

Разработка методики определения полиморфизма гена аполипопротеина(а) G/A(-772) и изучение его роли в патогенезе ишемической болезни сердца у пациентов после стентирования коронарных артерий

Ю.В. Скоробогатова,¹ А.А. Сошнев.²

¹ФГУ НИИ Кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург.

²Санкт-Петербургский государственный университет.

Резюме

В проведенном обсервационном клиническом исследовании у 80 пациентов, прошедших операцию коронарной ангиопластики со стентированием, изучены биохимические маркеры и показатели воспаления. Разработана оригинальная методика определения аллельного варианта однонуклеотидного полиморфизма G/A -772 промоторной области гена АПО(а). Впервые показана роль данного полиморфизма в регуляции концентрации липопротеина (а) (Лп(а)) в плазме крови. Впервые установлена связь систем транспорта липидов крови и Лп(а) у пациентов с рестенозом после операции коронарного стентирования. Выявлено прогностически благоприятное значение повышения уровня апопротеина А1 после стентирования. Изучена связь белков острой фазы с клинической и коронарографической картиной ишемической болезни сердца. Полученные данные могут быть использованы как в фундаментальных исследованиях атеросклеротического процесса, так и в клинической практике при оценке прогноза ишемической болезни сердца и выборе метода хирургического вмешательства и терапии.

Ключевые слова: полиморфизм, стентирование коронарных артерий, апопротеин.

The Method of apolipoprotein(a) Gene G/A - 772 Polymorphism Detection and the Study of It's Role in Coronary Heart Disease in intercoronary Stent Placement

J.V. Skorobogatova¹, A.A. Soshnev².

¹V.A. Almazov Russian Research Institute for Cardiology.

²St-Petersburg State University.

Resume

The present study evaluates plasma lipid profile and inflammatory proteins, including lipoprotein(a) [Lp(a)] and apolipoprotein(a) gene single nucleotide polymorphism (SNP) G/A located 772 b.p. upstream transcription start site, in 80 patients undergoing stenting after coronary angioplasty. A novel method of G/A polymorphism detection is described. Our study is the first one to reveal the role of G/A SNP in regulation of plasma Lp(a) levels. We describe an association of LDL and Lp(a) systems limited only to the group of patients with restenosis after coronary stenting. Plasma apolipoprotein A1 level increase after stenting was characteristic of better prognosis. The acute phase proteins are studied in association with clinical and angiographic presentation of coronary heart disease. Our data is relevant both to fundamental studies of atherosclerosis and to clinical practice, and may be used in assessment of coronary heart disease clinical course and selection of treatment options.

Key words: polymorphism, intercoronary Stent Placement, polymorphism.

В основе подавляющего большинства случаев сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий [1]. В настоящее время считается, что в патогенезе атеросклероза важнейшую

роль играет вялотекущий воспалительный процесс в сосудистой стенке, возникающий в результате сложных взаимодействий между модифицированными липопротеинами, моноцитами, Т-клетками и элементами сосу-

дистой стенки [2; 3]. Воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке приводит к повышению уровня белков острой фазы и цитокинов в плазме крови. Повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина 6 связан с риском сосудистых осложнений как у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), так и у практически здоровых лиц среднего и пожилого возраста [4; 5].

Показано, что СРБ является непосредственным участником воспаления при атеросклерозе. Он непосредственно способен оказывать проатерогенное действие, вызывая дозозависимую экспрессию молекул адгезии, способствуя поглощению липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) макрофагами, стимулируя высвобождение цитокинов (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухолей α и др.), синтез эндотелина-1, активировать систему комплемента [6]. Кроме того, обнаружены участки повышенной концентрации СРБ в интиме сосудов, в области формирования атеросклеротической бляшки [7]. В настоящее время интенсивно изучается прогностическое значение предоперационного уровня СРБ в крови у пациентов, проходящих процедуру коронарной ангиопластики (КАП) со стентированием [8].

