

Стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психо-эмоционального перенапряжения. Самостоятельная нозологическая форма или дебют ИБС?

Э.В. Земцовский, С.А. Бондарев, Е.С. Вороненко, В.И. Ларионова

Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия

Резюме

Стрессорной кардиомиопатией вследствие хронического психо-эмоционального перенапряжения мы называем не ишемические нарушения реполяризации на ЭКГ и клинически значимые аритмии, выявляемые у лиц, подверженных хроническому стрессу и не имеющих клинических и инструментальных признаков ИБС. Представлены результаты исследования уровня холестерина, триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, а также полиморфизмов некоторых генов (*ген MTHFR* и *ApoE*), ассоциированных с развитием атеросклероза у машинистов ж.д. транспорта, у которых выявлены признаки стрессорной кардиомиопатии. Выявлен достоверно более высокий уровень холестерина и индекса атерогенности у пациентов с признаками стрессорной кардиомиопатии и достоверно большая частота Т-аллеля *MTHFR*, наличие которого, как известно, связано с гипергомоцистеинемией. Доказана взаимосвязь между аллелем *ApoE4* и высоким уровнем общего холестерина и ЛПНП и взаимосвязь между аллелем *ApoE2* и уровнем триглицеридов у этих пациентов. Таким образом, нарушения липидного обмена и полиморфизмы генов *MTHFR* и *E*2*3/4**, связанные с развитием атеросклероза, принимают участие в формировании стрессорных повреждений сердца у пациентов, подверженных воздействию хронического психо-эмоционального стресса.

Ключевые слова: стрессорная кардиомиопатия, машинисты железнодорожного транспорта, холестерол, липопротеиды низкой плотности, ген метилентетрагидрофалатредуктазы, ген аполипопротеида Е.

Stress-induced cardiomyopathy due to chronic psycho-emotional overstrain: A separate nosologic entity or a debut of the ischemic heart disease?

Zemtsovskii E.V., Bondarev S.A., Voronenko E.S., Larionova V.I.

Resume

Stress-induced cardiomyopathy due to chronic psycho-emotional overstrain we call non-ischemic disturbances of repolarisation on ECG or/and cardiac arrhythmias in patients with chronic psycho-emotional overstrain. The results of the investigation of the main indicators of cholesterol metabolism (such as: total cholesterol, LDL/HDL ratio, LDL, triglycerides) and several genetic markers associated with the early development of atherosclerosis (*MTHFR* gene, *ApoE* gene) in engine-drivers with stress-induced cardiomyopathy are presented. Patients with stress-induced cardiomyopathy show more frequent availability of T-allele of *MTHFR* gene compared with healthy male population of St-Petersburg. Increase of the total cholesterol level and LDL/HDL ratio in patients with the signs of stress-induced cardiomyopathy was found. Our data demonstrate the association between *ApoE*4* allele with increased levels of total cholesterol and LDL fraction of blood serum, and the association between *ApoE*2* allele with increased level of triglycerides as well.

Results: therefore, lipid metabolism disturbances and C677T polymorphism *MTHFR* gene might take part in developing stress-induced cardiomyopathy. So *E*2/E*3/E*4* polymorphism *ApoE* gene might take part in atherosclerotic lesions in persons subjected to chronic stress.

Key words: stress-induced cardiomyopathy, engine-driver, cholesterol, low-density lipoproteins, methylentetrahydrofolate reductase gene, apolipoprotein E gene.

Статья поступила в редакцию: 10.05.08. и принята к печати: 22.06.08.

Введение

Термином стрессорная кардиомиопатия (СКМП) — (“stress cardiomyopathy”, “stress-induced cardiomyopathy”) принято обозначать патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), развившуюся в ответ на острое стрессорное воздействие [1, 2]. Синонимом СКМП в понимании наших западных коллег является термин «broken heart syndrome» — синдром «разбитого сердца» или takotsubo-КМП [3].

Воздействия хронического стресса, связанного с профессиональной деятельностью, чаще рассматриваются в качестве возможного триггера сердечно-сосудистой патологии, прежде всего, ишемической болезни сердца

(ИБС) и артериальной гипертензии (АГ). Такие стрессорные воздействия создают условия для развития различных аритмий и увеличения риска внезапной сердечной смерти [4–7]. Существование хронических форм СКМП остается до настоящего времени не признанными.

