

УДК 577.21:616.1

# Сочетания полиморфных маркеров генов белков острой фазы воспаления, хемокинов и их рецепторов как потенциальные предикторы ишемической болезни сердца

Т. Р. Насибуллин<sup>1\*</sup>, Л. Ф. Ягафарова<sup>2</sup>, И. Р. Ягафаров<sup>2</sup>, Я. Р. Тимашева<sup>1</sup>, В. В. Эрдман<sup>1</sup>, И. А. Туктарова<sup>1</sup>, О. Е. Мустафина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, 71

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, 423450, Альметьевск, ул. Радищева, 67

\*E-mail: NasibullinTR@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.07.2015

Принята к печати 18.01.2016

**РЕФЕРАТ** Атеросклероз, основной фактор развития ишемической болезни сердца (ИБС), представляет собой воспалительную реакцию на повреждение эндотелиального слоя в артериальном русле. Нами проведен анализ ассоциаций с ИБС полиморфных маркеров генов, контролирующих синтез белков, участвующих в процессах адгезии и хемотаксиса иммунокомпетентных клеток: rs1024611 (-2518A>G, ген *CCL2*), rs1799864 (V64I, ген *CCR2*), rs3732378 (T280M, ген *CX3CR1*), rs1136743 (A70V, ген *SAA1*), rs1205 (2042C>T, ген *CRP*) у 217 больных ИБС и 250 человек контрольной группы. С помощью метода Монте-Карло и цепей Маркова (APSampler) выявлены сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные как с пониженным, так и с повышенным риском ИБС. Наиболее значимыми оказались: *SAA1\*Т/Т+CRP\*С+CX3CR1\*G/A* ( $P_{perm} = 0.0056$ , OR = 0.07 95%CI 0.009–0.55), *SAA1\*Т+CRP\*Т+CCR2\*G/A+CX3CR1\*G* ( $P_{perm} = 0.0063$ , OR = 14.58 95%CI 1.88–113.04), *SAA1\*Т+CCR2\*A+CCL2\*G/G* ( $P_{perm} = 0.0351$ , OR = 10.77 95%CI 1.35–85.74).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** генетический полиморфизм, сложные признаки, APSampler.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; CRP – С-реактивный белок; SAA – сывороточный амилоид А.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и основной фактор ее развития – атеросклероз – относится к наиболее частым причинам инвалидизации и смертности в большинстве развитых стран мира. Молекулярно-генетические основы наследственной предрасположенности к ИБС активно изучаются, и одним из важных направлений таких исследований является анализ ассоциаций полиморфных ДНК-маркеров с заболеванием. При этом применяется как широкомасштабный скрининг маркеров по всему геному (GWAS – genome wide association study) с помощью чипов высокой плотности, так и анализ отдельных полиморфных маркеров, расположенных в областях генов, связанных с патогенезом заболевания (гены-кандидаты). В подавляющем большинстве работ анализируется вклад отдельных полиморфных мар-

керов в формирование наследственной предрасположенности к патологии. В то же время, поскольку атеросклероз, за исключением отдельных редких моногенных вариантов, представляет собой многофакторное полигенное заболевание, в основе которого лежит система сложно взаимодействующих генетических факторов и факторов внешней среды, более перспективным представляется изучение сочетаний факторов, определяющих активность отдельных звеньев патогенеза.

Согласно современным представлениям, в основе атеросклеротического поражения сосудов лежит воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на повреждение эндотелия в артериальном русле [1]. Воспалительный процесс на всех этапах атеросклероза сопровождается привлечением иммунных клеток, участие которых в повреждении эндотелия

включает их мобилизацию из костного мозга, адгезию, хемотаксис, трансформацию, изменение соотношения между различными подклассами лейкоцитов и т.д. Все эти процессы контролируются множеством белков – медиаторов воспаления, к числу которых относятся хемокины и белки острой фазы воспаления.

