

Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

Мартынович Т.В.¹, Акимова Н.С.¹, Федотов Э.А.², Шварц Ю.Г.¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Минздрава России. Саратов, Россия; ²ООО «Медицинский Di центр». Саратов, Россия

Цель. Изучить взаимосвязь полиморфных вариантов генов, участвующих в развитии атеросклероза, с когнитивными функциями, состоянием центральной нервной системы и особенностями течения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. 40 пациентам с ХСН I-IV функциональных классов (NYHA) ишемического генеза проводились когнитивные тесты, ядерно-магнитная резонансная томография головного мозга, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение полиморфизма генов *APOC3*, *ABCA1* и *PON1*, определялись уровни липидов, гомоцистеина, мозговой натрийуретический пептид (BNP).

Результаты. Выявлены взаимосвязи между полиморфными вариантами генов *ABCA1*, *APOC3* и *PON1*, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. Наличие аллеля Т гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T) и аллели А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) ассоциированы с ухудшением корректурной пробы Бурдона, а наличие аллеля Т гена *APOC3* (полиморфизм -482C>T) связано с уменьшением коэффициентов диффузии как в сером, так и в белом веществе головного мозга. Установлены статистически значимые связи между полиморфизмом изученных генов и уровнем липидов плазмы крови, гомоцистеи-

на, диаметром сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа. При изучении связи полиморфных вариантов генов *ABCA1* и *APOC3* (полиморфизм C3238G) с длительностью ХСН, уровнем BNP и конечно-систолическим размером левого предсердия установлено, что наличие аллеля А гена *ABCA1* и аллеля G гена *APOC3* (полиморфизм C3238G) ассоциировано с более длительным течением ХСН. Увеличение размеров левого предсердия и более высокие уровни BNP наблюдались у пациентов-носителей аллеля С гена *APOC3* (полиморфизм -428 C>T).

Заключение. Существует взаимосвязь между полиморфизмом генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, течением ХСН, когнитивными функциями и морфологическими изменениями центральной нервной системы у пациентов с ИБС.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, полиморфизм генов, когнитивные функции, коэффициенты диффузии молекул воды в головном мозге.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-30-34>

Поступила 06/03-2014

Принята к публикации 06/11-2014

Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure

Martynovich T.V.¹, Akimova N.S.¹, Fedotov E.A.², Shvarts Yu. G.¹

¹SBEI HPE «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky». Saratov, Russia; ²LLC «Medical DI Center». Saratov, Russia

Aim. To study the interrelation of polymorphic gene variants playing role in atherosclerosis development, with cognition disorders, central nervous system condition and chronic heart failure (CHF) course specifics in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. 40 patients with CHF I-IV functional class (NYHA) of ischemic origin underwent cognition testing, nuclear-magnetic resonance tomography of the brain, duplex brachiocephalic arteries scanning, gene *APOC3*, *ABCA1* and *PON1* polymorphism assessment, and lipid, homocystein, brain natriuretic peptide measurement (BNP).

Results. The interrelations of polymorphic gene variants *APOC3*, *ABCA1* and *PON1* were found with morphological changes in the brain and cognition tests results. T allele at *PON1* (polymorphism L55M A>T) and allele A at *PON1* (polymorphism Q192R A>G) associated with the worsening of Burdone correction test, and T allele of *APOC3* gene

(polymorphism -482C>T) was linked to the decrease of diffusion coefficients in gray as in white matters. There are statistically significant relations of the polymorphisms studied with the levels of plasma lipids, homocysteine and carotid arteries diameter and intima-media complex thickness. While studying relations of polymorphic genes *ABCA1* and *APOC3* variants (C3238G) and CHF duration, BNP level and end-systolic size of the left atrium it was found that the allele A of gene *ABCA1* and allele G of gene *APOC3* (C3238G) are associated with longer duration of CHF. The increase of the left atrium size and higher BNP levels were shown in patients — carriers of C allele gene *APOC3* (polymorphism -428 C>T).

