

Структурные особенности ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца

*А.Ю. Анисенкова, Ю.Р. Ковалев, А.П. Кучинский, В.И. Ларионова, М.А. Богданова,
В.К. Сухов, И.Н. Кочанов*

Санкт-Петербургская Государственная Педиатрическая Медицинская Академия, Санкт-Петербург

Резюме

Изучены особенности течения ишемической болезни сердца, факторы риска, результаты коронарной ангиографии, особенности структуры кандидатных генов (I/D полиморфизм гена ACE, изоаллельный полиморфизм гена APOE, SstI полиморфизм гена APOC3, 5,10–C677T полиморфизм гена MTHFR и 4a/4b, G894T, T786C полиморфизмы гена eNOs) у 89 женщин с различной степенью поражения коронарного русла.

Проведенное исследование показало, что у пациенток с ИБС, имеющих стенозирующий атеросклероз, в большинстве случаев отмечается наследственная отягощенность по этому заболеванию со стороны одного или двух родителей (в большей степени по материнской линии). В развитии ИБС у этих пациенток достоверную роль играет носительство аллеля T, генотипа CT гена MTHFR и ген – генных взаимодействий ACE и MTHFR (DD и CC, DD и CT).

Ключевые слова: структурные особенности ДНК, ишемическая болезнь сердца, стенозирующий атеросклероз.

Structural features of DNA in women with ischemic heart disease

*A.U. Anisenkova, U.R. Kovalev, A.P. Kuchinskii, V.I. Larionova, M.A. Bogdanova, V.K. Suchov,
I.N. Kochanov*

St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy, St-Petersburg, Russia

Resume

Clinical aspects, risk factors, results of selective coronary angiography, features of DNA-polymorphism (I/D polymorphism of gene ACE, isoalleles polymorphism gene APOE, SstI polymorphism gene APOC3, C677T polymorphism of gene MTHFR, 4a/4b, G894T and T786C polymorphisms eNOs) in 89 women with a various degree of a coronary obstruction.

In patients with sings of coronary artery atherosclerosis, familial history ischemic heart disease was observed in most cases (greater degree on a line of mother). The obtained data show the reliable role allele T, genotype CT gene MTHFR and gene-gene interaction of ACE and MTHFR genes (DD и CC, DD и CT) in development of ischemic heart disease.

Key words: genetics, ishemic heart disease.

Статья поступила в редакцию: 11.11.07. и принята к печати: 24.12.07.

В последние годы в литературе все чаще обращается внимание на особенности течения ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от пола, что обусловлено возросшей заболеваемостью ИБС среди женщин. Проспективные исследования показали, что женская популяция, ранее считавшаяся «резистентной» к развитию ИБС, в настоящее время остро нуждается в разработке программ первичной и вторичной профилактики данного заболевания. Так, например, имеются достоверные данные о более высокой летальности от инфаркта миокарда женщин молодого и среднего возраста (до 50 лет) по сравнению с мужчинами того же возраста (В.П. Войченко, 1989; П.В. Казьмина и соавт., 1977; М. Brochier, Р. Arwidson, 1998; V. Vaccarino, 1999). Это наблюдается в индустриально развитых странах, причем первое место по заболеваемости и смертности от ИБС у женщин занимают Российская Федерация, Эстония, Литва, Латвия (В.И. Харченко и соавт., 1998).

Важно отметить, что ИБС представляет собой многофакторное заболевание, в патогенезе которого участвует сложный комплекс генетических и средовых влияний. В непосредственном проявлении ИБС у женщин продолжают выделять традиционные факторы риска: артериальная гипертензия, дислиппротеидемия и другие. Большое значение сейчас придают наличию признаков так называемого метаболического синдрома, длительному применению гормональных контрацептивов, возросшей частоте курения среди женщин. Существенную роль играет также наследственная отягощенность по ИБС. Коронарная недостаточность и развитие ИМ у женщин с наследственной отягощенностью наблюдаются достоверно раньше, а частота повторных инфарктов у них достоверно выше по сравнению с женщинами, имеющими благоприятный семейный анамнез. При изучении наследственных факторов риска развития ИБС в семьях женщин, перенесших ИМ, было выяснено, что характерной особенностью для них является более

выраженное семейное «накопление» ИБС, чем в семьях больных ИБС мужчин, то есть реже поражаемый пол имеет больший генетический «груз».