Альфа-1-антитрипсин (α -1-АТ), гликопротеин семейства серпинов, обуславливает до 90% общей антипротеиназной активности плазмы и, как и СРБ, является чувствительным маркером воспалительного процесса. Его физиологическая функция заключается в угнетении эластазы нейтрофилов и других протеиназ, гидролизующих структурные белки соединительной ткани и, следовательно, в ограничении протеолитического повреждения тканей. Наряду с антитромбином III и гепарином, α -1-АТ обладает свойствами физиологических антикоагулянтов. Существуют единичные сообщения взаимосвязи концентрации α -1-АТ с риском развития и клиническим течением инфаркта миокарда [9]. В тоже время, нет данных о связи α -1-АТ с развитием рестеноза и течением ИБС после стентирования.

Ведущая роль гиперхолестеринемии в развитии атеросклероза была впервые установлена работами Б.В. Халатова и Н.Н. Аничкова еще в начале XX века. Однако хорошо известно, что у лиц с одинаково повышенным уровнем холестерина плазмы крови клинические проявления атеросклероза варьируют в самых широких пределах [10].

В плазме крови человека холестерин транспортируется в составе липопротеиновых комплексов, различающихся по размеру, структуре и физиологической функции. Свойства липопротеинов в пределах одного класса могут варьировать от проатерогенных до антиатерогенных и от провоспалительных до противовоспалительных [11].

Липопротеин(α) [Лп(α)] представляет отдельный класс липопротеинов плазмы крови человека и, согласно многочисленным исследованиям, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Лп(α) оказывает патогенное воздействие при уровне в плазме крови 0,07-0,1 ммоль/л (20-30 мг/дл), что составляет около 1/5 от считающегося клинически значимым уровнем ЛПНП. При этом Лп(α) схож с ЛПНП по содержанию холестерина, фосфолипидов и наличию

аполипопротеина В-100 (апо В-100), главного лиганда рецепторов ЛПНП. Отличительной чертой Лп(α) является второй апо-белок, ковалентно связанный с Апо В-100 и известный как аполипопротеин (α) [апо(α)]. В зависимости от аллельного варианта гена АПО(α) молекулярная масса белка варьирует от 250 до 800 кДа, описан также ряд однонуклеотидных полиморфизмов кодирующей и промоторной областей гена АПО(α).

По мнению ряда авторов, в отличие от уровня ЛПНП, концентрация Лп(α) в плазме крови является постоянным наследуемым признаком и находится под контролем единственного локуса [13; 14], расположенного в длинном плече 6 хромосомы (6q26-q27), где картирован ген АПО(α) [15]. Согласно другим данным, однако, Лп(α) может рассматриваться как липопротеиновый компонент острофазного ответа, а концентрация его в плазме крови может увеличиваться при развитии воспалительной реакции [16]. Данные наших предыдущих исследований о связи высоких концентраций СРБ и Лп(α) также косвенно подтверждают последнюю гипотезу [17].

Установлена связь повышения уровня Лп(α) в плазме крови с увеличением риска развития инфаркта миокарда [18], атеросклерозом сосудов головного мозга, сосудов нижних конечностей, а также окклюзией шунтов после аорто-коронарного шунтирования [19]. Однако, учитывая значительную гетерогенность апо(α) и Лп(α), оценка риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на основании данных исключительно о концентрации частицы в плазме крови представляется затруднительной [12, 18].

Взаимосвязь полиморфизмов белка апо(α) и гена АПО(α) с клинической и ангиографической картиной ИБС практически не изучена. Описано два полиморфизма числа tandemных повторов в промоторной и кодирующей областях гена АПО(α), связанных с вариабельностью концентрации Лп(α) в плазме крови и размером частицы, а следовательно, и с атерогенностью Лп(α) [20; 21]. Известно также, что в регуляции уровня Лп(α) в плазме крови принимают участие однонуклеотидные полиморфизмы промоторной области [22], а атерогенность Лп(α) может зависеть от полиморфизмов лизин-связывающего кармана белка апо(α) [23]. Однонуклеотидный полиморфизм промоторной области G/A, расположенный на 772 п.о. апстрим точки начала транскрипции (G/A -772), впервые описан в работе Puckey et al., 1997. Для него показана связь с расовой принадлежностью и вероятное сцепление с другими полиморфизмами промоторной области гена АПО(α) [24]. Однако, до настоящего времени не известна роль данного полиморфизма в развитии ИБС, развитии нарушений липидного обмена, не разработан доступный метод для определения этого полиморфизма на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Цель исследования:

Разработать методику определения аллельного варианта однонуклеотидного полиморфизма G/A -772 промоторной области гена АПО(α) и изучить роль данного полиморфизма в регуляции концентрации Лп(α) в плазме крови и развитии осложнений после операции коронарного стентирования с учетом динамики изменения биохимических маркеров (холестерин (ХС) ЛПНП, ХС

ЛПВП, апопротеины A1 и B-100) и показателей воспаления (С-реактивный белок и α -1-антитрипсин).

Материалы и методы:

Обследовано 80 пациентов до и через 6-9 месяцев после процедуры КАП со стентированием, без осложнений в раннем послеоперационном периоде. Все пациенты мужского пола, страдающие ИБС (стабильная стенокардия напряжения I-III функционального класса). Средний возраст пациентов составил $52,4 \pm 5,4$ лет, продолжительность анамнеза ИБС от 6 месяцев до 5 лет. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе у 18 пациентов (47,5%), повторный ИМ у 6 пациентов (7,5%). Отягощенная наследственность по ИБС у 30 пациентов (38%). Сопутствующая артериальная гипертензия выявлена у 70 пациентов (88%). Курение отметили 30 пациентов (38%). На момент начала исследования у всех пациентов был ангиографически верифицирован стеноз (сужение просвета на 50% и более) одной или нескольких коронарных артерий. В ходе коронарной ангиопластики со стентированием всем пациентам был установлен стент без покрытия.

Критерии исключения: острый инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), сахарный диабет тяжелого течения, системные заболевания, печеночная и почечная недостаточность, сердечная недостаточность III и IV функциональных классов, постоянная форма мерцательной аритмии и острые инфекционные заболевания.

Кровь для исследования забирали у пациентов утром натощак в день проведения процедуры стентирования. Биохимические показатели (апопротеин В, апопротеин A1, Лп(а), СРБ и α -1-АТ) в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом. Концентрацию ХС и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП - прямым ферментативным методом. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле акад. А.Н. Климова. Повторное лабораторное исследование проводили через 6-9 месяцев после стентирования. Измерения выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-902 с применением реактивов и контрольных материалов фирм "Roche" (Швейцария) и "Randox" (Великобритания).

ДНК для генетических исследований выделяли из лейкоцитов периферической крови по оригинальному протоколу (модификация фенол-хлороформного метода). Для амплификации исследуемой области гена АПО(а) разработали оригинальный протокол ПЦР. Праймеры были заказаны и синтезированы в компании "Синтол" (Москва). Для рестрикционного анализа использовали эндонуклеазы рестрикции производства компании "СибЭнзим" (Новосибирск). Анализ термодинамических свойств и последовательностей гена апо(а), праймеров, ПЦР-продуктов проводили в программах Vector NTI Advance 9.0 (InforMax, Invitrogen) и UCSC In-Silico PCR (<http://www.genome.ucsc.edu>).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) и Excel 2002 (Microsoft Inc.).

Результаты и обсуждение:

По данным предоперационной коронарографии пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты с поражением одного сосуда (39 человек, 49%), во вторую – пациенты с поражением 2-3 артерий (41 человек, 51%). В зависимости от течения послеоперационного периода пациенты разделены на три группы: 1 – благоприятное течение послеоперационного периода без признаков стенокардии ($n = 29$), 2 – клинические проявления стенокардии ($n = 35$), 3 – развитие коронароангиографически подтвержденного рестеноза в стенте ($n = 16$).

