

Т.В. Кожанова\*<sup>1,2</sup>, Е.В. Неудахин<sup>1,2</sup>, С.С. Жилина<sup>1,2</sup>,  
Т.И. Мещерякова<sup>1</sup>, А.А. Абрамов<sup>1</sup>, Е.Н. Лукаш<sup>1</sup>, А.Г. Притыко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>— ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>— ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА

T.V. Kozhanova\*<sup>1,2</sup>, E.V. Neudakhin<sup>1,2</sup>, S.S. Zhilina<sup>1,2</sup>,  
T.I. Mescheryakova<sup>1</sup>, A.A. Abramov<sup>1</sup>, E.N. Lukash<sup>1</sup>, A.G. Prityko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>— St. Luka Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Department of Health, Moscow, Russia

<sup>2</sup>— Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## THE GENETIC SUSCEPTIBILITY TO ATHEROSCLEROSIS

### Резюме

Атеросклероз представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. Атеросклероз — главная причина смертности и инвалидности в развитых странах, в то время как в развивающихся странах заболеваемость данной патологией растет быстро. Достижения в области лабораторной генетики показали, что генетические нарушения значительно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим поражениям сосудов. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро растет. В последние годы неизбежно возрастает существенный интерес к идентификации дополнительных факторов генетического риска для атеросклероза. В последние годы было проведено большое количество генетических исследований с целью доказательства генетического воздействия на атеросклеротический процесс. Быстрый прогресс в секвенировании генома человека и молекулярно-генетические методы помогли в определении локусов восприимчивости и связанных с ними генов-кандидатов с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями. Ассоциация большого количества генов восприимчивости с атеросклерозом отражает огромную комплексность заболевания. Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, дефекты в липидном метаболизме, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей и гемостатические дефекты участвуют в патогенезе атеросклероза. В этом обзоре мы фокусируем внимание и обсуждаем некоторые из основных генов-кандидатов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклеротическими повреждениями у человека.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ген, полиморфизм, генетическое исследование

**Для цитирования:** Кожанова Т.В., Неудахин Е.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Абрамов А.А., Лукаш Е.Н., Притыко А.Г. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 407-417. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417

### Abstract

Atherosclerosis is a complex multifocal arterial disease involving interactions of multiple genetic and environmental factors. Atherosclerosis is the main cause of death and disability in developed countries, while in developing countries the incidence of this pathology is growing rapidly. Advances in techniques of molecular genetics have revealed that genetic polymorphisms significantly influence susceptibility to atherosclerotic vascular diseases. A large number of candidate genes, genetic polymorphisms and susceptibility loci associated with atherosclerotic diseases have been identified in recent years and their number is rapidly increasing. In recent years, there is significant interest in identifying additional factors of genetic risk for atherosclerosis. In recent years, a large number of genetic studies have been carried out to prove the genetic effect on the atherosclerotic process. Rapid progress in the sequencing of the human genome and molecular genetic methods have helped in the definition of susceptibility loci and associated candidate genes with atherosclerosis and concomitant diseases. The association of a large number of susceptibility genes with

\*Контакты/Contacts. E-mail: vkozhanov@bk.ru

atherosclerosis reflects the enormous complexity of the disease. Multiple factors, including endothelial dysfunction, lipid metabolism defects, inflammation and immune responses, oxidative stress, cell proliferation, tissue remodeling and hemostatic defects are involved in the pathogenesis of atherosclerosis. In this review we focus and discuss on some of the major candidate genes and genetic polymorphisms associated with human atherosclerotic vascular diseases.

**Key words:** *atherosclerosis, gene, polymorphisms, genetic testing*

**For citation:** Kozhanova T.V., Neudakhin E.V., Zhilina S.S., Mescheryakova T.I., Abramov A.A., Lukash E.N., Prityko A.G. THE GENETIC SUSCEPTIBILITY TO ATHEROSCLEROSIS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 407-417. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-407-417

АВС — аденозинтрифосфат-связывающие транспортеры, apoB — аполипопротеин В, apoE — аполипопротеин Е, СРБ — С-реактивный белок, eNOS — эндотелиальная NO-синтаза, ММР — матричные металлопротеиназы, NO — оксид азота, АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛПОНП — липопротеины с очень низкой плотностью, НАДН — никотинамидадениндинуклеотид, НАДФН — никотинамидадениндинуклеотид-фосфат, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, СКГ — семейная комбинированная гиперлипидемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин

## Введение

Атеросклероз представляет собой комплексное мультифакторное заболевание средних и крупных артерий, в котором задействованы множественные генетические и экологические факторы. Атеросклероз — главная причина смертности и инвалидности в развитых странах, в то время как в развивающихся странах заболеваемость данной патологией растет быстро [4, 2]. Атеросклероз может вызвать стеноз или окклюзию артерий и является основной патологией при заболевании коронарной артерии, периферических артерий и сонной артерии. Аналогично, атеросклероз в брыжеечной и почечной артериях может приводить к ишемии в брыжейке и почках, соответственно. Кроме того, атеросклероз может также приводить к аневризмам в артериях.

