



На правах рукописи

ЧУДАКОВА ДАРЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИ РЯДА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

03.00.03 – молекулярная биология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Москва – 2005

Работа выполнена в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии Государственного научно-исследовательского института генетики и селекции промышленных микроорганизмов (ФГУП «ГосНИИ генетика»).

Научный руководитель: доктор биологических наук,
профессор Валерий Вячеславович Носиков.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,
профессор Алий Юрьевич Асанов
доктор биологических наук,
профессор Дмитрий Владимирович Залетаев

Ведущая организация: Институт Молекулярной биологии
им. В. А. Энгельгардта РАН.

Защита состоится «7» июня 2005г. в 14 часов на заседании Диссертационного совета Д.217.013.01 при Государственном научно-исследовательском институте генетики и селекции промышленных микроорганизмов по адресу: 117545, Москва, 1-й Дорожный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУП «ГосНИИ генетика».

Реферат разослан «3» мая 2005 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
кандидат биологических наук



В. И. Щербакова

2005-4
45869

2053953

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности в экономически развитых странах. при этом на долю ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда приходится примерно две трети случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний.

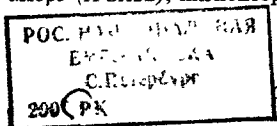
Известно, что данные сердечно-сосудистые патологии являются многофакторными заболеваниями с многочисленными звеньями патогенеза. Для таких заболеваний характерен сложный механизм формирования фенотипа, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды. При этом для каждого конкретного заболевания можно выделить группу так называемых генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данной патологии.

Так как коронарный тромбоз играет существенную роль в патогенезе острых коронарных синдромов, к генам-кандидатам, определяющим развитие ишемической болезни сердца и ее осложнений, можно отнести группу генов, кодирующих белковые факторы системы гемостаза. Современная стратегия исследования генетической составляющей многофакторных заболеваний включает в себя поиск полиморфных маркеров в генах-кандидатах и оценку их ассоциации с заболеванием.

Установление ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению данной патологии и ее осложнений в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента. Поэтому в настоящее время одним из наиболее прогрессивных подходов является разработка стратегии ранней диагностики, прогнозирования и превентивной терапии заболевания с использованием генетических маркеров.

Цель и задачи работы. Целью данной работы было изучение ассоциации полиморфных маркеров нескольких генов-кандидатов, кодирующих белковые факторы системы гемостаза, с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и неблагоприятным исходом у больных ИБС. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Определить частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов, кодирующих фактор свертывания крови V (*F5*), фактор свертывания крови VII (*F7*), β -цепь фибриногена (*FGB*), $\beta 3$ -субъединицу интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (*ITGB3*), αIIb -субъединицу интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (*ITGA2B*), ингибитор активатора плазминогена типа 1 (*PLANH1*),



протеин С (*PROC*) и тромбомодулин (*THBD*) в группах больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда, а так же в группе здоровых индивидов среди русских г. Москвы.

2. Провести сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров данных генов-кандидатов в исследованных выборках больных и здоровых индивидов для выявления ассоциации изученных маркеров с развитием болезни и определения вклада данных генов в наследственную предрасположенность к патологии.

Научная новизна работы. В данной работе впервые исследована ассоциация полиморфных маркеров *Arg506Gln*, *Arg306Thr(Gly)* и *C(-426)T* гена *F5*, *Arg353Gln* и *G73A* гена *F7*, *G(-455)A* гена *FGB*, *A1/A2* гена *ITGB3*, *HPA-3a/3b* гена *ITGA2B*, *4G(-675)5G* гена *PLANH1*, *C(-1654)T* и *A(-1641)G* гена *PROC* и *Ala455Val* гена *THBD* с ишемической болезнью сердца (ИБС) и неблагоприятным исходом у русских больных с ИБС. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* с развитием неблагоприятного исхода при ИБС. Установлено, что носители генотипа *CC* данного полиморфного маркера имеют повышенный риск неблагоприятного исхода, тогда как носители генотипа *CT* имеют пониженный риск неблагоприятного исхода при ИБС. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с развитием неблагоприятного исхода при ИБС. Установлено, что носители аллеля *G* или генотипа *GG* данного полиморфного маркера имеют пониженный риск неблагоприятного исхода при ИБС. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с уровнем фибриногена у женщин, больных ИБС. Все вышеизложенные результаты получены впервые.

Практическая ценность работы. Показано, что исследованные полиморфные маркеры генов *FGB* и *PROC* могут использоваться для прогноза течения заболевания у больных с ИБС. Выявление ассоциации полиморфных маркеров генов *FGB* и *PROC* с неблагоприятным течением ИБС открывает новые перспективы в выделении групп больных с высоким риском развития осложнений.

Апробация работы. Диссертационная работа была представлена на заседании Секции молекулярной биологии Ученого Совета ФГУП «ГосНИИ Генетика» 16 марта 2005 г. Результаты настоящей работы докладывались на Российском национальном конгрессе кардиологов «От исследований к стандартам лечения», г. Москва, Россия (7 – 9 октября 2003 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения клинической генетики», г. Москва, Россия (25 – 27 ноября 2003 г.); на XVI зимней молодежной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и

биотехнологии», г. Москва, Россия (10 – 13 февраля 2004 г.); на международной конференции «From human genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and environment», остров Санторин, Греция (30 сентября – 4 октября 2004 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, включая 3 статьи, а также тезисы докладов и сообщений на конференциях.

Структура диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание использованных материалов и методов, результаты и их обсуждение, выводы и список литературы. Материалы диссертации изложены на 145 страницах машинописного текста и содержат 17 таблиц и 17 рисунков. В работе процитировано 235 зарубежных и 20 отечественных литературных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Исследование ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов-кандидатов с ИБС проводили, используя две группы пациентов, общая характеристика которых приведена в таблице 1. В исследование включались пациенты с ИБС, поступившие в стационар Городской клинической больницы (ГКБ) № 51. Диагноз ставили на основании клинических и биохимических исследований и данных коронароангиографии (у части больных). У части больных ИБС был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ). Контрольная группа представляла собой случайную выборку пациентов, имеющих аналогичный профиль основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у которых проведенная эхо- и электрокардиография не выявила достоверных признаков ИБС.

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных групп больных с ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и с отсутствием ИБС и ИМ (ИБС–, ИМ–).

