



Полиморфизм генов ABCA1, APOC3, PON1 и показатели состояния центральной нервной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза европеоидной расы

Акимова Н.С.*, Мартынович Т.В., Конобеева Е.В., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.
410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Авторы:

Акимова Наталья Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Мартынович Татьяна Валерьевна, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Конобеева Елена Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

Шварц Юрий Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Резюме

Цель

Изучить ассоциации полиморфных вариантов $-455 T>C$, $-482 C>T$, $3238 C>G$ гена APOC3, $R219K G>A$ гена ABCA1, $L55M A>T$ и $Q192R A>G$ гена PON1 и показателей состояния центральной нервной системы у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза европеоидной расы.

Материалы и методы

54 больным с ХСН ишемического генеза не старше 65 лет, без других сопутствующих заболеваний и состояний, способных быть самостоятельной причиной развития патологии головного мозга, проводили: общеклиническое обследование, ядерно-магнитно-резонансную томографию головного мозга, оценку когнитивных функций посредством 5 и 7 субтестов Векслера, корректурной пробы Бурдона, краткой шкалы оценки психического статуса; генетический анализ с определением полиморфизма $-455 T>C$, $-482 C>T$, $3238 C>G$ гена APOC3, $R219K G>A$ гена ABCA1, $L55M A>T$ и $Q192R A>G$ гена PON1.

Результаты

Достоверных отличий результатов когнитивных тестов и состояния головного мозга, определяемого посредством ядерно-магнитно-резонансной томографии, в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 и полиморфизма 3238C>G гена APOC3 установлено не было. С лучшими показателями когнитивных функций у больных ХСН ишемического генеза ассоциированы: генотип AA полиморфизма L55M A>T гена PON1, генотип AA полиморфизма Q192R A>G гена PON1, наличие в генотипе аллеля C полиморфизма -455 T>C гена APOC3 и аллеля T полиморфизма -482 C>T гена APOC3. Атрофические изменения головного мозга у больных с ХСН на фоне ишемической болезни сердца ассоциированы с генотипом CC полиморфизма -482 C>T гена APOC3 и аллелем G полиморфизма Q192R A>G гена PON1.

Заключение

Определение полиморфных вариантов -455 T>C гена APOC3, -482 C>T гена APOC3, Q192R A>G гена PON1 и L55M A>T гена PON1 может быть эффективным для прогнозирования развития атрофических изменения головного мозга и когнитивной дисфункции среди пациентов с ХСН ишемического генеза.

Ключевые слова

Хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, когнитивные функции, полиморфизм генов

Polymorphism of ABCA1, APOC3, and PON1 genes and indicators of the central nervous system in patients of european race with chronic heart failure of ischaemic origin

Akimova N.S., Martynovich T.V., Konobeyeva Ye.V., Shvarts Yu.G.

Authors:

Natalia S. Akimova, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

Tatiana V. Martynovich, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

Yelena V. Konobeyeva, Assistant of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia;

Yuri G. Shvarts, MD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia.

Abstract

Aim

To examine the association of the polymorphic variants of the -455 T>C, -482 C>T; 3238 C>G in the APOC3 gene; R219K G>A in the ABCA1 gene; L55M A>T and Q192R A>G in the PON1 gene, and indicators of the central nervous system (CNS) in patients of European race with chronic heart failure (CHF) of ischaemic origin.

Materials and methods

54 patients with CHF of ischaemic origin, who were no older than 65 years and had no other related diseases and conditions that could be a cause of pathology of the brain, had numerous tests and examinations. These included a physical examination; magnetic resonance imaging (MRI) of the brain; an assessment of cognitive functions by means of Wechsler's 5 and 7 subtests; proofreading Bourdon's test; mini mental state examination (MMSE); genetic polymorphism analysis of the -455 T>C, -482 C>T, 3238 C>G in the APOC3 gene; R219K G>A in the ABCA1 gene; and, L55M A>T and Q192R A>G in the PON1 gene.