Conclusion. There is interrelation of gene polymorphism that are associated with lipid metabolism disorders, CHF course and cognition functioning and morphological changes in central nervous system in CHD patients.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7 (987) 337-66-57

e-mail: martynovich-t@mail.ru

[Мартынович Т.В.* — аспирант и ассистент кафедры, Акимова Н.С. — к.м.н., докторант и ассистент кафедры, Федотов Э.А. — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующий отделением лабораторной диагностики, Шварц Ю.Г. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета].

Key words: chronic heart failure, atherosclerosis, gene polymorphism, cognitive function, water molecule diffusion coefficient in the brain

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 30–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-30-34>

АГ — артериальная гипертензия, БВ — белое вещество, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСР — конечно-систолический размер, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП — левое предсердие, СВ — серое вещество, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦНС — центральная нервная система, ЯМРТ — ядерно-магнитно-резонансная томография, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается многочисленными системными расстройствами, среди которых изменения в центральной нервной системе (ЦНС), в т.ч. развитие когнитивной дисфункции, занимают не последнее место [1]. Когнитивные расстройства: снижение памяти, внимания, интеллекта, замедление психических процессов, при их несвоевременной диагностике и лечении, могут прогрессировать до степени деменции, значительно снижая качество жизни пациентов [2, 3]. Таким образом, прогнозирование, ранняя диагностика, профилактика и лечение когнитивных нарушений у пациентов кардиологического профиля представляется весьма актуальной проблемой, требующей детального изучения и разработки новых подходов для выявления и коррекции когнитивного дефицита.

В настоящее время большое внимание уделяется роли генетических факторов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и связанных с ними кардиальных и экстракардиальных осложнений, в частности формирование ХСН и когнитивной дисфункции. Идентифицирован полиморфизм десятков генов, кодирующих рецепторы, ферменты и гормоны нейрогуморальных систем, занимающих основное место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, а также генов, конечные продукты которых участвуют в развитии окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [4, 5]. Описаны их связи с риском развития ИБС, АГ и ХСН [6, 7]. Однако в литературе отсутствуют публикации исследований, целенаправленно изучающих связь полиморфизма генов, кодирующих белки-переносчики липидов, с наличием когнитивных нарушений, течением ХСН у пациентов с ИБС. Ранее проводились исследования, в результате которых были установлены значимые взаимосвязи между тяжестью течения ХСН, морфологическими показателями головного мозга, когнитивными функциями и факторами риска атеросклероза у пациентов с ИБС [3, 8]. Представляется актуальным изучение влияния полиморфизма генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, на особенности развития ХСН и когнитивной дисфункции у пациентов с ИБС.

Материал и методы

В исследование включали пациентов европеоидной расы, <65 лет, с ХСН I-IV функционального класса (ФК) (NYHA) ишемического генеза.

Критериями исключения явились острые или подострые формы ИБС, тяжелая экстракардиальная патология, сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале MMSE (mini mental score examination).

Выбор таких критериев включения и исключения обусловлен следующими соображениями. Одной из наиболее частых причин развития ХСН является ИБС. Больные же с миокардитами, врожденными и приобретенными пороками сердца и другими ассоциированными с ХСН заболеваниями, во многих отношениях не сопоставимы с пациентами, страдающими ИБС, встречаются относительно редко и, очевидно, нуждаются в отдельном исследовании. Выбор критериев исключения объясняется также необходимостью максимально исключить все другие возможные заболевания и состояния, способные быть самостоятельной причиной повреждения головного мозга. Исключать по этой причине АГ посчитали нецелесообразным, т.к. АГ, как и ИБС, — одна из наиболее частых причин ХСН. По данным литературы, распространенность АГ среди населения, соответствующего по возрасту исследуемой группе, достигает 62%, а среди больных ИБС — 70% [3, 9]. Таким образом, исследуемая группа пациентов является, насколько это возможно, и однородной, и представительной.

