

ОСТРЫЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ КАТАСТРОФЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

М.А. Карпенко, Е.Г. Шацкая, В.Н. Солнцев, М.А. Богданова, В.И. Ларионова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург,
Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты

М.А. Карпенко, Е.Г. Шацкая, В.Н. Солнцев, М.А. Богданова, В.И. Ларионова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург. Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург. Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия.

Цель. Изучить ассоциации между полиморфизмом генов ангиотензинпревращающего фермента (ACE), рецептора ангиотензина II 1 типа (ATR₁), аполипопротеина CIII (APO CIII), апопротеина E (APO E), метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), фибриногена (Fb), эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) и развитием инсульта при артериальной гипертонии (АГ).

Материал и методы. Проведено молекулярно-генетическое тестирование с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 41 больного АГ, впервые перенесшего острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Результаты. Развитие инсульта ассоциировано с A1166C полиморфизмом гена ATR₁, G-455A полиморфизмом гена Fb и C677T полиморфизмом гена MTHFR. При этом маркерами повышенного риска выступают C-аллель гена ATR₁, -455A аллель и AA-генотип гена Fb, 677T аллель гена MTHFR, а протективную роль в отношении развития ОНМК у больных АГ играют A-аллель и AA-генотип гена ATR₁, G-445 аллель гена Fb, аллель C677 и генотип CC гена MTHFR.

Заключение. Установлена связь полиморфизма генов ряда молекул с острым нарушением мозгового кровообращения при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, инсульт, гены, полиморфизм

РФК 2008;1:33–38

Acute cerebrovascular events in patients with arterial hypertension: molecular genetic aspects

M.A. Karpenko, E.G. Shatskaya, V.N. Solntsev, M.A. Bogdanov, V.I. Lariyona

Military-medical Academy named after S.M. Kirov, St.-Petersburg. Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov, St.-Petersburg. St.-Petersburg State University, St.-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Aim. To study association between stroke and gene polymorphism of angiotensin converting enzyme (ACE), angiotensin II type 1 receptor (ATR₁), apolipoprotein CIII (APO CIII), apoprotein E (APO E), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), fibrinogen (Fb), endothelial NO-synthase (NOS3) in arterial hypertension (HT).

Material and methods. Molecular genetic analysis by polymerase chain reaction was done in 41 patients with HT, who experienced first episode of acute disturbances of cerebral blood circulation (ADCBC).

Results. Stroke rate in patients with HT is associated with A1166C of ATR₁ gene polymorphism, G-455A of Fb gene polymorphism and C677T of MTHFR gene polymorphism. The high risk markers are C-allele of ATR₁ gene, -455A allele and AA genotype of Fb gene, 677T allele of MTHFR. The A-allele and genotype AA of ATR₁ gene, G-445 allele of Fb gene, C677-allele and CC genotype of MTHFR gene play protective role against ADCBC in HT.

Conclusion. It is established an association between gene polymorphism of some molecules and ADCBC in HT

Key words: arterial hypertension, stroke, gene, polymorphism.

Rational Pharmacother. Card. 2008;1:33–38

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации взрослого населения наиболее трудоспособного возраста в развитых странах мира. Социальные затраты, связанные с расходами на лечение больных мозговым инсультом в стационарах и амбулаторных условиях, являются одной из причин истощения ресурсов здравоохранения каждой страны [1].

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают закономерную связь артериальной гипертонии (АГ) с возникновением инсульта. Принимая во внимание широкую распространенность АГ, которая приобрела характер пандемии, и высокую часто-

ту сосудистых катастроф, ученые-медики разработали федеральную целевую программу «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации (2002–2008 гг.)», одна из основных задач которой – снижение смертности от инсульта.

Комплексное изучение проблем АГ, в том числе молекулярно-генетической детерминированности ее сосудистых осложнений, позволит создать генетический профиль, определяющий степень цереброваскулярного риска болезни для каждого пациента, верифицировать новые критерии повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), оптимизировать профилактику ОНМК, снизить инвалидизацию и леталь-

ность при данной патологии.

