

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Малыгина Н.А.<sup>1\*</sup>, Костомарова И.В.<sup>1</sup>, Мелентьев И.А.<sup>2</sup>, Мелентьев А.С.<sup>2</sup>, Вершинин А.А.<sup>2</sup>, Серова Л.Д.<sup>1</sup>  
 Российский геронтологический научно-клинический центр<sup>1</sup>, Москва; Российский государственный медицинский университет<sup>2</sup>, Москва

## Резюме

На основании анализа полиморфизма генов липидного обмена — липопротеинлипазы (ЛПЛ); аполипопротеина E (apoE); и I/D — полиморфизма ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных ИБС разных возрастных групп, включая долгожителей, и с разными вариантами течения ишемической болезни сердца (стабильной стенокардией II-III функционального класса, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом) и в контрольной группе здоровых доноров выявлены молекулярно-генетические маркеры для первичной и вторичной профилактики ИБС.

Генотипы DD гена АПФ, H+/+ гена ЛПЛ и E3E4 увеличивают вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС и могут рассматриваться в качестве маркеров высокого риска [4,6-8]. Наличие у пациента генотипа DD увеличивает вероятность развития повторных инфарктов миокарда (ИМ), жизнеугрожающих осложнений после ИМ, более тяжелой сердечной недостаточности. Носительство генотипа DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями (повышенная враждебность и поведение типа А), которые являются психологическими факторами риска ИБС и предрасполагают к позднему обращению за медицинской помощью [2,9].

Аллель ε2 гена ApoE и аллель H гена ЛПЛ встречаются достоверно чаще у больных ИБС в возрасте старше 90 лет (долгожителей) по сравнению с более молодыми, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров стабильного течения ИБС [4].

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, прогноз, молекулярно-генетические маркеры, профилактика, старческий возраст.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти населения в индустриально развитых странах. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от этих заболеваний умирает около 12 млн. человек. И, хотя в последние годы смертность от ССЗ в экономически развитых странах значительно снизилась (в Финляндии, Англии, Дании — в 2-2,5 раза, в Японии и Франции — в 6-7 раз), она остается достаточно высокой [13].

В нашей стране в последние 30 лет отмечается эпидемический рост заболеваемости и высокая смертность от ССЗ: примерно 1 млн. 200 тыс. человек в год, что составляет около 55% общей смертности. Показатели смертности от ССЗ в России в 2-4 раза превышают таковые в западноевропейских странах, США, Канаде, Австралии [3, 13].

Особое внимание исследователей уделяется такому заболеванию, как ишемическая болезнь сердца (ИБС). Основным патофизиологическим механизмом ИБС является коронарная недостаточность — нарушение равновесия между уровнем коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде.

Атеросклеротические поражения сосудов занимают главенствующее место среди патогенетических

механизмов ИБС [5, 11]. Важнейшими факторами риска развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. Дислипидемии в большинстве случаев развиваются во второй половине жизни и, по-видимому, обусловлены и погрешностями питания, и особенностями липидного обмена, который контролируется генами. Доказано, что коррекция липидного профиля больных стенокардией снижает смертность от сосудистых заболеваний на 30% [1]. В настоящее время стоит проблема первичной профилактики атеросклероза. В каком возрасте нужно начинать первичную профилактику и кому? Генотип человека не меняется в течение жизни и не подвержен влиянию модифицирующих факторов внешней среды, т. е. анализ ДНК позволяет выявить генетическую предрасположенность к нарушению липидного обмена задолго до проявления клинических признаков атеросклероза. К настоящему времени охарактеризовано несколько десятков генов — “виновников” ИБС и атеросклероза [31]. Это гены, кодирующие синтез белков, участвующих в транспорте и метаболизме липидов; контролирующие пролиферацию клеток гладкомышечной ткани кровеносных сосудов,

кардиомиоцитов, уровень артериального давления, воспаления и апоптоза и т. д.

Целью исследования явилось изучение связи полиморфизма генов атеросклероза у пациентов с разными клиническими формами ИБС и у долгожителей. Это дает возможность, с одной стороны, выявить генетические особенности наиболее тяжелых клинических проявлений ИБС — таких, как инфаркт миокарда, а с другой, выявить аллели, способствующие относительно благоприятному течению заболеваний у пациентов, достигших преклонного возраста (старше 90 лет).