В молекулярно-генетических исследованиях принципиально важным является учет этнической принадлежности обследованных лиц. Каждая популяция обладает собственной генетической структурой, которая определяется исходным соотношением аллелей, естественным отбором и элементарными эволюционными факторами: мутационный процесс и давление мутаций, изоляция, популяционные волны, миграции и др., в связи с чем в исследование включали пациентов только европеоидной расы, проживающих на территории г. Саратова и Саратовской области, и не являющихся родственниками.

Кроме общеклинического обследования проводились стандартное ультразвуковое исследование сосудов шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга, электрокардиография, доплерэхокардиография, определение липидного спектра, концентрации гомоцистеина в венозной крови, уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), а также исследование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) пациентов методом пиросеквенирования.

ЯМРТ проводилась на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 T1. Соответственно стандартной методике проведения ЯМРТ определялась толщина серого вещества (СВ) головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном от-

Таблица 1

Характеристика изученных полиморфных вариантов.

Локус	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
<i>ABCA1</i>	ABCA1 транспортер	R219K G>A	rs2230806	GG, GA, AA
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	-455 C>T	rs2854116	CC, CT, TT
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	-482 C>T	rs2854117	CC, CT, TT
<i>APOC3</i>	Аполипопротеин C3	C3238G G>C	rs5128	GG, GC, CC
<i>PON1</i>	Параоксоназа 1	L55M A>T	rs854560	AA, AT, TT
<i>PON1</i>	Параоксоназа 1	Q192R A>G	rs662	AA, AG, GG

Примечание: rs — reference sequence (референс последовательность).

Таблица 2

Распределение частот генотипов у пациентов с ХСН

Ген	Полиморфизм	Распределение генотипов	
		Генотип	Частота, %
<i>ABCA1</i>	R219K G>A	GG	67,7%
		GA+AA	32,3%
<i>APOC3</i>	-455 C>T	CC	25,8%
		CT+TT	74,2%
<i>APOC3</i>	-482 C>T	CC	48,4%
		CT+TT	51,6%
<i>APOC3</i>	C3238G G>C	GG	77,4%
		GC+CC	22,6%
<i>PON1</i>	L55M A>T	AA	48,4%
		AT+TT	51,6%
<i>PON1</i>	Q192R A>G	AA	41,9%
		AG+GG	58,1%

делах. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводилось вычисление коэффициентов диффузии молекул воды в сером и белом веществе (БВ) различных отделах головного мозга, а именно: в затылочном, лобном, теменном, базальном.

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью этих методов проводится оценка оперативных памяти и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Выбор именно этих тестов обусловлен их широкой распространенностью и простотой [3, 9].

Выделения ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с применением протеиназы-К и последующей фенол-хлороформной экстракцией разрушенных белков. Полимеразная цепная реакция проводилась на аппарате MAXYGENE Therm-1000 с последующим получением одноцепочечной ДНК, и секвенированием с помощью системы генетического анализа “PyroMark Q24”. Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 1.

Для обработки результатов использовался непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Kendall), однофакторный дисперсионный анализ “ANOVA” и частотный анализ (метод кросс-табуляции) с применением критериев χ^2 и Фишера. Использовалась программа Statistica-7.

Для проведения корреляционного анализа гомозиготные “дикие”, гетерозиготные и гомозиготные “му-

тантные” генотипы кодировались как 1, 2 и 3. Учитывая тот факт, что к изменению конечного продукта гена приводит наличие “мутантного” аллеля, находящегося в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, а также относительно низкую частоту распространения в популяции гомозигот по “мутантному” аллелю, для статистической обработки полученных данных методом однофакторного дисперсионного анализа решено объединить генотипы с наличием данного аллеля в одну группу.

Результаты

В исследование включены 40 пациентов, из них 27 мужчин и 13 женщин в возрасте 45–65 лет (средний возраст 55,2). 87,5% пациентов имели АГ.