Results

There were no significant differences in the results of the cognitive assessment and the state of the brain determined by MRI, depending on the R219K G>A polymorphism in the ABCA1 gene and 3238C>G polymorphism in the APOC3 gene. The AA genotype of the L55M A>T polymorphism in the PON1 gene, AA genotype of the Q192R A>G polymorphism in the PON1 gene, the presence of C allele of the -455 T>C polymorphism in the APOC3 gene, and T allele of the -482 C>T polymorphism in the APOC3 gene is associated with better cognitive functions in patients with CHF of ischaemic origin. Atrophic changes in the brain in patients with CHF, within the context of coronary artery disease (CAD), are associated with the CC genotype of the -482 C>T polymorphism in the APOC3 gene and G allele of the Q192R A>G polymorphism in the PON1 gene.

Conclusion

Determining the polymorphic variants of the -455 T>C in the APOC3 gene, -482 C>T in the APOC3 gene, Q192R A>G and L55M A>T in the PON1 gene can be effective for predicting the development of atrophic changes in the brain and cognitive dysfunction in patients with CHF of ischaemic origin.

Keywords

Chronic heart failure, coronary artery disease, cognitive functions, genetic polymorphism

Сокращения

БВ – белое вещество

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КД – коэффициент диффузии

СВ – серое вещество

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЯМРТ – ядерно-магнитно-резонансная томография

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – сложный синдром, сопровождающийся многочисленными системными расстройствами, среди которых изменения в центральной нервной системе (ЦНС) имеют важное значение [1–4].

Наряду с артериальной гипертонией и атеросклеротическим поражением сосудов, ХСН является одной из экстрацеребральных причин, приводящих к возникновению и утяжелению уже имеющихся когнитивных расстройств, которые при прогрессировании способны достигать степени деменции [1–5].

Наряду с лечением, не менее, а зачастую и более важное значение имеет профилактика заболеваний. Выявление среди населения генетических факторов, ассоциированных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивной дисфункции, сделало бы возможным проводить профилактические мероприятия задолго до появления клинических симптомов. Подобная превентивная диагностика могла бы позволить замедлить появление обусловленных ХСН когнитивных расстройств, и, возможно, в ряде случаев даже предотвращать их развитие. Каждый генетический локус характеризует определенный

уровень изменчивости, что выражается наличием различных вариантов гена (аллелей) у разных индивидуумов. Изменения в последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (мутации) могут приводить к появлению альтернативных вариантов генов. Если мутация встречается с частотой > 1,5–3% и не приводит к явным фенотипическим проявлениям болезни, ее рассматривают как полиморфизм. Генетический полиморфизм в геноме человека в 95% случаев связан с однонуклеотидными заменами – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism – полиморфизм одного нуклеотида) [6, 7]. Установление связей определенного полиморфизма некоторых генов, ассоциированных с липидным обменом, с такими параметрами, как степень тяжести ХСН, выраженность когнитивной дисфункции, наличие каких-либо морфологических изменений головного мозга у пациентов, страдающих ХСН ишемического генеза, несомненно, может быть полезным для разработки профилактического подхода на популяционном уровне.

Материал и методы

Общими критериями включения для участников исследования являлись: наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни

сердца (ИБС); возраст ≤ 65 лет; применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов в стабильной дозе в течение 4 нед. до включения в исследование. В исследование не включали больных, у которых отмечали острые или подострые формы ИБС; сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения, в т. ч. в анамнезе; атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи, приводящие к развитию гемодинамически значимых стенозов – сужение $> 50\%$ просвета артерии, по данным дуплексного исследования сосудов; признаки деменции по шкале MMSE (mini mental score examination); злоупотребление алкоголем; прием в течение 90 сут. до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических препаратов, а также каких-либо иных веществ, способных прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции пациентов; миокардиты; нарушения функции щитовидной железы; выраженные клапанные пороки, лабораторные признаки выраженного нарушения функций печени и почек; другие соматические заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, способны быть самостоятельной причиной развития когнитивных нарушений; противопоказания к ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ).

Основные клинические характеристики больных представлены в таблице 1.

Таблица 1
Основные клинические характеристики групп обследованных, (медиана и квартили)

Показатель	Пациенты с ХСН (n=54)
Возраст, лет	57, 23 [54; 62]
Мужской пол, n (%)	65 (58)
Высшее образование, n (%)	34 (63)
Рост, см	171 (160,5; 174,5)
Масса тела, кг	84,8 (74,5; 95,5)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	28 (52)
Артериальная гипертензия, n (%)	49 (91)
Длительность ИБС, мес.	60,1 (35,7; 86,1)
Длительность ХСН, мес.	46,2 (20,6; 68,7)

Все обследуемые были жителями города Саратова, европеоидной расы, славянами.