Показатель	ИБС– (n = 110)	ИБС+ (n=100)	ИБС+, ИМ+ (n = 55)
Возраст, лет (среднее значение $\pm$ S.D*)	55,5 $\pm$ 9,0	60,2 $\pm$ 4,9	58,3 $\pm$ 4,0
Пол (мужчины / женщины)	53 / 57	62 / 38	35 / 20

*S.D. – стандартное отклонение

Выборки были этнически однородны и составлены из русских (на основании паспортных данных), проживающих в г. Москве. Геномную ДНК пациентов использовали для амплификации фрагментов ДНК, содержащих полиморфные маркеры ряда генов системы гемостаза, предположительно вовлеченных в патогенез ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда.

Анализ нуклеотидных последовательностей интересующих нас регионов осуществляли с помощью системы NCBI в сети Интернет (www.ncbi.nlm.nih.gov). Использовали следующие разделы: MapView (построение генетической карты), dbSNP (информация о полиморфных маркерах). Для подбора праймеров и рестриктаз использовали пакеты программ DNASar и VectorNTI 9.0.

Идентификация аллелей полиморфных маркеров проводилась с использованием полимеразной цепной реакции, расщепления фрагментов ДНК рестриктазами, и электрофоретического разделения фрагментов ДНК в 8%-ном полиакриламидном геле.

1.1. Исследование ассоциации полиморфного маркера 4G(–675)5G гена *PLAII* с ИБС и ИМ.

Продукт экспрессии гена *PLAII* – это ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). PAI-1 участвует в регуляции процессов тромбообразования и фибринолиза, ингибируя активаторы плазминогена tPA и uPA. Повышение концентрации PAI-1 в плазме крови является наиболее часто встречающейся причиной снижения фибринолитической активности и, как следствие, тромботических осложнений.

Известен ряд полиморфизмов в гене, кодирующем PAI-1, и фланкирующих его областях. Из них наиболее изучен однонуклеотидный полиморфизм 4G/5G в положении –675 (Henry et al, 1997). По данным, полученным разными исследователями, уровень PAI-1 примерно на 25% выше у носителей генотипа 4G/4G, по сравнению с носителями генотипа 5G/5G (Lane et al, 2000; Ossei-Gerning et al, 1997). В течение последних лет в большинстве исследований обнаружено наличие повышенного уровня PAI-1 в плазме крови у пациентов с ИБС, особенно у лиц, перенесших ИМ (Hamsten et al, 1987; Juhan-Vague et al, 1993).

В нашей работе при исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера 4G(–675)5G в группах ИБС+ и ИБС– статистически достоверных различий получено не было (табл. 2).

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера 4G(-675)5G гена *PLANH1* в группах больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			P
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель 4G	0,564	0,560	0,636	> 0,05
Аллель 5G	0,436	0,440	0,364	> 0,05
Генотип 4G/4G	0,309	0,300	0,391	> 0,05
Генотип 4G/5G	0,509	0,520	0,490	> 0,05
Генотип 5G/5G	0,182	0,180	0,119	> 0,05

возможно, полученные ими результаты связаны с недостаточной величиной выборки. Также, можно предположить, что аллель 4G является фактором риска развития ИМ в молодом возрасте. Так, впервые ассоциация аллеля 4G гена *PLANH1* с ИМ была выявлена на шведской популяции у молодых мужчин (35 – 45 лет) (Ertiksson et al, 1995), и в то же время, на больших группах пожилых пациентов ассоциация не наблюдалась. Кроме того, в нескольких работах не были обнаружены не только ассоциация данного полиморфного маркера с ИМ, но и его корреляция с уровнем PAI-1 (Doggen et al, 1999).

Таким образом, полиморфный маркер 4G(-675)5G гена *PLANH1* не ассоциирован с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.2. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *Arg506Gln*, *Arg306Thr(Gly)* и *C(-426)T* гена *F5* с ИБС и ИМ.

Продукт экспрессии гена *F5* – это фактор свертывания крови V. В активированной форме фактор V служит рецептором фактора Ха, связывающего протромбин. Присутствие активированного фактора V вызывает усиление активации протромбина примерно в 350 раз, благодаря повышению локальной концентрации фактора Ха. Активация фактора V происходит за счет специфичного расщепления тромбином с образованием фактора Va. Ингибирование происходит за счет ограниченного протеолиза активированным протеином C (Marlar et al, 1982). Протеолиз фактора Va начинается с расщепления по остатку аргинина в положении 506, затем по остаткам аргинина в положении 306 и 679. Таким образом, ка-

Отсутствие ассоциации данного полиморфного маркера с ИМ согласуется с данными, полученными в исследованиях на группе мужчин-американцев (Ridker et al, 1997), на группе пожилых женщин европеоидов (Roest et al, 2000) и в японской популяции (Sugano et al, 1998). Работы, обнаружившие ассоциацию данного полиморфного маркера с ИМ в основном проводились на небольших группах (Ossei-Gerning et al, 1997; Mikkelsen et al, 2000) и,

кие-либо изменения в области этих участков расщепления могут оказывать влияние на инактивацию фактора свертывания крови V.

В настоящее время в гене фактора свертывания крови V обнаружен ряд полиморфизмов, в том числе и расположенных в области участков расщепления. Полиморфному маркеру, получившему название “фактор V Лейден” соответствует аминокислотный полиморфизм Arg/Gln в положении 506 полипептидной цепи (Bertina et al, 1994). Около 95% пациентов с устойчивостью к действию активированного протеина C – это носители аллеля *Gln* “фактора V Лейден” (Tsongalis et al, 1997). Также обнаружены: однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Arg306Thr* (Williamson et al, 1998), и однонуклеотидный полиморфизм, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Arg306Gly* в положении 306 полипептидной цепи (Chan et al, 1998). Известно, что аллель *Gln* полиморфного маркера *Arg506Gln* достаточно редок. Максимальная частота встречаемости (7%) наблюдается среди греков-киприотов (Rees et al, 1995). Частота аллелей *Thr* и *Gly* полиморфных маркеров *Arg306Thr* и *Arg306Gly* так же невелика. В нашей работе редко встречающиеся аллели данных полиморфных маркеров гена *F5* ни в одной из групп

обнаружены не были.