В качестве генетических факторов, обуславливающих развитие и течение АГ, как правило, выступают аллельные варианты «кандидатных» генов нескольких групп: генов, кодирующих факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ферменты или транспортные белки, принимающие участие в метаболизме липидов, факторы гемостаза и функцию эндотелия. Все эти гены могут ассоциироваться с развитием острых цереброваскулярных катастроф у больных, страдающих АГ [2].

Цель исследования – изучение взаимосвязи I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE), A1166C полиморфизма гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (ATR₁), SstI полиморфизма гена апополипротеина CIII (APO CIII), структурного полиморфизма гена апопротеина E (APO E), C677T полиморфизма гена фермента метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), G-455A полиморфизма гена фибриногена (Fb) и 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) с риском развития инсульта у больных АГ.

Материал и методы

В исследование включено 88 больных, страдающих АГ I-III степени, из которых 41 человек (средний возраст 57,9 лет) впервые перенесли ОНМК и 47 больных (средний возраст 63,4 года) не имели ОНМК в анамнезе. По анамнестической длительности АГ группы не отличались.

ДНК из лимфоцитов венозной крови обследуемых выделяли стандартными методами. Амплификация полиморфного участка изучаемых генов проводилась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на автоматическом термоциклере MJ Research (MJ Research Inc.) и Biometra (Biometra, Germany) с использованием термостабильной рекомбинантной Taq полимеразы от НПО «Сибэнзим» (Новосибирск). В каждом конкретном случае амплификация анализируе-

мых участков изучаемых генов проводилась при различных условиях.

Исследование на I/D полиморфизм гена ACE и A1166C полиморфизм гена ATR₁ проведено у больных АГ обеих групп. Сравнение распределения полиморфных маркеров генов APO CIII и APO E, генов MTHFR и Fb, гена NOS3 было проведено между больными АГ, перенесшими инсульт, и группами здоровых детей и подростков (школьники Северо-Западного региона РФ). Правомерность такого сравнения распределения обоснована тем, что распределение генотипов и аллелей изучаемых генов в группе сравнения приближается к популяционной [3,4].

Сравнение распределений генотипов и аллелей кандидатных генов изучаемой группы с группами сравнения проводилось методом χ^2 с последующим сопоставлением анализируемых частот с помощью критерия сравнения долей.

Результаты

Частота встречаемости генотипов и аллелей I/D полиморфизма гена ACE в группах больных АГ, перенесших ОНМК и больных АГ, не имевших ОНМК в анамнезе, значимо не различалась ($p=0,24$; табл. 1).

При сравнении характера распределения генотипов A1166C полиморфизма гена ATR₁ у больных АГ с и без ОНМК значимых различий также не выявлено ($p=0,14$). При этом, в группе больных АГ, перенесших инсульт, носители 1166C аллеля встречались значимо чаще ($p=0,04$), чем в группе больных АГ без инсульта.

При изучении структурного полиморфизма генов липидного метаболизма значимых отличий в характере распределения генотипов и аллелей гена APO E в группах сравнения не выявлено ($p=0,39$ и $0,2$, соответственно), однако отмечено, что у больных АГ, перенесших ОНМК, носительство аллеля E2 встречалось несколько реже, чем в группе школьников (3,8% против 10,8%, $p=0,05$; табл. 2).

При сравнении распределения генотипов и аллелей

Таблица 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов РААС у больных АГ с ОНМК и без ОНМК в анамнезе

Генотипы и аллели полиморфных маркеров генов РААС		Больные АГ с ОНМК (n=40)	Больные АГ без ОНМК (n=47)	p
I/D ACE	II	12 (30,0%)	13 (27,7%)	0,81
	ID	18 (45,0%)	25 (53,2%)	0,45
	DD	10 (25,0%)	9 (19,1%)	0,51
	I	52,5%	54,3%	0,81
	D	47,5%	45,7%	0,81
A1166C ATR1	AA	24 (60,0%)	36 (76,6%)	0,10
	AC	12 (30,0%)	10 (21,3%)	0,35
	CC	4 (10,0%)	1 (2,1%)	0,12
	A	75,0%	87,2%	0,04
	C	25,0%	12,8%	0,04