Хемокины – это группа низкомолекулярных цитокинов, основная функция которых состоит в обеспечении миграции различных клеток, содержащих рецепторы хемокинов, из кровяного русла в очаг воспаления или опухоль. Хемокин CCL2 (хемоаттрактантный белок 1 моноцитов, MCP1) и его рецептор CCR2 играют центральную роль в хемотаксисе моноцитов и инфильтрации ими стенок сосудов. Повышение экспрессии гена CCR2 на поверхности моноцитов и усиление синтеза CCL2 в условиях гиперлипидемии показаны экспериментально на мышах [2, 3]. Хемокин CX3CL1 (фракталкин) представлен в двух формах – мембраносвязанной, за счет которой CX3CL1 может обеспечивать адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, и растворимой, выполняющей функцию хемоаттрактанта [4]. CX3CL1 взаимодействует с обнаруженным на мембранах Т-лимфоцитов, моноцитов, дендритных клеток, естественных киллеров, гладкомышечных клеток рецептором CX3CR1 и обеспечивает тем самым их миграцию, адгезию и пролиферацию [5].

C-реактивный белок (CRP) и сывороточный амилоид А (SAA) относятся к основным белкам острой фазы воспаления. Уровень этих белков возрастает в первые часы после повреждения в 20–100 раз, а в отдельных случаях – в 1000 раз и более, что делает эти белки универсальными маркерами острого воспалительного ответа. *In vitro* показано, что CRP способен индуцировать экспрессию молекул адгезии и хемокина CCL2 на эндотелиальных клетках [6, 7]. SAA также способствует миграции моноцитов и лимфоцитов, повышая уровень экспрессии хемокинов [8].

Цель нашей работы состояла в анализе вклада сочетаний полиморфных маркеров rs1024611 (–2518A>G, ген CCL2), rs1799864 (V64I, ген CCR2), rs3732378 (T280M, ген CX3CR1), rs1136743 (A70V, ген SAA1), rs1205 (2042C>T, ген CRP) в формирование наследственной предрасположенности к ИБС.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Группу больных составили неродственные между собой мужчины ( $N = 217$ ) с верифицированным диагнозом ИБС (165 – инфаркт миокарда, 52 – стенокардия функционального класса 3–4), наблюдавшиеся в медико-санитарной части ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска. Атеросклероз коронарных артерий был подтвержден ангиографическим обследо-

ванием. Средний возраст больных на момент обследования составил  $53.55 \pm 5.78$  лет. В исследование не включены больные сахарным диабетом и другой эндокринной патологией. В контрольную группу вошли не состоящие в родстве мужчины ( $N = 250$ ), сопоставимые по возрасту с группой больных (средний возраст  $50.48 \pm 6.03$ ). Все представители контрольной группы по данным анамнеза, клинического обследования и электрокардиографии не имели признаков сердечно-сосудистой патологии. Все участники исследования принадлежали к этнической группе татар. Все обследуемые дали информированное согласие на проведение исследования.

Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [9]. Все полиморфные маркеры, за исключением rs1205, генотипировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей обработкой продуктов амплификации соответствующей рестриктазой. Полиморфный маркер rs1205 типировали с помощью сайт-специфичной ПЦР. Ампликоны разделяли электрофоретически в 7% полиакриламидном или 2% агарозном геле. Праймеры и рестриктазы, специфичные для каждого маркера, подбирали с помощью пакета программ DNASTar 5.05 и баз данных <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. Нуклеотидные последовательности праймеров, рестриктазы и размеры полученных фрагментов представлены в *табл. 1*.

Частоты генотипов и аллелей полиморфных маркеров в двух группах сравнивали с использованием точного двустороннего теста Фишера. Отклонения наблюдаемых частот генотипов от теоретически ожидаемого равновесного распределения Харди–Вайнберга определяли с использованием точного теста, реализованного в программе Arlequin 3.0. Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с ИБС, осуществляли в программе APSampler 3.6.1, представленной на сайте <https://code.google.com/p/apsampler>. Основной алгоритм этой программы описан в статье А.В. Фаворова и соавт. [10]. В качестве поправки на множественность сравнений использовали перестановочный тест (Permutation Test), статистически значимыми считали различия при  $P_{perm} < 0.05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей изученных полиморфных маркеров представлены в *табл. 2*. В контрольной группе распределение частот генотипов полиморфных маркеров соответствовало теоретически ожидаемому распределению Харди–Вайнберга. Сравнительный анализ распределения частот генотипов показал,