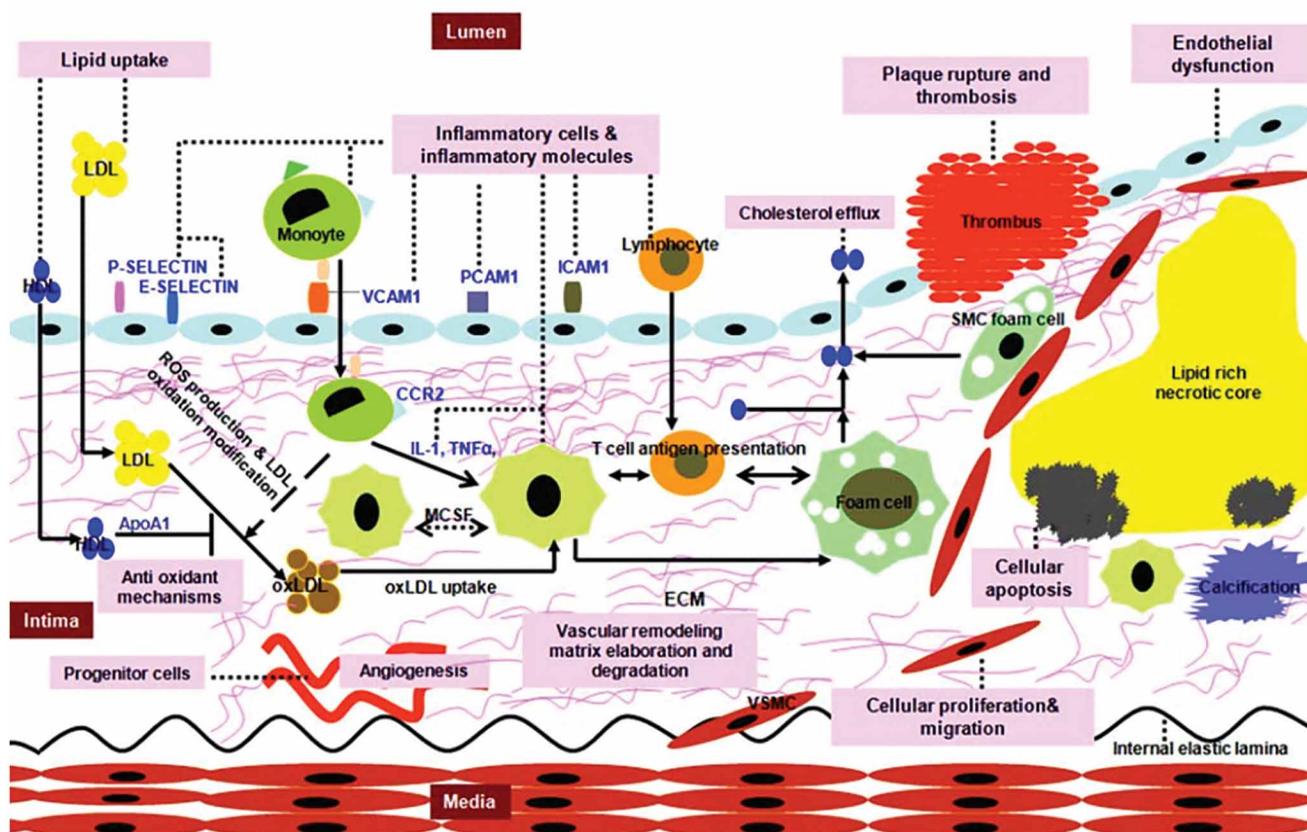
Принимая во внимание тот факт, что клинические проявления сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт и заболевания периферических сосудов, проявляются в среднем возрасте, процесс атерогенеза может начаться и в раннем детстве. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска ССЗ, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, сахарный диабет, отягощенный наследственный анамнез существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу [2]. Внешние, или средовые, факторы риска ССЗ, такие как курение, гиподинамия, стрессовые ситуации, начинают действовать также с детского возраста, и тесно связаны с конституциональными факторами, при чем роль их не менее важна, нежели роль конституциональных факторов [3].

Эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушенный метаболизм липопротеина и гомоцистеина, а также дисфункциональная коагуляция и фибринолиз (рис. 1), как известно, играют важную роль в развитии атеросклеротических поражений

(рис. 1) [4]. Связь между генами и атеросклерозом является комплексной с наследственным компонентом сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве популяций варьируя от 40 до 60%, и на большинство сердечно-сосудистых нарушений влияют взаимодействия между множественными генами и факторами окружающей среды [5].

Достижения в области лабораторной генетики показали, что генетические нарушения значительно влияют на восприимчивость к атеросклеротическим поражениям сосудов. В последние годы выявлено большое количество генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и локусов восприимчивости, связанных с атеросклерозом, и их число быстро растет, что, в свою очередь, приводит к существенному росту интереса к идентификации дополнительных факторов генетического риска для атеросклероза, и инициации проведения большого количества генетических исследований с целью доказательства генетического воздействия на атеросклеротический процесс [6].

Наследственные нарушения липидного обмена являются главенствующими и значительно способствуют развитию атеросклероза, являясь патологической основой ССЗ [7]. Хотя субклинический атеросклероз можно обнаружить в очень раннем возрасте, связанные с ССЗ события, такие как сердечный приступ и инсульт, редки у детей и подростков. Опубликованные исследования убедительно показали, что: (1) процесс атерогенеза начинается в детском возрасте; (2) факторы риска, включая повышенные уровни холестерина, в детском возрасте, сохраняются у взрослых и связаны с умеренным и высоким риском развития ССЗ; и (3) у лиц с генетической дислипидемией, факторы риска ускоряют развитие ССЗ. Формирование такой уязвимой по риску развития атеросклеротических повреждений сосудов группы детей создаст возможность предотвратить развитие преждевременных состояний, связанных с ССЗ путем эффективного управления генетическими и приобретенными факторами риска [8].



**Рисунок 1.** Ключевые молекулярные и клеточные механизмы, участвующие в атерогенезе [9]  
**Figure 1.** Key molecular and cellular mechanisms involved in atherogenesis [9]

В этом обзоре рассматриваются основные гены восприимчивости и генетические полиморфизмы, связанные с атеросклеротическими сосудистыми расстройствами.

## Гены, ассоциированные с метаболизмом липидов

Группу риска угрожаемых по развитию атеросклероза составляют дети, у которых имеет место повышение уровня холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), его апопротеина В, а также сочетанное повышение уровня триглицеридов (ТГ) и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Показатели уровня липопротеинов в крови и заболевания, связанные с расстройствами липидного обмена, тесно связаны с началом и прогрессированием атеросклероза.

Среди различных наследственно обусловленных генетических причин атеросклероза выделяют моногенные формы наследственных гиперлипидемий (семейные гиперлипидемии, OMIM #143890) [10], для которых характерно раннее развития ССЗ. При моногенных формах нарушения обмена липидов была установлена корреляционная связь между по-

лиморфизмами в нескольких группах генов, участвующих в метаболизме липидов и атеросклерозе [11].

## Метаболизм ЛПНП

Высокий уровень ЛПНП связан с повышенным риском развития атеросклероза и, следовательно, гены, которые влияют на метаболизм липопротеинов и уровень ЛПНП, вовлечены в патогенез атеросклероза [12].

Семейство генов рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) состоит из гена *LDLR*, гена рецептора липопротеинов с очень низкой плотностью (ЛПОНП — *VLDLR*); белка, связанного с рецептором липопротеинов (*LRP*), *LRP4b*, мегалин/*LRP2*, множественного эпидермального фактора роста, содержащий белок 7 (*MEGF7*)/*LRP4*, *LRP5*, *LRP6* и аполипопротеина E-рецептор 2 (*apoER2*)/*LRP8* [13].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся отсутствием или нарушенной функцией гена ЛПНП — *LDLR*. СГХ поражает около 1 из 500 человек во всем мире. Мутации в гене *LDLR* приводят к нарушению метаболизма ЛПНП, что

приводит к высоким уровням ЛПНП и повышенной предрасположенности к развитию атеросклероза. Описаны более тысячи вариантов в гене *LDLR* у пациентов с СГХ, и эти мутации локализованы во всех функциональных регионах белка ЛПНП [13]. Аутомно-рецессивный тип гиперхолестеринемии описан у небольшого числа семей с тяжелой гиперхолестеринемией [14]. Мутации в гене *LDLRAP1*, также известный как *ARH*, были идентифицированы у таких пациентов [14]. *LDLRAP1* является белком адаптером, который взаимодействует с рецептором липопротеинов и участвует в его эндоцитозе. Распространенность заболевания коронарных артерий относительно ниже у пациентов с аутомно-рецессивной СГХ по сравнению с аутомно-доминантной формой [15].

**LRP** представляет собой многофункциональный рецептор, который участвует в нескольких биологических процессах, связанных с развитием атеросклероза (Schulz et al., 2003). Полиморфизмы в гене *LRP*, в частности, С200Т, вероятно, связаны с риском преждевременного развития ИБС [16].