Данные анамнеза и клинического осмотра заносятся в формализованную историю болезни. Если у пациента отмечали наличие декомпенсации ХСН, его включали в исследование через 1 мес. после стабилизации состояния. Все исследования проводились в утренние часы, после проце-

дуры подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Кроме общеклинического обследования для оценки морфологического состояния ЦНС пациентов проводили ЯМРТ головного мозга на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 Tl. Определяли толщину серого вещества (СВ) головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном отделах. Для исследования состояния белого вещества (БВ) головного мозга измеряли толщину средних ножек мозжечка. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ вычисляли коэффициенты диффузии (КД) молекул воды в СВ и БВ затылочного, лобного, теменного, височного отделов и в базальных ядрах головного мозга. Когнитивные функции оценивали посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовали шкалу MMSE – краткую шкалу оценки психического статуса.

Для генетического анализа забор венозной крови проводили натощак. Для исследования полиморфизма генов, участвующих в липидном обмене, использовали метод пиросеквенирования с помощью набора для выделения ДНК AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit. Полимеразную цепную реакцию осуществляли на аппарате MAXYGENE Therm-1000 с последующим получением одноцепочечной ДНК и секвенированием с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24». Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 2.

Статистический анализ результатов проводили посредством программы Statistica 6.0. Использовали одномерный дисперсионный анализ, непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Kendall), частотный анализ (метод кросс-табуляции) с применением критериев χ^2 и Фишера.

Основываясь на том, что некоторые из изучаемых мутаций наследуются по аутосомно-доминантному типу, а также учитывая, что в ряде случаев частота гомозигот по мутантному аллелю гена была крайне небольшой (таблица 3), при проведении дальнейшего сравнительного статистического анализа использовали деление пациентов на две группы: в соответствии с наличием или отсутствием мутантного аллеля в генотипе.

Таблица 2

Характеристика изученных полиморфных вариантов

Лocus	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
ABCA1	ABCA1 транспортер	R219K G>A	2230806	GG, GA, AA
APOC3	Аполипопротеин С3	-455 T>C	2854116	TT, CT, CC
APOC3	Аполипопротеин С3	-482 C>T	2854117	CC, CT, TT
APOC3	Аполипопротеин С3	3238C>G	5128	CC,CG, GG
PON1	Параоксоназа 1	L55M A>T	854560	AA, AT, TT
PON1	Параоксоназа 1	Q192R A>G	662	AA, AG, GG

Таблица 3

Распределение частот генотипов некоторых полиморфизмов генов ABCA1, APOC3 и PON1 у пациентов с ХСН и его сравнение с популяционным

Ген	Полиморфизм	Распределение генотипов		x2
		Генотип	Частота (%)	
ABCA 1	R219K G>A	GG	64,7 %	22,3
		GA	20,2 %	
		AA	15,1 %	
		GA+AA	35,3 %	
APOC3	-455 T>C	TT	22,5 %	24,5
		CT	62,5 %	
		CC	15 %	
		CT+CC	77,5 %	
APOC3	-482 C>T	CC	48,1 %	24,4
		CT	44,5 %	
		TT	7,4 %	
		CT+TT	51,7 %	
APOC3	3238 C>G	CC	1,8 %	25,5
		GC	20,8 %	
		GG	77,4 %	
		GC+CC	98,2 %	
PON1	L55M A>T	AA	50,0 %	25,3
		AT	35,1 %	
		TT	14,9 %	
		AT+TT	50,0 %	
PON1	Q192R A>G	AA	41,9 %	25,6
		AG	40,6 %	
		GG	17,5 %	
		AG+GG	58,1 %	

Результаты

Очевидно, что статистический анализ взаимосвязей полиморфизма генов в сравнительно небольшой группе пациентов возможен при достаточно высокой частоте каждого из изучаемых полиморфных вариантов, и кроме того соответствия выборочного распределения частот, распространенности изучаемых вариантов в популяции. Частоты генотипов изучаемого полиморфизма генов ABCA1, APOC3 и PON1 в большинстве своем соответствуют этому условию. Установленное распределение генотипов соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга (таблица 3).