Таблица 3.
Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера C(-426)T гена F5 в группах больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+ИМ+), и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			p
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель C	0,746	0,721	0,688	>0,05
Аллель T	0,254	0,279	0,312	>0,05
Генотип CC	0,564	0,516	0,432	>0,05
Генотип CT	0,364	0,411	0,511	>0,05
Генотип TT	0,072	0,073	0,057	>0,05

Полиморфный маркер C(-426)T расположен в промоторной области гена *F5*. Предполагалось, что данный маркер может влиять на регуляцию экспрессии гена *F5*, и, следовательно, может быть ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых патологий. Данные по изучению этого полиморфного маркера на других популяциях отсутствуют, и исследование ассоциации с ИБС данного полиморфного маркера проводилось впервые в нашей работе. При сравнении

групп больных с контрольной группой наблюдалась тенденция к увеличению частоты генотипа CC среди больных. Это позволяет предположить, что носительство этого генотипа может быть ассоциировано с изменениями в экспрессии данного гена. Однако, различия частот аллелей и генотипов в сравниваемых группах носили статистически недостоверный характер (табл. 3).

Таким образом, в нашей работе было обнаружено отсутствие ассоциации полиморфного маркера *C(-426)T* гена *F5* с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.3. Исследование ассоциации полиморфного маркера *A1/A2* гена *ITGB3* с ИБС.

Одним из ключевых этапов свертывания крози является образование так называемо-

го первичного тромбоцитарного тромба. При этом происходит агрегация тромбоцитов за счет взаимодействия экспрессированного на их поверхности интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ с фибриногеном. Интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ является «классическим» рецептором фибриногена, хотя он связывает и ряд других лигандов, включая фактор Виллебранда (Savage et al, 1998). Достаточно много работ посвящено изучению вовлеченности интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (Bray et al, 1999).

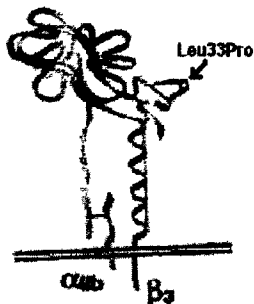


Рис. 1. Интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$
(по Bray et al, 1999)

Интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ представляет собой гликопротеиновый комплекс, состоящий из двух субъединиц, нековалентно связанных друг с другом. Субъединицы кодиру-

ются разными генами, расположенными близко друг к другу. Субъединицу $\beta 3$ кодирует ген *ITGB3*. В экзонах и интронах гена *ITGB3* обнаружен ряд полиморфных участков, из которых для одного однонуклеотидного полиморфизма продемонстрирована ассоциация с риском развития сердечно-сосудистых патологий. Этот однонуклеотидный полиморфизм *T/C*, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Leu/Pro* в положении 33 полипептидной цепи (Newman et al, 1989) (рис. 1). Аллели этого маркера исторически получили обозначения *A1* (*Leu*) и *A2* (*Pro*).

Предполагают, что участок в районе 33-ей аминокислоты вовлечен в узнавание и связывание субстрата, несмотря на то, что он удален от непосредственного участка связывания фибриногена, представленного аминокислотными остатками 109-171 и 211-222 (Bennett et al, 1997). Получены данные, что тромбоциты, несущие на своей поверхности интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ с остатком пролина в положении 33 обладают повышенной способностью к агрегации (Feng et al, 2001).

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1/A2* гена *ITGB3* в группе больных ИБС по сравнению с контролем в нашей работе статистически достоверных различий обнаружено не было (табл. 4). Результаты, полученные в ходе

исследований ассоциации данного полиморфного маркера с ИБС и/или ИМ, носят противоречивый характер.

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A1/A2* гена *ITGB3* в группах больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			<i>p</i>
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель <i>A1</i>	0,910	0,888	0,904	>0,05
Аллель <i>A2</i>	0,090	0,112	0,096	>0,05
Генотип <i>A1/A1</i>	0,820	0,780	0,817	>0,05
Генотип <i>A1/A2</i>	0,170	0,220	0,173	>0,05
Генотип <i>A2/A2</i>	–	–	0,010	>0,05

ал, 1998). Прямо противоположные результаты были получены другой группой исследователей, выявившей значительное возрастание риска развития ИМ у носителей аллеля *A2* и очень слабую ассоциацию, граничащую с ее отсутствием, данного полиморфного маркера и ИБС (Anderson et al, 1999). Обнаружено также, что носители аллеля *A2* более чувствительны к ингибированию агрегации тромбоцитов аспирином (Cooke et al, 1998). Можно предположить, что расхождения в полученных данных могут быть связаны с неточностями в подборе групп сравнения, в которых не проводилось разделение по полу, а так же не учитывалось, принимали ли пациенты аспирин и т.д.

Таким образом, нами установлено, что полиморфный маркер *A1/A2* гена *ITGB3* не ассоциирован с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.3. Исследование ассоциации полиморфного маркера *HPA-3a/3b* гена *ITGA2B* с ИБС.

Субъединицу α IIb интегрин α IIb β 3 кодирует ген *ITGA2B*. Из полиморфных маркеров данного гена наиболее хорошо изучен маркер *HPA-3* (Bottiger et al, 2000). Это однонуклеотидный полиморфизм *T/G* (Kroll et al, 2001), которому соответствует аминокислотный полиморфизм Ile/Ser в положении 843 тяжелой цепи α IIb субъединицы интегрин (Goldberger et al, 1991). В литературе принято обозначать этот полиморфизм как *HPA-3a/3b* (Peurichaud et al, 1995), при этом аллели обозначаются как *3a* и *3b* (остатки Ile и Ser, соответственно).

Некоторые работы подтверждают ассоциацию аллеля *A2* с риском развития ИБС и ИМ (Carter et al, 1997). Еще в одном исследовании этот полиморфный маркер был ассоциирован с развитием ИБС, но не ИМ (Gardemann et al, 1998). Отсутствие ассоциации данного полиморфного маркера с ИМ было продемонстрировано еще в нескольких работах (Durante-Mangoni et al, 1998; Mamotte et

Несмотря на то, что гены *ITGA2B* и *ITGB3* расположены достаточно близко, полиморфные маркеры *HPA-3a/HPA-3b* и *A1/A2* не находятся в неравновесии по сцеплению (Carter et al, 1999).

