4. N 5. P. e5465.
111. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation / O. Olivieri, N. Martinelli, G. Girelli [et al.] // *J. Thromb. Haemost*. 2010. N 8. P. 463-471.

112. Apolipoprotein C III: understanding an emerging risk factor / E.M.M. Ooi, H. R. Barrett, D. C. Chan [et al.] // Clin. Sci. 2008. Vol. 114. P. 611-624.
113. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease / N Caproş, N Barbacar, V Istrati [et al.] // Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013. Vol. 117. N 1. P. 78-82.
114. Associations between angiotensinogen gene variants and left ventricular mass and function in the HyperGEN study / W Tang, RB Devereux, DC Rao [et al.] // Am Heart J. 2002. Vol. 143. N 5. P. 854-860.
115. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease [электронный ресурс] / B. Lin, Y. Huang, M. Zhang [et al.] // BMJ. 2014. Vol. 14. N 4. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24430880/> (дата обращения 14.02.2014).
116. Association between genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system and systolic heart failure revised by a propensity score-based analysis / SN Chang, JW Lin, JM Juang [et al.] // Cardiology. 2010. Vol. 116. N 4. P. 279-285.
117. Association between the -455T>C promoter polymorphism of the APOC3 gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample / RL Pollex, MR Ban, TK Young [et al.] // MC Med Genet. 2007. Vol. 20. N 8. P. 80.
118. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population / S Abbas, ST Raza, AAnn Chandra [et al.] // Hum Biol. 2014. Vol.30. P. 1-9.
119. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis / Y Bai, L Wang, S Hu [et al.] // Mol Cell Biochem. 2012. Vol. 361. N1. P. 297-304.
120. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T Katsuya, G Koike, TW Yee [et al.] // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 1600-1603.
121. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. Prospective Cardiac Gene / JC Rodríguez-

Pérez, F Rodríguez-Esparragón, O Hernández-Perera [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2001. Vol. 37. N 6. P. 1536-1542.

122. Association of common polymorphisms in  $\beta$ 1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol / D Si, J Wang, Y Xu [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. 2014. Vol. 64. N 4. P. 306-309.

123. Association of novel biomarkers of cardiovascular stress with left ventricular hypertrophy and dysfunction: implications for screening / V. Xanthakis, M.G. Larson, K.C. Wollert [et al.] // J. Am. Heart Assoc. 2013. Vol. 2. N 6. P. 1-10.

124. Association of polymorphic markers I/D of gene ACE and A1166C of gene AT2R1 with ischemic chronic heart failure in the Russian and Tatar populations of Bashkortostan Republic / KI Gubaev, TR Nasibullin, AN Zakirova [et al.] // Genetika. 2006. Vol. 42. N 12. P. 1712-1717.

125. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients / C Fatini, E Sticchi, R Marcucci [et al.] // Eur J Heart Fail. 2004. Vol. 6. N 1. P. 23-27.

126. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study / G.T. Russo, J.B. Meigs, L.A. Cupples [et al.] // Atherosclerosis. 2001. Vol. 158. N 1. P. 173-181.

127. Association of the 894G>T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with risk of acute myocardial infarction / GK Andrikopoulos, DK Grammatopoulos, SE Tzeis [et al.] // BMC Med Genet. 2008. Vol. 21. N 9. P. 43.

128. Association of two angiotensinogen gene polymorphisms, M235T and G(-6)A, with chronic heart failure / M Goldbergova, L Spinarova, J Spinar [et al.] // Int J Cardiol. 2003. Vol. 89. N 2. P. 267-272.

129. Atherosclerosis and arteriosclerosis parameters in stroke patients associate with paraoxonase polymorphism and esterase activities / S. Shenhar-

Tsarfaty, N. Waiskopf, K. Ofek, L. Shopin // *Eur. J. Neurol.* 2013. Vol. 20. N 6. P. 891-898.

130. Athilingam P., King K.B. Heart and brain matters in heart failure: a literature review // *J. New York State Nurses Assoc.* 2007. Vol. 38. N 2. P. 13-19.