**Аполипопротеин В (apoB)** является ключевым гликопротеином в метаболизме липопротеинов. Ген *apoB* характеризуется множественными полиморфными сайтами. Миссенс-мутации в LDL-рецептор-связывающем домене гена *apoB* приводят к формированию семейного лиганд-дефектного apoB-100, характеризующийся гиперхолестеринемией и ранним развитием ИБС. Другие мутации в гене *apoB* ген вызывают семейную гипобетапопротеинемию, характеризующуюся гипохолестеринемией и резистентностью к атеросклерозу [17]. Три полиморфизма в гене *apoB*, включая два из-за наличия/отсутствия участка рестрикции для рестрикционных ферментов (*XbaI* и *EcoRI*) и один полиморфизм вставка/делеция (*SpIns/Del*) размером 9-бр, которые приводят к появлению или делеции трех аминокислот в сигнальном пептиде апопротеина, часто ассоциируются с ИБС и/или инфарктом миокарда (ИМ). Мета-анализ опубликованных исследований предположил, что аллель А *EcoRI* полиморфизма, D-аллель *SpIns/Del* полиморфизма и гомозиготный ТТ-генотип полиморфизма *XbaI* в гене *apoB* связаны с повышенным риском ИБС/ИМ [18].

**Аполипопротеин Е (apoE)** является основным компонентом ЛПОНП. ApoE4 аллель связана с повышенным уровнем ХС, ЛПНП и повышенным риском коронарного атеросклероза. Аллели apoE2 и apoE4 у мужчин ассоциированы со значительным повышенным риском ИБС (Lahoz et al. 2001). Гетерозиготные носители аллелей apoE2/E3 имеют более низкий уровень ЛПНП и более низкий риск атеросклероза [19]. На основании эпидемиологических данных по распространенности полиморфизмов гена *apoE* и ССЗ сделан вывод, что они являются плохими прогностическими маркерами при проведении скрининга на клинически выраженный атеросклероз [20].

Мутации в гене, который кодирует пропротеин конвертазу субтилизин/кексин тип 9 (**PCSK9**), связаны с редкой тяжелой формой аутомно-доминантной СГХ. Ген *PCSK9* кодирует регуляцию конвертазы, которая экспрессируется в печени и участвует в обмене ХС. Полиморфизм Е670G в гене *PCSK9* был идентифицирован как важная детерминанта уровня ЛПНП в плазме и связан с тяжестью коронарного атеросклероза (Chen et al. 2005) и риском развития инсульта [21].

Холестерин 7 $\alpha$ -гидроксилаза катализирует начальную стадию катаболизма холестерина и синтеза желчных кислот. Делеция в гене **CYP7A1**, который кодирует фермент холестерин 7 $\alpha$ -гидроксилазу, вызывает редкую форму гиперлипидемии у гомозиготных и гетерозиготных лиц. Генотип СС полиморфизма А278С в гене *CYP7A1* увеличивает прогрессирование атеросклероза [22].

Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГ) является заболеванием, характеризующимся повышенными уровнями ТГ и ХС, и ранним развитием ИБС. Данная патология поражает около 2% населения, и около 20% пациентов с ИМ среднего возраста имеют СКГ. СКГ связана с геном, кодирующим транскрипционный фактор (*USF1*), который, как известно, регулирует несколько генов метаболизма глюкозы и липидов [23]. Аллельные варианты гена *USF1* как было недавно обнаружено, ассоциированы с коронарным атеросклерозом.

## Метаболизм ЛПВП

Установлена обратная связь между ЛПВП и атеросклерозом, но не все лица с низким уровнем ЛПВП обязательно подвержены риску преждевременной ИБС. **Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (LCAT)** является ключевым ферментом в обратном транспорте холестерина и метаболизме ЛПВП. Мутации в гене *LCAT* при семейной недостаточности LCAT связаны с низким уровнем ЛПВП. Полиморфизм Р143L в экзоне 4 гена *LCAT* связан со сниженным уровнем ЛПВП и повышенным риском дислипидемии и ИБС [24].

**Аполипопротеин А-I (apoA-I)** является ключевым компонентом ЛПВП и антиатерогенные свойства ЛПВП происходят главным образом от apoA-I. Полиморфизм G75GA в гене гена *apoA-I* связан с коронарным атеросклерозом [25].

**Семейство аденозинтрифосфат-связывающих (ABC) транспортеров** представляют собой семейство, которые включают 48 генов. Около 50 мутаций и ряд полиморфизмов были идентифицированы в гене *ABCA1* [26]. *ABCA1* играет важную роль в метаболизме ЛПВП. Мутации в гене *ABCA1* вызывают заболевание Танжера (Tangier disease, OMIM# 205400), которое характеризуется отсутствием ЛПВП и преждевременным атеросклерозом [10]. Полиморфизмы G3456C, C477T

и C565T в гене *ABCA1* связаны с риском развития коронарного атеросклероза. Мутации в генах, кодирующих транспортеры *ABCG8* и *ABCG5*, вызывают редкое аутосомно-рецессивное заболевание — ситостеролемию [27]. Пациенты с ситостеролемией часто имеют гиперхолестеринемию, ксантомы и преждевременный атеросклероз [26].

**Параоксоназа** обладает антиоксидантными свойствами и способностью гидролизовать окисленные липиды в ЛПНП. Семейство параоксоназы (PON) состоит из трех членов *PON1*, *PON2* и *PON3*. *PON1* и *PON3* являются ЛПВП-ассоциированными белками, экспрессирующиеся в основном в печени и способствующие антиатерогенным эффектам ЛПВП [28]. В отличие от *PON1*, экспрессия *PON3* не регулируется окисленными липидами. *PON2*, хотя и не связан с ЛПВП, повсеместно экспрессируется и проявляет свою антиоксидантную функцию на клеточном уровне. Полиморфизмы M55L и Q492R в гене *PON1*, как было показано, ассоциированы с ИБС и повышенным риском атеросклероза сонных артерий. Полиморфизмы C107T и Q492R в гене *PON1* были связаны с риском инсульта [28].

**Печеночная липаза** катализирует гидролиз липопротеиновых триацилглицеринов и фосфолипидов. Она участвует с поверхностными протеогликанами, как лиганд в активации поглощения липопротеинов печенью, включая богатые триглицеридами липопротеиновые остатки, частицы ЛПНП и ЛПВП. Хотя роль печеночной липазы в катаболизме липопротеина хорошо установлена, ее роль в качестве анти- или проатерогенного фактора все еще спорная. Вероятно, анти- или проатерогенная роль опосредуется при одновременном присутствии других аномальных липидов. Четыре полиморфизма G250A, C544T, T710C и A763G в промоторной области гена печеночной липазы (*LIPC*) были описаны и связаны с повышенным уровнем ЛПВП и риском ИБС [29].

