

МЕДИКО–БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616.12-07

ВИРТУАЛЬНЫЙ СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ КАРДИОГЕНОВ

RISK VIRTUAL METHOD ASSESSMENT OF CORONARY HEART DISEASE IN CARRIERS OF POLYMORPHIC CARDIOGENIC

**О.А. Ефремова, В.М. Никитин, М.И. Чурносков, Л.А. Камышникова,
Е.А. Липунова, В.В. Муромцев**
**O.A. Efremova, V.M. Nikitin, M.I. Churnosov, L.A. Kamyshnikova,
E.A. Lipunova, V.V. Muromtsev**

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85*

Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85

E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Аннотация. В связи с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, ишемической болезни сердца (ИБС), в настоящее время изучают дополнительные факторы риска, основанные на молекулярной генетике. Принято считать, что строение организма и происходящие в нем процессы определяются набором генов ДНК. Необходимо отметить, что индивидуальный набор генов каждого человека, строение и структура ДНК не являются безусловным перечнем факторов, предопределяющим развитие дисбаланса в упомянутых процессах, однако их роль весьма велика. Известно, что в ходе возникновения различных мутаций, структура генов может меняться посредством замены одних аминокислот другими. Таким образом, возникает полиморфизм генов, а носители одного и того же гена с разным набором аминокислот могут иметь различный риск развития ИБС. Отсюда следует, что проведение генетического анализа позволяет выявить предрасположенность индивида к появлению генетически детерминированных факторов риска.

Статья посвящена разработке нового способа оценки текущего состояния сердечно-сосудистой системы, а также степени риска развития ИБС на основе современных виртуальных информационных технологий получения и обработки различного рода кардиологических данных, включая результаты анализа кардиоенов, влияющих на развитие факторов риска.

Предложенное авторским коллективом техническое решение позволяет проводить дистанционный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) пациента посредством телемедицинских технологий с применением переносных кардиодатчиков для передачи, обработки и хранения информации в базах данных (БД) «АРМ-Кардиолог»; вырабатывать управляющее медицинское решение с учетом сгенерированного программой диагноза ИБС на основе предложенной совокупности диагностических признаков состояния СССР; оказывать кардиологу информационную поддержку при постановке диагноза с помощью справочной системы «АРМ-Кардиолог»; повысить достоверность ранней диагностики (риска развития) заболеваний СССР и осуществить предупреждающую классификацию пациентов по группам риска развития ИБС с момента их рождения с учетом результатов генетического анализа.

Resume. Due to the high prevalence of cardiovascular disease (CVD), including coronary heart disease (CHD) additional risk factors based on molecular genetics are currently explored. It is believed that the structure of the body and processes occurring in it are defined by a set of DNA of genes. It should be noted that each individual set of human genes and the DNA structure is not the structure of the absolute list of factors predetermine imbalance in these growth processes, but their role is very high. It is known that during the occurrence of different mutations, gene structure may be changed by substituting some amino acids by others. Thus, a gene polymorphism, and carriers of the same gene with a different set of amino acids may have a different risk of developing coronary heart disease. It follows that the genetic analysis reveals the individual predisposition to the emergence of genetically determined risk factors.

The article is devoted to the development of a new method of assessing the current state of the cardiovascular system, as well as the degree of risk of CHD based on modern virtual information technology acquisition and processing of various types of cardiac data, including the results of the analysis of cardiogenic affecting the development of risk factors.

Technical solution proposed by a team allows for remote monitoring of the patient's CVS through telemedicine technologies with portable Cardiosensor for transmission, processing and storage of information in databases (DB) "ARM-Cardiologist"; to develop managed care decision based on the generated program CHD diagnosis based on proposed set of diagnostic features CVR status, provide information support to the cardiologist for diagnosis using the "ARM-Cardiologist" reference system; improve the accuracy of early diagnosis (risk of) cardiovascular diseases and carry a warning on the classification of patients at risk for coronary heart disease from birth based on the results of genetic analysis.

Ключевые слова: кардиология, ишемическая болезнь сердца, электронная модель сердца, полиморфизм кардиогенов, система поддержки принятия решений, факторы риска развития ИБС, холестерин.

Keywords: cardiology, coronary heart disease, heart electronic model, polymorphism cardiogenic, decision support system, coronary heart disease risk factors, cholesterol.