Для выявления предоперационных факторов, влияющих на течение ИБС после стентирования были проанализированы клинические, биохимические и генетические показатели. Установлено, что в исследуемой группе больных наблюдалась умеренная гиперхолестеринемия ($5,54 \pm 0,26$ ммоль/л), умеренное повышение уровня ХС ЛПНП ($3,38 \pm 0,14$ ммоль/л), пограничная гипертриглицеридемия ($1,9 \pm 0,12$ ммоль/л), концентрация ХС ЛПВП ($1,14 \pm 0,04$ ммоль/л) приближалась к нижним значениям нормы. Коэффициент атерогенности составил $3,47 \pm 0,14$, что характерно для больных ИБС. Уровень апопротеина В составил в среднем 101 мг/дл, т.е. не достигал значимо опасного уровня. Отношение АпоВ/АпоА1 было благоприятным и составило 0,74. Исходные показатели липидного обмена и апопротеины не отличались между группами и не были связаны с течением ИБС в послеоперационном периоде.

При корреляционном анализе в общей группе (до операции) получены ожидаемые корреляции между уровнем ХС и ХС ЛПНП ($r = 0,95$; $p < 0,001$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,52$; $p < 0,001$), уровнем Апо В-100 ($r = 0,84$; $p < 0,001$). Обратная корреляция также выявлена между уровнем ХС ЛПВП и коэффициентом атерогенности ($r = -0,56$; $p < 0,001$).

Исследование биохимических показателей через 6-9 месяцев после коронарного стентирования показало, что в группах без рестеноза после операции значимо повышалась концентрация апопротеина A1. Следует отметить, что изменение уровня апопротеина В-100 связано с равнонаправленным изменением уровня ХС ЛПНП и зависит от четкого, контролируемого приема препаратов группы статинов. Изменение концентрации апопротеина A1 в сторону увеличения не связано с приемом статинов и наблюдалось только в группе пациентов без рестеноза. (Табл. 1). Учитывая общепризнанную роль ЛПВП в обратном транспорте холестерина, и, соответственно, Апо А1 как протекторного апобелка [25], впервые полученные данные о снижении Апо А1 у пациентов с рестенозом относительно группы без рестеноза позволяют предположить роль нарушения процессов транспорта ХС и жирных кислот в развитии рестеноза после коронарного стентирования.

Средняя концентрация СРБ в общей группе составила $11,8 \pm 1,96$ мг/л и не изменялась после операции коронарного стентирования. Однако, сравнение данного показателя в группах больных с разным количеством пораженных сосудов показало, что уровень СРБ значимо выше у пациентов с поражением 2-3 сосудов ($p < 0,001$) (Рис. 1А) Кроме того, показано, что уровень СРБ

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРОАНГИОПЛАСТИКИ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ

	Группа без рестеноза (n = 64)		Группа с рестенозом (n = 16)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,15 ± 0,14	3,4 ± 0,15	3,4 ± 0,27	3,46 ± 0,32
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,13 ± 0,04	1,34 ± 0,05	1,2 ± 0,07	1,16 ± 0,06
Апо В-100 (мг/дл)	100,4 ± 4,8*	121,6 ± 6,0*	106,65 ± 11	105,8 ± 12,3
Апо А1 (мг/дл)	136,9 ± 5,5†	166,0 ± 5,95†‡	145,5 ± 7,7	140,2 ± 6,7‡
Апо В/А	0,74 ± 0,03	0,75 ± 0,04	0,74 ± 0,07	0,74 ± 0,07

Парный двухвыборочный t-тест Стьюдента: p = 0,01(*), p = 0,001(†).
Двухвыборочный t-тест Стьюдента: p = 0,01(‡)

был достоверно выше у пациентов с клиническими признаками стенокардии в первые месяцы после стентирования ($p < 0,001$) а также у пациентов с развившимся впоследствии рестенозом ($p < 0,001$), по сравнению с пациентами с благоприятным течением послеоперационного периода (Рис. 1Б)

Таким образом, повышенный уровень СРБ связан с более тяжелым течением атеросклеротического процесса. В исследуемой группе пациентов отмечено значительное повышение СРБ, достоверно связанное с прогрессированием ИБС и развитием рестеноза. Эти результаты согласуются с данными, полученными в ходе проспективных исследований С-реактивного белка при сердечно-сосудистых заболеваниях [5], и подчеркивают

необходимость обязательного лабораторного исследования СРБ в данной группе пациентов до стентирования. Кроме того, важную роль в медикаментозной подготовке пациентов должны играть препараты группы статинов, известные плеотропным противовоспалительным действием.