Таблица 5.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *HPA-3a/3b* гена *ITGA2B* в группе больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			p
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель <i>3a</i>	0,600	0,580	0,582	>0,05
Аллель <i>3b</i>	0,400	0,420	0,418	>0,05
Генотип <i>3a3a</i>	0,345	0,320	0,336	>0,05
Генотип <i>3a3b</i>	0,509	0,520	0,491	>0,05
Генотип <i>3b3b</i>	0,146	0,168	0,173	>0,05

вие тромбоцитов с коллагеном (Shadle et al, 1984). Поэтому ряд работ посвящен изучению ассоциации данного полиморфного маркера с сердечно-сосудистыми патологиями.

В нашей работе при сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера *HPA-3a/3b* в группе больных ИБС и в контрольной группе статистически достоверных различий получено не было (табл. 5). Это согласуется с результатами, полученными на других популяциях.

Таким образом, было обнаружено, что полиморфный маркер *HPA-3a/3b* гена *ITGA2B* не ассоциирован с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.4. Исследование ассоциации полиморфных маркеров *Arg353Gln* и *G73A* гена *F7* с ИБС.

Активная форма фактора VII – это сериновая протеаза, первый фермент в каскаде свертывания крови по «внутреннему пути» (Bajaj et al, 1981). Разрыв атеросклеротической бляшки и связывание тканевого фактора с циркулирующим в крови фактором свертывания VII считается главной причиной тромбоза при инфаркте миокарда (Wilcox et al, 1989). Согласно данным, полученным в ходе исследования «Northwick Park Heart Study», повышенный уровень фактора VII является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Meade et al, 1986). Последующие несколько работ подтвердили

Известно, что интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ связывает ряд субстратов (Shatti et al, 1999). Предполагается, что аминокислотный полиморфизм в положении 843 может влиять на передачу сигнала в клетку, что приводит к перестройкам цитоскелета тромбоцитов и ретракции тромба (Du et al, 1997). Также, обнаружено, что аминокислотный полиморфизм *Leu843Ser* расположен вблизи региона (с 844 по 859 а.о.), антитела к которому блокируют взаимодействие

связь высокой концентрации фактора VII в плазме с повышенным риском развития ИБС (Heinrich et al, 1994; Redondo et al, 1999) и атеротромбозов (Tamaki et al, 1999). Однако, существует ряд работ, не подтверждающих эти результаты (Folsom et al, 1997; Smith et al, 1997; Friesewinkel et al, 1993).

Обнаружена ассоциация нескольких полиморфных маркеров гена *F7* с уровнем фактора VII в плазме крови. Из них наиболее изучен однонуклеотидный полиморфизм *G/A*, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Arg/Gln* в положении 353 полипептидной цепи (Girelli et al, 2000).

Таблица 6. Показано, что наличие остатка Gln в положении 353 коррелирует с существенно более низким уровнем фактора VII в плазме, при этом количество синтезируемого фактора не уменьшается, но уменьшается его секрция (Hunault et al, 1997). При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в группе больных ИБС и контрольной группе в нашей работе статистически достоверных различий получено не было (табл. 6). Это согласуется с результатами, полученными на других популяциях. Так, Ванг и соавторы не нашли ассоциации данного полиморфного маркера со степенью тяжести коронарного атеросклероза по данным ангиографии (Wang et al, 1997).

Аллели и генотипы	Частота			<i>P</i>
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС–	
Аллель <i>A</i>	0,264	0,205	0,300	>0,05
Аллель <i>G</i>	0,736	0,795	0,700	>0,05
Генотип <i>AA</i>	0,109	0,110	0,127	>0,05
Генотип <i>AG</i>	0,309	0,330	0,346	>0,05
Генотип <i>GG</i>	0,582	0,560	0,527	>0,05

В Японии так же не было выявлено связи между данным полиморфизмом и развитием ИБС (Tamaki et al, 1999). В то же время, в итальянской популяции была обнаружена ассоциация данного полиморфного маркера с ИМ, при этом аллель *A* был ассоциирован с уменьшенным риском развития ИМ (Girelli et al, 2000). Такие же результаты были получены в работе Яковиелло и соавторов (Iacoviello et al, 1998).

В итальянской популяции была изучена ассоциация с риском развития ИМ еще одного полиморфного маркера, однонуклеотидного полиморфизма *G/A* в положении 73 в первом интроне гена *F7*. У носителей аллеля *A* наблюдался более низкий уровень фактора VII

Таблица 7.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера G73A гена F7 в группе больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			p
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель A	0,193	0,227	0,136	>0,05
Аллель G	0,807	0,773	0,864	>0,05
Генотип AA	–	0,023	0,010	>0,05
Генотип AG	0,386	0,407	0,252	>0,05
Генотип GG	0,614	0,570	0,738	>0,05

ляциях (Peuvandi et al, 2000).

Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфный маркер G73A гена F7 не ассоциирован с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.5. Исследование ассоциации полиморфных маркеров C(-1654)T и A(-1641)G гена PROC с ИБС.

Активированный протеин С выполняет функции антикоагулянта, осуществляя инактивацию коагуляционных факторов FVa и FVIIIa на поверхности фосфолипидов, в присутствии протеина S в качестве кофактора (Robbert et al, 2000). Он также вызывает увеличение концентрации tPA, за счет нейтрализации его ингибитора. Таким образом, под действием активированного протеина С происходит сдвиг равновесия tPA/PAI-1 в сторону активатора, что приводит к увеличению фибринолитической активности крови. Кроме того, протеин С участвует в регуляции воспалительного процесса, ингибируя продукцию цитокинов макрофагами (Miyama et al, 1999). Таким образом, протеин С играет важную роль в регуляции гемостаза.

Отмечено, что уровни активности протеина С могут значительно различаться, даже в пределах одной семьи. Предполагается, что это может быть связано, в том числе, и с уровнем экспрессии гена. Предшествующие стартовой точке транскрипции полиморфные маркеры могут оказывать влияние на экспрессию данного гена, уровень его продукта в плазме крови и, как следствие, развитие сердечно-сосудистых патологий.

крови по сравнению с носителями аллеля G, и аллель A был ассоциирован с пониженным риском развития ИМ (Peuvandi et al, 2000).