Мы проанализировали распределение генотипов и аллелей функциональных полиморфизмов генов липидного обмена: HindIII полиморфизм гена липопротеинлипазы (ЛПЛ); HhaI полиморфизм гена аполипопротеина E (apoE); TaqIB полиморфизм гена белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР) и I/D полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у больных ИБС разных возрастных групп, включая долгожителей, и с разными вариантами течения ишемической болезни сердца (стабильной стенокардией П-Ш функционального класса, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом) и в контрольной группе здоровых доноров. На основании проведенных исследований выявлены молекулярно-генетические маркеры для первичной и вторичной профилактики ИБС [4, 6-10].

#### Гены метаболизма липидов

Атерогенный фенотип (по определению ОМИМ) характеризуется повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (подкласс В) в плазме крови; повышенным уровнем липопротеинов, содержащих триглицериды, снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), 3-х кратным повышением риска развития ИМ [31].

Основными аполипопротеинами плазмы крови являются apoA-I, A-II, A-IV, A-V, apoB-48, B-100, apoC-I, C-II, C-III, apoE, apoD и apo (a). Показано, что нарушения в генах, кодирующих apo-белки, могут приводить к изменению липидного профиля в сторону атерогенности. Изучено влияние полиморфных вариантов генов apoA-I, A-IV, A-V, apoC-III и apoE, а также липопротеинлипазы и белка — переносчика эфиров холестерина (СЕТР) на развитие гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и других нарушений липидного обмена, показана их роль в детерминации риска ишемической болезни сердца [14-16, 19, 22-35]. Наиболее полно изучен полиморфизм гена apoE.

#### Ген аполипопротеина E

Аполипопротеин E является структурным компонентом нескольких видов липопротеинов. Он входит в состав атерогенных триглицерид-богатых липопротеинов (хиломикронов, ЛПОНП и ЛПНП) и в состав липопротеинов высокой плотности. Описано около 30

вариантов apoE. Три изоформы аполипопротеина E наиболее распространены в популяции: E2, E3, E4. Многочисленными исследованиями показано, что более часто встречающиеся изоформы E3 и E4 ассоциированы с более высоким уровнем холестерина в плазме крови, а E2 — с более низким. Присутствие аллеля e4 обуславливает повышенный риск ИБС, особенно инфаркта миокарда [26, 30, 33,34].

Интересен тот факт, что в восточных популяциях (Япония), где население характеризуется низким уровнем холестерина в плазме крови и где значительно ниже частота ИБС, частота аллеля e4 примерно в два раза ниже, чем в Европе. Напротив, у аборигенов Австралии, где высока частота ИБС, частота аллеля e4 в 2 раза выше, чем в Западной Европе [33].

Большую актуальность представляют данные, полученные при изучении ответа на проводимую липидснижающую терапию (диетотерапия, статины) у лиц с различными аллелями гена apoE. Выявлено, что носители аллеля e2 гена плохо реагируют на диетотерапию — по-видимому, для этих больных показана медикаментозная коррекция липидного профиля. Напротив, при наличии аллеля e4 в генотипе эффективность диетотерапии максимальна: отмечалось значительное снижение уровней триглицеридов и холестерина [30].

Таким образом, аллель e4 гена apoE может служить маркером предрасположенности к ИБС.

#### Ген липопротеинлипазы

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) играет ключевую роль в метаболизме триглицерид-насыщенных липопротеинов, она гидролизует хиломикроны, ЛПОНП и ЛПНП, влияя, тем самым, на уровень ЛПВП в плазме крови. Дефекты ЛПЛ приводят к гипертриглицеридемии и гиперлипидемии, которые ассоциируют с ранним проявлением атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Описано более 60 мутаций гена ЛПЛ, приводящих к образованию слабоактивных вариантов фермента, и несколько полиморфных вариантов. Многочисленными исследованиями показана связь HindIII полиморфизма гена ЛПЛ аллеля H<sup>+</sup> и генотипа H<sup>+</sup>H<sup>+</sup> со снижением уровня ЛПВП и гипертриглицеридемией. Показано, что носительство гомозиготного генотипа H<sup>+</sup>H<sup>+</sup> увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов [14-16, 23,25].