Концентрация α -1-АТ в исследуемых группах до стентирования достоверно не различалась. Однако, анализ данных через 6-9 месяцев показал достоверное различие ($p = 0,05$) между концентрацией α -1-АТ до и после стентирования в группе пациентов с развившимся рестенозом ($145,7 \pm 8,55$ мг/дл и $129,44 \pm 8,09$ мг/дл, соответственно) (Рис. 1В). Корреляционный анализ показал обратную зависимость между уровнями α -1-АТ и ХС ЛПВП ($r = -$

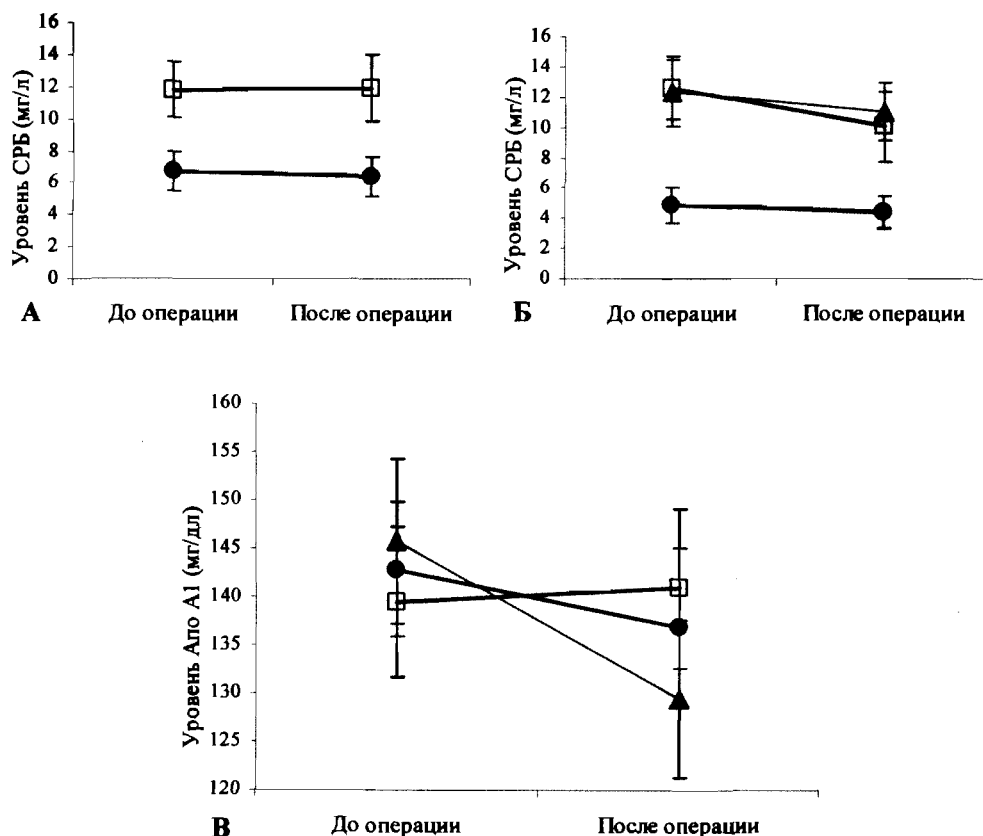


Рис. 1.

А. Концентрация СРБ у больных ИБС с одним и несколькими пораженными сосудами. ● – группа с поражением одного сосуда; □ – группа с поражением нескольких сосудов. Различия между группами достоверны при $p < 0,001$. **Б.** Уровень СРБ в группах пациентов с различным течением ИБС. ● – группа без клиники стенокардии; □ – группа с клиническими проявлениями стенокардии; ▲ – группа с документированным рестенозом. Различия между группой без стенокардии и группами со стенокардией и рестенозом достоверны при $p < 0,001$. **В.** Динамика концентрации α -1-антитрипсина у пациентов с ИБС до и после коронарного стентирования. ● – группа без клиники стенокардии; □ – группа с клиническими проявлениями стенокардии; ▲ – группа с документированным рестенозом. Различия между группами без рестеноза и с рестенозом считали достоверными при $p < 0,05$.