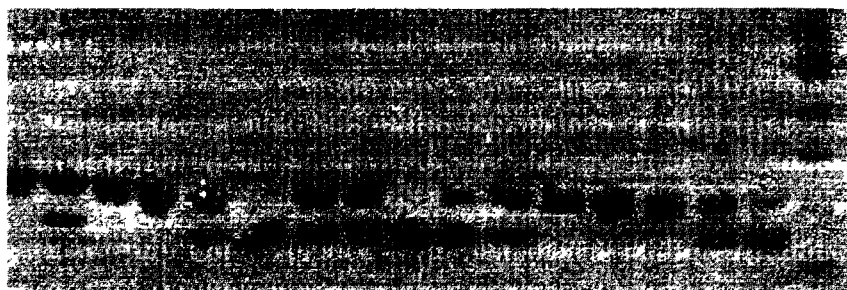
При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов данного полиморфного маркера в группе больных ИБС и контрольной группе статистически достоверных различий получено не было (табл. 7). В нашей работе распределение частот аллелей и генотипов было близко к полученному в исследованиях, проведенных на других популяциях (Peuvandi et al, 2000).

Таблица 8.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *A(-1641)G* гена *PROC* в группе больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			P
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель A	0,617	0,559	0,613	>0,05
Аллель G	0,383	0,441	0,387	>0,05
Генотип AA	0,309	0,269	0,328	>0,05
Генотип AG	0,617	0,580	0,571	>0,05
Генотип GG	0,074	0,151	0,101	>0,05

тазой *Msp20I*. Фрагмент ДНК, содержащий аллель G, расщепляется рестриктазой *Msp20I*, образуя продукты размером 134 и 19 п.н, в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель A, остается нерасщепленным (рис. 2).



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

Рис. 2. Электрофоретическое разделение в 8% полиакриламидном геле продуктов расщепления рестриктазой *Msp20I* амплифицированного фрагмента гена *PROC*. Генотипы по дорожкам: 1, 3, 4, 12, 13, 14 - AA; 2, 5, 7, 8, 10, 11, 15, 16 - AG; 6, 9, - GG; 17 - ДНК плазмиды pUC19, расщепленная рестриктазой *MspI*. Изображение сканировано.

При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров *A(-1641)G* и *C(-1654)T* гена *PROC* в группе больных ИБС и контрольной группе статистически достоверных различий получено не было (табл. 8, 9).

Таблица 9. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* в группе больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			<i>p</i>
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель <i>C</i>	0,679	0,699	0,660	>0,05
Аллель <i>T</i>	0,321	0,301	0,340	>0,05
Генотип <i>CC</i>	0,452	0,461	0,381	>0,05
Генотип <i>CT</i>	0,452	0,476	0,557	>0,05
Генотип <i>TT</i>	0,096	0,063	0,557	>0,05

Поиску ассоциации данных полиморфных маркеров гена *PROC* с развитием сердечно-сосудистых патологий посвящено всего несколько работ, в основном, исследующих ассоциацию данного маркера с развитием тромбозов. В нашей работе было обнаружено, что полиморфные маркеры *A(-164)G* и *C(-1654)T* гена *PROC* не ассоциированы с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.6. Исследование ассоциации полиморфного маркера *Ala455Val* гена *THBD* с ИБС.

Тромбомодулин является ключевым звеном серии реакций, регулирующих направление и скорость процессов гемостаза (Dittman et al, 1990). Тромбомодулин в основном экспрессируется на поверхности эндотелия, мегакариоцитов, тромбоцитов и гладкомышечных клеток. Часть молекул тромбомодулина циркулирует в крови. Образовавшийся в ходе свертывания крови тромбин в присутствии ионов Ca^{2+} способен связываться с расположенным на мембране тромбомодулином, при этом тромбин теряет способность расщеплять фибриноген и активирует протеин C.

Обнаружена ассоциация нескольких полиморфных маркеров гена *THBD* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Из них наиболее изучен полиморфизм *C/T*, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Ala/Val* в положении 455 полипептидной цепи. Показано, что данный полиморфный маркер не связан с уровнем тромбомодулина в крови (Norlund et al, 1997). Это может косвенно свидетельствовать о том, что данный полиморфный маркер не ассоциирован с уровнем экспрессии тромбомодулина на поверхности клеток. При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов этого полиморфного маркера в группах больных ИБС и в контрольной группе статистически достоверных различий получено не было (табл. 10).

Таблица 10.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Ala455Val* гена *THBD* в группе больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			p
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель C	0,809	0,768	0,682	>0,05
Аллель T	0,191	0,232	0,318	>0,05
Генотип CC	0,650	0,591	0,494	>0,05
Генотип CT	0,320	0,354	0,376	>0,05
Генотип TT	0,030	0,055	0,129	>0,05

цы, всего в группу входило 104 человека, так же как и в группу контроля) данный полиморфный маркер так же не был ассоциирован с риском развития ИМ (Ireland et al, 1997).

Таким образом, полиморфный маркер *Ala455Val* гена *THBD* не ассоциирован также и с развитием ИБС и ИМ у русских г. Москвы.

1.7. Исследование ассоциации полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с ИБС.

Фибриноген представляет собой гликопротеиновый димер, субъединица которого состоит из 3-х полипептидных цепей: α , β и γ , соединенных дисульфидными связями (Патрушев Л.И., 2002). Каждая из цепей фибриногена кодируется своим геном (рис. 3). Известно, что фибриноген – это один из основных факторов, обуславливающих вязкость плазмы крови. Уровень фибриногена в крови влияет на способность тромбоцитов к агрегации (Landolfi et al, 1991). Низкий уровень фибриногена ассоциируется с низким коронарным риском, даже если содержание общего холестерина или холестерина в составе липопротеинов низкой плотности при этом высокое. Регуляция синтеза фибриногена осуществляется на уровне транскрипции. Основную роль в позитивной регуляции транскрипции фибриногена играет интерлейкин-6, секретируемый макрофагами и моноцитами в ответ на фагоцитоз продуктов деградации фибриногена, кроме того, стимулировать синтез может ряд гормонов и жирных кислот (Princen et al, 1985).