Вместе с тем, отечественной кардиологической школой накоплен важный опыт, дающий основание полагать, что постоянные и длительные стрессорные воздействия способны стать самостоятельной причиной развития повреждений миокарда [8, 9]. Изучая воздействие на сердце хронического физического стресса на модели действующих спортсменов, А.Г. Дембо называл пато-

логические отклонения, выявляющиеся у них, дистрофией миокарда вследствие хронического физического перенапряжения (ДМФП). Использование МКБХ требует сегодня использования общепринятой в мировой медицинской практике терминологии. Это позволяет нам ставить знак равенства между терминами «дистрофия миокарда» в ланговском понимании и «вторичной кардиомиопатией», и соответственно между понятиями ДМФП и СКМП, понимая под последней «кардиомиопатию со вторичным вовлечением миокарда в условиях воздействия физических и стрессовых перегрузок» (Класс IX, блок 142.7). Работы Е.А. Гавриловой (2007) убедительно подтвердили реальность существования СКМП при воздействии хронического физического и психо-эмоционального стресса на модели действующих спортсменов [10].

Вместе с тем сегодня существует множество профессий, сопряженных с постоянным психо-эмоциональным стрессом, однако, как мы уже указывали, возможность развития СКМП у этой категории лиц остается не признанной. К таким профессиям относится и профессия машиниста железной дороги. Несмотря на то, что лица, занятые в этих профессиях, проходят регулярное медицинское освидетельствование, у них периодически выявляются отклонения со стороны ССС, которые не укладываются в сложившиеся диагностические представления об ИБС. Логично предположить, что в основе таких отклонений лежит воздействие хронического психо-эмоционального стресса и классифицировать их как СКМП.

Вопрос о распространенности СКМП остается не решенным. Не ясно также, какие патогенетические механизмы лежат в основе СКМП. С одной стороны, стресс изменяет липидный обмен в атерогенную сторону и может быть причиной прогрессирования атеросклероза [11–13]. С другой стороны, — генетические особенности липидного обмена и наследственная отягощенность по ИБС во многом способны определить ход адаптации к стрессу [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей липидного спектра сыворотки крови и полиморфизма некоторых генов, оперирующих в липидном метаболизме, у лиц, имеющих признаки некоронарогенных повреждений сердца и подверженных воздействию психо-эмоционального стресса.

Материалы и методы

Объектом исследования стали мужчины в возрасте от 20 до 50 лет, машинисты и помощники машиниста, работающие на Октябрьской железной дороге. Всего было обследовано 3700 человек, из которых у 58 (1,6% случаев) по нижеописанным критериям включения был установлен диагноз СКМП. Эти 58 человек составили основную группу обследованных (средний возраст 32,5±1,6 года). Контрольную группу составили 78 мужчин того же возраста, у которых при кардиологическом клинко — инструментальном исследовании не было выявлено признаков патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

Критериями включения пациентов в группу СКМП явилось выявление хотя бы одного из ниже перечисленных признаков.

- Клинически значимые нарушения ритма и проводимости (алгоритмия, частая экстрасистолия, пароксизмальные нарушения ритма, атриовентрикулярная блокада II и большей степени).

- Нарушения процессов реполяризации (НПР) («неишемическая» депрессия сегмента ST и/или инверсия зубца Т в двух и более отведениях) на ЭКГ покоя, не исчезающие после физической нагрузки.

- Нарушения процессов реполяризации («неишемическая» депрессия сегмента ST и/или инверсия Т), появляющаяся после физической нагрузки.

Для исключения ИБС всем обследованным основной группы проводилось клинко-инструментальное обследование, включавшее в себя стресс-ЭКГ тест.

У 51 человека основной и у 71 пациентов контрольной группы было проведено исследование липидных и липопротеиновых показателей. Уровни общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе (Labsystem, Finland). Содержание ХС ЛПНП определяли расчетным методом по формуле Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = (\text{ТГ}/2,2)$; $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$, а коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $\text{КА} = (\text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$ (14).

Было проведено молекулярно-генетическое тестирование следующих генов: I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента гена (*ACE*), E2/E3/E4 полиморфизм гена аполипопротеина Е (*ApoE*) и C677T полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) у 51 пациента основной и 32 лиц контрольной групп. Использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом по стандартным методикам.