Таблица 1. Полиморфные маркеры, вошедшие в исследование, их локализация, нуклеотидные последовательности праймеров, рестриктазы и аллели

Ген, хромосомная локализация	Полиморфизм, локализация	Праймеры, рестриктаза	Аллель, размеры фрагментов, п.н.
<i>CCL2</i> 17q12	rs1024611 -2518A>G 5'-конец	F 5'-ctc acg cca gca ctg acc tcc-3' R 5'-agc cac aat cca gag aag gag acc-3' <i>PvuII</i>	A – 300 G – 228 и 72
<i>CCR2</i> 3p21.31	rs1799864 V64I экзон 2	F 5'-tgc ggt gtt tgt gtt gtg tgg tca-3' R 5'-aga tgg cca ggt tga gca ggt-3' <i>FokI</i>	G(V) – 282 и 74 A(I) – 198, 84 и 74
<i>CX3CR1</i> 3p21.3	rs3732378 T280M экзон 2	F 5'-gga ctg agc gcc cac aca gg-3' R 5'-agg ctg gcc ctc agt gtg act-3' <i>Aha26I</i>	A(M) – 148 G(T) – 128 и 20
<i>SAA1</i> 11p15.1	rs1136743 A70V экзон 3	F 5'-ccc ctc taa ggt gtt gtt gga-3' R 5'-ctc cac aag gag ctc gtc tc-3' <i>BshNI</i>	T(V) – 289 C(A) – 183 и 106
<i>CRP</i> 1q23.2	rs1205 2042C>T 3'- нетранслируемая область	F 5'-aga aaa cag ctt gga ctc act ca-3' R 5'-tga gag gac gtg aac ctg gg-3' C 5'-cca gtt tgg ctt ctg tcc tca c-3' T 5'-cca gtt tgg ctt ctg tcc tca t-3'	БК* – 235 Аллель – 82

\*БК – внутренний контроль, содержит тестируемую замену.

что у больных ИБС повышены частоты генотипов *CRP*\*Т/Т ( $P = 0.02$ ,  $OR = 1.74$  95%CI 1.1–2.75) и *SAA1*\*Т/С ( $P = 0.014$ ,  $OR = 1.61$  95%CI 1.11–2.34).

С помощью алгоритма APSampler выявлено 743 сочетания генотипов и аллелей, ассоциированных с ИБС, из которых после валидации результатов осталось пять сочетаний, ассоциированных с пониженным, и семь – с повышенным риском ИБС (табл. 3).

В этнически однородной группе мужчин с ИБС и в контрольной группе проанализировано распределение частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов *SAA1*, *CRP*, *CCL2*, *CCR2* и *CX3CR1*. С помощью программы APSampler выявлены сочетания полиморфных маркеров, ассоциированные с риском развития заболевания. Следует отметить, что если при сравнении распределений частот генотипов и аллелей отдельных полиморфных маркеров статистически значимые результаты получены лишь для генов *SAA1* и *CRP*, то в составе выявленных сочетаний в том или ином виде были представлены все изученные полиморфные маркеры.

Аллель *SAA1*\*Т (rs1136743) входит в состав сочетаний, ассоциированных как с повышенным, так и с пониженным риском ИБС. Известно, что в московской популяции у больных ревматоидным артритом и у больных средиземноморской лихорадкой в Турции – гомозиготных носителей гаплотипа rs1136743\*Т/rs1136747\*С, повышен риск развития амилоидоза [11, 12]. Как отмечалось ранее, *SAA* стимулирует экспрессию провоспалительных хемокинов

[8]. Кроме того, *SAA* способен замещать аполипопротеин А в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), что приводит к утрате ими антиатерогенных свойств и превращению их в проатерогенные [13]. В то же время есть данные и об антиатерогенных свойствах *SAA*. В частности, *SAA* ингибирует активацию тромбоцитов и предотвращает их агрегацию в местах повреждения эндотелия [14], а также способствует удалению ЛПВП из клетки [15].