Для выяснения причин возросшей заболеваемости и смертности от ИБС у женщин необходимо проводить анализ факторов риска заболевания с изучением не только данных семейного анамнеза, но и молекулярно-генетических маркеров коронарного атеросклероза и ИБС, чему в последние годы придается большое значение.

Нами проведено изучение особенностей течения ИБС, факторов риска, результатов коронарной ангиографии, а также особенностей структуры кандидатных генов у 89 женщин, больных ИБС (жителей Санкт-Петербурга). В исследование были включены женщины с типичной стенокардией и/или перенесенным инфарктом миокарда. При проведении генетических исследований в качестве контроля использовались данные о частоте изученных генетических полиморфизмов у детей и подростков Санкт-Петербурга (205 девочек и 198 мальчиков). У этой группы детей была изучена распространённость I/D полиморфизма гена ACE и полиморфных аллелей гена APOE и APOC3. Сведения о полиморфизме гена MTHFR были получены у 300 детей и подростков данной группы. Данные о полиморфных аллелях гена eNOS получены у 150 детей и подростков. Использование детской популяции в качестве контроля при проведении генетических исследований предлагается рядом авторов (Badenhop R.F. et al, 1995,1996). По мнению этих исследователей, распределение аллелей и генотипов в детской популяции наиболее объективно отражает особенности популяции в целом. Так, как в популяции взрослых людей происходят изменения в распределении генотипов, обусловленные тем, что из популяции выбывает ряд лиц — в результате заболеваний, социальных и стихийных факторов. В обследованных нами группах детей и подростков распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга. Сравнительный анализ распределения генотипов между каждой из групп (девочек и мальчиков) показал, что достоверных различий между ними по частоте аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов не обнаружено.

Все полученные данные обработаны с применением системы Statistica for Windows 6.0.

По данным литературы, наибольшая частота ИБС у женщин отмечена в возрасте 60–69 лет (А.Н. Климов, 1989). Исследованные нами пациентки были в возрасте от 39 до 79 лет; средний возраст начала заболевания у них составил $50,6 \pm 7,6$ лет; средняя длительность

заболевания от момента первых клинических проявлений была $4,3 \pm 5,0$ лет. У 70% пациенток клинические проявления коронарной недостаточности возникли в возрасте ранее 60 лет.

Существовало мнение, что даже типичная стенокардия у женщин имеет более благоприятный прогноз, чем у мужчин, и редко прогрессирует до развития инфаркта миокарда (Kannel et al, 1976). По данным С.К. Чуриной (1983), типичный («мужской») вариант стенокардии у молодых женщин (до 50 лет) встречается не более чем в половине случаев. Однако, как уже было отмечено, в последние годы многие работы свидетельствуют о серьезном прогнозе при этом заболевании у женщин (Njolstad I. et al, 1996; Nohria A. et al, 1998). В нашем исследовании 2/3 женщин имели картину нестабильного течения ИБС, а более 60% перенесли инфаркт миокарда.

В литературе имеются различные данные о результатах коронарной ангиографии при ИБС у женщин. Существует, в частности, мнение о нередко наблюдаемых изменениях мелких ветвей коронарных артерий, а крупные коронарные сосуды при этом часто оказываются неизменёнными (Engel et al, 1976; Singh, Eddy, 1978; В.Б. Сергиенко и соавт., 1999; А.С. Свистов и соавт., 2003).

Данные о поражении коронарных артерий у наблюдаемых нами пациенток приведены в табл.1.

Заметно, что среди обследованных нами больных преобладали пациенты со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (80,9%). В этой группе 68,0% больных имели множественное поражение коронарного русла (двух — и трёхсосудистое); однососудистое поражение встречалось в 25,8% случаев.

Особое внимание обращает на себя группа 2. У пациентов этой группы отсутствовали ангиографические признаки стенозирования коронарных артерий, что составляло почти 1/5 часть всех больных. Возможно, что в группе больных без ангиографических признаков стенозов коронарных артерий клинические проявления ИБС были обусловлены поражением «мелких» коронарных сосудов, как об этом свидетельствуют данные С.К. Чуриной (1983), а также более поздние исследования, трактующие патогенез ИБС в этих случаях как микроваскулярную ангину (A Chauhan, P Mullins et al, 1994).