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов в исследуемой выборке больных с ХСН представлено в таблице 2.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа выявлены значимые взаимосвязи между полиморфными вариантами генов *ABCA1*, *APOC3* и *PON1*, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. Установлено, что наличие аллеля Т гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T) и аллеля А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) ассоциировано с ухудшением результатов когнитивных тестов, а именно, со снижением способности к концентрации внимания, оцениваемой корректурной пробой Бурдона. Наличие аллеля Т гена *APOC3* (полиморфизм -482C>T) достоверно связано с уменьшением коэффициентов диффузии как в СВ, так и в БВ головного мозга, а наличие аллеля А гена *ABCA1* ассоциировано с уменьшением толщины СВ головного мозга затылочной доли.

Проведен корреляционный анализ связей между полиморфными вариантами изучаемых генов и различными признаками, характеризующими тяжесть ХСН, нарушением липидного обмена, а также показателями выраженности атеросклеротических изменений сосудов головы и шеи. Основные результаты представлены в таблице 3.

При проведении непараметрического корреляционного анализа статистически достоверных взаимосвязей между распределением генотипов, возрастом, массой тела, количеством перенесенных инфарктов миокарда, ФК ХСН и фракцией выброса левого желудочка у пациентов установлено не было.

Таблица 3

Связь полиморфизма генов с показателями ХСН, липидного обмена и атеросклероза сонных артерий (коэффициент корреляции Kendall, $p < 0,05$).

Ген	<i>ABCA1</i>	<i>APOC3</i>	<i>PON1</i>		
Полиморфизм	R219K G>A	-482 C>T	C3238G G>C	L55M A>T	Q192R A>G
Длительность ХСН	-0,33*	-0,19	-0,35*	-0,01	0,12
КСР ЛП	0,12	-0,27*	-0,11	-0,12	0,10
BNP	-0,10	-0,35*	-0,13	-0,26	0,09
Гомоцистеин	0,36	-0,09	0,19	0,42	-0,66*
Триглицериды	-0,25	0,18	0,22	0,44*	-0,25
ЛВП					
ЛНП	0,17	0,23	0,39*	-0,19	-0,28
Диаметр левой ВСА	-0,03	-0,47*	-0,38*	-0,10	0,03
Диаметр правой ВСА	-0,04	-0,47*	-0,33	-0,03	-0,01
Диаметр правой ОСА	-0,49*	-0,34	-0,17	-0,14	0,04
КИМ	0,04	0,07	0,18	0,13	-0,38*

Примечание: * — статистически значимые взаимосвязи; ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ВСА — внутренняя сонная артерия; ОСА — общая сонная артерия.

Довольно ожидаемыми стали выявленные взаимосвязи между полиморфизмом изученных генов и уровнем липидов плазмы крови, гомоцистеина и диаметром сонных артерий и толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ). Наличие аллеля С гена *APOC3* (полиморфизм C3238G G>C) и аллеля Т гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T) ассоциировано с более высокими уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов. Наличие аллеля Т гена *APOC3* (полиморфизм -482 C>T) значимо связано с уменьшением диаметра сонных артерий, а наличие аллеля А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) с повышением уровня гомоцистеина и увеличением ТКИМ.

Статистически значимые результаты получены и при изучении связи полиморфных вариантов генов *ABCA1* и *APOC3* (полиморфизм C3238G) с длительностью ХСН, уровнем BNP и конечно-систолическим размером (КСР) левого предсердия (ЛП). Наличие аллеля А гена *ABCA1* и аллеля G гена *APOC3* (полиморфизм C3238G) ассоциировано с более длительным течением ХСН. Увеличение размеров ЛП и более высокие уровни BNP наблюдались у пациентов-носителей аллеля С гена *APOC3* (полиморфизм -428 C>T).

Обсуждение

Полученные результаты в основном подтверждают данные литературы о важной роли полиморфизма изученных генов в патологии липидного обмена и развитии атеросклероза [11, 12]. Необходимо отметить, что выявленная статистически значимая связь между генами, ассоциированными с нарушением липидного обмена, и показателями когнитивных функций у пациентов с ХСН в предшествующих исследованиях не изучалась. Интерпретировать полученные результаты можно с различных позиций.

Во-первых, не исключено, что имеется весьма опосредованная связь, например, обусловленная

взаимодействием изучаемых генов с генами, конечные продукты которых участвуют в регуляции деятельности ЦНС.