## Метаболизм триглицеридов

Сывороточный уровень триглицеридов является важным независимым фактором риска развития атеросклероза. **Липопротеиновая липаза (LPL)** является ключевым ферментом для катаболизма богатых триглицеридом липопротеиновых частиц, используя apoC-II в качестве кофактора. Сниженная активности LPL приводит к повышенным уровням триглицеридов. Более 60 мутаций гена *LPL* было идентифицировано. Варианты D9N и N291S в гене *LPL* ассоциированы с повышенным риском коронарного атеросклероза [30].

Генетические факторы риска ССЗ, не связанные с липидным обменом, привлекают внимание в качестве маркеров предрасположенности к атеросклерозу.

## Гены, ассоциированные с эндотелиальной функцией

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Сниженная биодоступность оксида азота (NO), полученного из эндотелиальной **NO-синтазы (eNOS)**, приводит к ухудшению эндотелиальной релаксации артерий. NO также ингибирует агрегацию тромбоцитов, адгезию лейкоцитов к эндотелию и рост сосудистых гладкомышечных клеток. eNOS кодируется геном *NOS3*, который локализован в участке хромосомы 7q35/q36. Полиморфизмы в гене *NOS3* связаны с атеросклерозом. Полиморфизм G894T и T786C в промоторной области гена *NOS3* ассоциированы с ИМ [31].

**Супероксиддисмутаза марганца (MnSOD)** представляет собой антиоксидантный фермент. Дефицит MnSOD увеличивает эндотелиальную дисфункцию. Полиморфизм A16V гена *MnSOD* связан с риском атеросклероза сонной артерии и ИБС [32]. Рецептор-2 (KDR) фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) является основным рецептором, передающим VEGF сигналы в эндотелиальных клетках. Полиморфизмы T604C в области промотора гена *KDR*, G4192A и A1719T связаны с повышенным риском развития ИБС [33].

## Гены, ассоциированные с окислительным стрессом

**Реактивные формы кислорода (ROS)** также включаются в развитие атеросклероза. Система никотинамидадениндинуклеотид (НАДН)/никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидаза, которая является ключевым источником супероксидных анионов в кровеносных сосудах, влияет на перекисное окисление липидов и атеросклероз [34]. Ген **СУВА** кодирует p22<sup>phox</sup>, компонент НАДФН-оксидазы. Полиморфизм C242T гена *SUVA* ассоциирован со сниженной оксидазной активностью НАДФН, сниженной продукцией ROS и повышенным риском раннего ИБС [35].

**Миелопероксидаза (MPO)** представляет собой фермент, который в основном продуцируется активированными нейтрофилами и моноцитами. MPO генерирует несколько ROS и является активным медиатором атерогенеза. Полиморфизм G463A в промоторной области гена *MPO* регулирует экспрессию MPO. Аллели A/A и A/G связаны со сниженным риском коронарного атеросклероза [36].

**Внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD)** представляет собой антиоксидантный фермент, обнаруженный в высоких концентрациях в кровеносных сосудах. Как было показано, в датской популяции полиморфизм R213G гена *EC-SOD* связан с повышенным риском ИБС [36].

**Глутатионпероксидаза 1 (GPX1)** участвует в ограничении клеточного повреждения, вызванного окислением, и его дефицит приводит к эндотелиальной дисфункции. Снижение активности GPX-1 связано с повышенным риском атеросклероза. Полиморфизмы гена *GPX* ассоциированы с повышенным риском атеросклероза [37].

**Глутатион-S-трансфераз (GST)** является ферментом, который играет ключевую роль в клеточных антиоксидантных механизмах защиты. В недавнем исследовании, авторами было предположено, чтобы варианты в гене *GST* могут изменять восприимчивость к атеросклерозу [38].

**Несвязанный белок 2 (UCP2)** регулирует продукцию ROS в макрофагах. Полиморфизм G866A в гене *UCP2* связан с атеросклерозом сонной артерии и риском ИБС коронарного заболевания [39].

**Гем оксиназа (HO)** является ферментом, ограничивающим скорость в деградации гема. Ген *HO-1* картирован на хромосоме 22q12. Короткие (GT)<sub>n</sub> повторы в гене *HO-1* увеличивают активность транскрипции в ответ на окислительный стресс и снижают риск развития ИБС, в то время как длинные (GT)<sub>n</sub> повторы в промоторном регионе гена *HO-1* увеличивают риск развития ИБС [40].

## Гены, ассоциированные с воспалением

Атеросклероз считается хроническим воспалительным заболеванием, и воспалительные процессы имеют решающее значение для развития атеросклеротических бляшек. Взаимодействие между клеточными и молекулярными иммунными/воспалительными компонентами происходит на разных стадиях атеросклероза. Связь между иммунными/воспалительными генами и атеросклерозом является сложной, но недавние генетические исследования дали значительное представление о роли иммунных/воспалительных молекул в патогенезе атеросклероза [9].

Локальное и системное воспаление является ключевой особенностью атерогенеза и повышенный уровень воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген, связаны с повышенным риском ССЗ. СРБ является острым фазовым маркером и имеет прогностическую ценность при атеросклеротических заболеваниях. Полиморфизмы в гене *CRP*, которые ассоциированы с выраженным увеличением уровня СРБ, могут быть предикторами повышенного риска ИБС [41].

Концентрации фибриногена в плазме рассматриваются как независимый предиктор ИМ. В дополнение к его роли неспецифического маркера воспаления, фибриноген может также играть непосредственную роль в атерогенезе и тромбогенезе, действуя как мостиковая молекула для многих ти-

пов клеточной адгезии, критичных для атерогенеза [42]. Полиморфизмы гена фибриногена значимо ассоциированы с уровнями фибриногена у пациентов после ИМ, с риском ИМ, независимо от концентрации в плазме фибриногена [42].

Интерлейкины представляют собой большую группу цитокинов с широким диапазоном воспалительных и иммунных функций. Генетические вариации внутри кластера генов *IL-1* были подчеркнуты в патогенезе и прогрессировании атеросклеротических заболеваний. Варианты гена, кодирующего антагонист рецептора *IL-1 (IL-1Ra)* способствуют восприимчивости к развитию атеросклероза сонной артерии и ИМ [43]. Полиморфизмы гена *IL-6* связаны с атеросклерозом периферических артерий и сонных артерий. *IL-18* представляет собой провоспалительный цитокин и повышенная концентрация *IL-18* увеличивает риск ИБС. Варианты в гене *IL-18* влияют на концентрацию *IL-18* и, следовательно, могут участвовать в развитии атеросклероза. *IL-10* обладает противовоспалительным эффектом, а также установлена связь полиморфизмов A4259G, G1082A, C592A и G2849A в гене *IL-10* с атеросклерозом коронарных и цереброваскулярных артерий [43].

Провоспалительный цитокин *TNF-α* влияет на эндотелиальную функцию, коагуляцию, инсулинорезистентность и липидный обмен. Лимфотоксин-α (*LTA*, также известный как *TNF-β*) является цитокином с множеством функций в регуляции иммунной системы и в воспалительных реакциях. Роль полиморфизмов генов *TNF-α*, *TNF-β* и *TNF*-рецептора при атеросклеротических заболеваниях спорная [43].