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов липидного метаболизма у больных АГ, перенесших ОНМК

Генотипы и аллели полиморфных маркеров генов липидного метаболизма		Больные АГ с ОНМК (n=40)	Школьники СЗР (n=403)	p
APO E	E3E3	30 (75%)	243 (60,3%)	0,07
	E2E3	3 (7,5%)	67 (16,6%)	0,13
	E2E2	0 (0%)	3 (0,7%)	0,59
	E3E4	6 (15,0%)	70 (17,4%)	0,71
	E4E4	1 (2,5%)	6 (1,5%)	0,63
	E2E4	0 (0%)	14 (3,5%)	0,23
	E2	3,75%	10,75%	0,05
	E3	86,25%	77,3%	0,07
SstI APO CIII	E4	10,0%	12,0%	0,62
	S1S1	30 (80%)	322 (79,9%)	0,99
	S1S2	10 (20%)	77 (19,1%)	0,89
	S2S2	0 (0%)	4 (0,9%)	0,53
	S1	90%	89,6%	0,88
	S2	10%	10,5%	0,88

Здесь и в табл. 3, 4 СЗР – Северо-Западный регион

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов системы гемостаза у больных АГ, перенесших ОНМК

Генотипы и аллели полиморфных маркеров генов гемостаза		Больные АГ с ОНМК (n=41)	Школьники СЗР (n=139)	p
G-445A гена Fb	GG	17 (41,5%)	78 (56,1%)	0,10
	GA	19 (46,3%)	57 (41,0%)	0,57
	AA	5 (12,2%)	4 (2,9%)	0,02
	G	64,7%	76,6%	0,03
	A	35,3%	23,4%	0,03
		(n=41)	(n=300)	
C677T гена MTHFR	CC	16 (39,0%)	172 (57,3%)	0,03
	CT	19 (46,3%)	105 (35,0%)	0,16
	TT	6 (14,6%)	23 (7,7%)	0,13
	C	62,2%	74,8%	0,02
	T	37,8%	25,2%	0,02

Таблица 4. Распределение генотипов и аллелей 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) у больных АГ, перенесших ОНМК

Генотипы и аллели полиморфных маркеров гена eNOS3		Больные АГ с ОНМК (n=37)	Школьники СЗР (n=143)	p
eNOS4a/4b гена NOS3	4b4b	22 (59,5%)	90 (62,9%)	0,70
	4b4a	15 (40,5%)	45 (31,5%)	0,30
	4a4a	0 (0,0%)	8 (5,6%)	0,14
	4b	79,7%	78,7%	0,85
	4a	20,3%	21,4%	0,85

SstI полиморфизма гена APO CIII у больных АГ, перенесших ОНМК и контрольной группой значимых отличий также не было выявлено ($p=0,81$).

При изучении структурного полиморфизма генов системы гемостаза у больных АГ, перенесших инсульт, было установлено, что распределение генотипов и аллелей G-455A полиморфизма гена Fb в этой группе значимо отличается от такового в группе здоровых детей и подростков ($p=0,03$).

При сопоставлении частот встречаемости аллелей

и генотипов гена Fb у больных АГ, перенесших ОНМК, и у группы школьников также выявлены значимые различия (табл. 3). Так, у больных АГ, перенесших инсульт значимо чаще встречались генотип AA (12,2% против 2,9%, $p=0,02$) и (G-455A аллель (35,3% против 23,4%, $p=0,03$), а G-445 аллель – реже (64,7% против 76,6%).

При изучении характера распределения генотипов и аллелей C677T полиморфизма гена MTHFR у перенесших ОНМК (см. табл. 3), показано значимое уве-

личение частоты встречаемости 677Т аллеля (37,8% против 25,2%, $p=0,02$) и уменьшение частот встречаемости С677 аллеля (62,2% против 74,8%) и генотипа СС (39,0% против 57,3%, $p=0,03$).