При анализе результатов когнитивных тестов пациентов с ХСН ишемического генеза были установлены достоверные отличия когнитивных показате-

телей в зависимости от вариантов полиморфизма -455 T>C и -482 C>T гена APOC3, а также L55M A>T и Q192R A>G гена PON1. Наличие в генотипе мутантного аллеля С полиморфизма -455 T>C гена APOC3 связано с достоверно лучшими показателями памяти и внимания, определенными посредством субтеста векслера 7 (28,6±9,3 балла у лиц с генотипом TT и 37,2±10,3 у пациентов с генотипом CT и CC) и корректурной пробы Бурдона, а именно: скорость выполнения корректурной пробы Бурдона у пациентов с генотипом CT и CC составляла 115,98±22,31 знаков/мин, а у пациентов с генотипом TT – 99,77±20,12 знаков/мин; переключаемость внимания, определяемая также посредством пробы Бурдона, у пациентов с генотипом CT и TT составила 46,75±4,25 усл. ед., а у больных с геноти-

пом СС – $33,89 \pm 5,83$ усл. ед. Полиморфизм $-482 \text{ C}>\text{T}$ гена АРОСЗ был ассоциирован со скоростью выполнения корректурной пробы Бурдона: пациенты с генотипом СТ и ТТ справлялись с тестом быстрее: $117,02 \pm 24,04$ знаков/мин, по сравнению с больными с генотипом СС – $104,17 \pm 18,60$ знаков/мин. Таким образом, атерогенные мутации гена АРОСЗ (-455C и -482T), ассоциированы с лучшими показателями памяти и внимания у пациентов – носителей мутаций, по сравнению с пациентами – гомозиготами по нормальному аллелю.

Ряд достоверных отличий результатов когнитивных тестов был установлен и в зависимости от полиморфизма гена PON 1. Средняя концентрация внимания в течение 7 мин, определяемая посредством корректурной пробы Бурдона, у больных с генотипом АА полиморфизма L55M A>T гена PON1 составила $0,91 \pm 0,06$ усл. ед., а у пациентов с генотипом АТ и ТТ – $0,83 \pm 0,11$ усл. ед. Достоверные отличия средней концентрации внимания в течение 7 минут, определяемой посредством корректурной пробы Бурдона, были установлены и в зависимости от полиморфизма Q192R A>G гена PON1. У больных с генотипом АА она составила $0,93 \pm 0,04$ усл. ед., а у пациентов с генотипом АГ и GG – $0,85 \pm 0,10$ усл. ед.

Достоверных отличий результатов когнитивных тестов в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена АВСЕ1 установлено не было.

Значимые изменения толщины СВ и КД молекул воды в головном мозге были получены в зависимости от полиморфизма гена $-482 \text{ C}>\text{T}$ АРОСЗ и Q192R A>G гена PON1, тогда как полиморфизм гена ABCA1, так же как и при анализе его влияния на когнитивные функции, не имел существенного значения.

Следует отметить, что полиморфизм $-482 \text{ C}>\text{T}$ гена АРОСЗ не оказал значимого влияния на толщину коры или средних ножек мозжечка, а установленные достоверные отличия касались диффузии молекул воды в СВ и БВ головного мозга (таблица 4).

Таким образом, КД молекул воды в СВ лобных и теменных долей и БВ теменных и затылочных долей значимо ниже, если в генотипе присутствует мутантный аллель Т полиморфизма $-482 \text{ C}>\text{T}$ гена АРОСЗ. Известно, что коэффициент диффузии увеличивается, в частности, при уменьшении количества нейронов в головном мозге, что косвенно отражает выраженность микроморфологических изменений в головном мозге [3, 8–10]. Снижение диффузии молекул воды в БВ головного мозга может наблюдаться при нарушении процессов миелинизации нервных волокон [3, 8].