Актуальность

В течение последних нескольких десятилетий интенсивно изучались причины сердечно - сосудистых заболеваний [Камышникова, Ефремова, 2012]. Поскольку классические факторы риска не полностью предсказывали заболевание, в настоящее время изыскиваются дополнительные факторы риска, основанные на молекулярной генетике [Li et al., 2011; Zhang et al., 2014; Litovkina et al., 2014]. Последние достижения в области молекулярной биологии позволили обнаружить многочисленные полиморфизмы генов [Suleiman et al., 2003; Koenig, Khuseynova, 2007], связанные с метаболизмом липидов, ренин-ангиотензин-альдостерон и адренергической систем, резистентностью к инсулину, оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией, воспалением и тромбозом, которые могут оказать вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Высказана гипотеза о том, что множественные полиморфизмы в присутствии экологических факторов могут действовать синергически в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца и являться причиной полигенных и многофакторных заболеваний. Индивидуальный коронарный риск может быть связан с наличием критического накопления вредных полиморфизмов. Таким образом, носители одного и того же гена с разным набором аминокислот могут иметь различный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС).

В 2003 году было завершено полное секвенирование генома человека в программе «Геном человека». Исследование НарМар позволили индефицировать гены и генные маркеры болезней сердца и других заболеваний. Есть перспективы создания универсального банка данных, включающего в себя информацию о мутациях, приводящих к мультифакториальным заболеваниям. С этой идеей выступили Ричард Коттон и Хейг Казазьян, дав название проекту «Human Variom Project». На данный момент известно более 150 генов, полиморфные варианты которых связывают с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

Индентификация данных групп генов, а также ассоциации их с другими группами, составляют научную основу предиктивной медицины. Тестируя аллельные варианты можно получить достаточно объективную информацию о состоянии той или иной метаболической системы организма, оценить риск заболевания и применить соответствующие меры профилактики [Баранова, 2009].

Необходимость ранней диагностики ИБС и стремление к обоснованности принятия медицинских решений диктует актуальность широкого внедрения в медицинскую практику мониторинга состояния больных ИБС при помощи телекоммуникационных автоматизированных систем. В настоящее время авторским коллективом разработана интеллектуальная система «АРМ-Кардиолог» для решения задачи генерации электронного диагноза ИБС. При этом, проводилось вычисление условной вероятности наличия ИБС по результатам анализа состояния сердечно-сосудистой системы пациента. В связи с переходом на генный уровень диагностирования факторов риска заболеваний, в частности ИБС, объем информации, которую должен обрабатывать врач, существенно увеличивается. Это обуславливает необходимость использования аппаратно-програмных комплексов на рабочем месте врача. Что, в свою очередь, будет способствовать реализации качественной высокотехнологичной помощи больным.

Цель исследования

Цель исследования: разработка нового способа оценки текущего состояния сердечно-сосудистой системы, а также степени риска развития ИБС на основе современных виртуальных информационных технологий получения и обработки различного рода кардиологических данных, включая результаты анализа кардиогенов, влияющих на развитие факторов риска.

Материалы и методы исследования

В табл. 1 иллюстрируются гены и их возможные мутации, опосредовано влияющие на развитие ИБС.

Таблица 1
Table. 1

Значимые мутации генов, повышающие риск возникновения ИБС
The significant mutations of genes increasing risk of emergence of IHD

Регулируемые процессы	Ген	Вид мутации	Аллели
Артериальная гипертензия	AGT	M235T T174M	
	ACE	c.2306-109_2306-108ins288	D/D
	NOS3	c.582+353_379del	
Гиперхолестеринемия	APOE	C112A	E2/E2
		A158C	
Свертывание крови и фибринолиз	ITGA2	C807T	
	GP1BA	T145M	
		1234_1272del39/ins39	
	ITGB3	c.176T>C	
	FGF	c.-4676G>A	
	F2	G20210A	
	F5	A506G	
		Лейденская мутация	
	MTHFR	C677T	
		A1298C	
MTRR	I22M		
MTR	A191G		
Воспалительные биомаркеры (особенно высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ); Интерлейкин 6 (IL6)	C1444T		4G/4G
			T
Интерлейкин 6 (IL6)	G174C		T/T
Фактор некроза опухоли	A	A308G	G/G

В последнее время различными группами ученых были проведены исследования, в которых они определяли риск развития ИБС у носителей определенных генов (табл. 1).