При изучении 4а/4b полиморфизма гена eNOS3 (табл. 4) у больных АГ, перенесших инсульт, и в группе здоровых детей и подростков в характере распределения генотипов и аллелей значимых различий не выявлено ($p=0,71$).

Обсуждение

Известна ключевая роль ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II, основных компонентов РААС, в поддержании равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, а также их вклад в атерогенез и тромбообразование. Ген ACE, кодирующий выработку АПФ и ген рецептора 1-го типа ангиотензина II (ATR₁), через который последний опосредует свой эффект, являются наиболее изученными «кандидатными» генами.

Наши данные для I/D полиморфизма гена ACE соответствуют результатам некоторых исследований, также не обнаружившим связь между I/D полиморфизмом и инсультом [5,6]. Однако имеются и противоположные результаты, свидетельствующие об ассоциации I/D полиморфизма гена ACE с развитием ОНМК и ИМ, где отмечена протективная роль аллеля I и генотипа II [7-9].

Нами показано, что у больных АГ, перенесших ОНМК, аллель А1166 гена ATR₁ встречалась значимо ($p=0,04$) реже, тогда как аллель 1166С – чаще ($p=0,04$). В исследовании, проведенном среди популяции больных с метаболическим вариантом АГ, перенесших инсульт, связь между структурным полиморфизмом гена ATR₁ и риском развития ОНМК не выявлена [9]. Тем не менее, в этом же исследовании была обнаружена ассоциация А1166С полиморфизма гена ATR₁ с развитием ИМ, при этом А аллель и генотип АА снижали риск ИМ, а С аллель и генотип СС, напротив, повышали. Существуют исследования, подтверждающие влияние полиморфизма гена ATR₁ на риск развития ИМ [9 – 11] и лакунарных инсультов [12]. В ряде других работ [4, 13] ассоциации структурного полиморфизма гена ATR₁ с развитием ИМ установлено не было. Результаты нашего исследования позволяют предполагать протективную роль А аллеля и предрасполагающее действие С аллеля гена ATR₁ в отношении развития ОНМК у больных АГ.

Главными кандидатными генами в изучении предрасположенности к атеросклерозу являются гены липидного метаболизма (APO CIII, APO E). Известно, что ген APO CIII кодирует выработку апополипротеина CIII (apoCIII), активно участвующего в регуляции катаболизма липопротеинов, богатых триглицеридами (ТГ). Установлена положительная корреляция между уров-

нем apo CIII и уровнями ТГ и общего холестерина. Хорошо изученным является SstI полиморфизм APO CIII, связанный с заменой цитозина на гуанин в 3238 нуклеотиде в 3'нетранслируемой области, вследствие которой образуются два аллеля, обозначаемые как S1 и S2. Ряд исследований свидетельствует об ассоциации S2 аллеля гена APO CIII с гипертриглицеридемией и риском развития ИМ [14, 15]. Вместе с тем существуют исследования, не обнаружившие ассоциации этого полиморфизма с уровнем ТГ [16].

Ген APO E кодирует выработку апопротеина E (ApoE), при участии которого осуществляются процессы метаболизма и транспорта липидов в плазме крови и внутри клетки, процессы регуляции клеточного метаболизма и иммунного ответа. Генетический полиморфизм гена APO E обусловлен замещениями аминокислот цистеина и аргинина в положениях 112 и 156 полипептидной цепи белка; известны три аллеля (E2, E3, E4) и шесть генотипов (E2/2, E2/3, E3/3, E3/4, E4/4) гена APO E [17]. Повышенная (в 4 раза) встречаемость генотипов E2/3 и E2/2 среди долгожителей позволила считать аллель E2 «геном долгожительства» [18]. В то же время показана ассоциация E4 аллели гена APO E с ИБС [19].

Наше исследование не выявило значимых различий в распределении генотипов и аллелей генов липидного метаболизма (APO CIII, APO E) у больных АГ, перенесших ОНМК, и группой здоровых детей и подростков, что, возможно, свидетельствует об отсутствии связи между полиморфизмом генов липидного метаболизма и развитием ОНМК у больных АГ. Требуется дальнейшее изучение их влияния на развитие сердечно-сосудистой патологии.