Наши исследования показали, что генотип H<sup>+</sup>H<sup>+</sup> гена ЛПЛ связан с более высокими уровнями общего холестерина и триглицеридов у больных стабильной стенокардией по сравнению с носителями других генотипов H-H- и H+H- [4,6,7,10]. Выявлена связь генотипа H<sup>+</sup>H<sup>+</sup> с ИМ и продолжительностью жизни. У больных ИМ частота аллеля H<sup>+</sup> была выше, а частота H- ниже, чем в контроле, увеличена частота генотипа H<sup>+</sup>H<sup>+</sup> и снижена частота гетерозигот H+H-. Полученные данные позволяют считать генотип H<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> и аллель H<sup>+</sup>

факторами риска, увеличивающими вероятность развития ИМ, а аллель Н- и Н+/Н- — признаками устойчивости [6,7]. Противоположная картина наблюдалась у долгожителей: частота аллеля Н+ была ниже, а частота аллеля Н- выше, чем в контроле; кроме того, увеличена частота гетерозигот Н+/Н- и снижена — гомозигот по сравнению с теоретически ожидаемой. По-видимому, это указывает на давление отбора, которое приводит к избирательной гибели гомозигот и увеличению численности гетерозигот, за счет повышения жизнеспособности лиц с генотипом Н+/Н-. Вероятно, гетерозиготный генотип по гену ЛПЛ дает некоторые адаптивные преимущества его носителю. Возможно, у людей с генотипом Н+/Н- оптимальный липидный обмен и, в связи с этим, снижено развитие атеросклероза, что позволяет им дожить до глубокой старости [6,16].

#### **Ген белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР)**

Белок — переносчик эфиров холестерина (СЕТР — cholesteryl ester transfer protein) участвует в метаболизме липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Он переносит эфиры холестерина к богатым триглицеридами липопротеинам. Активность СЕТР во многом влияет на уровень ХС ЛПВП и его способность обеспечивать эффективный обратный транспорт эфиров ХС из периферических тканей и сосудистой стенки. Ингибирование активности СЕТР ведет к повышению концентрации ХС ЛПВП, нормализации их транспортных свойств и, как следствие, к благоприятным сдвигам в липидном спектре плазмы.

Тақ ІВ полиморфизм гена СЕТР влияет на концентрацию СЕТР и ЛПВП. Есть данные о связи этих вариантов с ответом на терапию статинами: показано снижение уровня атерогенных липопротеинов у носителей генотипа В1В1, но не у носителей генотипа В2В2 [28,32].

При сравнении распределений генотипов и аллелей больных ИБС двух возрастных групп нами показано снижение в 2,5 раза частоты генотипа В1В1 гена СЕТР в группе долгожителей, по сравнению с больными более молодого возраста, и увеличение частоты генотипа В2В2. Генотип В2В2 гена СЕТР может рассматриваться в качестве маркера благоприятного течения ИБС и продолжительной жизни больных ИБС [4].

#### **Гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы**

Одним из основных патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего гипертонии, ИБС, атеросклероза является нарушение функции эндотелия. Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Основные компоненты РААС — ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин II ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), сосудистый (АТ1) рецептор к ангиотензину II. РААС отвечает за регуляцию

тонуса кровеносных сосудов, поддержание водно-солевого гомеостаза, стимулирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и кардиомиоцитов, т. е. РААС напрямую вовлечена в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждается клиническим опытом использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, цереброваскулярной патологии [11,12].

#### **Ген ангиотензинпревращающего фермента**

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) гидролизует ангиотензин I в ангиотензин II — альдостерон-стимулирующий пептид, и в то же время он инактивирует брадикинин. Повышенный уровень АПФ через продукцию ангиотензина II и брадикинина способствует развитию атеросклероза, тромбоза и супрессирует эндогенную фибринолитическую функцию. Межиндивидуальные различия уровня фермента в плазме крови на 50% определяются инсерционно-делеционным полиморфизмом по Alu повтору в 16 интроне гена АПФ (I/D полиморфизм). У пациентов с делеционным генотипом DD уровень фермента в плазме крови примерно в два раза выше, чем у пациентов с генотипом II, а пациенты с генотипом ID имеют промежуточный уровень фермента [20,21].