По многим литературным источникам известна роль наследственной отягощенности в развитии ИБС как у мужчин, так и у женщин (А.П. Кучинский, 1990; О.М. Яковлева, 1990; С.К. Чурина, 1983; Р.Ф. Фомина, 1987). В нашем исследовании подавляющее число (более 90%) пациенток имели отягощенную наследственность

Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОК С ИБС (N=89)

Группы больных и распространенность поражения КА	Число больных	
	n	n
1. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий	72	80,9
- однососудистое поражение	23	25,8
- двухсосудистое поражение	16	17,9
- трехсосудистое поражение	33	37,1
2. Без ангиографических признаков стенозов коронарных артерий	17	19,1

ИЗУЧЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ

Гены	Сокращенное название	Полиморфизмы
АПФ	ACE	I/D
Аполипопротеин E	APOE	изоаллельный
Аполипопротеин С3	APOC3	SstI
5–10 Метилентетрагидрофолат редуктаза	MTHFR	5–10 C677T
e NO- синтаза	eNOs	4a/b G894T T786C

по данному заболеванию — как по линии отца или матери, так и по линии обоих родителей. Представляется важным, что у больных ИБС без стенозов коронарных артерий наследственная отягощенность встречалась почти в два раза реже по сравнению с пациентками, имеющими стенозирующий атеросклероз. Это еще раз указывает на значительные различия в патогенезе ИБС у пациенток со стенозирующим атеросклерозом и у пациенток, не имеющих ангиографических признаков стенозирования коронарных артерий.

В целом, изучение родословных у наблюдаемых нами больных свидетельствовало о существенной роли наследственных факторов в развитии у них ИБС. Исходя из этого, нами были изучены структурные особенности ряда генов, которые могут участвовать в патогенезе ИБС путем воздействия на различные звенья патологического процесса (табл.2)

Были исследованы следующие генетические полиморфизмы: I/D полиморфизм гена ACE, изоаллельный полиморфизм гена APOE, SstI полиморфизм гена APOC3, 5,10–C677T полиморфизм гена MTHFR и три полиморфизма гена eNOS.

Мы сравнили полученные результаты у всех наблюдаемых нами больных с контрольной группой, провели анализ полученных данных с учетом распространенности поражения коронарных артерий, а также с учетом данных о наличии или отсутствии у больных ИМ. Было проанализировано также возможное влияние ряда генетических полиморфизмов на уровень липидов крови. Проведено изучение роли ген – генных взаимодействий в развитии ИБС у женщин.

При изучении полиморфизма двух аполипопротеиновых генов выяснилось следующее. Распределение генотипов APOE — гена, оказывающего многообразное влияние на метаболизм липидов, у больных ИБС женщин достоверно различалось от распределения генотипов в контрольной группе. При этом частота генотипа E2E3 у больных ИБС была понижена. Между тем, в литературе указывается, что аллель E2 может обладать протективным действием в отношении атеросклероза и ИБС. Следовательно, у наблюдаемых нами пациенток — жителей Санкт-Петербурга, имеются структурные особенности гена APOE, предрасполагающие их к развитию коронарной недостаточности.

Полиморфизм другого аполипопротеинового гена — APOC3, связан с различиями в уровне триглицеридов

крови (А.П. Кучинский. и соавт.,1992). У значительного числа наблюдаемых нами пациенток с ИБС была отмечена гипертриглицеридемия, однако достоверных взаимосвязей с носительством аллелей S1 или S2 и уровнем триглицеридов мы не обнаружили. Возможно, это свидетельствует о том, что в патогенезе гипер-ТГ у наблюдаемых нами женщин с ИБС основную роль играли средовые факторы.

Данные литературы о роли генетического полиморфизма гена MTHFR противоречивы. Одни авторы находили повышенную частоту аллеля T при ИБС, другие не смогли подтвердить этого. Ряд исследователей связывают носительство аллеля T с повышенной концентрацией гомоцистеина в крови (М.Г Спиридонова и соавт., 2001). Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что увеличенная концентрация гомоцистеина в крови увеличивает риск развития ИБС как у мужчин, так и у женщин. Показано, что с увеличением уровня гомоцистеина на 5 ммоль риск атеросклероза повышается на 60% у мужчин и на 80% у женщин (Refsum H et al; Verhoef P., Meleady R,1999). При изучении распространенности гипергомоцистеинемии данный показатель среди женщин с ИБС, равный 56%, был значительно выше такового у больных ИБС мужчин (45%). Исследователями была отмечена положительная корреляция уровня гомоцистеина с возрастом, как среди мужчин, так и женщин. По-видимому, у женщин это связано с изменением гормонального статуса в постменопаузальном периоде, так как известно, что эстрогены оказывают гомоцистеинснижающее действие. Так, выявлена важная закономерность, а именно — в постменопаузальном периоде повышение уровня гомоцистеина после метиониновой нагрузки было более выраженным, чем в пременопаузальном.