Ген AGT Аллель T174M

Группой исследователей было показано, что в ростовской популяции носители аллеля М и генотипа ТМ имеют повышенный риск развития ИБС (OR=3.56 и 2.53 соотв.), в то время как носители аллеля Т и генотипа ММ – пониженный риск (OR=0.28 и 0.39 соотв.) [Назаренко и др., 2009].

Ген AGT Аллель M235T

Группой исследователей было показано, что в ростовской популяции носители аллеля М и генотипа ТТ имеют повышенный риск развития ИБС (OR=5.50 и 2.59 соотв.), в то время как носители аллеля Т и генотипа МТ – пониженный риск (OR=0.18 и 0.39 соотв.) [Назаренко и др., 2009].

Ген ApoE в ассоциации с другими генами.

Генотипами риска развития ИБС являются ассоциированный с атерогенной дислипидемией s4 аллель гена ApoE, генотип 4G/4G гена PAI-1 и С аллель гена GPIIa T196C, увеличивающие риск тромбообразования, и А аллель гена UCP2 G866A, ассоциированный с инсулинорезистентностью и окислительным стрессом. Отношение шансов развития ИБС для этих генотипов колеблется от 1.54 до 1.73 и составляет в среднем 1.67 с поправкой на традиционные факторы риска [Nguyen, 2010].

Ген JJCP2 Аллель G866A в ассоциации с артериальной гипертензией

Такое сочетание имеет эффект синергии факторов риска. В данной ситуации отношение шансов развития ИБС 2.38 (1.53 в группе сравнения, p<0.05) [Nguyen, 2010].

Ген ApoE Аллель E4 в ассоциации с табакокурением

Такое сочетание также имеет эффект синергии, что повышает риск развития ИБС. При этом отношение шансов составляет 1.45 (у некурящих 1.17, p<0.05) [Nguyen, 2010].

Ген PAI-1 Аллель 4G/4G в ассоциации с табакокурением

Такое сочетание также имеет эффект синергии, что повышает риск развития ИБС. При этом отношение шансов составляет 1.88 (у некурящих 1.59, p<0.05) [Nguyen, 2010].

Динамика изменений концентрации маркеров воспаления в крови, таких как С-реактивный белок (CRP), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли (TNF) [Koenig, Khuseynova, 2007] может отражать процессы, происходящие в атеросклеротической бляшке и коронарных артериях [Hansson, 2005]. Вместе с тем, концентрация маркеров воспаления в крови зависит и от генетических факторов, влияющих на уровни транскрипции отдельных генов. Так, для гена CRP описано несколько полиморфных участков, для определенных аллельных вариантов и генотипов которых характерно повышение уровня CRP в плазме крови [Hage, Szalai, 2007]. В частности, в случае полиморфизма

C1444T в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) гена носители аллеля T и генотипа T/T наблюдается повышение уровня CRP [Hage, Szalai, 2007]. Для гена IL-6 (IL6) также известны полиморфные варианты, влияющие на уровень IL-6 в крови. Генотип G/G полиморфизма G(174C), расположенного в промоторной области гена IL6, ассоциирован с более высоким уровнем IL-6 в плазме крови [Vakili, et al., 2011]. Полиморфизм A(308)G гена TNF, также расположенный в промоторной области, влияет на транскрипцию и синтез этого провоспалительного цитокина [Ghaderian et al., 2011].

Ишемическая болезнь сердца, вследствие своей мультифакториальности, требует более широкого рассмотрения общего состояния здоровья человека. Именно ранняя диагностика способствует предупреждению и успешному лечению пациента. Для облегчения учета всех данных, которые может собрать врач за ограниченный период времени, создано программное обеспечение «АРМ кардиолог». Генерация медицинских управленческих решений (МУР) на основе анализа диагностических признаков ИБС является одной из основных процедур, выполняемых данным автоматизированным интеллектуальным рабочим местом. Для каждого признака в данной программном комплексе предусматривается весовая оценка признака для конкретного пациента на основе анализа его состояния здоровья. По мнению авторов, данный программный комплекс способствует повышению достоверности ранней диагностики [Efremova et al., 2013; Efremova et al., 2014].

Результаты и обсуждение

В настоящей статье представлены разработанные авторским коллективом способ и реализующий его аппаратно-программный комплекс «АРМ-Кардиолог», основным назначением которого является генерация электронного диагноза, как проекта медицинского управленческого решения.