Согласно результатам мультицентрового исследования, в котором участвовали перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) жители шести городов Европы, больные с генотипом *CRP*\*Т/Т полиморфного маркера rs1205 (ген *CRP*) отличаются более низким содержанием *CRP* в плазме крови, чем носители аллеля *CRP*\*С [16]. Сходные результаты получены и в популяции Рейкьявика [17], американцев европейского происхождения и афро-американцев [18]. В то же время выявлена ассоциация генотипа *CRP*\*Т/Т с повышенным риском коронарного атеросклероза в греческой популяции [19], а также связь аллеля *CRP*\*Т с повышенным риском сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2 [20]. Согласно результатам ряда исследований, в эндотелиальных клетках *CRP* стимулирует экспрессию молекул адгезии (VCAM1, ICAM1 и селектина Е) [6], хемокина *CCL2* [7], снижает выработку оксида азота [21], тогда как на модельных животных не получено доказательств проатерогенных свойств *CRP*. Так, у мышей с «нокаутом» генов *APOE* и *LDLR* «выключение» гена *CRP* не приводило к существенному снижению

Таблица 2. Результаты анализа ассоциаций полиморфных ДНК-маркеров с риском ишемической болезни сердца

Генотип/ аллель	Контроль, %		Больные, %		P
	n	Частота (95%CI)	n	Частота (95%CI)	
<i>CRP</i> rs1205 (2042C>T)					
*C/C	83	33.2 (27.39–39.41)	57	26.27 (20.54–32.65)	0.1065
*C/T	127	50.8 (44.43–57.16)	106	48.85 (42.02–55.71)	0.7108
*T/T	40	16 (11.68–21.14)	54	24.88 (19.28–31.19)	0.0205
*C	293	58.6 (54.14–62.96)	220	50.69 (45.88–55.49)	0.0176
*T	207	41.4 (37.04–45.86)	214	49.31 (44.51–54.12)	
<i>SAA1</i> rs1136743 (A70V)					
*C/C	71	28.4 (22.9–34.42)	48	22.12 (16.78–28.24)	0.1363
*T/C	135	54 (47.61–60.3)	142	65.44 (58.7–71.75)	0.0141
*T/T	44	17.6 (13.09–22.9)	27	12.44 (8.36–17.58)	0.1549
*C	277	55.4 (50.92–59.81)	238	54.84 (50.02–59.59)	0.8951
*T	223	44.6 (40.19–49.08)	196	45.16 (40.41–49.98)	
<i>CX3CR1</i> rs3732378 (T280M)					
*C/C	162	64.8 (58.53–70.71)	141	64.98 (58.23–71.31)	1
*C/T	80	32 (26.26–38.17)	67	30.88 (24.8–37.48)	0.8418
*T/T	8	3.2 (1.39–6.21)	9	4.15 (1.91–7.73)	0.6272
*C	404	80.8 (77.07–84.16)	349	80.41 (76.36–84.05)	0.9339
*T	96	19.2 (15.84–22.93)	85	19.59 (15.95–23.64)	
<i>CCL2</i> rs1024611 (–2518A>G)					
*A/A	151	60.4 (54.04–66.51)	126	58.06 (51.2–64.71)	0.6373
A/G	82	32.8 (27.02–39)	70	32.26 (26.09–38.92)	0.9213
*G/G	17	6.8 (4.01–10.66)	21	9.68 (6.09–14.41)	0.3092
*A	384	76.8 (72.85–80.43)	322	74.19 (69.81–78.25)	0.3605
*G	116	23.2 (19.57–27.15)	112	25.81 (21.75–30.19)	
<i>CCR2</i> rs1799864 (V64I)					
*G/G	181	72.4 (66.41–77.85)	157	72.35 (65.89–78.19)	1
*G/A	61	24.4 (19.21–30.21)	55	25.35 (19.7–31.68)	0.8306
*A/A	8	3.2 (1.39–6.21)	5	2.3 (0.75–5.29)	0.5884
*G	423	84.6 (81.13–87.65)	369	85.02 (81.31–88.25)	0.9272
*A	77	15.4 (12.35–18.87)	65	14.98 (11.75–18.69)	

площади атеросклеротического поражения сосудов [22], а введение человеческого CRP мышам *LDLR*-/- не оказывало значимых эффектов [23]. Более того, есть сведения об антиатерогенных свойствах CRP – выявлена его способность связывать окисленные липопротеины низкой плотности [24], которые, в свою очередь, стимулируют экспрессию хемокинов и молекул адгезии [25–27].