Что касается полиморфизма Q192R A>G гена PON1, было установлено, что средние значения толщины СВ теменных долей головного мозга достоверно меньше при наличии в генотипе аллеля G ($3,18 \pm 0,71$ по сравнению с $3,80 \pm 0,54$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Аполипротеин С3 – транспортный белок, преимущественно входящий в состав липопротеинов очень низкой плотности и хиломикрон [6, 7, 11–14]. При повышенной экспрессии гена АРОСЗ происходит избыточное угнетение липопротеинлипазы, что, в свою очередь, сопровождается повышением уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, хиломикрон [11, 15–17]. В настоящем исследовании атерогенные мутации гена АРОСЗ (-455C и -482T), ассоциированы с лучшими показателями памяти и внимания у пациентов – носителей мутаций, по сравнению с пациентами – гомозиготами по дикому гену. Выраженный, гемодинамически значимый, атеросклероз сосудов головы и шеи, так же, как наличие сахарного диабета или острого нарушения мозгового кровообращения, являлись критериями исключения, и неизвестно, какой была бы связь исследуемых полиморфных вариантов гена АРОСЗ с когнитивными функциями пациентов, имеющих подобные заболевания и состояния. Что касается пациентов, включенных в представленное исследование, выявленные нарушения когнитивных функ-

Таблица 4

КД молекул воды в различных отделах головного мозга у пациентов с ХСН ишемического генеза в зависимости от полиморфизма $-482 \text{ C}>\text{T}$ гена АРОСЗ, (M±SD)*

Параметр	Полиморфизм $-482 \text{ C}>\text{T}$ гена АРОСЗ		Значимость отличий, р
	Пациенты с генотипом СС (n=26)	Пациенты с генотипом СТ и ТТ (n=28)	
КД СВ лобных долей, м ² /с	$0,43 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,05$	0,046
КД СВ теменных долей, м ² /с	$0,44 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,05$	0,04
КД БВ теменных долей, м ² /с	$0,44 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,08$	0,03
КД БВ затылочных долей, м ² /с	$0,43 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,07$	0,048

* приведены только статистически достоверные отличия ($p < 0,05$).

ций были обусловлены преимущественно наличием ХСН [4]. Можно предположить, что в этом случае атерогенный полиморфизм T-455C и C-482T гена APOC3 выполняет некую протективную роль в отношении когнитивных функций. Отчасти это может объясняться тем, что холестерин и некоторые другие липиды являются структурными компонентами головного мозга, участвуют в образовании клеточных мембран, миелиновых оболочек и необходимы для нормального функционирования ЦНС [18–20].

Наличие в генотипе минорного аллеля полиморфизма L55M A>T или Q192R A>G гена PON1 ассоциировано с худшими показателями когнитивных тестов и признаками атрофии головного мозга. Подобные результаты не представляются неожиданными. Присутствие в генотипе переносимых аллелей приводит к уменьшению стабильности фермента параоксоназы 1 – одного из важнейших антиокислительных ферментов организма, что способствует усилению окислительных процессов, и в т. ч. перекисного окисления липидов, а также снижению устойчивости клеток к окислительному стрессу [21–23]. Вероятно, данные процессы немаловажны в развитии когнитивной дисфункции.

Заключение

Достоверных отличий результатов когнитивных тестов и состояния головного мозга, определяемого посредством ЯМРТ, в зависимости от полиморфизма R219K G>A гена ABCA1 и полиморфизма 3238C>G гена APOC3 установлено не было.

С лучшими показателями когнитивных функций у больных ХСН ишемического генеза ассоциированы: гомозиготный генотип AA полиморфизма L55M A>T гена PON1, гомозиготный генотип AA полиморфизма Q192R A>G гена PON1, наличие в генотипе аллеля C полиморфизма –455 T>C гена APOC3 и аллеля T полиморфизма –482 C>T гена APOC3. Атрофические изменения головного мозга у больных с ХСН на фоне ИБС ассоциированы с гомозиготным генотипом CC полиморфизма –482 C>T гена APOC3 и наличием в генотипе аллеля G полиморфизма Q192R A>G гена PON1.