Во-вторых, полученные взаимосвязи могут быть опосредованы через влияние изучаемых генов на формирование и течение кардиоваскулярной патологии, такой как ИБС и ХСН, которая, как установлено, негативно отражается на когнитивном статусе пациентов [4, 10]. Очевидно, более выраженное прогрессирование атеросклеротического процесса, связанное с наличием мутантных аллелей *ABCA1*, *APOC3* (полиморфизм -482C>T) и *PON1* (полиморфизм L55M A>T), может приводить к усугублению гипоксии головного мозга, что, вероятно, и обуславливает снижение когнитивных функций у этой группы пациентов. Кроме того, более выраженный когнитивный дефицит у пациентов-носителей “мутантного” аллеля гена *PON1* (полиморфизм L55M A>T), может быть связан с активацией перекисного окисления липидов в нейронах и, как следствие, снижением продолжительности жизни нервной клетки в условиях окислительного стресса и гипоксии, т.к. ген *PON1* кодирует параоксоназу 1, фермент, участвующий в угнетении окислительной модификации ЛНП, и наличие мутантного аллеля данного гена ассоциировано с образованием низкоактивного фермента.

Некоторое снижение коэффициентов диффузии в БВ головного мозга у пациентов с мутацией в гене *APOC3* (полиморфизм -482C>T), также может быть связано с развитием гипоперфузии и гипоксии вещества головного мозга на фоне прогрессирования атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, что, вероятно, способствует нарушению процессов миелинизации волокон БВ. Как известно скорость диффузии молекул воды непосредственно зависит от степени миелинизации нервных волокон, составляющих БВ [10].

Наличие “дикого” аллеля А гена *PON1* (полиморфизм Q192R A>G), по данным литературы ассоци-

ировано с увеличением уровня ЛНП и прогрессирующим атеросклерозом и ИБС [13, 14]. В представленном исследовании получена достоверная связь наличия этого аллеля с более высоким уровнем гомоцистеина, являющегося независимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза, и увеличением ТКМ, что косвенно подтверждает вышеприведенные литературные данные. Таким образом, можно сделать вывод, что точечная мутация в гене *PON1* (полиморфизм Q192R A>G) может являться полезной с точки зрения предупреждения развития атеросклероза и ИБС.

Немаловажным представляется факт выявления достоверной связи наличия “диких” аллелей генов *ABCA1* и *APOC3* (полиморфизм C3238G) с более длительным течением ХСН и связанными с ним увеличением КСР ЛП и уровня BNP. С одной стороны, отсутствие выраженных нарушений липидного обмена, а, следовательно, и менее выраженные атеросклеротические изменения, могут способствовать замедлению процессов ремоделирования миокарда и улучшению кардиальных механизмов компенсации у пациентов с формирующейся ХСН, что в конечном итоге может приводить к увеличению продолжительности жизни этих пациентов. Кроме того, BNP, как известно, также обладает кардиопротективным действием, способствуя торможению выработки ренина, альдостерона и вазодилатации [15]. Таким образом, можно сделать вывод об определенной кардиопротективной роли аллеля А гена *ABCA1* и аллеля G гена *APOC3* (полиморфизм C3238G) у пациентов с ХСН ишемического

генеза. С другой стороны, высокий уровень BNP ассоциирован с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ХСН, т.к. отражает непосредственную нагрузку на миокард.

В-третьих, выявленные взаимосвязи между полиморфизмом генов, кодирующих белки-транспортеры липидов, и когнитивными функциями пациентов могут быть обусловлены генетически детерминированным нарушением транспорта липидов через мембрану нейронов головного мозга. Как известно, для мембран нервной ткани характерно большое содержание липидов — до 50-60% от сухой массы ткани. Липиды перемещаются в пределах бислоя мембран нейронов, тем самым принимая участие в передаче информации через мембрану и в осуществлении внутриклеточного ответа. Вероятно, изменение транспорта липидов через мембрану нейрона может приводить к нарушению сложнейшей деятельности ЦНС, в т.ч. и формированию когнитивной дисфункции.