Полученные нами данные о роли полиморфных маркеров rs1024611 (ген *CCL2*) и rs1799864 (ген *CCR2*) в формировании наследственной предрасположенности к ИБС согласуются с результатами других исследований. Так, показана связь аллеля *CCL2*\*G с ишемическим инсультом у американцев [28]. Согласно данным метаанализа, проведенного по результатам 21 исследования, носительство аллеля *CCL2*\*G свя-

зано с повышенным риском ИБС у европейцев [29]. Выявлена ассоциация генотипа *CCR2*\*G/A с аневризмой абдоминальной части аорты у жителей Турции [30], в Чехии этот же генотип считается маркером риска развития ИМ у женщин в возрасте до 50 лет [31]. В ряде работ установлена связь генотипа *CCL2*\*G/G с более высоким содержанием *CCL2* в плазме крови [32, 33], а также с более высоким уровнем экспрессии гена *CCL2* по сравнению с носителями аллеля *CCL2*\*A [34]. Кроме того, ранее мы выявили ассоциацию генотипа *CCL2*\*G/G с повышенным риском ИМ, а также связь сочетания *CCL2*\*G/G+*CCR2*\*A с повышенным риском эссенциальной гипертензии среди татар Башкортостана [35, 36].

Сведения о роли полиморфного маркера rs3732378 (ген *CX3CR1*) неоднозначны. Обнаружена связь ал-

Таблица 3. Сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные с ишемической болезнью сердца, полученные с помощью алгоритма APSampler

Сочетание	Частота, %		P <sub>perm</sub>	OR	95%CI <sub>OR</sub>
	Контроль	Больные			
SAA1*T/T+CRP*C+CX3CR1*G/A	6.00	0.46	0.0056	0.07	0.009–0.55
SAA1*T+CX3CR1*G/A	7.30	0.92	0.0056	0.12	0.03–0.56
SAA1*T+CRP*T+CCR2*G/A+CX3CR1*G	0.40	5.53	0.0063	14.58	1.88–113.04
SAA1*T/C+CCR2*G+CCL2*G	19.60	30.41	0.0348	1.79	1.17–2.74
SAA1*T+CCR2*A+CCL2*G/G	0.40	4.15	0.0351	10.77	1.35–85.74
SAA1*T+CRP*T+CCR2*A+CX3CR1*A	1.20	5.53	0.039	4.82	1.34–17.31
SAA1*T+CRP*T/T	12.40	21.20	0.0393	1.9	1.16–3.12
CRP*T/T+CCR2*A+CCL2*G	0.80	4.61	0.0425	5.99	1.3–27.65
CRP*T+CCR2*G/A+CX3CR1*A	2.40	7.37	0.0436	3.24	1.24–8.43
SAA1*T/T+CRP*T+CCL2*A	16.80	10.15	0.049	0.5	0.29–0.89
CRP*C+CCL2*A	78.40	68.66	0.0492	0.6	0.4–0.92
SAA1*T/T+CX3CR1*G+CCL2*A	20.19	9.22	0.0492	0.5	0.29–0.89

леля CX3CR1\*M с более низкими показателями клеточной адгезии и хемотаксиса лейкоцитов, а также со сниженным риском ИБС [37]. В то же время выявлена связь аллеля CX3CR1\*M с сахарным диабетом типа 2 у американцев европейского происхождения [38]. Согласно результатам метаанализа 49 исследований, генотип CX3CR1\*T/M связан с пониженным риском атеросклероза и ИБС, а генотип CX3CR1\*M/M ассоциирован с повышенным риском ишемической цереброваскулярной патологии [39], что согласуется с полученными нами данными.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что результаты нашей работы подтверждают предположение о влия-

