

*На правах рукописи*

**БРОВКИН АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ**

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ:  
ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ И ФАРМАКОГЕНЕТИКА ТЕРАПИИ  
БЕТАКСОЛОЛОМ**

**03.01.03 – молекулярная биология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук**

**Москва – 2010**

Работа выполнена в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов» (ФГУП «ГосНИИ генетика»).

Научный руководитель:  
доктор биологических наук, профессор,  
ФГУП «ГосНИИ генетики и селекции  
промышленных микроорганизмов»,  
г. Москва.

Носиков Валерий Вячеславович

Официальные оппоненты:  
доктор биологических наук, профессор,  
ГУ Медико-генетический научный центр  
РАМН, г. Москва.

Залетаев Дмитрий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,  
Московский государственный медико-  
стоматологический университет им. Н.А.  
Семашко, г. Москва.

Джаиани Нино Амирановна

Ведущая организация:

Институт молекулярной  
биологии РАН, г. Москва

Защита состоится «16» ноября 2010 г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д.217.013.01 при Государственном научно-исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов по адресу: 117545, Москва, 1-й Дорожный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУП «ГосНИИ генетика».

Реферат разослан «15» октября 2010 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета,  
кандидат химических наук

Т. Л. Воюшина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), наравне с онкологическими заболеваниями и диабетом, прочно удерживают первенство среди самых распространенных заболеваний в экономически развитых странах и значительное увеличение количества этих заболеваний иногда сравнивают с эпидемией. При этом на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда приходится примерно две трети случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

Исходя из современных представлений о механизмах развития ИБС, можно выделить группу генов-кандидатов, белковые продукты которых участвуют или потенциально могут быть вовлечены в патогенез ИБС. Так как атеросклероз является основным этиологическим фактором развития ишемической болезни сердца, к генам-кандидатам, определяющим развитие ИБС и ее осложнений, можно отнести группу генов, кодирующих белковые факторы системы липидного обмена.

Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента. Поэтому в настоящее время одним из наиболее прогрессивных подходов является разработка стратегии ранней диагностики, прогнозирования и превентивной терапии заболевания с использованием генетических маркеров.

При назначении медикаментозной терапии все более широкое распространение начинает получать подход, учитывающий индивидуальные генетические особенности пациента, в частности, структурную организацию его генома. Именно такой подход позволяет добиться максимальной эффективности, исключая развитие осложнений и побочных эффектов.

**Цель и задачи работы.** Целью данной работы было изучение ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с развитием ишемической болезни сердца и выявление генов, определяющих индивидуальную чувствительность к терапии бетакасалолом. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих переносчик холестерина *CERP (ABCA1)*, переносчик эфиров холестерина

*CETP (CETP)*, липазу липопротеинов (*LPL*), редуктазу ГМГ-КоА (*HMGCR*), синтетазу сквалена (*FDFT1*), рецептор аполиipoproteина E (*LRP1*).

2. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров данных генов-кандидатов в исследованных выборках больных и здоровых индивидов для выявления ассоциации изученных маркеров с развитием болезни и определения вклада данных генов в наследственную предрасположенность к патологии.

3. Провести идентификацию генотипов полиморфных маркеров генов цитохрома P450 типа 1A2 (*CYP1A2*), β-адренорецептора типа 1 (*ADRB1*), β-адренорецептора типа 2 (*ADRB2*), β-адренорецептора типа 3 (*ADRB3*) в группе пациентов с мерцательной аритмией, принимавших бетакасалол и определить индивидуальную чувствительность к терапии бетакасалолом носителей различных генотипов полиморфных маркеров этих генов.

**Научная новизна работы.** В данной работе впервые исследована ассоциация полиморфных маркеров *C(-1947)A* гена *HMGCR*, *G(-198)A* гена *FDFT1*, *TaqIB*, *C(-724)T*, *A(-629)C* и *Ile405Val* гена *CETP*, *C(-565)T* гена *ABCA1*, *C200T* гена *LRP1*, *Ser447Ter* и *Asn291Ser* гена *LPL* с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *C(-565)T* гена *ABCA1* с развитием ИБС. Установлено, что носители генотипа *TT* данного полиморфного маркера имеют повышенный риск развития ИБС, тогда как носители генотипа *CC* имеют пониженный риск развития ИБС. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *Ser447Ter*, гена *LPL* с развитием ИБС. Установлено, что носители аллеля *Ter* и генотипа *Ter/Ter* данного полиморфного маркера имеют пониженный риск развития ИБС. Также обнаружена ассоциация полиморфного маркера *Ile405Val* гена *CETP* с развитием ИБС. Установлено, что носители аллеля *Val* и генотипа *Val/Val* данного полиморфного маркера имеют повышенный риск развития ИБС. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR* с развитием ИБС. Установлено, что носители аллеля *C* и генотипа *CC* данного полиморфного маркера имеют пониженный риск развития ИБС. Все вышеизложенные результаты получены впервые.

**Практическая ценность работы.** Выявление ассоциации полиморфных маркеров генов *ABCA1*, *LPL*, *CETP* и *HMGCR* с развитием ИБС открывает новые перспективы в выделении групп пациентов с высоким риском развития патологии. Полученные данные о влиянии полиморфного маркера *A(-163)C* гена *CYP1A2* на эффективность терапии бетакасалолом у больных мерцательной аритмией создают основу для индивидуализированной медицины.