Проведено также сравнение распределения частот генотипов изученных генов в группе машинистов железнодорожного транспорта с диагнозом СКМП с данными популяционного исследования распределения частот генотипов генов *ACE*, *MTHFR* и *ApoE*, полученными при обследовании здоровых мужчин г. Санкт-Петербурга (данные Ларионовой В.И. и Беркович О.А., 2005).

Для статистической обработки использовался пакет анализа программы Microsoft Excel 2000.

Результаты

В таблице 1 представлены средние значения общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и КА у пациентов основной и контрольной групп.

Как видно из таблицы 1, средние значения общего ХС и КА были достоверно выше в основной группе ($p < 0,04$), по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

Сравнительный анализ результатов молекулярно-генетического тестирования гена *ApoE*, C677T гена *MTHFR* и I/D гена *ACE* не выявил достоверных различий в основной и контрольной группе. В то же время, сравнительный анализ распределения частот генотипов изученных генов в группе машинистов железнодорожного транспорта с диагнозом СКМП и данными исследования распределения частот генотипов генов *ACE*, *MTHFR*, *ApoE* у практически здоровых мужчин,

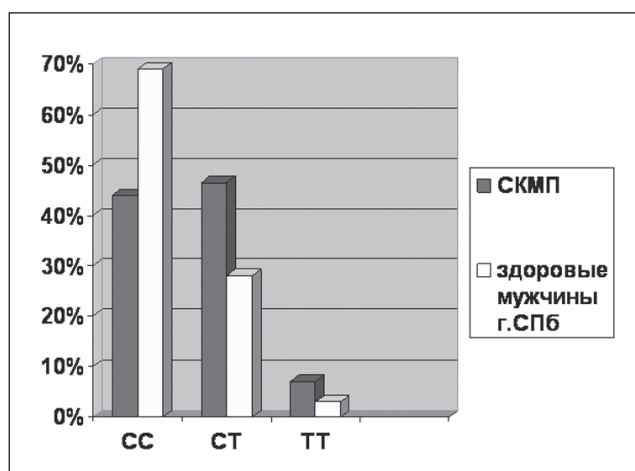
Таблица 1

УРОВНИ ЛИПИДНЫХ И ЛИПОПРОТЕИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатели	основная n=51	контрольная n=71	достоверность p<
Общий ХС (ммоль/л)	5,18±1,27	4,69±1,12	0,04
КА (отн.ед.)	4,45±2,1	3,6±1,9	0,04
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,24±0,1	3,07±0,58	Н.д.*
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,02±0,17	0,95±0,22	Н.д.*
ТГ (ммоль/л)	1,24±0,3	1,15±0,33	Н.д.*

* Н.д. — различия не достоверны

График 1. Распределение генотипов С677Т гена *MTHFR* в группе пациентов с СКМП и в группе здоровых мужчин г. Санкт-Петербурга



жителей г. Санкт-Петербурга (данные Ларионовой В. И., Беркович О.А., 2005) выявил следующие особенности. При сравнении распределения полиморфизмов гена *MTHFR* в группе пациентов с СКМП и в группе здоровых мужчин было обнаружено, что в последней достоверно чаще встречается генотип С/С, тогда как в группе пациентов с СКМП — генотип С/Т гена *MTHFR* ($p<0,04$) (график 1).

Согласно результатам многих исследований, 677Т аллель *MTHFR* ассоциирована с умеренной гипергомоцистеинемией, которая сегодня рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16] и атерогенеза [17–19].

Было также изучено распределение сочетаний аллельных вариантов I/D гена *ACE* и С677Т гена *MTHFR* в группе лиц с признаками СКМП и в группе здоровых

мужчин г. Санкт-Петербурга. Результаты сравнения распределений их комбинаций представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, наиболее часто встречающейся комбинацией генотипов С677Т полиморфизма гена *MTHFR* и I/D полиморфизма гена *ACE* у здоровых мужчин является генотип С/С гена *MTHFR* и генотип I/D гена *ACE* (30,7%), в то время как в группе пациентов с СКМП наиболее часто встречающейся комбинацией генотипов указанных генов является генотип С/Т гена *MTHFR* и генотип I/D гена *ACE* (29,5%), причем частота сочетания генотипа С/Т гена *MTHFR* и генотипа I/D гена *ACE* в группе лиц с СКМП встречалась достоверно чаще ($p<0,04$), чем комбинация указанных генотипов в группе здоровых мужчин. Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях в г. Санкт-Петербурге положительная связь между аллельными вариантами *MTHFR* и *ACE* была выявлена у мальчиков (20) и у лиц среднего и пожилого возраста [21].