Исключительно важную роль в поддержании нормального гемостаза имеет эндотелий сосудов. Одним из факторов, приводящих к его повреждению и, соответственно, к повышенному тромбообразованию, является увеличение концентрации гомоцистеина. Развитие гипергомоцистемии связано с наличием термолабильного варианта фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), который образуется вследствие замены цитозина (С) на тимин (Т) в 677 позиции гена, определяющего структуру МТГФР. Существует строгая зависимость между генотипом, активностью МТГФР и ее термочувствительностью [20]. У носителей двух копий Т аллели гена MTHFR уровень гомоцистеина повышен в наибольшей степени [21].

У больных АГ, перенесших ОНМК, значимо чаще встречался 677Т аллель ($p=0,02$), а С677 аллель и генотип СС гена MTHFR, которые, будучи ассоциированы с низким уровнем гомоцистеина [22], вероятно, обладают протективными свойствами и в отношении развития инсульта у больных АГ, встречались значимо реже.

Повышение уровня фибриногена является независимым фактором риска развития ОНМК. Уровень фибриногена в крови зависит от многих факторов: курения, характера питания, наличия или отсутствия воспалительных заболеваний и т. д. Вместе с тем уровень фибриногена может зависеть и от структурных изменений кодирующего его гена. Наиболее изученным в гене Fb является полиморфизм, представляющий собой замену гуанина (G) на аденин (A) в 455 нуклеотиде промоторной области, обуславливающий повышенное содержание фибриногена в плазме [23]. Известна ассоциативная связь А аллеля с риском развития ИБС и ИМ [24].

В нашем исследовании обнаружена сильная ассоциация G-455A полиморфизма гена Fb с риском развития инсульта у больных АГ; при этом маркером повышенного риска выступает аллель 455A. Так установлено, что у больных АГ, перенесших ОНМК, значительно чаще встречался не только 455A аллель ($p=0,3$), но и гомозиготный по 455A аллели генотип AA ($p=0,02$).

Эндотелиальная NO-синтаза продуцирует оксид азота, который регулирует сосудистый тонус и участвует в процессах тромбообразования и атерогенезе. Среди генов, кодирующих NO-синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген NOS3. В интроне 4 данного гена расположен минисателлит eNOS4a4b, насчитывающий два аллеля, которые состоят из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) tandemных повторов размером 27 п. н. [25].

Показана потенциальная роль генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO [26].

Для 4a/4b полиморфизма гена NOS3 нами не выявлена ассоциация с развитием ОНМК у больных АГ. Наши данные соответствуют результатам исследования в московской популяции больных АГ, также не обнаружившим связи полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы с развитием ишемического атеротромботического инсульта [6]. В то же время, другое исследование в московской популяции показало связь аллеля 4a и генотипов 4a/4a и 4a/4b гена NOS3 с риском развития инсульта у больных АГ и СД 2-го типа [9]. Ассоциация 4a/4b полиморфизма гена NOS3 отмечена и для риска развития лакунарных инсультов у больных АГ [12].