**Апробация работы.** Диссертационная работа была представлена на заседании.

Секции молекулярной биологии Ученого Совета ФГУП «ГосНИИ генетика» 21 мая 2010 г. Результаты настоящей работы докладывались на Российском национальном конгрессе кардиологов "Российская кардиология: от центра к регионам" (г. Томск, Россия, 12 – 14 октября 2004 г.); на Конгрессе Европейского общества атеросклероза (г. Прага, Чехия, 23 – 26 апреля, 2005); на XIV-ом Международном симпозиуме по атеросклерозу (г. Рим, Италия, 18 – 22 июня, 2006); на III-ей международной конференции “Перспективное прогнозирование в биологии” (о. Санторин, Греция, 29 сентября – 2 октября 2006 г.); на Российском национальном конгрессе кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям", (г. Москва, Россия, 10 – 12 октября 2006 г.) и на IV-ой международной конференции “Перспективное прогнозирование в биологии” (о. Санторин, Греция, 21 – 23 сентября 2008 г.).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, включая 5 статей, а также тезисы докладов и сообщений на конференциях.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание использованных материалов и методов, результаты и их обсуждение, выводы и список литературы. Материалы диссертации изложены на 118 страницах машинописного текста и содержат 18 таблиц и 14 рисунков. В работе процитировано 154 зарубежных и 12 отечественных литературных источников.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Исследование ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с ИБС проводили, используя две группы пациентов, общая характеристика которых приведена в таблице 1. В исследование включались пациенты с ИБС, поступившие в стационар Городской клинической больницы (ГКБ) № 51. Диагноз ставили на основании клинических и биохимических исследований и данных коронароангиографии (у части больных). У части больных ИБС был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ). Контрольная группа представляла собой случайную выборку пациентов, имеющих аналогичный профиль основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у которых проведенная эхо- и электрокардиография не выявила достоверных признаков ИБС.

Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании анкетных данных), проживающих в г. Москве. Геномную ДНК пациентов использовали для амплификации фрагментов ДНК, содержащих полиморфные маркеры ряда генов-

кандидатов, предположительно вовлеченных в патогенез атеросклероза и ишемической болезни сердца.

Анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью системы NCBI в сети Интернет ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Использовали следующие разделы: MapView (построение генетической карты), dbSNP (информация о полиморфных маркерах). Для подбора праймеров и рестриктаз использовали пакет программ Invitrogen Vector NTI Advance 10 (версия Education).

**Таблица 1.**

Общая характеристика обследованных групп больных с наличием (“ИБС+”) и отсутствием (“ИБС–”) ишемической болезни сердца.

Показатель	“ИБС+“ (n = 313)	“ИБС–“ (n = 132)
Возраст, лет (среднее значение ± S.D*)	60,2 ± 4,9	55,5 ± 9,0
Пол (мужчины / женщины)	167/146	69/63
Курящие	66	15
Сахарный диабет типа 2 в анамнезе	67	0
Систолическое давление (мм.рт.ст.)	137,1 ± 1,18	144,1 ± 1,82
Диастолическое давление (мм.рт.ст.)	81,7 ± 0,59	88,8 ± 0,97
Уровень холестерина (мм/л)	6,2 ± 0,09	5,6 ± 0,21
Уровень триглицеридов (мм/л)	2,56 ± 0,094	1,90 ± 0,17

\*S.D. – стандартное отклонение

**Таблица 2.**

Клиническая характеристика обследованной группы пациентов с мерцательной аритмией, принимавшей бетаксолол (n = 81)

Показатели	До приема бетаксолола	На фоне приема бетаксолола	Динамика показателя
ЧСС на ЭКГ, (ударов в минуту)	114,14 ± 3,680	94,12 ± 3,106	20 ± 3,15
Максимальная ЧСС (ударов в минуту)	160,16 ± 3,646	128,22 ± 3,343	31,9 ± 3,05
Средняя ЧСС (ударов в минуту)	103,38 ± 8,79	87,60 ± 2,204	15,7 ± 2,02
Минимальная ЧСС (ударов в минуту)	71,31 ± 2,786	64,16 ± 2,244	7,15 ± 2,07

Идентификация аллелей полиморфных маркеров проводилась с использованием полимеразной цепной реакции, последующего расщепления фрагментов ДНК рестриктазами, и электрофоретического разделения фрагментов ДНК в 8%-ном полиакриламидном геле или 2%-ном агарозном геле.

**1.1. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *Taq1B*, *C(-724)T*, *A(-629)C* и *Ile405Val* гена *CETP* с ИБС.**

В регуляцию метаболизма ЛПВП вовлечен белковый транспортер эфиров холестерина плазмы крови (CETP – cholesteryl ester transfer protein), осуществляющий перенос эфиров холестерина из состава ЛПВП во фракцию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Поскольку функция CETP ориентирована на понижение содержания холестерина в составе ЛПВП в плазме, избыточная транспортная активность либо гиперпродукция данного белка в крови может предрасполагать к развитию ИБС. Действительно, в ряде работ показано, что наблюдается достоверно более высокое содержание CETP либо повышенная транспортная активность данного белка в крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению со здоровыми индивидами. Кроме того, повышенная концентрация CETP у пациентов с ИБС была связана с клинически выраженным сосудистым атеросклерозом (Klerkx et al., 2004).

Белковый транспортер эфиров холестерина кодируется геном *CETP*, расположенном на хромосоме 16q12-q21 и состоящем из 15 интронов и 16 экзонов. В гене *CETP* и прилегающих к нему областях найдено свыше 700 полиморфных участков, из которых наиболее хорошо изучен полиморфизм *Taq1B*, расположенный в интроне 1 гена *CETP*. Для аллеля *Taq1B2*, характеризующегося отсутствием участка узнавания рестриктазы *TaqI*, обнаружена ассоциация со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний, пониженной транспортной активностью белка CETP и повышенным содержанием холестерина в составе ЛПВП в плазме крови (Kuivenhoven et al., 1997; Boekholdt et al., 2004).

Исследования структуры блоков неравновесия по сцеплению в гене *CETP* показали, что у европеоидов имеет место слабо выраженное сцепление полиморфного участка *Taq1B* с полиморфизмом *Ile405Val*, расположенным в экзоне 14 (Boekholdt et al., 2004) Полиморфизм *Taq1B* находится в протяженном блоке сцепления длиной порядка 1000 п.н., расположенном в 5'-концевой части гена *CETP* и охватывающем промоторную область, экзон 1 и начало интрона 1. В промоторной области гена CETP так же обнаружены два полиморфных маркера *C(-724)T* и *C(-629)A* (Bauerfeind et al., 2002). Как и для аллеля *A* полиморфного участка *Taq1B*, для минорных аллелей обоих полиморфных маркеров в промоторном участке гена *CETP* выявлена достоверная связь с пониженным содержанием белкового транспортера эфиров холестерина и повышенным уровнем холестерина в составе ЛПВП и аполипопротеина A1 в плазме (Corbex et al., 2000). В случае маркера *C(-629)A* наблюдаемые ассоциации могут быть объяснены функциональным эффектом аллеля *A*,

понижающим транскрипционную активность промотора *CETP* вследствие нарушения связывания факторов транскрипции Sp1 и/или Sp3 (Dachet et al., 2000).