Толлаик рецепторы (*TLR*) являются иммунными рецепторами, которые распознают различие между различными патогенами и активируют врожденный иммунный ответ. *TLR* также могут быть активированы молекулами, полученными хозяином. Было предположено, что *TLR* могут быть ключевой связью между развитием кардиоваскулярного заболевания и иммунной системой. Экспрессия *TLR* регулируется в эндотелиальных клетках и макрофагах атеросклеротических повреждений. Полиморфизм A299G в гене *TLR* связан со сниженным риском атеросклероза сонной артерии, острого коронарного синдрома и ИМ [44].

## Гены, ассоциированные с сосудистым моделированием

При атеросклерозе происходят изменения в структуре и составе внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (*MMP*) и трансформирующий фактор роста (*TGF*)β1 являются решающими детерминантами сосудистого ремоделирования и вовлекаются в патогенез атеросклероза. *TGF-β1*, который участвуют в различных процессах, включая ремоде-

лирование тканей, ангиогенезе, иммунном ответе и воспалении, был широко изучен в его роли при атеросклерозе. Полиморфизмы в гене *TGF-β1* описаны как факторы риска генетической восприимчивости к ИМ, ишемическому инсульту и атеросклерозу сонных артерий [45].

Проведено несколько исследований по изучению взаимосвязи между полиморфизмами в различных генах MMP и атеросклерозом. Общий полиморфизм в промоторном регионе гена стромелизин-1 (*MMP-3*), в котором один аллель имеет участок из шести аденозинов (6A) и другой пять аденозинов (5A) был описан. Генотип 6A/6A значимо ассоциирован с большей прогрессией коронарного атеросклероза и атеросклероза сонной артерии. Было также высказано предположение, что аллель 5A, который имеет высокую активность, может предрасполагать к разрыву бляшки и ИМ [46]. Полиморфизм 1G/2G в гене *MMP-1* может влиять на риск ИБС и генотип *MMP-1* 2G/2G в сочетании с генотипом 6A/6A стромелизина-1 значимо увеличивают риск атеросклероза сонной артерии. Полиморфизм C1562T гена *MMP9* также связан с риском ИБС. Полиморфизмы A181G и C153T в гене *MMP-7* и полиморфизм A82G в гене *MMP-12* влияют на размер просвета коронарной артерии. Таким образом, полиморфизмы в генах *MMP-1*, *MMP-3*, *MMP-7*, *MMP-9* и *MMP-12* являются возможными факторами риска развития раннего атеросклероза [46].

## Гены, ассоциированные с артериальным тромбозом

Формирование тромба при атеросклеротических поражениях вызывает острые сердечно-сосудистые состояния, такие как острый коронарный синдром и синдром острой окклюзии периферических артерий. Воспалительные процессы и внеклеточные протеазы играют важную роль в разрыве бляшек, привлекают тромбогенные элементы крови в субэндотелиальный слой артерии и приводят к образованию тромбов [9]. Взаимодействие между клеточным и молекулярным компонентами путей коагуляции и фибринолиза является существенным для образования тромбов. Многочисленные исследования установили связь полиморфизмов в генах, кодирующих различные факторы коагуляции, факторы фибринолиза и рецепторы поверхности тромбоцитов с атеросклерозом [47]. Полиморфизм G1691A гена фактора V и G20210A гена протромбина ассоциированы с риском ИБС [47].

Тромбомодулин является эндотелиальным гликопротеином, который снижает активность тромбина. Полиморфизм G33A в гене тромбомодулина снижает активность промотора и значимо ассоциируется с ИМ, ИБС и атеросклерозом сонных артерий [47]. Генетические варианты в генах гемостаза,

вероятно, имеют умеренное влияние на риск атеросклероза, но могут модулировать равновесие между коагуляцией и фибринолизом, тем самым влияя на уязвимость к закупорке тромбом в атеросклеротических артериях.

## Другие гены, модулирующие восприимчивость к атеросклерозу

Активированный рецептор пролифератора пероксисом (**PPAR**) $\gamma$  — это член в семействе ядерных рецепторов, который помогает в регулировании метаболизма жирных кислот и дифференциации адипоцитов. PPAR $\gamma$  играет критическую роль в патогенезе резистентности к инсулину при сахарном диабете 2-го типа и метаболическом синдроме. Недавно была описана роль PPAR $\gamma$  в воспалении и атеросклерозе [48]. Полиморфизм P12A в гене PPAR $\gamma$  обычно ассоциируется с атеросклеротическими повреждениями. Было установлено защитная роль аллеля -12A при атеросклерозе сонной артерии и ИМ [48]. PPAR $\alpha$  регулирует гены, участвующие в метаболизме липопротеинов, воспалении и, по-видимому, также играет роль в патогенезе атеросклероза. Полиморфизм L162V в гене PPAR $\alpha$  может иметь защитную роль против развития атеросклероза и ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [48].

**Тромбоспондины** состоят из пяти внеклеточных многофункциональных матричных гликопротеинов. Они играют важную роль в клеточной адгезии, коагуляции и ангиогенезе и служат лигандами для CD36 и интегринов. В исследовании, проведенном преимущественно в кавказских популяциях, полиморфизм A387P в гене тромбоспондина-4 и полиморфизм N700S в гене тромбоспондина-1 были связаны с ранним ИМ и ИБС, тогда как замена T > G в 3' нетранслируемой области тромбоспондина-2 имела защитное действие против ИМ [49].

Повышенные уровни гомоцистеина в плазме являются фактором риска для атеросклероза. Повышение уровня гомоцистеина натошак на каждые 5 мкмоль/л увеличивает риск развития ИБС в 1,6-1,8 раз. **Метилтетрагидрофолатредуктаза (MTHFR)** является ключевым ферментом в метаболизме гомоцистеина и полиморфизм в гене *MTHFR* возможный генетический фактор риска атеросклероза. Ассоциации полиморфизма C677T в гене *MTHFR* и атеросклерозом были всесторонне исследованы. Метаанализ показал, что все три генотипа C677T были связаны с различной степенью риска развития атеросклероза. Szamosi et al, 2004 выявили гипергомоцистинемию у 32 детей и подростков среди 15 обследованных в возрасте 4-18 лет, родители которых имели признаки атеросклероза до 45 летнего возраста (частота составила — 30,5%, в группе контроля —

5,4%); причем повышение уровня гомоцистеина обнаружено почти у всех гомозиготных носителей мутации C677T [50].

**Фосфодиэстераза 4D (PDE4D)** избирательно деградирует второй мессенджер цАМФ, который играет центральную роль в сигнале трансдукции и регуляции физиологических реакций. Полиморфизмы в гене *PDE4D* предрасполагают к развитию каротидного и кардиоэмболического ишемического инсульта независимо от обычных факторов риска. Ассоциация между полиморфизмами гена *PDE4D* и кардиоэмболическим ишемическим инсультом наблюдалась в некоторых исследованиях [51]. Полиморфизмы гена *PDE4D*, предположительно, влияют на риск ишемического инсульта, но ассоциация с атеросклерозом остается спорной.