Ассоциативные связи генотипов, как правило, популяционно-специфические и отражают историю развития популяции, разные влияния отбора и т. д. Следует отметить, что соотношения частот аллелей и генотипов гена АПФ в разных популяциях значительно различаются. Наиболее низкие частоты аллеля D и генотипа DD обнаружены на Востоке: в Японии и Китае, а наиболее высокие — в странах Западной Европы и США, что коррелирует с распространенностью ИБС и частотой встречаемости факторов риска этого заболевания, являющихся атрибутом урбанистического (по-преимуществу, “американского”) образа жизни [33]. Однако, согласно данным ряда молекулярно-генетических исследований, повышение риска ИБС и вероятности ее неблагоприятного течения у носителей генотипа DD не опосредовано такими “классическими” факторами риска заболевания, как курение, избыточная масса тела, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия [20]. Поэтому, с точки зрения профилактического подхода, научный интерес представляют связи генетических и личностно-поведенческих особенностей, рассматриваемых в качестве психологических факторов риска ИБС. Осуществленный по гену АПФ генотипически дифференцированный анализ психологических характеристик больных ИБС показал, что носители генотипа DD достоверно чаще, чем носители генотипов ID и II, имели повышенный уровень общей враждебности (по Шкале враждебности Кука и Мэдди) и принадлежали к поведенческому “стресс-коронарному”

типу А (по сокращенному тесту Дженкинса). Сочетание повышенной враждебности, выражающейся в негативных отношениях и оценках применительно к окружающим людям и событиям, и признаков поведения типа А (склонность к соперничеству, амбициозность, нетерпеливость и напряженность) также выявлялось достоверно чаще у больных ИБС с генотипом DD [2]. Данное наблюдение может объяснять предрасположенность носителей генотипа DD к развитию ИБС даже при отсутствии у них общеизвестных биологических факторов риска. При этом наиболее часто носители генотипа DD, по нашим данным, встречаются в клинических группах больных с повторным и осложненным инфарктом миокарда, а у больных первичным инфарктом миокарда носительство генотипа DD ассоциировано с достоверно большей выраженностью эхокардиографических показателей постинфарктного ремоделирования и нарушения диастолической функции левого желудочка [2].

Изначально большая тяжесть соматического статуса больных с генотипом DD определяет особенности их психодинамики во время лечения в стационаре. По разнице показателей тестов Шкалы враждебности, Сокращенного многопрофильного опросника для исследования личности, Качества жизни и Уровня субъективного контроля на 3-5 и 20-25 сутки от госпитализации, было установлено, что носители генотипа DD отличались ухудшением, а носители генотипов ID и II — улучшением психосоциальной адаптации. Одной из важных причин обнаруженной разнонаправленности динамики психологического состояния больных инфарктом миокарда с различными генотипами гена АПФ может быть достоверно более поздняя госпитализация носителей генотипа DD, чем носителей генотипов ID и II. Удлинение сроков госпитализации (в часах) у больных с генотипом DD достоверно коррелирует с выраженностью (в баллах) поведенческого типа А и различных компонентов враждебности. Эти психологические факторы риска ИБС требуют целенаправленной коррекции (учитывая наибольшую предрасположенность носителей генотипа DD к развитию повторных ИМ и к поздним срокам госпитализации). Задержки с началом лечения не только исключают возможность своевременного использования адекватной терапии в острейшем периоде ИМ (в частности, применения тромболитиков), но и способствуют ухудшению психосоциальной адаптации у больных с гено-

типом DD гена АПФ к моменту их выписки из стационара [9].

На основании проведенных нами исследований, мы пришли к следующим выводам:

1. Генотипы DD гена АПФ, H<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> гена ЛПЛ и E3E4 увеличивают вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС и могут рассматриваться в качестве маркеров высокого риска [4, 6-8].

2. Наличие у пациента генотипа DD увеличивает вероятность развития повторных инфарктов миокарда (ИМ), жизнеугрожающих осложнений после ИМ, более тяжелой сердечной недостаточности. Это позволяет считать генотип DD одним из факторов неблагоприятного течения ИБС [4-8].

3. При остром коронарном синдроме (ОКС) генотипы DD гена АПФ и H<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> гена ЛПЛ выступают как факторы риска преимущественно в возрасте до 65 лет. При этом вероятность летального события при ОКС у носителей DD генотипа с возрастом меняется незначительно, тогда как у носителей H<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> генотипа экспоненциально увеличивается [10].

4. Генотип DD гена АПФ ассоциирован с развитием крупноочагового КФК/КФК-МВ позитивного инфаркта миокарда. Вероятность развития мелкоочагового ИМ, равно как и нестабильной стенокардии, сопоставима с таковой у больных с ID и II генотипами гена АПФ [10].