В нашей работе при исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров *C(-724)T*, *A(-629)C* и *Taq1B* гена *CETP* (Табл. 3-5) в группах ИБС+ и ИБС- статистически достоверных различий получено не было.

**Таблица 3.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-724)T* гена *CETP* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости $p$
	“ИБС+” (n = 271)	“ИБС-” (n = 110)		
Аллель <i>C</i>	0,705	0,678	0,82	0,36
Аллель <i>T</i>	0,295	0,332		
Генотип <i>CC</i>	0,428	0,400	5,26	0,07
Генотип <i>CT</i>	0,554	0,536		
Генотип <i>TT</i>	0,018	0,064		

**Таблица 4.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера – *A(-629)C* гена *CETP* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости $p$
	“ИБС+” (n = 271)	“ИБС-” (n = 110)		
Аллель <i>A</i>	0,472	0,473	0	1,0
Аллель <i>C</i>	0,528	0,527		
Генотип <i>AA</i>	0,256	0,254	0,17	0,92
Генотип <i>AC</i>	0,423	0,436		
Генотип <i>CC</i>	0,321	0,310		

Однако в случае полиморфного маркера *Ile405Val* нами была обнаружена достоверно более высокая частота аллеля *Val* у больных ИБС по сравнению с контрольной группой (Табл. 6), что свидетельствует об ассоциации аллеля *Val405* гена *CETP* с повышенным риском развития ИБС ( $OR = 1,49$ ) у русских г. Москвы. Нельзя исключить, что аллельный вариант гена *CETP*, содержащий остаток *Val* в положении 405, обладает повышенным

уровнем транспортной активности данного белка в крови, что и объясняет его ассоциацию с ИБС.

**Таблица 5.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *TaqIB* гена *CETP* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	<i>p</i>
	“ИБС+” ( <i>n</i> = 271)	“ИБС-” ( <i>n</i> = 110)		
Аллель <i>A</i>	0,458	0,432	0,48	0,49
Аллель <i>G</i>	0,542	0,568		
Генотип <i>AA</i>	0,214	0,212	1,37	0,50
Генотип <i>AG</i>	0,487	0,433		
Генотип <i>GG</i>	0,299	0,355		

**Таблица 6.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Ile405Val* гена *CETP* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	<i>p</i>	<i>OR</i> [ <i>CI</i> 95%]
	ИБС+ ( <i>n</i> = 271)	ИБС- ( <i>n</i> = 110)			
Аллель <i>Ile</i>	0,717	0,791	4,35	0,03	0,67 [0,46-0,98]
Аллель <i>Val</i>	0,283	0,209			1,49 [1,03-2,16]
Генотип <i>Ile/Ile</i>	0,528	0,627	4,17	0,12	0,66 [0,42-1,04]
Генотип <i>Ile/Val</i>	0,380	0,328			1,26 [0,79-2,01]
Генотип <i>Val/Val</i>	0,092	0,045			2,13 [0,80-5,73]

### 1.2. Ассоциация полиморфных маркеров *Asn291Ser* и *Ser447Ter* гена *LPL* с ИБС.

Известно, что повышенное содержание триглицеридов в плазме крови (свыше 2,25 мМ или 0,2 г/л) связано с ускоренным развитием атеросклероза и прочих сердечно-сосудистых патологий. Липаза липопротеинов, осуществляющая гидролиз триглицеридов в составе хиломикрон и ЛОНП, а также способствующая увеличению уровня холестерина в составе ЛПВП, может быть функционально вовлечена в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Это предложение подтверждается рядом исследований, указывающих на связь

между низкой активностью данного фермента в крови и ранним развитием сосудистых нарушений (Henderson et al., 1999).

Липаза липопротеинов – это гликопротеин, состоящий из двух доменов. N-концевой домен обладает каталитической активностью и содержит участок связывания кофактора - аполипопротеина СII, тогда как С-концевой домен фермента отвечает за связывание субстрата. Для осуществления липолитической активности липаза липопротеинов образует гомодимер, в котором С-концевой домен одной субъединицы взаимодействует с N-концевым доменом другой субъединицы (Wong et al., 1997).

Ген липазы липопротеинов (*LPL*) расположен на хромосоме 8p22, состоит из 10 экзонов и кодирует предшественник фермента длиной 474 аминокислот. Полиморфный маркер *Ser447Ter*, находящийся в экзоне 9, приводит к потере 37 С-концевых аминокислот и связан с повышением каталитической активности липазы липопротеинов и, как следствие, к 8%-ному снижению среднего уровня триглицеридов в плазме (Rip, et al., 2006). Недавний масштабный мета-анализ 89 популяционных исследований выявил общую защитную роль носительства аллеля *Ter447* гена *LPL* по отношению к раннему развитию ИБС (*OR* = 0,84) (Talmud et al., 2007).

**Таблица 7.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Asn291Ser* гена *LPL* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости <i>p</i>
	“ИБС+” ( <i>n</i> = 271)	“ИБС-” ( <i>n</i> = 110)		
Аллель <i>Asn</i>	0,982	0,986	0,22	0,64
Аллель <i>Ser</i>	0,018	0,014		
Генотип <i>Asn/Asn</i>	0,963	0,973	0,22	0,89
Генотип <i>Asn/Ser</i>	0,037	0,027		
Генотип <i>Ser/Ser</i>	0,000	0,000		

В российских популяциях проведено несколько исследований ассоциации различных вариантов гена *LPL* (полиморфизмы *HindIII* и *PvuII*) с сосудистыми поражениями мозга (Костомаров и др., 2008) и сердца (Мальгина и др., 2002). Однако ассоциация полиморфных маркеров *Ser447Ter* и *Asn291Ser* гена *LPL* с сосудистыми патологиями в русской популяции ранее исследована не была. В настоящей работе представлены результаты исследований ассоциации данных полиморфных маркеров гена *LPL* с ИБС.

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера *Asn291Ser* гена *LPL* у больных ИБС существенно не отличалось от такового в контрольной группе (Табл. 7).