Полученные результаты согласуются с данными, полученными другими группами исследователей. Так, согласно исследованию, проведенному на американской популяции, данный полиморфный маркер ассоциирован с ИБС у негров, но не у европейцев (Wu et al, 2001). В другой этнически неоднородной выборке (в группе пациентов 19 монголоидов, один негр, остальные европей-

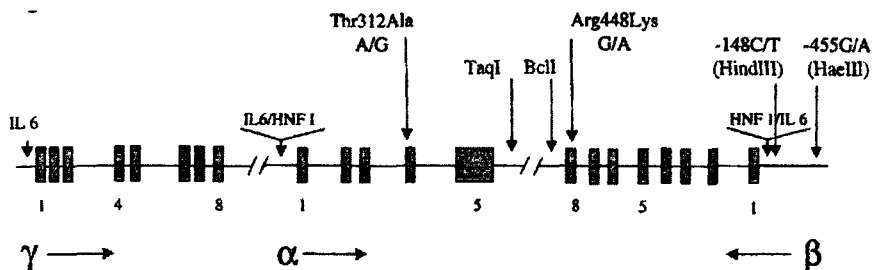


Рис. 3. Кластер генов семейства фибриногена. Стрелками в нижней части рисунка показано направление считывания генов. Стрелками в верхней части рисунка обозначены некоторые полиморфные участки генов и участки связывания регуляторов транскрипции.

Лимитирующей стадией в синтезе фибриногена является синтез β -цепи (Yu et al, 1984). К настоящему времени описан ряд полиморфизмов, как в самом гене *FGB*, так и в его фланкирующих областях. Из них наиболее хорошо изучен полиморфный маркер *G(-455)A* в промоторной области гена *FGB*, представляющий собой однонуклеотидный полиморфизм *G/A* в положении -455. Получены данные, что наличие остатка аденина в положении -455 гена *FGB* определяет более высокий уровень его транскрипции (van't Hooft et al, 1999). Обнаружено несколько белковых комплексов, способных специфично связываться с промоторным регионом гена *FGB* около позиции -455. Один из них, комплекс III, возможно, играющий роль репрессора, распознает последовательность нуклеотидов в области от -462 до -451, причем в положении -455 предпочтительно связывается с остатком *G*, нежели с остатком *A*, чем, предположительно, и объясняется влияние данного полиморфизма на уровень транскрипции (Brown et al, 1998). Так как уровень фибриногена плазмы крови – это один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Ma et al, 1999), большое количество работ посвящено изучению взаимосвязи полиморфного маркера *G(-455)A* с данными патологиями.

Результаты, полученные в ходе исследования ассоциации полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с ИБС в разных этнических группах достаточно противоречивы. Была продемонстрирована ассоциация полиморфизма *G(-455)A* гена *FGB* с развитием ИБС в европейской популяции (Moniek et al, 1998). Однако, в ряде других работ ассоциация полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с ИБС не была обнаружена (Tybjaerg-Hansen et al, 1997; Doggen et al, 2000).

При исследовании распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера в нашей группе больных по сравнению с контролем статистически достоверных различий получено не было (табл. 11).

Таблица 11. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* в группах больных ИБС (ИБС+), ИБС и ИМ (ИБС+, ИМ+) и в контрольной группе (ИБС-).

Аллели и генотипы	Частота			<i>p</i>
	ИБС+ ИМ+	ИБС+	ИБС-	
Аллель <i>G</i>	0,746	0,735	0,745	>0,05
Аллель <i>A</i>	0,254	0,265	0,255	>0,05
Генотип <i>GG</i>	0,581	0,570	0,582	>0,05
Генотип <i>AG</i>	0,327	0,330	0,327	>0,05
Генотип <i>AA</i>	0,092	0,100	0,091	>0,05

женщин, как среди здоровых, так и среди больных ИБС (Tubjaerg-Hansen et al, 1997). В другом европейском исследовании ассоциация аллеля *A* данного полиморфного маркера с уровнем фибриногена у родственников пациентов перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте оказалась статистически достоверной, как у мужчин, так и у женщин, однако, у молодых женщин она была менее выражена (Humphries et al, 1995).

Ряд работ посвящен определению взаимосвязи между генотипами полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* и уровнем фибриногена в плазме крови. В крупном популяционном исследовании, при обследовании 9127 жителей Копенгагена было показано, что аллель *A* полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* ассоциирован с повышенным уровнем фибриногена, как у мужчин, так и у

Таблица 12. Уровень фибриногена в плазме крови у больных ИБС с различными генотипами полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB*.

Показатель	Пол	Генотип <i>GG</i>	Генотип <i>GA</i>	Генотип <i>AA</i>	<i>p</i>
Фибриноген, г/л	муж	n = 37	n = 24	n = 5	
		3,67 ± 0,205	3,77 ± 0,292	3,85 ± 0,71	>0,05
	жен	n = 32	n = 15	n = 7	
		3,91 ± 0,228	4,10 ± 0,284	5,14 ± 0,311	0,044

В нашей работе так же была определена взаимосвязь между генотипами полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* и уровнем фибриногена в плазме крови в группе больных.

Статистически достоверной ассоциация данного аллеля с повышенным уровнем фибриногена была только у женщин, хотя среди мужчин наблюдалась тенденция к увеличению уровня фибриногена у носителей аллеля *A* (табл. 12). Эти результаты близки к результатам, полученным группой английских исследователей, в работе которых ассоциация аллеля *A* с повышенным уровнем фибриногена была также статистически достоверной только у женщин ($p = 0,003$) (Henry et al, 1997).

Таким образом, полученные данные позволяют говорить об отсутствии ассоциации полиморфного маркера гена *G(-455)A* гена *FGB* с развитием ИБС и ИМ среди русских горожан Москвы и наличии ассоциации аллеля *A* данного полиморфного маркера с повышенным уровнем фибриногена у женщин с ИБС.

2. Исследование ассоциации полиморфных маркеров ряда генов-кандидатов с неблагоприятным исходом при ИБС.

К настоящему моменту накоплены данные об ассоциации полиморфных маркеров различных генов кандидатов с теми или иными сердечно-сосудистыми осложнениями, однако в анализ, как правило, не входят пациенты, умершие от данного заболевания. Выявление среди всех больных тех, у кого риск осложнений максимален, все еще остается до конца не решенной задачей. Исследований, носящих проспективный характер, которые позволили бы установить прогностическое значение тех или иных полиморфных маркеров относительно немного.

Для оценки вклада наследственной предрасположенности в особенности течения болезни, в течении двух лет осуществлялось наблюдение за больными с ИБС, обратившимися в ГКБ № 51. Диагноз ставили на основании клинических и биохимических исследований и данных коронароангиографии (у части больных). Нефатальный инфаркт миокарда, смерть от инфаркта миокарда и острой коронарной недостаточности обозначали как «неблагоприятный исход заболевания» (НИ). Причина смерти устанавливалась на основании данных патологоанатомического исследования. Клиническая характеристика групп больных представлена в таблице 13.