5. Лечение артериальной гипертонии снижает риск возникновения ИМ у носителей DD в большей степени, чем у носителей ID генотипа гена АПФ. Напротив, у носителей II генотипа, имеющих исходно низкий риск развития ИМ, использование традиционных антигипертензивных средств менее эффективно [10].

6. Носительство генотипа DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями (повышенная враждебность и поведение типа А), которые являются психологическими факторами риска ИБС и предрасполагают к позднему обращению за медицинской помощью [2,9].

7. Аллель ε2 гена АпоЕ и аллель H- гена ЛПЛ встречаются достоверно чаще у больных ИБС в возрасте старше 90 лет (долгожителей) по сравнению с более молодыми, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров стабильного течения ИБС [4].

8. Эффект протективного действия в отношении благоприятного течения ИБС и продолжительности жизни более выражен при сочетании генотипов с E2E3 + H<sup>+</sup>H<sup>-</sup>, E2E2 + H<sup>+</sup>H<sup>-</sup>, E3E3 + H-H- генов апоЕ и ЛПЛ [4].

#### Литература

1. Арутюнов Г.П. Стадины и острые коронарные синдромы. Мы на пороге нового стандарта лечения// Клини. фармакол. и терапия. 2001. Т.3, №10:2-7.
2. Вершинин А.А., Мелентьев И.А., Малыгина Н.А. и др. Клиническое течение ишемической болезни сердца и постинфарктное ремоделирование у больных с различными генотипами гена ангиотензинпревращающего фермента // Вестник РГМУ. Периодический медицинский журнал. — М.: РГМУ. — 2006, №3 (50). С.9-15.
3. Демографический ежегодник России. Статистический сборник. Москва. 2002.
4. Костомарова И.В. Молекулярно-генетические маркеры особенностей течения ишемической болезни сердца и продолжительности жизни больных старших возрастных групп Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2002.
5. Кухарчук В. В. — Итоги XIV Международного конгресса по атеросклерозу // Кардиологический вестник, 2006, т.1, №2: 1-6.
6. Малыгина Н.А., Мелентьев А.С., Костомарова И.В. и др. Связь HindIII ДНК-полиморфизма гена липопротеинлипазы с продолжительностью жизни больных ишемической болезнью сердца