Напротив, для другого маркера в гене липазы липопротеинов – *Ser447Ter* – наблюдали достоверно более высокое содержание аллеля *Ser* (91,5% против 83,6%) и гомозиготного генотипа *Ser/Ser* (83% против 69,1%) у больных ИБС, чем у контрольных доноров (Табл. 8). Данное наблюдение говорит в пользу ассоциации аллеля *Ser447* гена *LPL* с повышенным риском развития ИБС ( $OR = 2,19$ ) в русской популяции. У людей, гомозиготных по аллелю риска *Ser* полиморфного маркера *Ser447Ter* гена *LPL*, каталитическая активность липопротеинлипазы в плазме крови достоверно понижена по сравнению с гомозиготами *Ter/Ter*, что связано с более высоким содержанием триглицеридов и прочих биохимических показателей неблагоприятного липидного профиля крови, способствующего раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

**Таблица 8.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Ser447Ter* гена *LPL* в группах “ИБС+” и “ИБС–”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	$p$	OR [CI 95%]
	ИБС+ (n = 271)	ИБС- (n = 110)			
Аллель <i>Ser</i>	0,915	0,836	9,31	0,002	2,19 [1,31-3,66]
Аллель <i>Ter</i>	0,085	0,164			0,50 [0,29-0,84]
Генотип <i>Ser/Ser</i>	0,830	0,691	12,46	0,0023	2,11 [1,32-3,37]
Генотип <i>Ser/Ter</i>	0,170	0,291			0,48 [0,30-0,76]
Генотип <i>Ter/Ter</i>	0,000	0,018			0,10 [0,0-12,10]

### 1.3. Исследование ассоциации полиморфного маркера *T(-565)C* гена *ABCA1* с ИБС.

Ген *ABCA1* кодирует трансмембранный белок CERP, состоящий из 2261 аминокислоты. Его функция заключается в обратном переносе холестерина и фосфолипидов через клеточную мембрану при участии липопротеинов апо-А1. Этот ген активно экспрессируется в лейкоцитах и макрофагах, а также во многих других тканях и органах, таких как печень, лёгкие, надпочечники и плацента (Klein et al., 1999; Schmitz et al., 2001; Langmann et al., 1999). Кроме функции транспорта холестерина было показано участие CERP в регуляции эндотелиальных сигнальных путей (Bisoendial et al., 2003).

В ряде исследований была выявлена ассоциация нескольких полиморфных маркеров этого гена с понижением уровнем ЛПВП в основной популяции и у пациентов с атеросклерозом, но эти данные во многом противоречивы и не однозначны (Frikke-Schmidt et al., 2004; Cohen et al., 2004; Clee et al., 2001).

**Таблица 9.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T(-565)C* гена *ABCA1* в группах “ИБС+” и “ИБС–”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости $p$	OR [CI 95%]
	ИБС+ (n = 271)	ИБС- (n = 110)			
Аллель <i>C</i>	0,354	0,432	4,01	0,04	0,72 [0,52 - 0,99]
Аллель <i>T</i>	0,646	0,568			1,39 [1,01 - 1,91]
Генотип <i>CC</i>	0,048	0,136	9,47	0,008	0,32 [0,15 - 0,70]
Генотип <i>CT</i>	0,613	0,591			1,09 [0,70 - 1,72]
Генотип <i>TT</i>	0,339	0,273			1,37 [0,84 - 2,24]

В нашей работе был использован полиморфный маркер *T(-565)C* гена *ABCA1*. Ранее предпринимался ряд попыток обнаружить ассоциацию полиморфных маркеров гена *ABCA1* с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Lusis et al., 1998). Была показана ассоциация полиморфного маркера *T(-565)C* с незначительным снижением уровней ЛПВП и apo-A1 и сильная ассоциация этого полиморфизма с тяжестью течения ишемической болезни сердца, выражаемой степенью повреждения органов сердечно-сосудистой системы

Достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T(-565)C* гена *ABCA1* в группах больных ИБС и контрольной группой полученные в нашем исследовании свидетельствуют о наличии ассоциации между полиморфным маркером *T(-565)C* гена *ABCA1* и риском развития ССЗ.

При этом носительство гомозиготного генотипа *CC* связано с устойчивостью к развитию ИБС ( $OR = 0,72$ ;  $CI = 0,52-0,99$ ), а гомозиготность *TT* по данному маркеру повышает риск развития патологии ( $OR = 1,39$ ;  $CI = 1,01-1,91$ ). Полученные данные согласуются с многонациональным исследованием в США, выявившим ассоциацию носительства аллеля *T* с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Benton, 2007).

### 1.4. Исследование ассоциации полиморфного маркера *C200T* гена *LRPI* с ИБС.

Рецептор аполипопротеина Е (APOER), который также известен как альфа2-

макроглобулиновый рецептор, во многом гомологичен рецептору липопротеинов низкой плотности и другим рецепторам этого семейства (Hussain et al., 1999). Этот рецептор может связывать и подвергать эндоцитозу более 30 лигандов, многие из которых могут быть важны в патогенезе ишемической болезни сердца, включая липопротеины, обогащенные аполипопротеином Е, ХМ, ЛПОНП, и другие не липидные лиганды, такие как ингибитор активатора плазминогена.

В исследовании, проведенном в Австралии (Pocathikorn et al., 2006) была обнаружена ассоциация данного полиморфного маркера с уровнем синтеза мРНК. Носители генотипа *CC* имели более высокий уровень синтеза мРНК. Для изучения ассоциации с ИБС нами был выбран однонуклеотидный полиморфизм *C200T*, расположенный в экзоне 22.

**Таблица 10.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C200T* гена *LRP1* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	<i>p</i>
	“ИБС+” ( <i>n</i> = 271)	“ИБС-” ( <i>n</i> = 110)		
Аллель <i>C</i>	0,68	0,66	0,17	0,68
Аллель <i>T</i>	0,32	0,34		
Генотип <i>CC</i>	0,42	0,43	1,37	0,50
Генотип <i>CT</i>	0,51	0,47		
Генотип <i>TT</i>	0,07	0,10		

В нашей работе при исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C200T* гена *LRP1* в группах ИБС+ и ИБС- статистически достоверных различий обнаружено не было. Таким образом, данный полиморфный маркер не ассоциирован с развитием ИБС у русских г. Москвы.