Нами было проведено исследование полиморфных маркеров всех использованных нами генов системы гемостаза, однако, ассоциация с НИ при ИБС была обнаружена только для двух генов: *PROC* и *FGB*.

Таблица 13.

Клиническая характеристика обследованных больных с ИБС.

Показатель	Благоприятный исход заболевания (n = 79)	Неблагоприятный исход заболевания (n = 43)
Возраст	65,5 ± 1,17	70,5 ± 1,43
Пол, мужчины / женщины	40 / 39	21 / 22
Гипертония	72	39

2.1. Исследование ассоциации полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* с неблагоприятным исходом ИБС.

Так как носительство аллеля *C* полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* ассоциировано с риском развития тромбоза (Aiach et al, 1999), можно предположить, что причиной повторного инфаркта миокарда, острой коронарной недостаточности и инсульта у больных с ИБС являются связанные с протеином *C* нарушения в процессах тромбообразования. В одной из работ было рассмотрено влияние 3 полиморфных маркеров *C(-1654)T*, *A(-1641)G* и *A(-1476)T* гена *PROC* на уровень протеина *C*, а также риск венозных тромбозов.

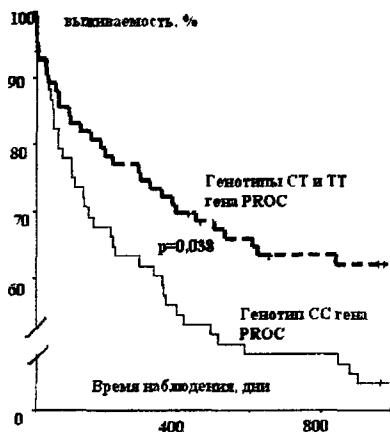


Рис. 4. Выживаемость больных с различными генотипами полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC*.

Оказалось, что гаплотипы *CC/GG/TT* соответствующих полиморфных маркеров ассоциировались с более низким уровнем протеина *C* и более высоким риском тромботических осложнений (Spek et al, 1995). В другом исследовании изучалась связь риска венозных тромбозов с двумя полиморфными маркерами *C(-1654)T* и *A(-1641)G* гена *PROC*. Гаплотип *CG* оказался связанным с более высоким риском тромбозов, в то время как носители гаплотипа *TA* имели пониженный риск (Aiach et al, 1999).

При сравнительном анализе распределения генотипов полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* в группе больных с

Таблица 14.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* у больных с благоприятным и неблагоприятным исходами ИБС.

Аллели и генотипы	Благоприятный исход заболевания	Неблагоприятный исход заболевания	<i>p</i>	<i>OR</i>
<i>C</i>	0,654	0,733	>0,05	—
<i>T</i>	0,346	0,267	>0,05	—
<i>CC</i>	0,385	0,558	0,049	2,00 [1,05 – 4,22]
<i>CT</i>	0,538	0,349	0,034	0,47 [0,22 – 0,98]
<i>TT</i>	0,077	0,093	>0,05	—

OR – соотношение шансов, от английского odds ratio.

В то же время, носители генотипа *CT* достоверно чаще встречались среди больных с благоприятным исходом заболевания ($p = 0,034$). Наибольшим значением относительного риска ($OR = 2,00$) характеризовался генотип *CC*, а наименьшим – генотип *CT* ($OR = 0,47$). Носители генотипа *CC* имеют повышенный риск неблагоприятного исхода, тогда как носители генотипа *CT* имеют пониженный риск неблагоприятного исхода при ИБС. Также было обнаружено, что пациенты, имеющие генотип *CC* полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* имели среднее время до достижения «неблагоприятного исхода» $684,1 \pm 68,75$ дней, в то время как пациенты с генотипами *CT* и *TT* – $875,4 \pm 57,93$ дня ($p = 0,038$), при этом кривые выживаемости достоверно разошлись к концу второго года наблюдения (рис. 4).

Таким образом, полиморфный маркер *C(-1654)T* гена *PROC* ассоциирован с развитием повторного инфаркта миокарда, острой коронарной недостаточности и инсульта у русских пациентов г. Москвы с ИБС, при этом носители генотипа *CC* имеют повышенный риск неблагоприятного исхода, тогда как носители генотипа *CT* имеют пониженный риск неблагоприятного исхода заболевания при ИБС.

2.2. Исследование ассоциации полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с неблагоприятным исходом у пациентов с ИБС.

Уровень фибриногена в крови влияет на способность тромбоцитов к агрегации (Lampoldi et al, 1991). Так как носительство аллеля *A* полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* ассоциировано с повышенным уровнем фибриногена (Humphries et al, 1997), а коронарный тромбоз играет существенную роль в патогенезе острых коронарных синдромов, можно

предположить, что данный полиморфный маркер может быть ассоциирован с развитием инфаркта миокарда, острой коронарной недостаточности и инсульта у больных с ИБС.

При сравнительном анализе распределения генотипов полиморфного маркера $G(-455)A$ гена FGB в группе больных с благоприятным исходом заболевания по сравнению с группой больных с неблагоприятным исходом было обнаружено статистически достоверное возрастание доли аллеля G ($p = 0,036$) и генотипа GG ($p = 0,029$) в группе больных с благоприятным исходом (табл. 15).

Таблица 15.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера $G(-455)A$ гена FGB у больных с благоприятным и неблагоприятным исходами ИБС.

Аллели и генотипы	Благоприятный исход заболевания	Неблагоприятный исход заболевания	p	OR
A	0,266	0,395	0,036	1,82 [1,03 – 3,21]
G	0,734	0,605	0,036	0,54 [0,31 – 0,96]
GG	0,544	0,348	0,029	0,46 [0,22 – 0,96]
GA	0,380	0,512	$>0,05$	–
AA	0,760	0,140	$>0,05$	–

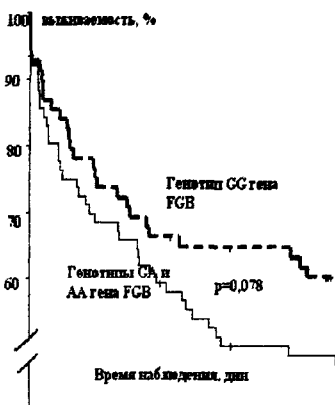


Рис. 5. Выживаемость больных с различными генотипами полиморфного маркера $G(-455)A$ гена FGB .