## Недавние открытия в молекулярной генетике атеросклероза

Несколько геномных исследований показали, что локус на хромосоме 9p21 значимо ассоциирован с риском ИБС и ИМ. Гены ингибитора циклин-зависимой киназы *CDKN2A* (кодирует белок INK4 p16INK4a) и *CDKN2B* (кодирует белок p15INK4b), ген *PSRC1* (кодирующий богатый пролином белок) на хромосоме 1p13.3, ген ингибирования активности меланомы 3 (*MIA3*) на хромосоме 1q41, ген *SMAD3* на хромосоме 15q22,33, ген метилентетрагидрофолатдегидрогеназы-подобного белка (*MTHFDIL*) на хромосоме 6q25.1 и ген *CXCL12* на хромосоме 10q11.21 новые гены, полиморфизмы в которых могут способствовать риску развития раннего атеросклероза, связаны с развитием ИБС и ИМ. Данные открытия строго подразумевают роль регуляции клеточного цикла в патогенезе атеросклероза [52].

В недавнем исследовании авторы показали, что новый локус вблизи генов *PSRC1* и *CELSR2* на хромосоме 1, вероятно, повышает риск коронарного атеросклероза посредством влияния на уровни ЛПНП в плазме [53]. Недавний метаанализ трех геномов идентифицировал несколько полиморфизмов, связанных с увеличенной концентрацией ЛПНП, которые присутствовали с повышенной частотой в случаях ИБС [54]. Эти результаты предполагают, что полиморфизмы в новых генах, участвуют в регуляции метаболизма ЛПНП и патогенезе атеросклероза.

Ген *CXCL12*, который связан с ИБС, играет определенную роль в мобилизации, дифференцировки сосудистых клеток-предшественников в ответ на сосудистое повреждение. Более того, полиморфизмы в гене *GATA2* ассоциированы с коронарным атеросклерозом [55]. Фактор транскрипции *GATA2* необходим для развития и дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предше-

ственников. Эти наблюдения показывают, что гены и транскрипционные факторы, которые регулируют гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники играют роль в атеросклерозе/патогенезе ИБС. Ген *GATA2* экспрессируется как в эндотелиальных клетках, так и в сосудистых гладкомышечных клетках и, как известно, регулирует несколько других эндотелий-специфичных генов, которые связаны с ИБС [55]. Полиморфизмы в гене *KALRN*, расположенном рядом с геном *GATA2* на хромосоме 3, также были связаны с ИБС.

Ген большой антисмысловой некодирующей РНК (*ANRIL*) был идентифицирован как первичный кандидатный ген восприимчивости к ИБС на хромосоме 9p21. Биологические функции *ANRIL* в значительной степени неизвестны, но он экспрессируется в тканях и типах клеток, которые вовлекаются при атеросклерозе [56]. Варианты в 2 генах: *VAMP8*, который участвует в дегрануляции тромбоцитов, и *HNRPU1*, который кодирует рибонуклеарный белок, связаны с ранним развитием ИМ [57]. Аллель -719R гена члена семейства кинезина 6 (*KIF6*) был связан с повышенным риском ИБС/ИМ. Кинезины — большое семейство белков, участвующих во внутриклеточном транспорте [58]. Идентификация новых генов, их точные функции и генетические полиморфизмы улучшит наше понимание молекулярных механизмов атеросклероза.

## Перспективные направления дальнейших исследований

Развитие генетики атеросклероза основывается на комбинированных подходах. Наличие мощных молекулярно-генетических методов исследования, вероятно, будет способствовать идентификации новых генов и генетических полиморфизмов, связанных с атеросклерозом, и усилит наше понимание о патофизиологии атеросклеротических сосудистых заболеваний. Матрицы нового поколения с высокой плотностью для генотипирования обеспечивают улучшенное разрешение для геномной оценки общих полиморфизмов, связанных с атеросклерозом.

Изучение профиля экспрессии генов методом микрочипов было изначально использовано для изучения транскрипционных изменений в атеросклеротических тканях человека и животных. ДНК-микрочипы нового поколения позволяют проводить одновременный анализ тысяч транскриптов в одном анализе. Интерпретация результатов этих высокопроизводительных технологий часто трудна и требуют тщательного анализа. Однако эти исследования могут предоставить массу информации, а иногда и неожиданные результаты. Микрочипы также могут быть использованы для изучения эффектов лечения на молекулярных уровнях. Исследования экспрессии генов, вероятно, будут

играть важную роль в проектировании будущих диагностических, прогностических и терапевтических стратегий атеросклеротических сосудистых заболеваний. В последние годы также наблюдается растущий интерес к исследованиям системной биологии, которые фокусируются не на молекулярных компонентах, а на взаимодействиях внутри генных сетей. Используя компьютеризированные алгоритмы, можно идентифицировать генные сети развития атеросклероза. Вполне вероятно, что в долгосрочной перспективе системные биологические подходы будут все чаще использоваться для исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе сложных и гетерогенных фенотипов атеросклероза человека.

Также растет роль генетических вариантов в модуляции терапевтических ответов на лекарства, которые, вероятно, приведут к открытию новых подходов для индивидуального лечения пациентов, страдающих от атеросклеротических сосудистых заболеваний. Однако роль генетического тестирования при прогнозировании атеросклероза является спорной. Генетические скрининговые тесты для некоторых моногенных заболеваний, таких как СГХ, были успешно использованы для выявления предсимптомных признаков и были признаны рентабельными. Генетическое тестирование для скрининга моногенных атеросклеротических расстройств, вероятно, станет более популярным в ближайшие годы. При немногочисленном атеросклерозе эффект любого варианта отдельного гена на клинический исход атеросклероза относительно скромный. Но использование панели соответствующих генетических тестов в сочетании с факторами риска для комплексного немногочисленного атеросклероза может существенно улучшить способность прогнозировать риск развития атеросклероза.

## Выводы

Быстрый прогресс в секвенировании генома человека и молекулярно-генетические методы помогли в определении локусов восприимчивости и связанных с ними генов-кандидатов с атеросклерозом и сопутствующими заболеваниями. Ассоциация большого количества генов восприимчивости с атеросклерозом отражает огромную комплексность заболевания. Множественные факторы, включая эндотелиальную дисфункцию, дефекты в липидном метаболизме, воспаление и иммунные ответы, окислительный стресс, клеточная пролиферация, ремоделирование тканей и гемостатические дефекты участвуют в патогенезе атеросклероза. Наличие других генетических и экологических факторов, такие как диабет, гипертония, курение, диета, физические упражнения и стресс еще более усложняют сценарий.

Отсутствие стойких результатов из разных исследований и групп населения имеют тенденцию создавать двусмысленность в отношении роли генетических вариантов в патогенезе атеросклероза. Вероятная причина заключается в том, что многие из отдельных генетических вариантов имеют лишь умеренное влияние на риск атеросклеротических расстройств, но их эффекты усиливаются в синергизме с другими генетическими и экологическими факторами. Кроме того, вариации среди групп населения, включая различия в возрасте, поле, этнической принадлежности и размере выборки, а также различия в клинических исходах могут значительно влиять на результаты исследований.

## Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Список литературы/References:

1. Laukkanen J., Ylä-Herttuala S. Genes involved in atherosclerosis. *Exp Nephrol.* 2002; 10:150–163.
2. Lusis A.J., Mar R., Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2004; 5: 189–218.
3. Larionova V.I. Clinical and genetic analysis of predisposition to the development of atherosclerosis in children and adolescents ... . *disser. Ph.D. St. Petersburg.* 2005. — 315s.
4. Rader D.J., Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008; 451: 904–913.
5. Tuomisto T.T., Binder B.R., Ylä-Herttuala S. Genetics, genomics and proteomics in atherosclerosis research. *Ann Med.* 2005; 37: 323–332.
6. Arnett D.K., Baird A.E., Barkley R.A., Basson C.T., Boerwinkle E., Ganesh S.K., Herrington D.M., Hong Y., Jaquish C., McDermott D.A., O'Donnell C.J., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Stroke Council; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientiWc statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 115: 2878–2901.
7. Rosamond W., Flegal K., Friday G. Heart disease and stroke statistics — 2007 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. *Circulation.* 2007;115(5): e69–171.
8. Don P. Wilson, Alejandro de la Torre, Ariel Brautbar & Luke Hamilton. Screening for genetic mutations in children and adolescents with dyslipidemia: importance of early identification and implications of missed diagnoses *Expert Opinion on Orphan Drugs.* 2016;4:1-13.
9. Himadri R., Shalini B., Seppo Y. Molecular genetics of atherosclerosis *Hum Genet.* 2009;125:467–491.
10. Database OMIM — <https://www.omim.org/> — date of the application 22.02.2018.

11. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17(4): 491, 015–0491-z.
12. Nam B.H., Kannel W.B., D'Agostino R.B. Search for an optimal atherogenic lipid risk profile: from the Framingham Study. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 372–375.
13. Leigh S.E., Foster A.H., Whittall R.A., Hubbard C.S., Humphries S.E. Update and analysis of the university college London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008; 72: 485–498.
14. Soutar A.K., Naoumova R.P., Traub L.M. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1963–1970.
15. Pisciotta L., Priore Oliva C., Pes G.M., Di Scala L., Bellocchio A., Fresa R., Cantafora A., Arca M., Calandra S., Bertolini S. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 398–405.
16. Pocathikorn A., Granath B., Thiry E., Van Leuven F., Taylor R., Mamotte C. In Xence of exonic polymorphisms in the gene for LDL receptor-related protein (LRP) on risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2003; 168: 115–121.
17. WhitWeld A.J., Barrett P.H., van Bockxmeer F.M., Burnett J.R. Lipid disorders and mutations in the APOB gene. *Clin Chem.* 2004; 50: 1725– 1732.
18. Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G., Beceiro V.L., Intronà M., Tognoni G. APOB gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2003; s 167:355–366.
19. Grönroos P., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Marniemi J., Viikari J., Lehtimäki T. In Xence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Clin Chem Lab Med.* 2007; 45: 592–598.
20. Eichner J.E., Dunn S.T., Perveen G., Thompson D.M., Stewart K.E., Stroehla B.C. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002; 155: 487–495.
21. Abboud S., Karhunen P.J., Lütjohann D., Goebeler S., Luoto T., Friedrichs S., Lehtimäki T., Pandolfo M., Laaksonen R. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke. *PLoS ONE.* 2007; 2: e1043.
22. Hofman M.K., Princen H.M., Zwinderman A.H., Jukema J.W. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase) in Xences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. *Clin Sci (Lond).* 2005; 108:539–545.
23. Pajukanta P., Lilja H.E., Sinsheimer J.S., Cantor R.M., Lusi A.J., Gentile M., Duan X.J., Soro-Paavonen A., Naukkarinen J., Saarela J., Laakso M., Ehnholm C., Taskinen M.R., Peltonen L. Familial combined hyperlipidemia is associated with upstream transcription factor 1 (USF1). *Nat Genet.* 2004; 36:3 71–376.
24. Zhang K., Zhang S., Zheng K., Hou Y., Liao L., He Y., Zhang L., Nebert D.W., Shi J., Su Z., Xiao C. Novel P143L polymorphism of the LCAT gene is associated with dyslipidemia in Chinese patients who have coronary atherosclerotic heart disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 318: 4–10.
25. Chhabra S., Narang R., Lakshmy R., Das N. APOA1-75 G to A substitution associated with severe forms of CAD, lower levels of HDL and apoA-I among Northern Indians. *Dis Markers.* 2005; 21:169– 174.
26. Singaraja R.R., Brunham L.R., Visscher H., Kastelein J.J., Hayden M. EZux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1322–1332.
27. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000; 290: 1771–1775.
28. Ranade K., Kirchgessner T.G., Iakoubova O.A., Devlin J.J., DelMonte T., Vishnupad P., Hui L., Tsuchihashi Z., Sacks F.M., Sabatine M.S., Braunwald E., White T.J., Shaw P.M., Dracopoli N.C. Evaluation of the paraoxonases as candidate genes for stroke: Gln192Arg polymorphism in the paraoxonase 1 gene is associated with increased risk of stroke. *Stroke.* 2005; 36: 2346–2350.
29. Andersen R.V., Witttrup H.H., Tybjaerg-Hansen A., SteVensen R., Schnohr P., Nordestgaard B.G. Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1972–1982.
30. Hu Y., Liu W., Huang R., Zhang X.A. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases. *J Lipid Res.* 2006; 47: 1908–1914.
31. Paradossi U., CioWni E., Clerico A., Botto N., Biagini A., Colombo M.G. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298!Asp and T-786!C polymorphisms. *Stroke.* 2004; 35: 1305–1309.
32. Ujimoto H., Taguchi J., Imai Y., Ayabe S., Hashimoto H., Kobayashi H., Ogasawara K., Aizawa T., Yamakado M., Nagai R., Ohno M. Manganese superoxide dismutase polymorphism aVects the oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis of macrophages and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2008; 29:1267–1274.
33. Wang Y., Zheng Y., Zhang W., Yu H., Lou K., Zhang Y., Qin Q., Zhao B., Yang Y., Hui R. Polymorphisms of KDR gene are associated with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 760–767.
34. Soccio M., Toniato E., Evangelista V., Carluccio M., De Caterina R. Oxidative stress and cardiovascular risk: the role of vascular NAD(P)H oxidase and its genetic variants. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 305–314.
35. Nasti S., Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S., Fabbi P., Polito L., Bacino L., Brunelli M., Brunelli C., Barsotti A., Ghigliotti G. C242T polymorphism in CYBA gene (p22phox) and risk of coronary artery disease in a population of Caucasian Italians. *Dis Markers.* 2006; 22:167–173.
36. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Marklund S., Heegaard N.H., SteVensen R., Sillesen H., Jensen G., Nordestgaard B.G. Genetically reduced antioxidative protection and increased ischemic heart disease risk: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2004; 109: 59–65.
37. Tang N.P., Wang L.S., Yang L., Gu H.J., Sun Q.M., Cong R.H., Zhou B., Zhu H.J., Wang B. Genetic variant in glutathione peroxidase 1 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin Chim Acta.* 2008; 395: 89–93.