131. Atlas S.A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition // *J. Manag. Care Pharm.* 2007. 13(8) (Suppl. S-b). P. S9-S20.

132. ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms and serum lipid levels in young Greek nurses / V Kolovou, G Kolovou, A Marvaki [et al.] // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 13. N 10. P. 56.

133. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men / M.F. Elias, L.M. Sullivan, P.K. Elias [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2006. Vol. 15. P. 214-222.

134. Aviram M., Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular disease: pharmacological and nutritional influences // *Curr. Opin. Lipidol.* 2005. Vol. 16. N 4. P. 393-399.

135. Bennet S. J., Sauve M. J. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J. Cardiovasc. Nurs.* 2003. Vol. 18. N 3. P. 219-242.

136. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol / JA Johnson, Z I ineh, BJ Puckett [et al.] // *lin Pharmacol Ther.* 2003. Vol. 74. N 1. P. 44-52.

137. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy / S.G. Terra, K.K. Hamilton, D.F. Pauly [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* 2005. Vol. 15. N 4. P. 227-234.

138. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure / J.M. Perez, D.A. Rathz, N.N. Petrashevskaya [et al.] // *Nat. Med.* 2003. Vol. 9. P. 1300-1305.

139. Beta-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity / SB Pereira , MW Velloso , S Chermont [et al.] // *Mol Med Report.* 2013. Vol. 7. N 1. P. 259-265.

140. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension / J Liu, ZQ Liu, BN Yu [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* 2006. Vol. 80. N 1. P. 23-32.
141. Bhanushali A.A., Das B.R. Influence of genetic variants in the apolipoprotein A5 and C3 gene on lipids, lipoproteins, and its association with coronary artery disease in Indians // *J. Community Genet.* 2010. Vol. 1. N 3. P. 139-148.
142. Bloem LJ, Manatunga AK, Takeda R. The Serum angiotensinogen concentration and the angiotensinogen gene in white and black children // *J Clean Invest.* 1995. Vol. 95. P. 948-953.
143. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension.* 1994. Vol. 24. P. 63-69.
144. Brain Injury in Autonomic, Emotional, and Cognitive Regulatory Areas in Patients with Heart Failure / Mary A. Woo, Rajesh Kumar, Paul M. Macey [et al.] // *Journal of cardiac failure.* 2009. Vol.15. N 3. P. 214-223.
145. Brain injury induces cholesterol 24-hydroxylase (Cyp46) expression in glial cells in a time-dependent manner / K. Smiljanic, I. Lavrnja, A. Mladenovic Djordjevic [et al.] // *Histochem. Cell. Biol.* 2010. Vol. 134. N 2. P. 159-169.
146. Brodde OE. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / *Fundam Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 22. N 2. P. 107-125.
147. Campbell D.J. The site of angiotensin production // *J. Hypertens.* 1985. Vol. 3. P. 199-207.
148. Caplan L.R. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship // *Neurology.* 2006. Vol. 99. N 6. P. 99-101.
149. Caput, J. Nutritional Genomics. Discovering the path to personalized nutrition / J. Caput, R. L. Rodriguez. – N. Y.: Wiley-Interscience, 2006. – 467 p.
150. Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: implications for brain cholesterol homeostasis / J. Chen, X. Zhang, H. Kusumo [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1831. N 2. P. 263-275.

151. Chronic renal dysfunction and anaemia are associated with cognitive impairment in older patients with heart failure / G. Pulignano, D.D. Sindaco, D.A. Lenarda [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014. Vol. 15. N 6. P. 481-490.
152. CLU genetic variants and cognitive decline among elderly and oldest old / J Mengel-From , M Thinggaard , R Lindahl-Jacobsen [et al.] // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. N 11. P. e79105.
153. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure / O.P. Almeida, G.J. Garrido, C. Beer [et al.] // *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33(14). P. 1769-1776.
154. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study / P.A. McCullough, E.F. Philbin, J.A. Spertus [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002. Vol. 39. P. 60-69.
155. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Mareev [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. P. 2248-2261.
156. C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans / Y. Komatsu, K. Nakao, S. Suga [et al.] // *Endocrinology*. 1991. Vol. 129. P. 1104-1106.
157. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial / HJ Mulder, PP van Geel, MJ Schalijs [et al.] // *Heart*. 2003. Vol. 89. P. 557-558.
158. De Vecchis R., Esposito C., Di Biase G. B-type natriuretic peptide-guided versus symptom-guided therapy in outpatients with chronic heart failure: a systematic review with meta-analysis // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2014. Vol. 15. N 2. P. 122-134.
159. De Leeuw FE, van Gijn J. Vascular dementia // *Pract Neurol*. 2003. Vol. 3. P. 86-91.
160. Dean M., Hamon Y., Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily // *J. Lipid Res*. 2001. Vol. 42. P. 1007-1017.



161. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure / C.P. Green, C.B. Porter, D.R. Bresnahan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. P. 1245-1255.
162. Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angioten-sinogen // *Hypertension.* 2007. Vol. 48. P. 14-20.
163. Distribution of paraoxon hydrolysing activity in the serum of patients after myocardial infarction / J. McElveen, M.I. Mackness, C.M. Colley [et al.] // *Clin Chem.* 1986. Vol. 32. P. 671-673.
164. Effects of ACE gene insertion/deletion polymorphism on response to spironolactone in patients with chronic heart failure / M Cicoira, A Rossi, S Bonapace [et al.] // *Am J Med.* 2004. Vol. 116. N 10. P. 657-661.
165. Effects of ACE polymorphisms and other risk factors on the severity of coronary artery disease / AI Guney, D Ergec, D Kirac [et al.] // *Genet Mol Res.* 2013. Vol. 12. N 4. P. 6895-6906.
166. Effect of cigarette smoking on paraoxonase 1 activity according to PON1 L55M and PON1 Q192R gene polymorphisms / H.D. Mouhamed, A. Ezzaher, A. Mechri [et al.] // *Environ. Health Prev. Med.* 2012. Vol. 17. N 4. P. 316-321.
167. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / L. Tavazzi, A.P. Maggioni, R. Marchioli [et al.] // *Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 1231-1239.
168. Effects of the apolipoprotein E E4 allele on functional MRI during n-back working memory tasks in healthy middle-aged adults. C. J. Chen, C. C. Chen, D. Wu [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2013. Vol. 34. N 6. P. 1197-1202.
169. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure / L O'Toole, M Stewart, P Padfield [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998. Vol. 32. P. 988-994.
170. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects / JP Casas, LE Bautista, SE Humphries [et al.] // *Circulation.* 2004. Vol. 109. N 11. P. 1359-1365.

171. eNOS haplotypes associated with gestational hypertension or preeclampsia / VC Sandrim, AC Palei, RC Cavalli [et al.] // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9. N 10. P. 1467-1473.

172. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / J.V. McMurray, Stamatis Adamopoulos, Stefan D. Anker [et al.] // *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 1787-1847.

173. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study / CJ O'Donnell, K Lindpaintner, MG Larson [et al.] // *Circulation*. 1998. Vol. 97. N 18. P. 1766-1772.

174. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. 2007. Vol. 14. N 2. P. S1-S113.

175. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. E.H. Corder, A.M. Saunders, W.J. Strittmatter [et al.] // *Science*. 1993. Vol. 261. P. 921-923.

176. Gene-gene interaction of ACE I/D, endothelial nitric oxide synthase 4 a/b and ApoE does not affect coronary artery disease severity / S Matyar, E Acartürk, G Attila [et al.] // *Adv Clin Exp Med*. 2014. Vol. 23. N 2. P. 215-223.

177. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review / E Boes, S Coassin, B Kollerits [et al.] // *Exp Gerontol*. 2009. Vol. 44. N 3. P. 136-160.

178. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes / JA Staessen, G Ginocchio, JG Wang [et al.] // *J Cardiovasc Risk*. 1997. Vol. 4. P. 401-422.

179. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarová, J. Spinar, A. Vasku [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* 2008. Vol.84. N 3. P. 251-255.
180. Haplotypes of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with coronary artery disease but not with restenosis after coronary stenting / MA Martínez-Ríos, E Alvarez-León, A Totomoch [et al.] // *Exp Mol Pathol.* 2014. Vol. 97. N 1. P. 166-170.
181. HDL functionality / H. Soran, S. Hama, R. Yadav [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* 2012. Vol. 23. N 4. P. 353-366.
182. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities / George A. Heckman, Christopher J. Patterson, Catherine Demers [et al.] // *Clinical interventions in aging.* 2007. Vol. 2. P. 209-218.
183. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis / L. Wilhelmsen, A. Rosengren, H. Eriksson [et al.] // *J. Intern. Med.* 2001. Vol. 249. P. 253-261.
184. High – density lipoprotein cholesterol levels and risk of death in chronic heart failure patients referred for heart transplant evaluation / M.K. Lizak, M. Zakliczynski, A. Jarosz // *J Heart Lung Transplant.* 2010. Vol. 29. N 3. P. 386-387
185. Hillermann R, Carelse K, Gebhardt GS. The Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an increased risk for abruptio placentae in pre-eclampsia // *J Hum Genet.* 2005. Vol. 50. N 8. P. 415-419.
186. Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension // *Curr Hypertens Rep.* 2003. Vol. 5. N 1. P. 19-25.
187. Hirschhorn J.N., Zhao Y., Higaki J. A comprehensive review of genetic association studies // *Genet Med.* 2002. Vol. 4, N 2. P. 45-61.
188. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function / V Large, L Hellström, S Reynisdottir [et al.] // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 100. N 15. P. 3005-3013.
189. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for

functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes / P Sethupathy, C Borel, M Gagnebin, GR Grant [et al.] // *Am J Hum Genet.* 2007. Vol. 81. N 2. P. 405-413.

190. Human paraoxonase 1 gene polymorphism and the risk of coronary heart disease: a community based study / N. Watzinger, H. Schmidt, M. Schumarker [et al.] // *Cardiology.* 2002. Vol. 98. N 3. P. 116-122.

191. I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: structural changes in the myocardium and predictive value in chronic heart failure / LH Voronkov, NH Horovenko, ID Mazur [et al.] // *Lik Sprava.* 2012. Vol. 8. P. 36-42.

192. Imumorin I.G., Dong Y., Zhu H. A gene environment interaction model of stress - induced hypertension // *Cardiovascular Toxicology.* 2005. Vol. 5. P. 109-132.

193. Impact of angiotensinogen and angiotensin II receptor type 1 gene polymorphisms on the development and course of chronic heart failure / AT Tepliakov, SN Shilov, EN Berezikova [et al.] // *Ter Arkh.* 2013. Vol. 85. N 1. P. 14-19.

194. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure / B.G. Helwig, T.I. Musch [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* 2007. Vol. 292. P. R1165-R1173.

195. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative / The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology // *Eur J Heart Fail.* 1999. Vol. 1. N 2. P.139-144.

196. Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1beta and NFkappaB activation: an in vitro and in vivo study / V. Adams, B. Nehrhoff, U. Smidte [et al.] // *Cardiovasc. Res.* 2002. Vol. 54. N 1. P. 95-104.

197. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients / A Benetos, S Gautier, S Ricard [et al.] // *Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 698-703.

198. Influence of ATP-binding cassette transporter 1 R219K and M883I polymorphisms on development of atherosclerosis: a meta-analysis of 58 studies / YW Yin, JC Li, D Gao [et al.] // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. N 1. P. e86480.
199. Is the ApoE polymorphism associated with dilated cardiomyopathy? / D. Jurkovicova, E. Goncalvesova, B. Sedlakova [et al.] // *Gen Physiol Biophys*. 2006. Vol. 25. N 1. P. 3-10.
200. Jessup M., Brozena S. Heart failure // *N. Engl. J. Med*. 2003. Vol. 348. P. 2007-2018.
201. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. P. 2195-2207.
202. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure // *Am. Heart J*. 1991. Vol. 121. P. 951-957.
203. Kitchen B.J., Masters C.J., Winzor D.J. Effects of lipid removal on the molecular size and kinetic properties of bovine plasma arylesterase // *Biochem J*. 1973. Vol. 135. N 1. P. 93-99.
204. Lack of association between Glu298Asp polymorphism and coronary artery disease in North Indians / H Rai, J Fitt, AK Sharma [et al.] // *Mol Biol Rep*. 2012. Vol. 39. N 5. P. 5995-6000.
205. Leviev I., James R.W. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000. Vol. 20. P. 516-521.
206. Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105. N 2. P. S487-492.
207. LL-paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assessment IR in healthy subjects / M. Barbieri, M. Bonafe, R. Marfella [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. Vol. 87. N 1. P. 222-225.
208. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease / J. Crosby, G.M. Peloso, P.L. Auer [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 371. N 1. P. 22-31.

209. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease / C.O. Mendivil, E.B. Rimm, J. Furtado [et al.] // *Circulation*. 2011. Vol. 124. N 19. P. 2065-2072.
210. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure / T.B. Horwich, M.A. Hamilton, W.R. Maclellan, G.C. Fonarow // *J. Card. Fail.* 2002. N 8. P. 216-224.
211. Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 215. N 2. P. 428-434.
212. Mackness M.I., Arrol S., Durrington P.N. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein // *FEBS Lett.* 1991. Vol. 286. N 1. P. 152-154.
213. Margues G.M.D., Krieger J.E., Casarini D.E. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension // *Hypertension*. 2002. Vol. 20 (Suppl. 4). – 263 p.
214. Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) // *Cardiovasc. J. Afr.* 2013. Vol. 24. N 7. P. 286-289.
215. Maurellet J.D., Liu P.T. B-type natriuretic peptide in the management of heart failure // *Hong Kong Med. J.* 2008. Vol. 14. N 3. P. 216-219.
216. Menzel H.J., Kladetzky R.G., Assman G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease // *Arteriosclerosis*. 1983. № 3. P. 310-315.
217. Meta-analysis on association between the ATP-binding cassette transporter A1 gene (ABCA1) and Alzheimer's disease / M Jiang , L Lv , H Wang [et al.] // *Gene*. 2012. Vol. 510. N 2. P. 147-153.
218. Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors / W. Freidl, R. Schmidt, W. J. Stronegger [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* 1996. Vol. 49. N 1. P. 73-78.

219. Modifiable risk factors for incident heart failure in the coronary artery surgery study / R.M. Hoffman, B.M. Psaty, R.A. Kronmal [et al.] // Arch. Intern. Med. 1994. Vol. 154. P. 417-423.
220. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. / S. Stewart, K. MacIntyre, D.J. Hole [et al.] // Eur. J. Heart Fail. 2001. N 3. P. 315-322.
221. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // Heart. 2007. Vol. 93. P. 1137-1146.
222. Muszkat M. Pharmacogenetics and response to betaadrenergic receptor antagonists in heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 77. N 3. P. 123-126.
223. Nakahara K, Matsushita S, Matsuoka H. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene affects cardiac weight // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 148-151.
224. Nebert, D. W. Polymorphisms in drug metabolising enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? // A. J. Hum. Genet. 1997. Vol. 60. P. 265-271.
225. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their association with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde / O Poirier, J-L Georges, S Ricard [et al.] // J Hypertens. 1998. Vol. 16. P. 1443-1447.
226. NOS3 gene rs1799983 polymorphism and incident dementia in elderly stroke survivors / CM Morris, CG Ballard , L Allan [et al.] // Neurobiol Aging. 2011. Vol. 32. N 3. P. 554.
227. NOS3 polymorphisms, cigarette smoking, and cardiovascular disease risk: the Atherosclerosis Risk in Communities study. CR Lee, KE North, MS Bray [et al.] // Pharmacogenet Genomics. 2006. Vol. 16. N 12. P. 891-899.
228. Odawara M, Tachi Y, Yamashita K. Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus // J Clin Endocrinol Metab. 1997. Vol. 82. N 7. P. 2257-2260.

229. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study / S Yusuf, S Hawken, S Ounpu [et al.] // *Lancet*. 2004. Vol. 364. N 9438. P. 937-952.
230. Oram J.F. ATP-binding cassette transporter A1 and cholesterol trafficking // *Curr. Opin. Lipidol.* 2002. Vol. 13. N 4. P. 373-381.
231. Pacanowski A.M., Johnson J.A. ADRB1 Gene Summary // *Pharmacological reviews*. 2007. Vol. 59. N 1. P. 2-4.
232. Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk / L. Baum, H.K. Ng, K.S. Woo [et al.] // *Clin. Biochem.* 2006. Vol. 39. N 3. P. 191-195.
233. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis / IJ Dahabreh, GD Kitsios, DM Kent [et al.] // *Genet Med*. 2010. Vol. 12. N 10. P. 606-615.
234. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective active of human paraoxonase alloenzymes Q and R / M. Aviram, S. Billecke, R. Sorenson [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998. Vol. 10. P. 1617-1624.
235. Paraoxonase inhibits high density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase / M. Aviram, M. Rosenblat, C.L. Bisgaier [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol. 101. P. 1581-1590.
236. Paraoxonase-1 polymorphisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and AD-PD spectrum diseases / TS Wingo , A Rosen , DJ Cutler [et al.] // *Neurobiol Aging*. 2012. Vol. 33. N 1. P. 13-15.
237. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme / M.C. Blatter Garin, R.W. James, P. Dussoix [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 99. P. 62-66.



238. Paraoxonase1 polymorphism Leu-Met55 is associated with cerebral infarction in Japanese population / T Ueno, E Shimazaki, T Matsumoto [et al.] // *Med Sci Monit.* 2003. Vol. 9. N 6. P. CR208-212.

239. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes / MC Garin, RW James, P Dussoix [et al.] // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 99. N1. 62-66.

240. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention / J.J. Regieli, J.W. Jukema, P.A. Doevendans [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. N 14. P. 1238-1245.

241. Pharmacogenetics and healthcare outcomes in patients with chronic heart failure / KM Kim, MD Murray, W Tu [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* 2012. Vol. 68. N 11. P. 1483-1491.

242. Pharmacogenomic control of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism predominant risk factor of development of chronic heart failure and target of enalapril treatment / AT Tepliakov, SN Shilov, EN Berezikova [et al.] // *Kardiologiya.* 2013. Vol. 53. N 3. P. 9-14.

243. Physical activity may modulate the effects of APOE genotype on the lipid profile / M.S. Bernstein, M.C. Costanza, R.W. James [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 2002. Vol. 22. N 11. P. 133-140.

244. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems / M. Paul, A. Mehr, R. Kreutz [et al.] // *Physiol Rev.* 2006. Vol. 86. P. 747-803.

245. Polymorphisms in the fatty acid-binding protein 2 and apolipoprotein C-III genes are associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in a South Indian population / J.M. Guettier, A. Georgopoulos, M.Y. Tsai [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. N 3. P.1705-1711.

246. Polymorphism of the ACE gene, structural-functional state of the left ventricle in patients with post-infarction cardiac failure and effects of the ACE-

inhibitor Perindopril / SN Tereshchenko, IV Demidova, ZhD Kobalava [et al.] // Ter Arkh. 2002. Vol. 74. N 4. P. 56-58.

247. PON gene polymorphisms and ischaemic stroke: a systematic review and meta analysis / H. Liu, P. Xia, M. Liu [et al.] // Int. J. Stroke. 2013. Vol. 8. N 2. P. 111-123.

248. PON1 55/192 polymorphism, oxidative stress, type, prognosis and severity of stroke / M. Aydin, M. Gencer, Y. Cetinkaya [et al.] // IUBMB Life. 2006. Vol. 58. N 3. P. 165-172.

249. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / D.S. Knopman, S.T. DeKosky, J.L. Cummings [et al.] // Neurology. 2001. Vol. 56. N 9. P. 1143-1153.

250. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. / GA Stavroulakis, TK Makris [et al.] // Cardiovasc Drugs Ther. 2000. Vol. 14. P. 427-432.