Носители аллеля A имеют повышенный риск ($OR = 1,82$), в то время как носители аллеля G и генотипа GG имеют пониженный риск развития осложнений ИБС ($OR = 0,54$ и $OR = 0,46$, соответственно).

При оценке выживаемости больных, рассчитанной методом Каплана – Майера, было выявлено, что носители аллеля A полиморфного маркера $G(-455)A$ гена FGB имели меньшее время до развития неблагоприятного исхода, чем больные с генотипом GG ($728,9 \pm 62,17$ и $852,4 \pm 63,76$ дней, соответственно), однако различия не были статистически достоверны ($p = 0,078$) (рис. 5).

Таким образом, полиморфный маркер *G(-455)A* гена *FGB* ассоциирован с развитием повторного инфаркта миокарда, острой коронарной недостаточности и инсульта у русских пациентов г. Москвы с ИБС, при этом носительство аллеля *G* или генотипа *GG* дает благоприятный прогноз, а носительство аллеля *A* предрасполагает к развитию осложнений данной патологии.

ВЫВОДЫ.

1. Определены частоты аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов *PLANH1*, *F5*, *ITGB3*, *ITGA2B*, *F7*, *THBD*, *FGB*, *PROC* в группах больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда, а также в контрольной группе русских г. Москвы.
2. Для ряда полиморфных маркеров генов *PLANH1*, *F5*, *ITGB3*, *ITGA2B*, *F7*, *THBD*, *FGB*, *PROC* показано отсутствие ассоциации с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда у русских г. Москвы.
3. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с уровнем фибриногена у женщин, больных ишемической болезнью сердца.
4. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *C(-1654)T* гена *PROC* с развитием неблагоприятного исхода при ишемической болезни сердца. Носители генотипа *CC* имеют повышенный риск неблагоприятного исхода, тогда как носители генотипа *CT* имеют сниженный риск неблагоприятного исхода при ИБС.
5. Обнаружена ассоциация полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с развитием неблагоприятного исхода при ишемической болезни сердца. Носители аллеля *A* имеют повышенный риск неблагоприятного исхода, в то время как носители аллеля *G* и генотипа *GG* имеют пониженный риск неблагоприятного исхода при ИБС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чудакова, Д.А., Минушкина, Л.О., Затеишиков, Д.А., Носиков В.В. (2004) Ассоциация полиморфного маркера *A1/A2* гена *ITGB3* с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. *Генетика*, 40 (10), стр. 1402-1405.
2. Чудакова, Д.А., Минушкина, Л.О., Затеишиков, Д.А., Носиков В.В. (2004) Изучение ассоциации полиморфного маркера *G(-455)A* гена *FGB* с ишемической болезнью сердца. *Генетика*, 40 (10), стр. 1406-1409.
3. Затеишиков Д.А., Чумакова О.С., Затеишикова А.А., Зотова И.В., Минушкина Л.О., Чудакова Д.А., Носиков В.В., Сидоренко Б.А. (2004) Генетические предикторы неблагоприятного течения ИБС у больных ИБС высокого риска по данным двухлетнего наблюдения. *Кардиология*, 44 (12), стр. 16-22.
4. Носиков, В.В., Затеишиков, Д.А., Савостьянов, К.В., Чумакова, О.С., Воронько, О.Е., Минушкина, Л.С., Чудакова, Д.А., Шестаков, А.Е., Сидоренко, Б.А. Генетические основы наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца. Анализ ассоциации двух групп генов-кандидатов. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов "От исследований к стандартам лечения", стр. 235, Москва, Россия (7 – 9 октября 2003 г).
5. Селезнева, Н.Д., Чудакова, Д.А., Минушкина, Л.О., Затеишикова, А.А., Чумакова, О.С., Затеишиков, Д.А., Носиков, В.В., Сидоренко, Б.А. Ассоциация полиморфного маркера *4G(-675)5G* гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 с ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда Тезисы Российского национального конгресса кардиологов "От исследований к стандартам лечения", стр. 285, Москва, Россия (7 – 9 октября 2003 г).
6. Затеишиков Д.А., Чудакова Д.А., Селезнева Н.Д., Воронько О.Е., Зотова И.В., Минушкина Л.О., Носиков В.В., Сидоренко Б.А. Генетические маркеры неблагоприятного течения ишемической болезни сердца Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения клинической генетики», стр. 415, Москва, Россия (25 – 27 ноября 2003 г).
7. Савостьянов К.В., Затеишиков Д.А., Чудакова Д.А., Чумакова О.С., Воронько О.Е., Минушкина Л.О., Шестаков А.Е., Сидоренко Б.А., Носиков В.В. Генетические основы наследственной предрасположенности к ишемической болезни сердца. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Современные достижения клинической генетики», стр. 439, Москва, Россия (25 – 27 ноября 2003 г).
8. Чудакова, Д.А., Минушкина, Л.О., Затеишиков, Д.А., Носиков, В.В. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов системы гемостаза с ишемической болезнью сердца. Тезисы докладов XVI зимней молодежной научной школы "Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии", стр. 55, Москва, Россия (10 – 13 февраля 2004 г).
9. Zateyshchikov, D.A., Chudakova, D.A., Zateyshchikova, A.A., Voron'ko, O.E., Minushkina, L.O., Chumakova, O.S., Nosikov, V.V., Sidorenko, B.A. *APOB*, *FGB* and *PROC* genes implicated in the genetic predisposition to long-term bad outcomes in patients with unstable angina. Abstracts of the Second "Biologie Prospective" Santorini Conference "From Human Genetic Variations to Prediction of Risks and Responses to Drugs and Environment", Santorini, Greece (September 30 - October 4, 2004). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 42 (8), p. A57 – A58.

Напечатано с готового оригинал-макета

Издательство ООО "МАКС Пресс"

Лицензия ИД N 00510 от 01.12.99 г.

Подписано к печати 26.04.2005 г.

Формат 60х90 1/16. Усл.печ.л.1,75. Тираж 100 экз. Заказ 250.

Тел. 939-3890. Тел./Факс 939-3891.

119992, ГСП-2, Москва, Ленинские горы, МГУ им. М.В. Ломоносова,
2-й учебный корпус, 627 к

РНБ Русский фонд

2005-4

45869

07 May 2005

1995