0,37, $p < 0,02$) и a -1-АТ и Апо А1 ($r = -0,39$, $p < 0,02$) в общей группе. Обратная корреляция между a -1-АТ и ХС ЛПВП была наиболее выражена в группе пациентов с рестенозом ($r = -0,68$, $p < 0,05$). Очевидно, данная зависимость отражает указанное на Рис. 1В общее снижение a -1-АТ в послеоперационном периоде у пациентов с рестенозом. Возможно, снижение концентрации a -1-АТ в крови отражает недостаток или истощение защитной системы ингибиторов протеолитических каскадов у больных с неблагоприятным течением заболевания.

Средняя концентрация Лп(а) у исследуемых пациентов составила $30,7 \pm 5,25$ мг/дл. Статистический анализ не показал различий между уровнями Лп(а) плазмы крови у исследуемых больных в группах с однососудистым и многососудистым поражением коронарных артерий. Не обнаружено также достоверных различий в исходной концентрации Лп(а) у пациентов с возобновившимися после вмешательства приступами стенокардии и у пациентов с благоприятным послеоперационным течением ($31,4 \pm 6,8$ мг/дл и $25,6 \pm 7,4$ мг/дл, соответственно). В тоже время, показано достоверное различие ($p = 0,05$) в исходных концентрациях Лп(а) у пациентов с развившимся рестенозом и пациентов с благоприятным клиническим течением ИБС ($33,0 \pm 8,5$ мг/дл и $25,6 \pm 7,4$ мг/дл, соответственно).

Важно отметить, что уровень Лп(а) в общей группе и группе без рестеноза не коррелировал с уровнем холестерина ЛПНП (полученным при прямом измерении или расчетным методом) и не был связан с уровнем Апо В-100. Однако в группе рестеноза получена достоверная корреляция уровня Лп(а) с уровнем холестерина ЛПНП ($r = 0,37$ до операции, $r = 0,43$ после операции; $p < 0,05$) и Апо В-100 ($r = 0,37$ до операции, $r = 0,40$ после операции; $p < 0,05$), что может говорить о наличии связи между системами Лп(а) и ЛПНП у пациентов с осложнениями после стентирования и о возможной роли этой связи в патогенезе рестеноза.

Для исследования однонуклеотидного полиморфизма G/A промотерной области в положении -772 от точки начала транскрипции мы разработали оригинальную методику ПЦР и рестрикционного анализа. С использованием базы данных GenBank были сконструированы праймеры:

5'-CTGCACATCCATAGCCTCCCTC

5'-CCACCGCACTCGACCCTCTG

ПЦР проводили при концентрации праймеров в реакционной смеси 0,075 мкмоль каждого, температура отжига праймеров (T_a) составила $55,4^\circ \text{C}$, температура элонгации (T_e) 68°C . Реакция выходила на плато после 30 циклов. Далее ПЦР-продукт обрабатывали специфичной к сайту $T^{\wedge}CGA$ эндонуклеазой рестрикции Taq I (5 ЕД на 20 μ л ПЦР-продукта) в течение 2 часов при температуре 65°C . Продукты рестрикции исследовали с помощью электрофореза в 2% агарозном геле (30 мин., 100 В). При генотипе G определяется 2 фрагмента, соответствующих 497 и 209 п.о. При генотипе А сайт рестрикции от-

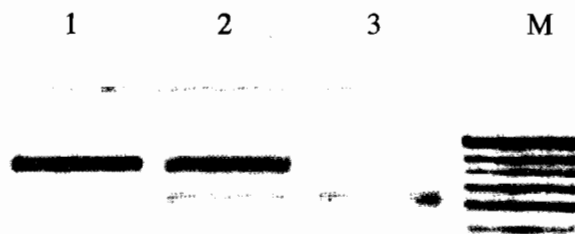


Рис. 2.

Результаты электрофореза продуктов рестрикции амплифицированного фрагмента гена АПО(а), содержащего полиморфизм G/A -772. Окраска этидия бромидом. 1 – гомозигота G/G; 2 – гетерозигота G/A; 3 – гомозигота A/A; М – маркеры молекулярной массы.