нии полиморфизма генов SAA1, CRP, CCL2, CCR2 и CX3CR1 на процессы, играющие важную роль в патогенезе ИБС. Также показано, что одни и те же аллельные варианты генов SAA1 и CRP могут в зависимости от генетического окружения оказывать как негативное, так и благоприятное влияние на развитие заболевания, что иллюстрирует тезис о сложном нелинейном взаимодействии изученных факторов и не противоречит результатам, полученным в других исследованиях. ●

*Исследование выполнено с использованием оборудования ЦКП «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии РЦКП «Агидель») и УНУ «КОДИНК».*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ross R. // Nature. 1993. V. 362. P. 801–809.
- Han K.H., Tangirala R.K., Green S.R., Quehenberger O. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 1998. V. 18. № 12. P. 1983–1991.
- Zhang S., Wang X., Zhang L., Yang X., Pan J., Ren G. // J. Atherosclerosis Thrombosis. 2011. V. 18. № 10. P. 846–856.
- Haskell C.A., Cleary M.D., Charo I.F. // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 44. P. 34183–34189.
- White G.E., Greaves D.R. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2012. V. 32. № 3. P. 589–594.
- Pasceri V., Willerson J.T., Yeh E.T. // Circulation. 2000. V. 102. № 18. P. 2165–2168.
- Pasceri V., Cheng J.S., Willerson J.T., Yeh E.T. // Circulation. 2011. V. 123. № 21. P. 2531–2534.
- Gouwy M., Buck M., Pörtner N., Opdenakker G., Proost P., Struyf S., Damme J. // Eur. J. Immunol. 2015. V. 45. № 1. P. 101–112.
- Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. Molecular Cloning. N.Y.: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1989. V. 2. P. 14–9.23.
- Favorov A.V., Andreevski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani G., Ochs M.F. // Genetics. 2005. V. 171. № 4. P. 2113–2121.
- Мякоткин В.А., Муравьев Ю.В., Алексева А.В., Кадникова В.А., Поляков А.В. // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 53. № 4. С. 40–43.
- Yilmaz E., Balci B., Kutlay S., Ozen S., Erturk S., Oner A., Besbas N., Bakaloglu A. // Turkish J. Pediatrics. 2003. V. 45. № 3. P. 198–202.
- van Lenten B.J., Hama S.Y., de Beer F., Stafforini D.M., McIntyre T.M., Prescott S.M., La Du B.N., Fogelman A.M., Navab M. // J. Clin. Invest. 1995. V. 96. № 6. P. 2758–2767.
- Zimlichman S., Danon A., Nathan I., Mozes G., Shainkin-Kestenbaum R. // J. Lab. Clin. Med. 1990. V. 116. № 2. P. 180–186.
- Stonik J.A., Remaley A.T., Demosky S.J., Neufeld E.B.,