251. Prevalence of the APOC3 promoter polymorphisms T-455C and C-482T in Asian-Indians / M. Miller, J. Rhyne, M. Khatta [et al.] // Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 87. N 2. P. 220-221.

252. Progression of left ventricular dysfunction during enalapril therapy: relationship with neurohormonal reactivation / H. Pouleur, M.A. Konstram, C.R. Benedict [et al.] // Circulation. 1993. Vol.88. P. I-293A.

253. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein / A.D. Watson, J.A. Berliner, S.Y. Hama [et al.] // J Clin Invest. 1995. Vol. 96. N 6. P. 2882-2891.

254. Pullicino P. M., Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure?: embolism vs hypoperfusion // Neurology. 2001. Vol. 57. P. 1945-1946.

255. Rangel-Castilla L., Wyle A.R. Closed head trauma [электронный ресурс] // Medscape. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/251834-overview#a0101/> (дата обращения 01.04.2013).

256. Real-time optical recording of  $\beta_1$ -adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F Rochais, J-P Vilaradaga, VO Nikolaev [et al.] // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 117. P. 229-235.
257. Relationship between ABCA1 genetic variation and HDL cholesterol level in subjects with ischemic heart diseases in Japanese / S. Takagi, N. Iwai, S. Miyazaki [et al.] // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 88. P. 369-370.
258. Relationship between ACE gene polymorphism and ischemic chronic heart failure in Turkish population / T Akbulut, T Bilisel, S Terzi [et al.] // *Eur J Med Res*. 2003. Vol. 30. N 6. P. 247-253.
259. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides / PJ Talmud, E Hawe, S Martin [et al.] // *Hum Mol Genet*. 2002. Vol. 11. N 24. P. 3039-3046.
260. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease / M Buraczyńska, Z Pijanowski, D Spasiewicz [et al.] // *Kardiol Pol*. 2003. Vol. 58. N 1. P. 1-9.
261. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / AD Hingorani, H Jia, PA Stevens [et al.] // *J Hypertens*. 1995. Vol. 13. P. 1602-1609.
262. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors / G. Guder, S. Frantz, J. Bauersachs [et al.] // *Circ. Heart Fail*. 2009. Vol. 2. N 6. P. 563-571.
263. Role of myocardial inducible nitric oxide synthase in contractile dysfunction and beta-adrenergic hyporesponsiveness in rats with experimental volume-overload heart failure O Gealekman, Z Abassi, I Rubinstein [et al.] // *Circulation*. 2002. Vol. 15. N 2. P. 236-243.
264. Role of neurohumoral mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure / M. Packer, W.H. Lee, P.D. Kessler [et al.] // *Circulation*. 1987. Vol. 75. P. 80-92.

265. Sato K., Segawa T., Tanaka F. Cardiovascular risk stratification with plasma B-type natriuretic Peptide levels in a community-based hypertensive cohort // *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol. 113. N 4. P. 682-686.
266. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms / C Fatini, R Abbate, G Pepe [et al.] // *Eur Heart J.* 2000. Vol. 21. P. 633-638.
267. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis / A.B. Rossebo, T.R. Pedersen, K. Boman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. P. 1343-1356.
268. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy / Y Magnusson, MC Levin, R Eggertsen [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* 2005. Vol. 78. N 3. P. 221-231.
269. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease // *J Clin Invest.* 1995. Vol. 96. N 6. P. 3005-3008.
270. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study / A. Solomon, I. Kareholt, T. Ngandu [et al.] *Neurology.* 2007. Vol. 68. P. 751-756.
271. Serum paraoxonase-1 activity is more closely related to the HDL particle concentration and large HDL particles than to HDL cholesterol in Type 2 diabetic and non-diabetic subjects / R.P. Dullaart, J.D. Otvos, R.W. James [et al.] // *Clin. Biochem.* 2009. Vol. 49. N 3. P. 532-538.
272. Serum paraoxonase after myocardial infarction / A. Ayub, M.I. Mackness, S. Arrol [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999. Vol. 19. P. 330-335.
273. Study of the association of ABCA1 common variants with the risk of coronary atherosclerotic heart disease / P. Sun, X. P. Bo, D. P. Guo [et al.] // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2005. Vol. 33. N 7. P. 627-630.

274. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects / K.K. Ho, K.M. Anderson, W.B. Kannel [et al.] // *Circulation*. 1993. Vol. 88. N 1. P. 107-115.

275. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage / T Takahashi, E Yamaguchi, K Furuya [et al.] // *Respir Med*. 2001. Vol. 95. P. 130-135.

276. The beta(2)-adrenergic receptor Arg16-gly polymorphism and interactions involving beta(2)- and beta(3)-adrenergic receptor polymorphisms are associated with variations in longitudinal serum lipid profiles: the Bogalusa Heart Study / DM Hallman, SR Srinivasan, W Chen [et al.] // *Metabolism*. 2004. Vol. 53. N 9. P. 1184-1191.

277. The combined effect of paraoxonase promoter and coding region polymorphisms on the risk of arterial ischemic stroke among young adults / B Voetsch, KS Benke, CI Panhuysen [et al.] // *Arch Neurol*. 2004. Vol. 61. N 3. P. 351-356.

278. The effect of the beta(2) adrenoceptor gene Thr164Ile polymorphism on human adipose tissue lipolytic function / J Hoffstedt, A Iliadou, NL Pedersen, M Schalling [et al.] // *Br J Pharmacol*. 2001. Vol. 133. N 5. P. 708-712.

279. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis / JG Cleland, K Swedberg, F Follath [et al.] // *Eur Heart J*. 2003. Vol. 24. N 5. P. 442-463.

280. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure / SB Liggett, LE Wagoner, LL Craft [et al.] // *J Clin Invest*. 1998. Vol. 102. P. 1534-1539.

281. The influence of two variants in the adenosine triphosphate-binding cassette transporter 1 gene on plasma lipids and carotid atherosclerosis / A. Sandhofer, B. Iglsederb, S. Kasera [et al.] // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. N 10. P. 1398-1404.

282. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism / R. Humbert, D. A. Adler, C. M. Distèche [et al.] // *Nat. Genet.* 1996. N 3. P. 73-76.

283. The R219K Polymorphism on ATP-Binding Cassette Transporter A1 Gene is Associated with Coronary Heart Disease Risk in Asia Population: Evidence from a Meta-Analysis / N Liu, M Hou, W Ren [et al.] // *Cell Biochem Biophys.* 2015. Vol. 71. N 1. P. 49-55.

284. Three endothelial nitric oxide (NOS3) gene polymorphisms in hypertensive and normotensive individuals: meta-analysis of 53 studies reveals evidence of publication bias / TV Pereira, M Rudnicki, BM Cheung [et al.] // *J Hypertens.* 2007. Vol. 25. N 9. P. 1763-1774.

285. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / TE Owan, DO Hodge, RM Herges [et al.] // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 355. N 3. P. 251-259.

286. Using Alzgene-like approaches to investigate susceptibility genes for vascular cognitive impairment / R. Dwyer, O. A. Skrobot, J. Dwyer [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* 2013. Vol. 34. N 1. P. 145-154.

287. Variability within alpha- and beta-adrenoreceptor genes as a predictor of cardiovascular function at rest and in response to mental challenge / JM McCaffery, MF Pogue-Geile, RE Ferrell [et al.] // *J Hypertens.* 2002. Vol. 20. N 6. P. 1105-1114.

288. Variants in the APOC3 promoter insulin responsive element modulate insulin secretion and lipids in middle-aged men / DM Waterworth, PJ Talmud, J Luan [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* 2003. Vol. 1637. N 3. P. 200-206.

289. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *J Geriatr Cardiol.* 2013. Vol. 10. N 1. P. 59-65.

290. Wang Z. SNP's, protein structure and disease // *Hum. Mutat.* 2001. Vol. 17. P. 263-270.

291. Wang W.Y.S., Zee R.Y.L., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension // Clin. Genetics. 1997. Vol. 51. P. 31-34.
292. Weber M., Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine // Heart. 2006. Vol. 92. P. 843-849.
293. Yancy C.W. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1358-1364.