Гипергомоцистеинемия рассматривается в большинстве исследований как независимый фактор риска развития атеросклероза и ИБС (Morita H, 1998 Г.И. Сидоренко и соавт., 2001). В связи с перечисленным, выявление структурных особенностей гена MTHFR, которые могут оказывать влияние на уровень гомоцистеина, имеет особое значение. Это тем более актуально, что специальных исследований, посвященных роли этого генетического полиморфизма в развитии ИБС у женщин, до настоящего времени не проводилось.

Данные о распределении аллелей и генотипов 5,10–C677T полиморфизма гена MTHFR у больных с ИБС и в контрольной группе представлены в таблице 3.

Таблица 3

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ 5,10–С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МТНFR
У БОЛЬНЫХ С ИБС И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ**

Генотипы, аллельные частоты	Больные ИБС (n=75)		Контрольная группа (n=300)	
	n	%	n	%
Генотипы				
генотип ТТ	6	8,0	23	7,7
генотип СТ	32	42,7	105	35,0
генотип СС	37	49,3	172	57,3
Аллельные частоты				
аллель Т	44	0,294	98	0,198
аллель С	106	0,706	396	0,802

Примечание. Аллели у больных ИБС/контроль $\chi^2=5,5$; $p=0,019$

Таблица 4

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ 5,10–С677Т ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МТНFR
У БОЛЬНЫХ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУПП**

Генотипы, аллельные частоты	Группа 1		Группа 2		Контрольная группа	
	n	%	n	%	N	%
Генотипы						
генотип ТТ	3	5,4	3	23,1	23	7,7
генотип СТ	29*	51,8	2	15,4	105	35,0
генотип СС	24	42,9	8	61,5	172	57,3
Аллельные частоты						
аллель Т	35*	0,313	8	0,308	98	0,198
аллель С	77	0,687	18	0,692	396	0,802

Примечание.* $p < 0,05$ (при сравнении пациенток 1 группы/ контроль).

В нашем исследовании распределение аллелей гена МТНFR у женщин, больных ИБС, достоверно отличалось от их распределения у лиц контрольной группы.

В табл.4 представлены данные о распределении аллелей и генотипов 5,10–С677Т полиморфизма гена МТНFR у больных первой и второй групп.

Показано, что у пациенток со стенозирующим поражением коронарных артерий достоверно увеличена частота аллеля Т (и соответственно — генотипа СТ) гена МТНFR по сравнению с лицами контрольной группы.

Нами обнаружено, что у женщин с множественным поражением коронарных артерий (по сравнению с пациентками с однососудистым поражением) достоверно чаще встречался генотип СТ, включающий аллель Т, носительство которого связывают с увеличением содержания гомоцистеина в крови. Следует отметить, что по данным литературы носительство аллеля Т является одним из факторов, предрасполагающих к множественному поражению коронарных артерий при ИБС у мужчин (А. Cardemann et al, 1999).

Таким образом, нами получены достоверные данные о роли полиморфизма гена МТНFR в развитии ИБС у женщин. По-видимому, выявление аллеля Т в гене МТНFR у женщин можно расценивать как генетический маркер предрасположенности к стенозирующему атеросклерозу коронарных артерий.

Нами впервые изучены три полиморфизма (4a/b, G894T, T786C) гена eNOs у женщин, больных ИБС, и

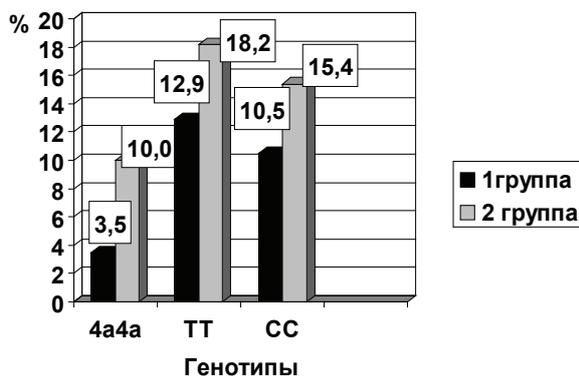
проанализировано распределение генотипов и аллелей каждого из этих полиморфизмов у больных по сравнению с контрольной группой. Различий по сравнению с контрольной группой не получено. При сравнении пациенток со стенозирующим атеросклерозом и пациенток, не имеющих ангиографических признаков стенозирования, выяснилось, что у больных второй группы наблюдалось заметное увеличение представительства следующих генотипов: 4a4a, ТТ, СС. Данные о частоте генотипов этих полиморфизмов у больных 1 и 2 групп представлен на рис.1.