#### 1.5. Исследование ассоциации полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR* с ИБС.

Редуктаза 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (HMGCR) представляет собой мембранный белок, локализованный в эндоплазматическом ретикулуме. Фермент состоит из двух доменов: N-концевого мембранного и цитоплазматического C-концевого домена, обладающего каталитической активностью (Liscum et al., 1985). Фермент играет важную роль на первой стадии синтеза холестерина, катализируя превращение ацетил-КоА в мелаовнат путем двухступенчатого восстановления при участии NADH. Данная реакция является

основной стадией, лимитирующей скорость синтеза холестерина. В настоящее время для регуляции уровня холестерина в плазме крови используются ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА – статины, связывание которых с каталитическим доменом фермента приводит к его ингибированию (Istvan et al., 2001). Под действием статинов, которые широко используются при лечении гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистых патологий, происходит подавление синтеза холестерина, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня рецепторов ЛПНП, усилению опосредуемого данными рецепторами выведения ЛПНП из плазмы крови и итоговому снижению уровня циркулирующего в плазме крови холестерина в составе ЛПНП. Таким образом, понижение уровня синтеза холестерина снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Редуктаза ГМГ-КоА кодируется геном *HMGCR*, расположенном на хромосоме 5q13.3-q14.3. Широкомасштабные исследования в различных популяциях показали достоверную связь между определенными вариантами гена *HMGCR* и атерогенным липидным профилем (повышенное содержание триглицеридов, ЛПНП и холестерина в составе ЛПНП, пониженное содержание ЛПВП в плазме крови), повышающим риск развития сердечно-сосудистых патологий. Нами была изучена ассоциация полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR*.

В случае полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR* нами было обнаружено достоверное увеличение частоты аллеля *A* (0,37 против 0,22) и генотипа *AA* (0,14 против 0,07) у больных ИБС по сравнению с контрольной группой (Табл. 11).

**Таблица 11.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR* в группах “ИБС+” и “ИБС-”.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости <i>p</i>	<i>OR</i> [ <i>CI</i> 95%]
	ИБС+ ( <i>n</i> = 271)	ИБС- ( <i>n</i> = 110)			
Аллель <i>C</i>	0,63	0,78	17,62	2,74E-05	0,46 [0,32 - 0,66]
Аллель <i>A</i>	0,37	0,22			2,17 [1,50 - 3,13]
Генотип <i>CC</i>	0,39	0,63	18,26	1,09E-04	0,38 [0,24 - 0,60]
Генотип <i>AC</i>	0,46	0,30			2,00 [1,25 - 3,20]
Генотип <i>AA</i>	0,14	0,07			2,40 [1,04 - 5,55]

Эти данные указывают на наличие достоверной ассоциации данного маркера с развитием ИБС среди русских г. Москвы, причем наличие аллеля *A*, особенно в гомозиготном состоянии, существенно увеличивает риск развития ИБС, о чем

свидетельствуют высокие значения *OR* (2,40 в случае генотипа *AA* и 2,17 в случае аллеля *A*). Пока не ясно, является ли маркер *C(-1947)A* функционально значимым, или же он просто сцеплен с другими маркерами, определяющими уровень синтеза редуцтазы ГМГ-КоА. Тем не менее, полученные нами данные позволяют сделать вполне обоснованный вывод об ассоциации гена *HMGCR* с ИБС среди русских г. Москвы.

#### 1.6. Исследование ассоциации полиморфного маркера *G(-198)A* гена *FDFT1* с ИБС.

Синтетаза сквалена (*FDFT1*) является мембранным ферментом с молекулярной массой 47 кДа, катализирующим димеризацию двух молекул фарнезилдифосфата в сквален, который является ключевым предшественником холестерина (Poulter et al., 1990).

Синтетаза сквалена занимает особое место в мелавонатном пути. Обратная регуляция активности данного фермента холестерином и другими стеролами определяет дальнейшее направление метаболизма мелавоната по стероидному или нестероидному пути. Влияние синтетазы сквалена на содержание липидов в плазме крови очевидно: сверхэкспрессия данного фермента приводила к повышению у трансгенных мышей как общего холестерина, так и холестерина в комплексе с ЛПНП и ЛПВП. Ферментативная активность *FDFT1*, а также количество белка и мРНК уменьшаются до минимального уровня в ответ на избыток холестерина и резко увеличиваются при недостатке холестерина (Tansey et al., 2000). Ингибиторы фермента приводят к понижению уровня холестерина и рассматриваются в качестве эффективных заменителей статинов, обладающих выраженным побочным действием, при лечении гиперхолестеринемии и сердечно-сосудистых патологий (Cohen et al., 1989)

Ген *FDFT1*, кодирующий синтетазу сквалена, картирован на хромосоме 8p22-p23.1 (Shechter et al., 1994). Генетические исследования роли гена *FDFT1* в предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям и регуляции уровня липидов крови начались лишь недавно. Анализ семей франко-канадцев выявил сцепление локуса *D8S552*, расположенного неподалеку от локуса *FDFT1*, с риском раннего развития семейной формы ИБС (Engert et al., 2008). Во франко-канадской популяции также показана ассоциация аллеля *Arg* полиморфного маркера *Lys45Arg* гена *FDFT1* с метаболическими факторами риска ИБС (то есть повышенным уровнем общего холестерина, холестерина в составе ЛПНП и триглицеридов). Данный маркер локализован в регуляторном участке, усиливающем сплайсинг, и, следовательно, может влиять на внутриклеточную выработку холестерина.

Маркер *G(-198)A* был выбран нами, поскольку расположен в промоторной области и, следовательно, может влиять на экспрессию гена *FDFT1*. Данный маркер может иметь

функциональное значение, так как он находится в, так называемой, последовательности SRE-like, расположенной на расстоянии 127 - 198 п.н. от участка инициации транскрипции и являющейся участком связывания транскрипционного фактора CREBP (Guan et al., 1997), который регулирует экспрессию ферментов биосинтеза холестерина (Horton et al., 2002). Однако нам не удалось выявить достоверные различия между частотами аллелей и генотипов данного маркера в группе больных ИБС и контрольной группе (Табл.12), что свидетельствует об отсутствии ассоциации маркера *G(-198)A* гена *FDFT1* с развитием ИБС среди русских г. Москвы.