Заключение

Развитие ОНМК у больных АГ ассоциировано с A1166C полиморфизмом гена ATR₁, с G-455A полиморфизмом гена Fb и с C677T полиморфизмом гена MTHFR. При этом маркерами повышенного риска развития острых цереброваскулярных катастроф выступают 1166C аллель гена ATR₁, A-455 аллель и генотип AA гена Fb, 677T аллель гена MTHFR. Протективную значимость в отношении развития ОНМК у больных АГ имеют A1166 аллель гена ATR₁, G-445 аллель гена Fb, аллель C677 и генотип CC гена MTHFR.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. Журн неврол психиатр им СС Корсакова 2003;(прил 8):4–9.
2. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А., и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга. Журн неврол психиатр им СС Корсакова 2001;(прил 3): 21–7.
3. Badenhof R.F., Wang X.L., Wilcken D.E. Angiotensin-converting enzyme genotype in children and coronary events in their grandparents. Circulation 1995;91(6):1655–8.
4. Badenhof RF, Wang XL, Wilcken DE. Association between an angiotensinogen microsatellite marker in children and coronary events in their grandparents. Circulation 1996;93:2092–6.
5. Моляка Ю.К., Петрук С.В., Кирьянов С.А. и др. Анализ ассоциации полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента при ишемическом инсульте. Журн неврол психиатр им СС Корсакова 1998;98(6):35–7.
6. Скворцова В.И., Сломинский П.А., Кольцова Е.А., и др. Изучение роли миссенс-мутации (M235T) гена ангиотензинпревращающего фермента в развитии ишемической болезни мозга. Мол ген микробиол вирусол 2003;1:52–4.
7. Демуров Л.М., Чистяков Д.А., Чугунова Л.А. и др. Исследование полиморфизма типа вставка/делеция гена ангиотензинпревращающего фермента в норме и среди больных сахарным диабетом с сосудистыми осложнениями. Мол биол 1997;31(1):59–62.
8. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.С., и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и микрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2. Артериальная гипертензия 2002;8(3):86–96.
9. Araujo M.A., Goulart L.R., Cordeiro E.R., et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction. Int J Cardiol 2005;103(1):27–32.
10. Berge K.E., Bakken A., Bohn M. et al. A DNA polymorphism at the angiotensin II type 1 receptor (AT1R) locus and myocardial infarction. Clin Genet 1997;52:71–6.
11. Amant C., Hamon M., Banters G. et al. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction. Am J Cardiol 1997;29:486–90.
12. Henskens L.H., Kroon A.A., van Bortel M.P., et al. Associations of the angiotensin II type 1 receptor A1166C and the endothelial NO synthase G894T gene polymorphisms with silent subcortical white matter lesions in essential hypertension. Stroke 2005;36(9):1869–73.
13. Castellano M., Muiesan M.L., Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism. Relationships with blood pressure and cardiovascular structure. Hypertension 1996;28:1076–80.
14. Zeng Q., Dammerman M., Takada Y. et al. An apolipoprotein CIII marker associated with hypertriglyceridemia in Caucasians also confers increased risk in a west Japanese population. Hum Genet 1995;95:371–5.
15. Talmud P.J., Humphries S.E. Apolipoprotein C-III gene variation and dyslipidaemia. Curr Opin Lipidol 1997;8(3):154–8.
16. Shoulders C.C., Harry P.J., Lagrost L. et al. Variation at the apo AI/CIII/AIV gene complex is associated with elevated plasma levels of Apo CIII. Atherosclerosis 1991;87:239–47.
17. Stengard J., Zerba K., Pekkanen J. et al. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. Circulation 1995;91:265–9.
18. Anstey K., Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. Gerontology 2000;46(3):163–77.
19. Corbo R., Scacchi R., Mureddu L. et al. Apolipoprotein B, apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in 2 Italian populations at different risk for coronary artery disease and comparison of allele frequencies among European populations. Hum Biol 1999;71(6):933–45.
20. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. Thromb Haemost 1999;81:165–76.
21. Wotherspoon F., Laight D., Shaw K., Cummings M. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus. Br J Diabetes Vasc Dis 2003;3(5):334–40.
22. Cappuccio F., Bell R., Perry I. et al. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. Atherosclerosis 2002;164(1):95–102.
23. Tybjaeg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S.E., et al. A common mutation (G-455 A) in the -fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease. A study of 9,127 individuals based on The Copenhagen City Heart Study. J Clin Invest 1997;99:3034–9.
24. Kessler C., Spitzer C., Stauske D., et al. The apolipoprotein E and -fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:2880–4.
25. Wang X.L., Sim A.S., Badenhof R.F. et al. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. Nat Med 1996;2:41–5.
26. Tsukada T., Yokoyama K., Aral T. et al. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. Biochem Biophys Res Commun 1998;245:190–3.