сутствует, поэтому определяется единственный фрагмент длиной 706 п.о. Репрезентативные результаты рестрикции представлены на Рис. 2

Распределение аллелей G и A в исследуемой популяции соответствовало уравнению Харди-Вайнберга. Достоверных различий между группами пациентов по генотипу A/G не обнаружено. Однако, показано достоверное различие концентраций Лп(а) между гомозиготами A/A и G/G, что может свидетельствовать о роли данного полиморфизма в регуляции транскрипции гена АПО(а), либо о сцеплении его с другим, не изученным нами полиморфизмом, причем аллель G связана с более высоким уровнем Лп(а). Медиана уровня Лп(а) у гомозигот A/A до операции составляла 23 мг/дл, а у гомозигот G/G – 30,9 мг/дл (различия достоверны при $p < 0,05$). Уровень Лп(а) в группе гетерозигот G/A колебался в широких пределах (медиана 17 мг/дл) и статистически не отличался от уровней Лп(а) у гомозигот. Предоперационные и послеоперационные уровни Лп(а) между гомозиготами и гетерозиготами также достоверно не различались. Распределение уровней Лп(а) в плазме крови в зависимости от аллельного варианта полиморфизма G/A представлено на Рис. 3.

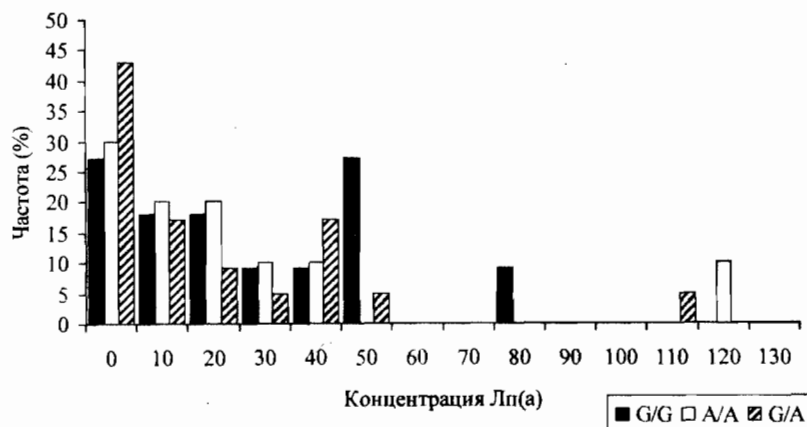


Рис. 3

Уровень Лп(а) в плазме крови в зависимости от аллельного варианта полиморфизма G/A

Выводы:

1. Впервые показано достоверное повышение концентрации ЛП(а) в группе гомозигот G/G по сравнению с гомозиготами A/A (однонуклеотидный полиморфизм промоторной области 772 п.о. 5' от точки начала транскрипции), что может свидетельствовать о роли данного полиморфизма в регуляции активности промотора гена АПО(а) либо о его сцеплении с другим, не изученным ранее полиморфизмом.

2. Корреляция между уровнями Лп(а) и холестерина ЛПНП, а также Лп(а) и Апо В-100 в группе пациентов с развившимся рестенозом, но не в группах пациентов без рестеноза, свидетельствует о наличии патологической связи между системами Лп(а) и ЛПНП у пациентов с осложнениями стентирования и о роли этой связи в развитии рестеноза.

3. Впервые обнаруженное снижение концентрации α -1-АТ в крови у больных с развившимся рестенозом коронарных артерий отражает истощение защитной системы ингибиторов протеолитических каскадов у больных с неблагоприятным течением заболевания. Динамика уровня СРБ подтверждает роль белков-участников острой фазы в прогрессировании ИБС.

4. Нормализация процессов транспорта холестерина и жирных кислот играют важную роль в благоприятном течении ИБС после коронарной ангиопластики со стентированием.