Таблица 12.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-198)A* гена *FDFT1* в группах “ИБС+” и “ИБС-”

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	Уровень значимости <i>p</i>
	“ИБС+” ( <i>n</i> = 271)	“ИБС-“ ( <i>n</i> = 110)		
Аллель <i>G</i>	432 / 0,797	172 / 0,782	0,22	0,64
Аллель <i>A</i>	110 / 0,203	48 / 0,218		
Генотип <i>GG</i>	170 / 0,627	70 / 0,636	3,32	0,19
Генотип <i>GA</i>	92 / 0,339	32 / 0,291		
Генотип <i>AA</i>	9 / 0,033	8 / 0,073		

#### 1.7. Исследование ассоциации полиморфного маркера *Gly389Arg* гена *ADRB1* с индивидуальной чувствительностью к терапии бетаколлолом.

$\beta$ -адренергические рецепторы играют важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы и развитии ее заболеваний.  $\beta$ 1-рецепторы превалирует в сердце, составляя примерно 80% от всех  $\beta$ -рецепторов миокарда, а  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-рецепторы в почках стимулируют высвобождение ренина, который активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.  $\beta$ 2-рецепторы также находятся в артериях, где их стимуляция ведет к расширению сосудов.  $\beta$ 3-рецепторы были обнаружены относительно недавно и их роль до конца не установлена (Johnson et al., 2002).

Роль  $\beta$ -адренорецепторов в работе сердечно-сосудистой системы подтверждается широким применением лекарственных средств, действие которых основано на связывании с  $\beta$ -адренорецепторами. Так называемые, бета-адреноблокаторы используются при лечении хронических заболеваний сердца, гипертонии, инфаркта миокарда и т.д. Исходя из этого, представляется интересным исследовать ассоциацию полиморфных маркеров генов,



кодирующих  $\beta$ -адренорецепторы, с развитием сердечно-сосудистых патологий, таких как ИБС. Полиморфизмы в гене *ADRB1*, который кодирует  $\beta$ 1-адренорецептор, были обнаружены в 1999 г. (Maqbool et al., 1999). Наиболее изученными являются полиморфные маркеры *Ser49Gly* и *Gly389Arg*. Позже были найдены еще 12 однонуклеотидных полиморфизмов, пяти из которых соответствовали аминокислотные полиморфизмы, но так как все эти полиморфизмы обнаружены одной группой исследователей, требуется независимое подтверждение их существования (Podlowski et al., 2000)

**Таблица 13.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Gly389Arg* гена *ADRB1* в группах пациентов с мерцательной аритмией

Аллели и генотипы	Частоты аллелей и генотипов		$\chi^2$	<i>p</i>
	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 19 уд/мин (n = 40)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 19 уд/мин (n = 41)		
Аллель <i>Arg</i>	0,539	0,500	0,22	0,64
Аллель <i>Gly</i>	0,461	0,500		
Генотип <i>Arg/Arg</i>	0,132	0,195	3,32	0,19
Генотип <i>Arg/Gly</i>	0,816	0,610		
Генотип <i>Gly/Gly</i>	0,052	0,191		

В нашей работе при исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Gly389Arg* гена *ADRB1* в группе больных с мерцательной аритмией (Табл. 13), принимавших бетаксолол, не было выявлено ассоциации данного полиморфного маркера со снижением ЧСС под влиянием бетаксолола.

#### 1.8. Исследование ассоциации полиморфного маркера *T(-47)C* гена *ADRB2* с индивидуальной чувствительностью к терапии бетаксололом.

Известно, что  $\beta$ 2-адренорецепторы, также как и  $\beta$ 1-адренорецепторы расположены в клетках синоатриального и атриовентрикулярного узла, миокарде желудочков. Соотношение рецепторов типа 1 и 2 в сердечной мышце примерно 2:1. Эффект стимуляции  $\beta$ 2-адренорецепторов совпадает с эффектами стимуляции рецепторов типа 1. Они участвуют в регуляции ЧСС, функции автоматизма сердца, а также проводимости и сократимости. Большинство бета-адреноблокаторов обладают селективностью в отношении  $\beta$ 2-адренорецепторов, однако при применении препаратов в высоких дозах их селективность, как правило, снижается. Это позволяет рассматривать  $\beta$ 2-адренорецепторы как гены-кандидаты, возможно ассоциированные с эффективностью бета-адреноблокаторов.

К настоящему времени обнаружено 11 полиморфизмов в гене *ADRB2*, который кодирует  $\beta$ 2-адренорецептор, четырем из которых соответствуют аминокислотные полиморфизмы в позициях 16, 27, 34 и 164 (Liggett, 1997). Полиморфный маркер *Val34Met* имеет очень низкую частоту встречаемости минорного аллеля и малоинтересен для исследований ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В нашей работе при исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-47)T* гена *ADRB2* в группе больных с мерцательной аритмией, принимавших бетаксолол (Табл. 14), не было выявлено ассоциации данного полиморфного маркера со снижением ЧСС под влиянием бетаксолола.

**Таблица 14.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-47)T* гена *ADRB2* в группах пациентов с мерцательной аритмией

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		Значение $\chi^2$	<i>p</i>
	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 19 уд/мин (n = 40)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 19 уд/мин (n = 41)		
Аллель <i>Gly</i>	0,539	0,5	0,15	0,70
Аллель <i>Arg</i>	0,461	0,5		
Генотип <i>Gly/Gly</i>	0,132	0,195	1,95	0,38
Генотип <i>Gly/Arg</i>	0,816	0,610		
Генотип <i>Arg/Arg</i>	0,052	0,191		

#### 1.9. Исследование ассоциации полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3* с индивидуальной чувствительностью к терапии бетаксололом.

$\beta$ 3-адренорецептор является наименее изученным из семейства  $\beta$ -адренорецепторов, но недавно проведенный мета-анализ позволил объединить разрозненные данные по ассоциации полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3* с сердечно-сосудистыми патологиями (Zafarmand et al., 2008). Ранее для этого полиморфного маркера были найдены ассоциации с ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и сахарным диабетом типа 1. Мета-анализ, объединивший данные о более чем 15-ти тысячах пациентов, не выявил увеличения риска ИБС у носителей какого-либо генотипа полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3*.