Видно, что частота приведенных на рисунке генотипов у пациенток с ИБС второй группы была значительно большей по сравнению с пациентками первой группы.

Различия между 1 и 2 группами не были достоверны, однако нельзя не обратить внимания на то, что эти различия касались всех трех полиморфизмов eNOs — гена, участвующего в продукции оксида азота — одного из важнейших факторов регуляции сосудистого тонуса. Не исключено, что полученные нами данные могут указывать на возможную роль обнаруженных структурных изменений гена NO-синтетазы в развитии эндотелиальной дисфункции и предрасположенности к ИБС у женщин, не имеющих ангиографических признаков стенозирования коронарных артерий.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о достоверной связи между носительством аллеля 4a и развитием ИБС у мужчин (К.Hibi,1998), мы провели

Рис.1. Распределение генотипов eNOS у больных ИБС в первой и второй группах.



исследование совмещенных генотипов (4a4b плюс 4a4a) у больных ИБС женщин и в контрольной группе. В литературе подобного рода исследований нами не найдено. Достоверных различий по сравнению с контрольной группой не получено. Необходимо дальнейшее исследование этой проблемы с накоплением большего числа клинических наблюдений.

Имеются наблюдения, что ряд полиморфизмов, которые были объектом нашего исследования (аллель D и генотип DD гена ACE, аллель E4 гена APO E, аллель T и генотип CT гена MTHFR, аллель 4a и генотип 4a4a гена eNOS) связаны не только с риском развития коронарного атеросклероза, но и угрозой развития ИМ. Эти данные были получены при изучении главным образом больных ИБС-мужчин.

Анализ полученных нами данных свидетельствует, что распределения генотипов и аллелей перечисленных генов у женщин, перенесших ИМ, и у женщин, не имеющих этого тяжелого проявления ИБС, были практически одинаковы.

Отдельно следует остановиться на роли при ИБС I/D полиморфизма гена ACE. В литературе имеется огромное количество наблюдений о связи между носительством D аллеля и развитием ИБС, в частности, ИМ (Р.М. Шахнович, 1999). При этом указывается, что ИМ развивается у носителей генотипа DD в молодом и среднем возрасте при отсутствии общепринятых факторов риска атеросклероза и ИБС. Эту закономерность отметила и С.П. Гукова (1997) при обследовании жителей Санкт-Петербурга. Однако перечисленные исследования были проведены главным образом у мужчин.

По нашим данным, частота аллеля D и генотипа DD как в общей группе женщин с ИБС, так и у женщин, перенесших ИМ, не была достоверно изменена по сравнению с контрольной группой. Возможно, это обуслов-

лено тем, что наблюдаемые нами больные, как правило, имели традиционные факторы риска ИБС, в то время как значение носительства DD генотипа для развития ИМ установлено у лиц, обычно не имеющих общепринятых факторов риска этого заболевания. В то же время нами было обнаружено достоверное влияние генетического полиморфизма гена ACE на развитие ИБС у женщин, имеющих сочетание определенных генотипов этого полиморфизма с генотипами других изученных нами полиморфизмов (ген – генные взаимодействия).

Данные нашего исследования свидетельствуют о роли структурных особенностей ряда изученных нами генов в развитии ИБС у женщин. В последние годы в литературе большое внимание уделяется проблеме полигенных влияний на развитие патологических процессов (ген – генные взаимодействия). В связи с этим представляло интерес провести анализ ген-генных взаимодействий, что было проведено в отношении изученных нами полиморфизмов генов ACE, APOE, APOC3 и MTHFR. Полученные достоверные результаты приведены в табл. 5.

Так, при изучении комбинации генотипов гена ACE и гена MTHFR у женщин с ИБС была достоверно увеличена частота совмещенных генотипов DD и CC, а также DD и CT.