Таким образом, можно сделать вывод, что установленные статистически значимые связи между полиморфизмом генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, и выраженностью когнитивной дисфункции у пациентов с ХСН ишемического генеза не случайны, и могут быть обусловлены как непосредственным влиянием данных генов на строение и функционирование нейронов, так и опосредованным влиянием на ЦНС, связанным с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии.

Литература

- Shvarc JG, Akimova NS, Martynovich TV. Analysis of changes in white matter of brain and cognitive disturbances in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease. *Saratov scientific medical Journal* 2013; 9(1): 78-82. Russian (Шварц Ю. Г., Акимова Н. С., Мартынович Т. В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013; 9(1): 78-82).
- Heckman GA, Patterson CHJ, Demers C, et al. Heart failure and cognitive impairment: Challenges and opportunities. *Clinical interventions in aging* 2007; 2: 209-18.
- Akimova NS, Zuev VV, Martynovich TV, et al. The relationship between the severity of chronic heart failure with the central nervous system with ischemic heart disease. *Fundamental studies* 2011; 11(3): 467-71. Russian (Акимова Н. С., Зюев В. В., Мартынович Т. В. и др. Взаимосвязь тяжести хронической сердечной недостаточности с состоянием центральной нервной системы при ишемической болезни сердца. *Фундаментальные исследования* 2011; 11(3): 467-71).
- Dorofeeva NP, Kastanaian AA, Silik SV, et al. Polymorphisms of the renin-angiotensin system in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease complicated with chronic heart failure. *Magazine "Arterial hypertension"* 2005; 11(4): 235-8. Russian (Дорофеева Н. П., Кастанаян А. А., Шлык С. В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Ж Артериальная гипертензия* 2005; 11(4): 235-8).
- Spinarova L, Spinar V, Vaskú A, et al. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients. *Exp Mol Pathol*. 2008 Jun; 84(3): 251-5. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.002. Epub 2008 Mar 21.
- Bai Y, Wang L, Hu S, et al. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. *Mol Cell Biochem* 2012 Feb; 361(1-2): 297-304.
- Pereira SB, Velloso MW, Chermon S, et al. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Report*. 2012 Oct 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120.
- Akimova NS, Martynovich TV, Shvarc JG, et al. Cognitive disorders, and the status of the gray matter of the brain in CHF against the background of CAD. *J Heart Failure* 2011; 5(67): 282-5. Russian (Акимова Н. С., Мартынович Т. В., Шварц Ю. Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Ж Сердечная Недостаточность* 2011; 5(67): 282-5).
- Ostroumova OD, Desnickaja IV. The influence of Rosuvastatin on cognitive functions. *Consilium medicum* 2007; 1(2):61-3. Russian (Остроумова О. Д., Десницкая И. В. Влияние Розувастатина на когнитивные функции. *Consilium medicum* 2007; 1(2): 61-3).
- Skvorcova VI, Stahovskaja LV, Gudkova VV, et al. Chronic Ischemic disease of the brain. *Consilium medicum* 2006; 1(3): 92-4. Russian (Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Гудкова В. В. и др. Хроническая ишемия головного мозга. *Consilium medicum* 2006; 1(3): 92-4).
- Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, et al. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Med Genet*. 2007; Published online Jun 6, 2007. doi: 10.1186/1471-2350-8-30
- Andreassi MG, Adlerstein D, Carpegiani C, et al. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 2012; 223(2):409-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.029. Epub 2012 Jun 6.
- Hassan MA, Al-Attas OS, Hussain T, et al. The Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene is a risk factor for coronary artery disease in Saudi subjects. *Mol Cell Biochem*. 2013 Aug; 380(1-2): 121-8. doi: 10.1007/s11010-013-1665-z. Epub 2013 Apr 27.
- Scacchi R, Corbo RM, Rickards O, et al. New data on the world distribution of paraoxonase (PON1 Gln 192-Arg) gene frequencies. *Hum Biol* 2004 Jun; 75(3): 365-73.
- Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843-9.