- пожилого и старческого возраста // Молекулярная биология, 2001, Т.35, №.5: 787-791.
7. Мальгина Н. А., Костомарова И. В., Дерягин Г.В. и др. HindIII ДНК-полиморфизм гена липопротеин липазы у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Терапевтический архив, 2002, № 2, стр. 64-66.
  8. Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев А.С. и др. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста // Клиническая медицина, 2002, т. 80, №8: 25-29.
  9. Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А. и др. Полиморфизм гена АПФ: аспекты клиники и психогенетики личностно-поведенческих факторов риска ИБС // Вестник РГМУ, 2006. №6 53. 7-13.
  10. Сайгигов Р.Т. Острый коронарный синдром: клинико-генетические аспекты прогнозирования и профилактики. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н. 2007, С. 47.
  11. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз. 1992. Москва, с.178
  12. Шулуто Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: Гиппократ, 2001. С.382.
  13. The World Health Report 2003e. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. Available on-line at: <http://www.who.int/whr/2003/en/Annex2-en.pdf>.
  14. Anderson J.L., King G.J., Bair T.L. et al. Association of lipoprotein lipase gene polymorphism with coronary artery disease // J Am Coll Cardiol. 1999; 15; 33(4): 1013-1020.
  15. Atzmon G, Rincon M., Schechter C. B et al. Lipoprotein Genotype and Conserved Pathway for Exceptional Longevity in Humans.//PLOS biology. 2006, v4: 1-18.
  16. Barzilai N, Atzmon G., Schechter C. et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity// JAMA. 2003; v. 290, 15: 2030-40.
  17. Bessenyei B, M. Marka, L. Urban, M. et al. Single nucleotide polymorphisms: aging and diseases. Review article // Biogerontology. 2004; 5: 291-303.
  18. Bladbjerg E.M., Andersen-Ranberg K., de Maat M.P. et al. Longevity is independent of common variations in genes associated with cardiovascular risk // Thromb Haemost, 1999, v.82, №3:1100-5.
  19. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects // Circulation. 2005; 25; 111(3):278-87.
  20. Cambien F, Poirier O., Lecerf L. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction // Nature. 1992; 359: 641-644
  21. Chuang L.M., Chiu K.C., Chiang F.T., et al. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients with hypertension, non-insulin-dependent diabetes mellitus, and coronary heart disease in Taiwan // Metabolism. 1997; oct 46(10): 1211-14.
  22. Dawber T.R. Incidence of coronary heart disease, stroke and peripheral arterial disease in the Framingham Study: the Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge, M. A., Harvard University Press, 1980: 59-75.
  23. Gambino R., Scaglione L., Alemanno N., Pagano G., Cassader M. Human lipoprotein lipase HindIII polymorphism in young patients with myocardial infarction // Metabolism. 1999; 48(9): 1157-61
  24. De Grooth GJ, Klerkx AH, Stroes ES. et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis // J Lipid Res. 2004; v. 45, (11): 1967-74.
  25. Humphries S.E., Nicaud V., Margalef J. et al. The European Atherosclerosis Research Study (EARS) Lipoprotein lipase gene variation is association with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998; 18: 526-34.
  26. Ilveskoski E., Perola M., Lehtimäki T. et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study // Circulation 1999;100(6):608-613.
  27. Klos K.L., Hamon S., Clark A.G., et al. APOA5 polymorphisms influence plasma triglycerides in young, healthy African Americans and whites of the CARDIA Study // J Lipid Res. 2005; Mar;46(3): 564-71. E
  28. Kuivenhoven J. A, Kastelein J.P. Polymorphism of the cholesteryl-ester transfer protein gene// N Engl J Med. 1998; 338: 1625-6.
  29. Lee W.J., Sheu W.H., Jeng C.Y. et al. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and insulin resistance in coronary heart disease // Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei). 2000; 63(7): 563-72.
  30. Lehtimäki T, Moilanen T, Solakivi T, et al. Cholesterol-rich diet induced changes in plasma lipids in relation to apolipoprotein E phenotype in healthy students// Ann Med. 1992;24:61-66.
  31. McKusick V. A. On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM)—2008.
  32. Ordovas J.M., Cupples L.A., Corella D. et al. Association of cholesteryl ester transfer protein – TaqIB polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20: 1323-44.
  33. Schachter F, Faure-Delanef L., Guenot F. et al. Genetic association with human longevity at the APOE and ACE loci // Nature Genetic. 1994; 6: 29-32.
  34. Tiret L., Knifj P., Menzel H.-J. et al. ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS study//Arterioscler thromb 1994;14:1617-1624.
  35. Wilson P.W.F., William H.W., Castelli W.P. et al. Coronary risk prediction in adults (The Framingham Study) // Am J Cardiol. 1987; 59: 1-94.

#### Abstract

*The molecular and genetic markers for primary and secondary prevention of coronary heart disease (CHD) were identified based on the analysis of lipid metabolism gene polymorphisms – lipoprotein lipase (LPL); apolipoprotein E (apoE); and I/D polymorphism of ACE in CHD patients from various age groups, including elderly individuals, and with various clinical variants of CHD (II-III Functional Class stable angina, unstable angina, myocardial infarction (MI), post-infarction atherosclerosis), as well as in the control group of healthy volunteers.*

*ACE gene DD genotypes, LPL gene H+/+ genotypes, and E3E4 increased the MI risk in CHD patients and could be regarded as high-risk markers [4,6-8]. Genotype DD was associated with higher risk of recurrent MI, life-threatening MI complications, and severe heart failure. Moreover, DD genotype was linked to specific personality traits (hostility and Type A behavior), which act as psychological risk factors of CHD and explain delayed medical attendance [2,9].*

*ApoE gene ε2 allele and LPL gene H allele were observed significantly more often in CHD patients aged over 90 years, compared to younger individuals. Therefore, these alleles could be regarded as the markers of stable clinical CHD course [4].*

**Key words:** Coronary heart disease, prognosis, molecular and genetic markers, prevention, elderly age.

Поступила 18/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

129226, Москва, ул.1-ая Леонова,16

Тел.: (499)187-29-96

[Мальгина Н.А. (\*контактное лицо) – зав.лабораторией, Костомарова И.В. – ст.науч.сотр., Мелентьев И.А. – вед.науч.сотр., Мелентьев А.С. – науч.сотр., Вершинин А.А. – науч.сотр., Серова Л.Д. – науч.сотр.]