Если 677Т аллель гена *MTHFR* ассоциируется с развитием умеренной гипергомоцистеинемии, признанного метаболического фактора риска ИБС, то аллель D гена *ACE*, согласно литературным данным, ассоциируется с повышенной (по сравнению с носителями аллеля I) активностью ангиотензин-превращающего фермента [22], гипертрофией левого желудочка [23] и ранним развитием инфаркта миокарда [24, 25].

Для изучения роли генетической предрасположенности к атерогенным дислипидемиям у пациентов с СКМП мы исследовали полиморфизм гена *ApoE* у лиц основной и контрольной группы поскольку известно, что *ApoE* является одним из ключевых регуляторов уровня липидов плазмы, модулятором секреции и катаболизма ЛПОНП [26–28].

Результаты сопоставления средних значений показателей общего ХС и ХС ЛПНП у носителей геноти-

Таблица 2

СРАВНЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ КОМБИНАЦИЙ ГЕНОВ *MTHFR* И *ACE* В ОСНОВНОЙ ГРУППЕ И В ГРУППЕ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

генотип	СКМП n=51			Здоровые мужчины n=75		
	Ген MTHFR					
Ген ACE	C/C	C/T	T/T	C/C	C/T	T/T
I/I	6(11,8%)	2(3,9%)	2(3,9%)	19(25,3%)	8(10,7%)	0
I/D	12(23,5%)	15(29,5%)	2(3,9%)	23(30,7%)	10(13,3%)	1(1,3%)
D/D	5(9,8%)	7(13,7%)	0	8(10,7%)	4(5,3%)	2(2,7%)

Таблица 3

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ОБЩХС И ХС ЛПНП У ЛИЦ С ПРИЗНАКАМИ СКМП И ПРАКТИЧЕСКИ
ЗДОРОВЫХ МАШИНИСТОВ ЖД ТРАНСПОРТА С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА *ApoE*

Группы	Общий ХС(ммоль/л)			ХС ЛПНП(ммоль/л)		
	M+m		P<	M+m		P<
	E3 /E3	E4		E3 /E3	E4	
СКМП n=47	5,0±1,4 n= 31	6,2±1,5 n=6	0,02	2,7 ± 1,5 n=62	4,2 ± 2,6 n=6	0,02
контрольная n=28	4,5±1,13 n= 15	4,6±0,8 n= 7	Н.д.	1,3±0,2 n= 15	1,4±0,1 n= 7	Н.д.
Достоверность, p<	Н.д.	p<0,03		Н.д.	Н.д.	

па E₃/E₃ и аллеля E₄ гена *ApoE* у пациентов с СКМП и контрольной группы приведены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в группе больных с СКМП уровни общего ХС и ХС ЛПНП у носителей аллеля E₄ гена *ApoE* (генотип E₃/E₄ и E₄/E₄) были достоверно выше по сравнению с уровнями аналогичных показателей у носителей генотипа E₃/E₃ (6,2±1,5 vs 5,0±1,4 ммоль/л, p<0,02 и 4,2±2,6 vs 2,7±1,5 ммоль/л, p<0,02 соответственно). Не выявлено достоверных различий между уровнями аналогичных липидных и липопротеиновых показателей в зависимости от генотипов *ApoE* у здоровых лиц.

Кроме того, обращает внимание, что у практически здоровых машинистов ЖД с транспорта с СКМП, являющихся носителями аллеля E₄ гена *ApoE*, уровень общего ХС был достоверно выше, чем уровень аналогичного показателя у носителей этого же аллельного варианта гена *ApoE* в контрольной группе (p<0,03) (табл. 3).

В группе лиц с СКМП более высокий уровень ТГ был выявлен, напротив, у носителей аллеля E₂ по сравнению с уровнем аналогичного показателя у носителей генотипа E₃/E₃ (1,8±0,2 vs 1,3±0,7 ммоль/л, p< 0,05).

Полученные данные могут указывать на связь редко встречающихся аллельных вариантов гена *ApoE* с развитием атерогенных сдвигов у группы лиц, подверженных воздействию стресса.