Следовательно, можно полагать, что женщины, обладающие сочетанием этих генотипов, предрасположены к развитию коронарного атеросклероза и ИБС. Важно отметить, что сочетание генотипов II и CT, а также II и TT, у пациенток с ИБС встречалось достоверно реже, чем в контрольной группе. Не исключено, что это может свидетельствовать о протективном эффекте такого рода ген-генных взаимодействий в отношении ИБС у женщин.

Проведенные исследования позволяют выделить две группы больных:

- У пациенток с ИБС, имеющих стенозирующий атеросклероз, в большинстве случаев отмечается наследственная отягощенность по этому заболеванию со стороны одного или двух родителей (в большей степени по материнской линии). В развитии ИБС у этих пациенток достоверную роль играет носительство аллеля T (5–10 C677T MTHFR) и ген – генных взаимодействий ACE и MTHFR (DD и CC, DD и CT).

- У женщин с ИБС, не имеющих ангиографических признаков стенозирования коронарных сосудов, наследственная отягощенность по ИБС (по данным родословных) встречается реже, чем у больных предыдущей группы. В развитии ИБС у лиц этой группы можно

Таблица 5

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ СОВМЕЩЕННЫХ ГЕНОТИПОВ ГЕНА ACE И ГЕНА MTHFR У БОЛЬНЫХ ИБС

ACE	MTHFR					
	Больные ИБС (n=73)			Контрольная группа (n=142)		
	CC	CT	TT	CC	CT	TT
II	10(13,33%)	4(5,33%)	2(2,7)	20(14,1%)	34(32,9%)	25(17,6%)
ID	14(18,67%)	19(25,33%)	2(2,7%)	15(10,6%)	24(16,9%)	13(9,2%)
DD	13(17,3)**	9(12,0%)*	2(2,67%)	3(2,1%)	5(3,5%)	3(2,1%)

Примечание. *p<0,05(больные ИБС/контрольная группа); **p<0,001 (больные ИБС/контрольная группа)

предположить нарушение генетического контроля продукции оксида азота, однако относительно небольшое число лиц не позволяет прийти к окончательным выводам и требует дальнейших исследований.

Литература

1. Гукова С.П. Значение структурных особенностей ДНК в области генов ангиотензин-превращающего фермента и апо-липопротеина Е для развития инфаркта миокарда: Дисс. канд мед.наук.-1998.- С.55–80.
2. Гукова С.П., Фомичева Е.В., Ковалев Ю.Р. Роль структурного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в развитии инфаркта миокарда. Клиническая медицина.- 1997.-№9- С. 36–38.
3. Климов А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Л.: Медицина,1989.- С.10–107.
4. Козлов Г.К., Селезнев Ю.К. Методологические аспекты клинической и лучевой диагностики в клинике внутренних болезней. Военно-медицинский журнал.- 1986.- № 12.-С. 27–31
5. Кучинский А.П., Исаков В.А. Клиническое использование цепной реакции синтеза ДНК для анализа структурных особенностей генов апопротеинов В и С III у больных ИБС. Сб. науч. тр.-СПб., 1992- С.23–27
6. Кучинский А.П., Шварц Е.И., Ковалев Ю.Р. Полиморфизм ДНК в области гена апо СIII и уровень липидных показателей у больных ишемической болезнью сердца. Семейно-наследственное предрасположение и другие факторы риска при атеросклерозе, ИБС и гипертонической болезни сердца: сб. статей.-Л.,1990.-С.36–42.
7. Кучинский А.П., Шварц Е.И., Ковалев Ю.Р. Структурные особенности генов апо В и апо СIII у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология.- 1992.- №3.- С.44–48.
8. Ларионова В.И. Клинико-генетический анализ предрасположенности к развитию атеросклероза у детей и подростков. Дисс. докт. мед. наук. 2005. 347 С.
9. Сергиенко В.Б., Саятина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями. Кардиология.-1999.-№1.-С.25–29.
10. Сидоренко Г.И., Мойсеенок А.Г., Колядко М.Г и др. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология -2001.-№1.-С. 6–11.
11. Скобелева Н.А., Васина В.И, Волкова М.А. и др. Полиморфизм ДНК в области генов апо В 100, апо СIII , апо Е, ангиотензинконвертирующего фермента и показатели липидного спектра у детей и подростков Санкт-Петербурга. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.- 1997.-№4.- С.36–40.
12. Спиридонова М.Г., Степанов В.А, Пузырев В.П. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Клиническая медицина – 2001.-№1.-С.10–16.
13. Харченко В.И, Акопян А.С, Мишиева В.Г. Место болезней системы кровообращения в структуре смертности населения в современной России (аналитический обзор официальных данных Госкомстата и Минздрава России). Ангиология и сосудистая хирургия.-1998.- №3–4.- С.131–142.
14. Фомина Р.Ф., Зборовский Э.И. и др. Роль наследственности в распространенности ишемической болезни сердца и ее факторов риска// Тер. Архив.- 1987.- т.59- С.187–197.
15. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста.-Л.: Наука,1983.- 131 С.
16. Чурина С.К., Притыкина Н.Я, Жуковская Н.Е. Некоторые особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин до 50 лет (до наступления менопаузы). Тер.арх.- 1975.-Т.47, №12.- С.43–48.
17. Чурина С.Л., Криворученко И.В. Сравнительная оценка значения основных факторов риска для прогноза повторных