Литература

1. Hansson G.K. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – pp. 1685-1695.
2. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 340. – pp. 115-126.
3. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: The Road Ahead. // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – pp. 503-516.
4. Шевченко О.П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. // *Лабораторная медицина.* – 2003. – №6. – СС. 35-41.
5. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M. et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – pp. 1387-1397.
6. Hirschfield G.M., Pepys M.B. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. // *Q J Med.* – 2003. – Vol. 96. – pp. 793-807.
7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А.. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. // *Сердце.* – 2003. – №4. – СС.190-193.
8. Walter D.H., Fichtlscherer S., Sellwig M., et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – pp. 839-846.
9. Engstrom G., Stavenow L., Hedblad B. et al. Inflammation-sensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23. – pp. 2247-2251.
10. Hobbs H.H., Rusel D.W., Brown M.S., Goldstein J.L. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. // *Ann Rev Genet.* – 1990. – Vol. 24. – pp. 133-170.
11. Navab M., Ananthramaiah G.M., Reddy S.T., et al. The double jeopardy of HDL. // *Ann Med.* – 2005. – Vol. 37. – pp. 173-178.
12. Danesh J., Collins R., Peto R. Lipoprotein(a) and Coronary Heart Disease Meta-Analysis of Prospective Studies. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – pp. 1082-1085.

13. Berg K. Genetics of Atherogenic Lipoprotein(a) and Its Relation to Other Atherosclerotic Risk Factors, pp. 211-215. In: Scanu A.M., moderator. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol.115. – pp. 209-218.

14. Scanu A.M. Lp(a) Lipoprotein – Coping with Heterogeneity. // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – pp. 2089-2090.

15. McLean J.W., Tomlinson J.E., Kuang W.-J. et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. // *Nature.* – 1987. – Vol. 330. – pp. 132-137.

16. Min W.-K., Lee J.O., Huh J.W. Relation between lipoprotein(a) concentrations in patients with acute-phase response and risk analysis for coronary heart disease. // *Clin Chem.* – 1997. – Vol. 43. – pp. 1891-1895.

17. Скоробогатова Ю.В. Показатели воспаления и С-реактивный белок у больных ИБС с подтвержденным коронарным атеросклерозом. // *Бюллетень НИИ Кардиологии им. В.А. Алмазова.* – 2005. – т. II. – СС. 159-162.

18. Holmer S.R., Hengstenberd C., Kraft H.-G. Et al. Association of Polymorphisms of the Apolipoprotein(a) Gene With Lipoprotein(a) Levels and Myocardial Infarction. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – 696-701.

19. Dangas G., Ambrose J.A., D'Agate D.J. et al. Correlation of Serum Lipoprotein(a) With the Angiographic and Clinical Presentation of Coronary Artery Disease. // *Am J Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – pp. 583-5, A7.

20. Perombelon N.Y.F., Soutar A.K., Knight B.L. Variation in Lipoprotein(a) Concentration Associated with Different Apolipoprotein(a) Alleles. // *J Clin Invest.* – 1994. – Vol. 93. – pp. 1481-1492.

21. Mooser V., Mancini F.P., Bopp. S. et al. Sequence polymorphism in the apo(a) gene associated with specific levels of Lp(a) in plasma. // *Hum Mol Genet.* – 1995. – Vol. 4. – pp. 173-181.

22. Zysow B.R., Lindahl G.E., Wade D.P. et al. C/T polymorphism in the 5' untranslated region of the apolipoprotein(a) gene introduces an upstream ATG and reduces in vitro translation. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1995. – Vol. 15. – pp. 58-64.

23. Scanu A.M., Pfaffinger D., Lee J.C., Hinman J. A single point mutation (Trp72>Arg) in human apo(a) kringle 4-37 associated with a lysine binding defect in Lp(a). // *Biochim Biophys Acta.* – 1994. – Vol. 1227. – pp. 41-45.

24. Puckey L.H., Lawn R.M., Knight B.L. et al. Polymorphisms in the apolipoprotein(a) gene and their relationship to allele size and plasma lipoprotein(a) concentration. // *Hum Mol Genet.* – 1997. – Vol. 6. – pp. 1099-1107.

25. Kontush A., Chapman M.J. Antiatherogenic small, dense HDL – guardian of the arterial wall. // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* – 2006. – Vol. 3. – pp. 144-153.