Очевидно, для прогнозирования развития атрофических изменений головного мозга и когнитивной дисфункции среди пациентов с ХСН ишемического генеза следует рекомендовать определение полиморфных вариантов –455 T>C гена APOC3, –482 C>T гена APOC3, Q192R A>G гена PON1 и L55M A>T гена PON1.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Athilingam P, King KB. Heart and brain matters in heart failure: a literature review. *J New York State Nurses Assoc.* 2007;38 (2):13–9.
2. Bennet SJ, Sauve MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs.* 2003;18 (3):219–42.
3. Shvarts YG, Akimova NS, Martynovich TV. Analysis of changes of white matter of the brain and cognitive impairments in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal* 2013;9(1):78–82. Russian (Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013;9(1):78–82).
4. Akimova NS, Persashvili DG, Shvarts YG, et al. Cognitive impairments and condition of grey matter of the brain during chronic heart failure of ischemic genesis. *Serdechnaya nedostatochnost.* 2011;67(5):282–5. Russian (Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Сердечная недостаточность.* 2011;67(5):282–5).
5. Mamedov MN, Oganov RG. Arterial hypertension in the clinical practice of physician: modern strategy of diagnostic and treatment. *Kachestvo zhizni. Medicina.* 2005;10 (3): 10–6. Russian (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Артериальная гипертензия в клинической практике врача: современная стратегия диагностики и лечения. *Качество жизни. Медицина.* 2005;10 (3):10–6).
6. Puzyrev VP. Genetic of the multifactorial diseases: between past and future. *Medicinskaja genetika.* 2003;2 (2): 498–508. Russian (Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. *Медицинская генетика.* 2003;2(2):498–508).
7. Onat A, Erginel-Unaltuna N, Coban N, et al. APOC3–482C>T polymorphism, circulating apolipoprotein C–III and smoking: interrelation and roles in predicting type-2 diabetes and coronary disease. *Clin Biochem.* 2011;44(5):391–6.
8. Rinkk PA. Magnetic rezonans in medicine. М.: GEOTAR-MED; 2003; 248 p. Russian (Ринкк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003; 248 с).
9. Moen KG, Haberg AK, Skandsen T, et al. A longitudinal magnetic resonance imaging study of the apparent diffusion coefficient values in corpus callosum during the first year after traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2014;31(1):56–63.
10. Sandhofer A, Iglsederb B, Kasera S, et al. The influence of two variants in the adenosine triphosphate-binding cassette

- transporter 1 gene on plasma lipids and carotid atherosclerosis. *Metabolism*. 2008;57(10):1398–404.
11. Afanasyeva OI, Pokrovskiy SN. Correction of lipid metabolism using antisense technology. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2013;9(5):532–41. Russian [Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(5):532–41].
 12. Olivieri O, Martinelli N, Girelli G, et al. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:463–71.
 13. Ooi EMM, Barrett HR, Chan DC, et al. Apolipoprotein C III: understanding an emerging risk factor. *Clin Sci*. 2008;114:611–24.
 14. Mendivil CO, Rimm EB, Furtado J, et al. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2011;124(19):2065–72.
 15. Graham MJ, Lee RG, Bell TA, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013;112(11):1479–90.
 16. Coban N, Onat A, Guclu-Geyik F, et al. Gender- and obesity-specific effect of apolipoprotein C3 gene (APOC3) -482C>T polymorphism on triglyceride concentration in Turkish adults. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(2):285–92.
 17. Holmberg R, Refai E, Hoog A, et al. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(26):10685–9.
 18. Smiljanic K, Lavrnja I, Mladenovic Djordjevic A, et al. Brain injury induces cholesterol 24-hydroxylase (Cyp46) expression in glial cells in a time-dependent manner. *Histochem Cell Biol*. 2010;134(2):159–69.
 19. Chen J, Zhang X, Kusumo H, et al. Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: implications for brain cholesterol homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(2):263–75.
 20. Soran H, Hama S, Yadav R, et al. HDL functionality. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(4):353–66.
 21. Kurdyukov ID. Paraoxonase-1: genetic, biochemical and toxicological aspects. *Toksikologicheskij vestnik*. 2011;1:48–55. Russian [Курдюков И.Д. Параоксоназа-1: генетические, биохимические и токсикологические аспекты. Токсикологический вестник. 2011;1:48–55].
 22. Aviram M, Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular disease: pharmacological and nutritional influences. *Curr Opin Lipidol*. 2005;16(4):393–9.
 23. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, et al. Four paraoxonase gene polymorphisms in 11212 cases of coronary heart disease and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. *Lancet*. 2004;363:689–95.