сердечных катастроф у мужчин и женщин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 49 лет (8–10-летнее наблюдение). Сб.науч. тр.-Л.,1989.-С.115–120.

18. Шахнович Р.М. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и ишемическая болезнь сердца. Кардиология.- 1999.-№8- С.68–72.

19. Яковлева О.М., И.Б. Марченкова. Показатели липидного обмена и репродуктивная функция у женщин, перенесших инфаркт миокарда. Сб. науч. тр.- СПб, 1992. С.53–60.

20. Badenhop R.F., Wang X.L., Wilcken D.E. Angiotensin converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation.-1995.- V.91- №6.- P. 1655–1658.

21. Badenhop R.F., Wang X.L., Wilcken D.E. Association between an angiotensin microsatellite marker in children and coronary events in their grandparents. Circulation.-1996.- V.93- №12.- P. 2092–2096.

22. Brochier M.L., Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. Eur Heart J.-1998.-Vol 19.-P.45–52.

23. Engel H.J., Page H.L., Campbell W.B. Coronary artery disease in young women. JAMA.- 1974.- Vol 230, №13.- P.1531–1534.

24. Engel H.J., Page H.L., Campbell W.B. Coronary artery spasm as the cause of myocardial infarction during coronary arteriography. Amer.Heart J.- 1976.- Vol 91, №5.- P. 501–506.

25. Cambien F., Alhenc-Gelas F., Herbeth B. et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. Am J Hum Genet.- 1988.- Vol. 43.-P. 774-780.

26. Gardemann A., Schwartz O., Eberbach A. et al. Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients. Circulation.-1995.-Vol 10.- P.2796–2799.

27. Gardemann A., Weidemann H., Philipp M. et al. The TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary atherosclerosis in patients at high risk for coronary artery disease. Eur. Heart J.- 1999.- Vol.20.- P.584–592.

28. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. Hypertension.- 1998.- Vol. 32.-P.521–526.

29. Hodgson J.M., Marshall J.J. Direct vasoconstriction and endo-helium-dependent vasodilation: mechanisms of acetylcholine effects on coronary blood flow and arterial diameter in patients with nonstenotic coronary arteries. Circulation.- Vol 79.-P.1043–1051.

30. Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamera P.M. et al. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med- 1976.-Vol 85.-P.447–452.

31. Kannel W.B. Coronary risk factors. Recent highlights from the Framingham Study. Aust. N. Z.J. Med.-1976.- Vol 6, №5.- P.373–386.

32. Morita H., Kurihara H., Tsubaki S. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. Arterioscleros. Thrombos.Biol.- 1998.- Vol.18.-P. 1465–1469.

33. Singh S.P., Eddy J.D. Angina in young women with normal coronary angiogram. Coronary heart disease in young women. Ed.M.F.-1978.- P.86-91.

34. Vaccarino V., Parsons L., Every N.R., Barron H.V., Krumholz H.M. For the national Registry of Myocardial Infarction 2 participants. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. N Engl J Med-1999.- Vol 25.-P 217–341.

35. Vaccarino V., Krumholz H.M., Mendes de Leon C.F., et al. Sex differences in survival after myocardial infarction in older adults: A community based approach. J Am Geriatr Soc.-1996/Vol 44.-P.1174.

36. Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. et al. Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease. Eur Heart J.- 1999.- Vol.20.- P.1234–1244.