Обсуждение

Суммируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что выявленное нами повышение уровня общего ХС и ХС ЛПНП у машинистов с СКМП ассоциируется с предрасположенностью к формированию атерогенных нарушений липидного спектра крови и, возможно, является не случайным. Наиболее вероятным представляется повышение уровня липидов в ответ на воздействие хронического стресса, что подтверждается литературными данными [9, 11]. Это может указывать на значимую роль атерогенных дислипидемий в развитии повреждений миокарда при хроническом стрессе.

Кроме того, на сегодняшний день не вызывает сомнения, что имеются метаболические особенности, определяющие нарушение адаптации к стрессу, которые наследственно детерминированы [12,13]. Так, согласно недавним публикациям, хронический стресс или ежедневные стрессорные ситуации и депрессивные состояния могут влиять на метаболизм фолатов и гомоцистеина, что может способствовать развитию

гипергомоцистеинемии. Эти метаболические изменения чаще являются следствием мутаций генов, кодирующих ключевые ферменты биосинтеза гомоцистеина, таких как метилентетрагидрофолат-редуктаза [29]. Гипергомоцистеинемия сопровождается образованием эндотелий-токсичных соединений, которые способствуют активации тромбоцитов и инициации процесса коагуляции [30] и уменьшению синтеза окиси азота путем инициации перекисного окисления липопротеинов низкой плотности, в результате чего снижается экспрессия NO-синтазы [16]. Кроме инициации атеросклероза через повреждение эндотелия, гомоцистеин усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток, что также способствует формированию атероматозной бляшки [17–19].

Известно, что наиболее значимая гипергомоцистеинемия развивается у лиц, имеющих 677Т аллель гена *MTHFR* [15, 16]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что 677Т аллель гена *MTHFR* встречается достоверно чаще в группе лиц с СКМП, что косвенно может подтверждать роль гомоцистеина в развитии стрессорных повреждений сердца.

По данным многочисленных исследований, 677Т аллель гена *MTHFR* и D аллель гена *ACE* ассоциируются с развитием ИБС и расцениваются некоторыми авторами как молекулярно-генетические маркеры развития ИБС в молодом возрасте [17, 18, 24, 25]. В нашем исследовании достоверное увеличение частоты сочетания генотипов С/Т по гену *MTHFR* и I/D по гену *ACE* у пациентов с СКМП является неслучайным и может отражать генетические особенности адаптации к стрессу, что, возможно, проявилось у этих лиц развитием именно СКМП.

Не менее важными представляются полученные нами данные о роли полиморфизма гена *ApoE* в формировании атерогенной направленности показателей липидного спектра сыворотки крови у лиц с СКМП. Оказалось, что в группе пациентов с СКМП, носителей аллеля E₄ гена *ApoE* (генотипы E₃/E₄ и E₄/E₄) уровни общего ХС и ХС ЛПНП достоверно выше, чем уровни аналогичных показателей у лиц, имеющих генотип E₃/E₃. Полученные данные могут указывать на связь более редко встречающихся аллельных вариантов гена *ApoE* с развитием атерогенных сдвигов у группы лиц, подверженных воздействию стресса. Это предположение может подтверждаться литературными данными, свидетельствующими об ассоциации аллеля E₄ с повышенными уровнями общего ХС, ХС ЛПНП, с высоким риском развития коронарного и периферического атеросклероза [31–36] и развитием ИБС у лиц моложе 40 лет [37].

Кроме того, у пациентов с признаками стрессорных повреждений сердца, носителей аллеля E_2 гена *ApoE* было выявлено повышение уровня ТГ по сравнению с лицами, имеющими генотип E_3/E_3 . Полученные данные позволяют говорить о возможной ассоциации аллеля E_2 гена *ApoE* с повышением уровня ТГ в группе пациентов с СКМП, что также может быть подтверждено литературными данными [38–41]. В свою очередь уровень липидных показателей определяется генами, оперирующими в липидном гомеостазе, в частности *ApoE*.