38. Stephens J.W., Bain S.C., Humphries S.E. Gene–environment interaction and oxidative stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2008; 200: 229–238.
39. OberkoXer H., Iglseder B., Klein K., Unger J., Haltmayer M., Krempler F., Paulweber B., Patsch W. Associations of the UCP2 gene locus with asymptomatic carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 604–610.
40. Chen Y.H., Lin S.J., Lin M.W., Tsai H.L., Kuo S.S., Chen J.W., Charng M.J., Wu T.C., Chen L.C., Ding Y.A., Pan W.H., Jou Y.S., Chau L.Y. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase-1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Hum Genet*. 2002; 111: 1–8.
41. Hingorani A.D., Shah T., Casas J.P., Humphries S.E., Talmud P.J. C-reactive protein and coronary heart disease: predictive test or therapeutic target? *Clin Chem*. 2009; 55: 239–255.
42. Mannila M.N., Eriksson P., Leander K., Wiman B., de Faire U., Hamsten A., Silveira A. The association between Wbrinogen haplotypes and myocardial infarction in men is partly mediated through pleiotropic effects on the serum IL-6 concentration. *J Intern Med*. 2007; 261: 138–147.
43. Oda K., Tanaka N., Arai T., Araki J., Song Y., Zhang L., Kuchiba A., Hosoi T., Shirasawa T., Muramatsu M., Sawabe M. Polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes and susceptibility to atherosclerosis: a pathological study of 1,503 consecutive autopsy cases. *Hum Mol Genet*. 2007; 16: 592–599.
44. Balistreri C.R., Candore G., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso M., HoVmann E., Franceschi C., Caruso C. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity. *JAMA*. 2004; 292: 2339–2340.
45. Crivello A., Giacalone A., Scola L., Forte G.I., Nuzzo D., Giacconi R., Cipriano C., Candore G., Mocchegiani E., Colonna-Romano G., Lio D., Caruso C. Frequency of polymorphisms of signal peptide of TGF-beta1 and  $\gamma$ 1082G/A SNP at the promoter region of IL-10 gene in patients with carotid stenosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1067: 288–293.
46. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006; 43: 897–901.
47. Voetsch B., Loscalzo J. Genetics of thrombophilia: impact on atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15: 129–143.
48. Heikkinen S., Auwerx J., Argmann C.A. PPARgamma in human and mouse physiology. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1771: 999–1013.
49. Boekholdt S.M., Trip M.D., Peters R.J., Engelen M., Boer J.M., Feskens E.J., Zwinderman A.H., Kastelein J.J., Reitsma P.H. Thrombospondin-2 polymorphism is associated with a reduced risk of premature myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: e24–e27.
50. Szamosi T.I., Roth E., Szamosi T.Jr., Tomsits E., Tordai A., Szabo T. Hyperhomocysteinemia, enzyme polymorphism and thiobarbituric Acid reactive system in children with high coronary risk family history. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23(5): 386–90.
51. Woo D., Kaushal R., Kissela B., Sekar P., Wolujewicz M., Pal P., Alwell K., Haverbusch M., Ewing I., Miller R., Kleindorfer D., Flaherty M., Chakraborty R., Deka R., Broderick J. Association of Phosphodiesterase 4D with ischemic stroke: a population-based casecontrol study. *Stroke*. 2006; 37: 371–376.
52. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E., Barrett J.H., König I.R., Stevens S.E., Szymczak S., Tregouet D.A., Iles M.M., Pahlke F., Pollard H., Lieb W., Cambien F., Fischer M., Ouwehand W., Blankenberg S., Balmforth A.J., Baessler A., Ball S.G., Strom T.M., Braenne I., Gieger C., Deloukas P., Tobin M.D., Ziegler A., Thompson J.R., Schunkert H., WTCCC, the Cardiogenics Consortium. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007; 357: 443–453.
53. Samani N.J., Braund P.S., Erdmann J., Götz A., Tomaszewski M., LinselNitschke P., Hajat C., Mangino M., Hengstenberg C., Stark K., Ziegler A., CaulWeld M., Burton P.R., Schunkert H., Tobin M.D. The novel genetic variant predisposing to coronary artery disease in the region of the PSRC1 and CELSR2 genes on chromosome 1 associates with serum cholesterol. *J Mol Med*. 2008; 86: 1233–1241.
54. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U., Scuteri A., Bonnycastle L.L., Clarke R., Heath S.C., Timpson N.J., Najjar S.S., Stringham H.M., Strait J., Duren W.L., Maschio A., Busonero F., Mulas A., Albai G., Swift A.J., Morken M.A., Narisu N., Bennett D., Parish S., Shen H., Galan P., Meneton P., Hercberg S., Zelenika D., Chen W.M., Li Y., Scott L.J., Scheet P.A., Sundvall J., Watanabe R.M., Nagaraja R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Davey-Smith G., Shuldiner A.R., Collins R., Bergman R.N., Uda M., Tuomilehto J., Cao A., Collins F.S., Lakatta E., Lathrop G.M., Boehnke M., Schlessinger D., Mohlke K.L., Abecasis G.R. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008; 40: 161–169.
55. Connelly J.J., Wang T., Cox J.E., Haynes C., Wang L., Shah S.H., Crosslin D.R., Hale A.B., Nelson S., Crossman D.C., Granger C.B., Haines J.L., Jones C.J., Vance J.M., Goldschmidt-Clermont P.J., Kraus W.E., Hauser E.R., Gregory S.G. GATA2 is associated with familial early-onset coronary artery disease. *PLoS Genet*. 2006; 2: e139.
56. Broadbent H.M., Peden J.F., Lorkowski S., Goel A., Ongen H., Green F., Clarke R., Collins R., Franzosi M.G., Tognoni G., Seedorf U., Rust S., Eriksson P., Hamsten A., Farrall M., Watkins H., PROCARDIS consortium. Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 806–814.
57. ShiVman D., Rowland C.M., Louie J.Z., Luke M.M., Bare L.A., Bolonick J.I., Young B.A., Catanese J.J., Stiggins C.F., Pullinger C.R., Topol E.J., Malloy M.J., Kane J.P., Ellis S.G., Devlin J.J. Gene variants of VAMP8 and HNRPUL1 are associated with early-onset myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 1613–1618.
58. Iakoubova O.A., Tong C.H., Rowland C.M., Kirchgessner T.G., Young B.A., Arellano A.R., ShiVman D., Sabatine M.S., Campos H., Packard C.J., PfeVer M.A., White T.J., Braunwald E., Shepherd J., Devlin J.J., Sacks F.M. Association of the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein 6 with myocardial infarction and coronary heart disease in 2 prospective trials: the CARE and WOSCOPS trials. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 435–44.

A

Статья получена/Article received 06.09.2018 г.  
Принята к публикации/Adopted for publication  
30.09.2018 г.