- Bocharov A., Brewer H.B. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. V. 321. № 4. P. 936–941.
16. Kolz M., Koenig W., Müller M., Andreani M., Greven S., Illig T., Khuseyinova N., Panagiotakos D., Pershagen G., Salomaa V., et al. // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. № 10. P. 1250–1258.
17. Eiriksdottir G., Smith A.V., Aspelund T., Hafsteinsdottir S.H., Olafsdottir E., Launer L.J., Harris T.B., Gudnason V. // *Int. J. Obes.* 2009. V. 33. № 2. P. 267–272.
18. Lange L.A., Carlson C.S., Hindorff L.A., Lange E.M., Walston J., Durda J.P., Cushman M., Bis J.C., Zeng D., Lin D., et al. // *JAMA.* 2006. V. 296. № 22. P. 2703–2711.
19. Hatzis G., Tousoulis D., Papageorgiou N., Miliou A., Bouras G., Tsioufis C., Sinetos A., Latsios G., Siasos G., Stefanadis C. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. V. 59. № 13. P. E1413.
20. Papaioannou S., Tousoulis D., Tentolouris N., Papageorgiou N., Miliou A., Androulakis E., Antoniadis C., Stefanadis C. // *J. Diabetes Metab.* 2015. V. 6. № 4. P. 529.
21. Hein T. W., Singh U., Vasquez-Vivar J., Devaraj S., Kuo L., Jialal I. // *Atherosclerosis.* 2009. V. 206. № 1. P. 61–68.
22. Teupser D., Weber O., Rao T.N., Sass K., Thiery J., Fehling H.J. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 8. P. 6272–6279.
23. Torzewski M., Reifenberg K., Cheng F., Wiese E., Küpper I., Crain J., Lackner K.J., Bhakdi S. // *Thromb. Haemost.* 2008. V. 99. № 1. P. 196–201.
24. Tabuchi M., Inoue K., Usui-Kataoka H., Kobayashi K., Teramoto M., Takasugi K., Shikata K., Yamamura M., Ando K., Nishida K., et al. // *J. Lipid Res.* 2007. V. 48. № 4. P. 768–781.
25. Lei Z.B., Zhang Z., Jing Q., Qin Y.W., Pei G., Cao B.Z., Li X.Y. // *Cardiovascular Res.* 2002. V. 53. № 2. P. 524–532.
26. Amberger A., Maczek C., Jürgens G., Michaelis D., Schett G., Trieb K., Eberl T., Jindal S., Xu Q., Wick G. // *Cell Stress Chaperones.* 1997. V. 2. № 2. P. 94–103.
27. Barlic J., Zhang Y., Murphy P.M. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 26. P. 19167–19176.
28. Arakelyan A., Zakharyan R., Hambardzumyan M., Petrakova J., Olsson M.C., Petrek M., Boyajyan A. // *J. Interferon Cytokine Res.* 2014. V. 34. № 2. P. 100–105.
29. Bai X.Y., Li S., Wang M., Qu X., Hu G., Xu Z., Chen M., He G.-W., Wu H. // *Ann. Hum. Genet.* 2015. V. 79. № 3. P. 173–187.
30. Katrancioglu N., Manduz S., Karahan O., Yilmaz M.B., Sezgin I., Bagci G., Berkan O. // *Angiolog.* 2011. V. 62. № 2. P. 140–143.
31. Petrakova J., Cermakova Z., Drabek J., Lukl J., Petrek M. // *Immunol. Lett.* 2003. V. 88. № 1. P. 53–55.
32. Zakharyan R., Boyajyan A., Arakelyan A., Melkumova M., Mrazek F., Petrek M. // *Cytokine.* 2012. V. 58. № 3. P. 351–354.
33. McDermott D.H., Yang Q., Kathiresan S., Cupples L.A., Massaro J.M., Keaney J.F., Larson M.G., Vasan R.S., Hirschhorn J.N., O'Donnell C.J., Murphy P.M., Benjamin E.J. // *Circulation.* 2005. V. 112. № 8. P. 1113–1120.
34. Rovin B.H., Lu L., Saxena R. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. V. 259. № 2. P. 344–348.
35. Насибуллин Т.Р., Садикова Р.И., Тимашева Я.Р., Эрдман В.В., Николаева И.Е., Мустафина О.Е. // *Генетика.* 2014. Т. 50. № 2. С. 236–243.
36. Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Эрдман В.В., Николаева И.Е., Мустафина О.Е. // *Молекулярная медицина.* 2015. № 3. С. 62–64.
37. McDermott D.H., Fong A.M., Yang Q., Sechler J.M., Cupples L.A., Merrell M.N., Wilson P.W., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J., Patel D.D., Murphy P.M. // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 8. P. 1241–1250.
38. Shah R., Hinkle C.C., Ferguson J.F., Mehta N.N., Li M., Qu L., Lu Y., Putt M.E., Ahima R.S., Reilly M.P. // *Diabetes.* 2011. V. 60. № 5. P. 1512–1518.
39. Wu J., Yin R.X., Lin Q.Z., Guo T., Shi G.Y., Sun J.Q., Shen S.W., Li Q. // *Disease Markers.* 2014. V. 2014. P. 1–13.