Таким образом, окончательного ответа на вопрос, можно ли рассматривать клинически значимые нарушения ритма и НПР «неишемического» характера на ЭКГ как результат стрессорных повреждений сердца и развития СКМП или эти изменения следует трактовать как раннее доклиническое проявление ИБС, сегодня получить не удалось. С одной стороны, для этого недостает результатов коронарографии — «золотого стандарта» диагностики ИБС. С другой стороны, не следует обольщаться возможностью решения этого вопроса путем поголовного проведения коронарографии всем лицам с измененной ЭКГ. Наш небольшой опыт проведения коронарографии у подобных пациентов свидетельствует о высокой вероятности получения отрицательного результата, что, однако, не исключает роли нарушений липидного обмена в развитии аритмий и «неишемических» изменений ЭКГ у лиц, подвергающих себя регулярным психо-эмоциональным перегрузкам. Все же на сегодняшнем этапе развития кардиологии в отсутствие доказанных признаков ИБС при решении экспертных вопросов использование термина СКМП мы считаем вполне обоснованным.

Выводы

1. При углубленном кардиологическом обследовании практически здоровых лиц, профессия которых сопряжена с постоянным воздействием психо-эмоционального стресса (работа машиниста ж.д.), в 1,6% случаев выявляются клинически значимые аритмии и нарушения процессов реполяризации на ЭКГ «неишемического» характера, которые следует классифицировать как проявление стрессорной кардиомиопатии.

2. Хронический психо-эмоциональный стресс, сопряженный с профессиональной деятельностью сопровождается нарушениями липидного спектра и повышением уровня общего ХС и КА, что указывает на роль дислипидемии в патогенезе стрессорных повреждений сердца.

3. С точки зрения опасности развития СКМП у лиц, подвергающих себя регулярному воздействию психо-эмоционального стресса, следует рассматривать носительство аллеля E_4 гена *ApoE*, наличие которого ассоциируется с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП.

Литература

1. Rozsival V. Is the negative T-wave on the ECG always a sign of ischemia? (human stress cardiomyopathy?) Vnitr Lek. 2002 Dec;48 Suppl 1:210–2.
2. Lee S.Y., Lee C.Y., Kim H.J., Lee H.H. et al. Stress-induced cardiomyopathy presenting as acute myocardial infarction. Yonsei Med J. 2002 Oct;43(5):670–4
3. Fazio G., Barbaro G., Loredana S. et al. Clinical findings of Takotsubo cardiomyopathy: results from a multicenter

international study. Journal of Cardiovascular Medicine. 2008 March 9(3):239–244.

4. Coumel P., Fidelle J., Lucet V. et al. Catecholaminergic-induced severe ventricular arrhythmias with Adams-Stokes syndrome in children. Br Heart J 1978;40:28–37

5. Leenhardt A., Lucet V., Denjoy I., et al Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. Circulation 1995;91:1512–9

6. Davis A.M., Natelson B.H. Brain-Heart Interactions. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. Tex. Heart Inst. J. 20: 158–169, 1993

7. Rubart M., Zipes P.D. Mechanisms of sudden cardiac death. J.clin.Invest. 2005.115:2305–2315.

8. Ланг Г.Ф. О поражениях сердечной мышцы и об электрокардиографических проявлениях с биохимической точки зрения. В кн.: Вопросы патологии кровообращения и клиники сердечно-сосудистых болезней. - Л.: Биомедгиз. - 1936. - Вып. I. - с. 77–137

9. Дембо А.Г. О синдроме перенапряжения левого желудочка у здоровых людей. Кардиология.-1962.-№3.-С.70–78

10. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. - М.: Советский спорт. - 2007. - 200 с.

11. Хомуло П.С. Эмоциональное напряжение и атеросклероз. Л. Медицина, 1982.-232с.

12. Ghiadoni L., Donald A.E., Cropley M., et al Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans. Circulation. 2000;102:2473.

13. Roy M.P., Kirschbaum C., Carmena R. et al LP(a) levels and atherosclerotic vascular disease in sample of patient with familial hypercholesterolemia sharing the same gene defect. Atheroscler. Thromb.Vasc.Biol. -2001-V.16.-P.129–126

14. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз (холестерин мембран, теоретические и клинические аспекты). М.: Мед.-1983.-318с.

15. Гаврилова Е.А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов (дистрофия миокарда физического перенапряжения). - дисс.Д.М.Н. -СПб.-2001. -337с.

16. Климов А.Н., Перова Н.В., Трюфанов В.Ф. и др. Липиды и липопротеиды плазмы крови в популяциях мужчин и женщин в возрастном аспекте. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. Под ред. А.Н. Климова. - Л., 1989. - С.36–57.