В нашей работе при исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3* в группах больных с мерцательной аритмией статистически достоверных различий получено не было (Табл. 15). Таким образом,

полиморфный маркер *Trp64Arg* гена *ADRB3* по результатам проведенного нами исследования не ассоциирован со снижением ЧСС под влиянием бетаксолола у больных с мерцательной аритмией.

**Таблица 15.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Trp64Arg* гена *ADRB3* в группах в группах пациентов с мерцательной аритмией

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		$\chi^2$	<i>p</i>
	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 19 уд/мин (n = 40)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 19 уд/мин (n = 41)		
Аллель <i>Trp</i>	0,812	0,835	0,11	0,73
Аллель <i>Arg</i>	0,188	0,165		
Генотип <i>Trp/Trp</i>	0,722	0,759	0,20	0,90
Генотип <i>Trp/Arg</i>	0,179	0,150		
Генотип <i>Arg/Arg</i>	0,099	0,090		

#### 1.10. Исследование ассоциации полиморфного маркера *A(-163)C* гена *CYP1A2* с индивидуальной чувствительностью к терапии бетаксололом.

Ген *CYP1A2* расположен на хромосоме 15 в локусе 15q22-qter. Для ряда полиморфных маркеров этого гена обнаружена ассоциация с ферментативной активностью цитохрома 1A2. Так, в случае полиморфного маркера *G(-2964)A* гена *CYP1A2* было обнаружено, что носители аллеля *A* имеют более низкую скорость метаболизма теофиллина, чем гомозиготные носители аллеля *G* (Obase et al., 2003). Также была обнаружена ассоциация между эффективностью терапии антипсихотическими препаратами у больных шизофренией и полиморфным маркером *C1545T* гена *CYP1A2* (Tiwari et al., 2006).

В случае полиморфного маркера *C(-146)A* обнаружено, что носители аллеля *A* имеют более высокую ферментативную активность цитохрома 1A2, а также более значимое возрастание его активности у курильщиков. В тоже время было показано, что уровень индукции ферментативной активности цитохрома 1A2 существенно ниже у носителей аллеля *C* этого маркера, у них в целом ниже ферментативная активность и выше риск развития ревматоидного артрита (Yoshida et al., 2002). При этом, оказалось, что ген *CYP1A2*, содержащий остаток *C*, в положении *-146* менее индуцибилен, и у носителей этого аллеля ниже активность цитохрома и выше риск развития заболевания (Yoshida et al., 2003). В нашем исследовании носительство аллеля *C* оказалось ассоциировано с более выраженным отрицательным хронотропным эффектом бетаксолола, что подтверждено данными холтеровского мониторинга ЭКГ.

**Таблица 16.**

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-163)T* гена *CYP1A2* в группах в группах пациентов с мерцательной аритмией.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов		$\chi^2$	<i>p</i>	<i>OR</i>
	Уменьшение ЧСС меньше, чем на 19 уд/мин (n = 40)	Уменьшение ЧСС больше, чем на 19 уд/мин (n = 41)			значение [CI 95%]
Аллель <i>A</i>	0,813	0,585	9,90	0,01	3,07 [1,50 - 6,26]
Аллель <i>C</i>	0,188	0,415			0,33 [0,16 - 0,66]
Генотип <i>AA</i>	0,700	0,439	7,16	0,03	2,98 [1,19 - 7,45]
Генотип <i>AC</i>	0,225	0,293			0,70 [0,26 - 1,91]
Генотип <i>CC</i>	0,075	0,268			0,22 [0,06 - 0,87]

Возможно, это связано с меньшей степенью экспрессии гена и более низкой активностью изофермента у этих больных, вследствие чего концентрация препарата в плазме у них выше. В группе больных с хорошей реакцией на прием бетаксолола достоверно большей оказалась частота аллеля *C* и генотипа *CC* полиморфного маркера *A(-163)C* гена *CYP1A2*.

#### ВЫВОДЫ.

1. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *ABCA1*, *CETP*, *LPL*, *HMGCR*, *FDFT1*, *LRP1* в группах больных ишемической болезнью сердца, а также в контрольной группе русских г. Москвы. Для ряда полиморфных маркеров генов *CETP*, *LPL*, *LIPC*, *LRP1*, *FDFT1* показано отсутствие ассоциации с ишемической болезнью сердца у русских г. Москвы.
2. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *C(-565)T* гена *ABCA1* с развитием ИБС. Установлено, что носители генотипа *TT* данного полиморфного маркера имеют повышенный риск развития ИБС, тогда как носители генотипа *CC* имеют пониженный риск развития ИБС.
3. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *Ser447Ter* гена *LPL* с развитием ИБС. Установлено, что носители аллеля *Ter* и генотипа *Ter/Ter* данного полиморфного маркера имеют пониженный риск развития ИБС.

4. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *Ile405Val* гена *CETP* с развитием ИБС. Установлено, что носители аллеля *Val* и генотипа *Val/Val* данного полиморфного маркера имеют повышенный риск развития ИБС.
5. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *C(-1947)A* гена *HMGCR* с развитием ИБС. Установлено, что носители аллеля *C* и генотипа *CC* данного полиморфного маркера имеют пониженный риск развития ИБС.
6. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *CYP1A2*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3* в группе больных мерцательной аритмией. Для ряда полиморфных маркеров генов *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3* показано отсутствие ассоциации с индивидуальной чувствительностью к терапии бетаксололом.
7. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера полиморфного маркера *A(-163)C* гена *CYP1A2* с более существенным уменьшением ЧСС на фоне терапии бетаксололом. Больные мерцательной аритмией, являющиеся носителями аллеля *C* и генотипа *CC* более чувствительны к терапии бетаксололом.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Данковцева, Е.Н., Затеищиков, Д.А., Чудакова, Д.А., Королева, О.С., Бровкин, А.Н., Носиков, В.В., Гайдукова, Н.В., Тищенко, В.А., Сидоренко Б.А. (2005) Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца и манифестацией инфаркта миокарда в молодом возрасте. *Кардиология*, 45(12), 17-24.
2. Zateyshchikov, D.A., Minushkina, L.O., Brovkin, A.N., Savel'eva, E.G., Zateyshchikova, A.A., Manchaeva, V.B., Nikitin, A.G., Sidorenko, B.A., Nosikov, V.V. (2007) Association of *CYP2D6* and *ADRB1* genes with hypotensive and antichronotropic action of *betaxolol* in patients with arterial hypertension. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 21, 437-443.
3. Минушкина, Л.О., Затеищикова, А.А., Затеищиков, Д.А., Манхаева, Б.Б., Савельева, Е.Г., Кочкина, М.С., Бровкин, А.В., Никитин, А.Г., Носиков, В.В., Сидоренко, Б.А. (2008) Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных артериальной гипертонией. *Кардиология*, 48(3), 20-26.
4. Закирова, В.Б., Бровкин, А.Н., Галева, З.М., Никитин, А.Г., Галявич, А.С., Агапкина, Ю.В., Евдокимова, М.А., Якунина, Н.Ю., Осмоловская, В.С., Асейчева, О.Ю., Носиков, В.В., Затеищиков, Д.А. (2008) Генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных после острого коронарного синдрома. *Кардиология*, 48(11), 13–18.

5. Минушкина, Л.О., Никитин, А.Г., Бражник, В.А., Бровкин, А.Н., Носиков, В.В., Затеищиков, Д.А. (2010) Гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью: роль генетического полиморфизма β-адренореактивных структур. *Кардиология*, 50(1), 9-14.
6. Zateyshchikov, D.A., Tchudakova, D.A., Dankovtseva, E.N., Nikitin, A.G., Koroleva, O.S., Brovkin, A.N., Minushkina, L.O., Yakunina, N.Yu., Babunova, N.B., Spitsina, E.V., Nosikov, V.V., Sidorenko, B.A. Polymorphism *C(-426)T* of *F5* gene can be involved in early development of myocardial infarction in Russian patients. Abstracts of the 75th Congress of European Atherosclerosis Society, p.95 (Abstract W14-P-007), Prague, Czech Republic (April 23 – 26, 2005).
7. Zateyshchikov, D.A., Dankovtseva, E.N., Nikitin, A.G., Koroleva, O.S., Brovkin, A.N., Yakunina, N.Yu., Chudakova, D.A., Nosikov, V.V., Sidorenko, B.A. Genetic predisposition to early onset of coronary artery disease. Abstracts of the XIV International Symposium on Atherosclerosis, p.131 (Abstract Mo-P6:387), Rome, Italy (June 18 – 22, 2006).
8. Zateyshchikov, D.A., Nosikov, V.V., Brovkin, A.N., Minushkina, L.O., Nikitin, A.G., Sidorenko, B.A. Relationship between clinical response to betaxolol (lokren) in Russian patients with essential hypertension and polymorphous markers of *ADRB1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* and *CYP2D6* genes. Abstracts of the Third "Biologie Prospective" Conference "From Human Genetic Variations to Prediction of Risks and Responses to Drugs and Environment", p.A77 – A78, Santorini Island, Greece (September 29 – October 2, 2006).
9. Минушкина, Л.О., Никитин, А.Г., Савельева, Е.С., Бровкин, А.Н., Затеищиков, Д.А., Носиков, В.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов *ADRB1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* и *CYP2D6* с эффективностью терапии бетаксололом у больных с артериальной гипертонией. Материалы конференции Российского национального конгресса кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям", стр. 237, Москва, Россия (10 – 12 октября 2006 г.).
10. Никитин, А.Г., Королева, О.С., Бровкин, А.Н., Азизова, О.А., Носиков, В.В., Затеищиков, Д.А. Ассоциация уровня окисления липидов плазмы с полиморфным маркером *C(-1947)A* гена *HMGCR* у больных с ранней ишемической болезнью сердца на фоне терапии atorvastатином. Материалы конференции Российского национального конгресса кардиологов "От диспансеризации к высоким технологиям", стр. 259, Москва, Россия (10 – 12 октября 2006 г.).
11. Nosikov, V.V., Koroleva, O.S., Brovkin, A.N., Nikitin, A.G., Azizova, O.A., Zateyshchikov, D.A. The association of *APOE*, *CYP3A4* & *HMGCR1* genes polymorphisms with effects of atorvastatin in patients with early coronary artery disease. Abstracts of the Fourth "Biologie

*Prospective” Santorini Conference “Functional Genomics Variations towards Personalized Health Care”, p.A135, Santorini Island, Greece (September 21 – 23, 2008).*

12. Zateyshchikov, D.A., Brovkin, A.N., Evdokimova, M.A., Nikitin, A.G., Kudrjachova, O.Yu., Minushkina, L.O., Osmolovskaja, V.S., Agapkina, Yu.V., Nosikov, V.V. Promoter polymorphism of protein C gene associated with unfavorable outcomes in patients after acute coronary syndrome: results of multicentral study based on 1143 Russian patients. Abstracts of the Fourth “*Biologie Prospective” Santorini Conference “Functional Genomics Variations towards Personalized Health Care”, p.A145, Santorini Island, Greece (September 21 – 23, 2008).*
13. Горшкова, Е.С., Затеищикова, А.А., Манхаева, Б.Б., Минушкина, Л.О., Бровкин, А.Н., Носиков, В.В., Затеищиков, Д.А. Ассоциация полиморфизма гена  $\beta 2$ -адренорецептора с эффективностью бетаксолола у больных с мерцательной аритмией. Материалы конференции *Российского национального конгресса кардиологов “Повышение качества и доступности кардиологической помощи”,* стр. 96, Москва, Россия (07 – 09 октября 2008 г.).
14. Бровкин, А.Н., Благодатских, К.А., Минушкина, Л.О., Агапкина, Ю.В., Никитин, А.Г., Затеищиков, Д.А., Носиков, В.В. Генетическая предрасположенность к ишемической болезни сердца: ассоциация генов, продукты которых регулируют синтез холестерина и его метаболизм. Материалы конференции *Российского национального конгресса кардиологов “Кардиология: реалии и перспективы”,* стр. 55, Москва, Россия (06 – 08 октября 2009 г.).