17. Seidman J., Morita H., Seidman Ch. Genetic causes of human heart failure. J. Clin. Invest., Mar 2005; 115: 518–526.

18. Cattaneo M., Tsai M.Y., Bucciarelli P et al A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patient with mutant factor V. Atheroscl. Thromb.Vasc.Biol.1997;17:1662–1666

19. Мухин Н.А., Мусеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистемия как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Клини.мед.2001;6:7–14

20. Wilcken D.E., Wang X.L., McCredie R.M. Genotype distribution of angiotensin-converting enzyme polymorphism in Australian healthy and coronary populations and relevance to myocardial infarction and coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16(1): 115–119.

21. Hennekens Ch. H. Increasing Burden of Cardiovascular Disease Circulation. 1998;97:1095–1102.

22. Ларионова В.И. Клинико-генетический анализ предрасположенности к развитию атеросклероза у детей и подростков. Дисс.д.м.н. СПб.-2005.-205с.

23. Хавинсон В.Х., Соловьева Д.В., Стрекалов Д.Л. и др. Анализ распределения в российской популяции некоторых генетических маркеров, ассоциированных с мультифакторальной патологией среднего и пожилого возраста. Мед. акад. журн.-2002.-2,4.-56–66.

24. Pitsavos C., Panagiotakos D., Chrisohoo C. et al. Coronary risk in people with increased oxidative stress. Nutr.Metab. Cardiovasc Dis.Germany 2006 Mar;16(2):91–9

25. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: P.484–492.

26. Mansur A.P., Annicchino-Bizzacchi J., Favarato D, et al. Angiotensin-converting enzyme and apolipoprotein B polymorphisms in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1089–1093.

27. Samani N.J., Thompson J.R., O'Toole L. et al. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94; PP. 708–712.

28. Fatini C., Abbate R., Pepe G. et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. *Eur Heart J* 2000; 21: 633–638.

29. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 1999; 240: 622–30

30. Knouff Ch., Hinsdale M.E., Mezdoor H. et al. Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *J Clin Invest*, June 1999, Volume 103, Number 11, 1579–1586

31. Zechner R., Kratky D., Zimmermann R., et al. Endothelial lipase provides an alternative pathway for FFA uptake in lipoprotein lipase-deficient mouse adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, Jan 1997; 115: 161–167.

32. Strike P.C., Steptoe A. Depression, stress, and the heart. *Heart* 2002; 88: 441–443

33. Welch G., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N.Engl.JMed* 1998; 338(15): 1042–1050

34. Kuusi T., Nieminen M.S., Ehnholm C. et al. Apoprotein-E polymorphism & coronary artery disease. Increased prevalence of apolipoprotein E-4 in angiographically verified coronary patients. *Arteriosclerosis*. 1989. -V.9.-P.237–241.

35. Wilson P.W., Schaefer E.J., Larson M.G. et al. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1250–55

36. Eichner J.E., Kuller L.H. et al. Relation of apolipoprotein E phenotype to myocardial infarction and mortality from coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* - 1993- V.71 N 2.- P.160–165.

37. Stengard J.H., Zerba K.E., Pekkanen J., et al. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Circulation* 1995; 91: 265–9

38. Hagberg J.M., Wilund K.R., Ferrell R.E. APO E gene and gene-environment effects on plasma lipoprotein-lipid levels. *Physiol Genomics* 2000; 4: 101–108.

39. Gerdes L.U., Gerdes C., Kervinen K. et al. The apolipoprotein 4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101(12): 1366–1380.

40. Van Bockxmeer F.M., Mamotte C.D. Apolipoprotein epsilon 4 homozygosity in young men with coronary heart disease. *Lancet*. 1992. -V.340.-P.879–880.

41. Havel R.J. The formation of LDL : mechanisms and regulation. *J. Lipid Res.* -1984.-V.25.-P.1570–1576.

42. Hixon J.E. Apolipoprotein E polymorphism affect atherosclerosis in young males. *Arterioscler Thromb.* -1991.-V.11.-P.1237–1244.

43. Orth M., Weng W., Funke H. et al. Effects of a frequent apolipoprotein isoform? Apo E4Freiburg (Leu28→Pro), on lipoproteins and the prevalence of coronary artery disease in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (5): 1306–1315.