Структурно-функциональная схема электронной модели сердца упомянутого аппаратно-программного комплекса иллюстрируется на рис. 1 [Ефремова и др., 2013; Ефремова и др., 2014; Никитин и др., 2012].

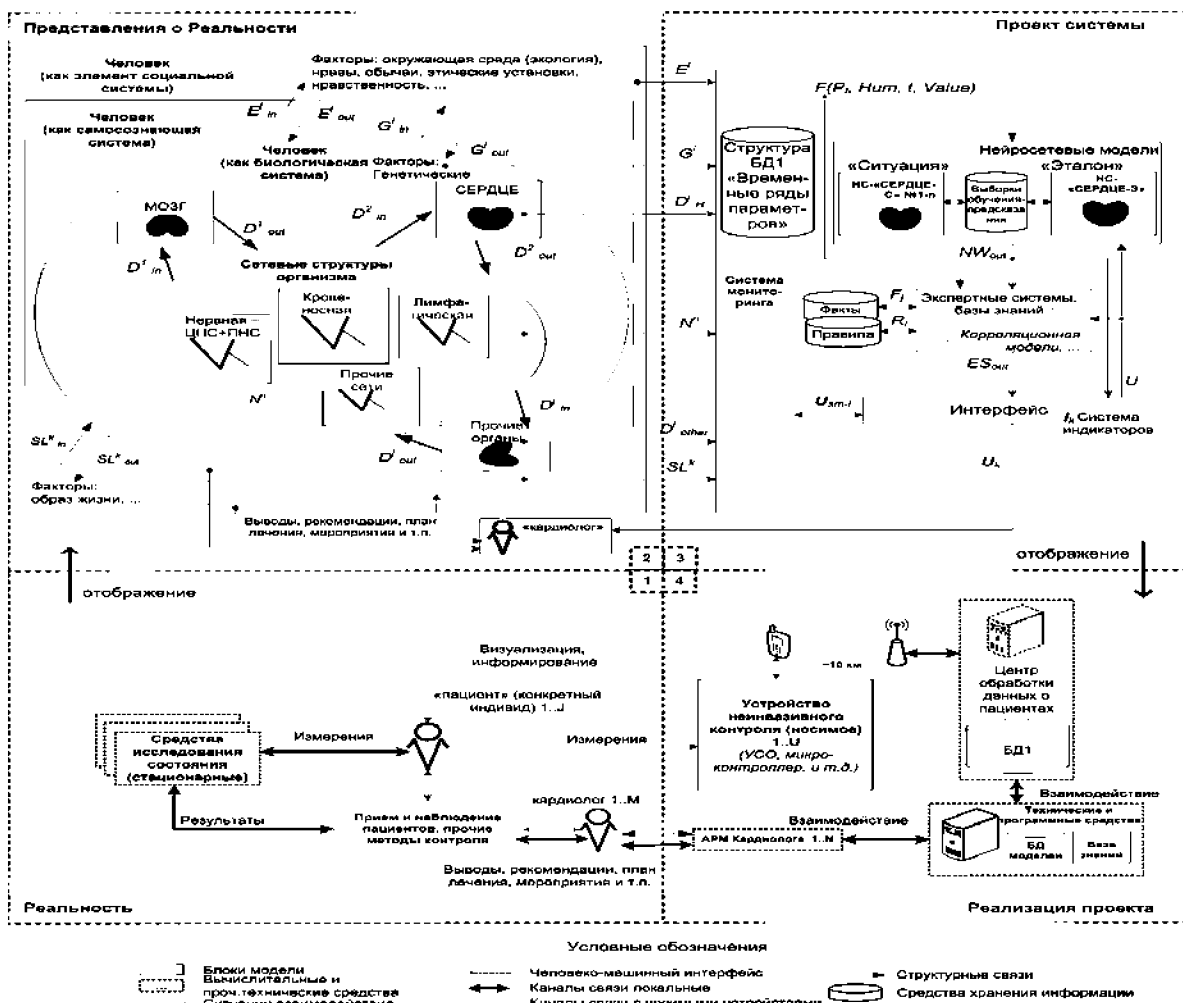


Рис. 1. Структурно-функциональная схема электронной модели сердца
 Fig. 1. Structurally functional scheme of electronic model of heart



Данная схема состоит из четырех функциональных модулей, связанных между собой по принципу: «реальность – представление о реальности – проект изменений реальности – реализация изменений», что позволяет описывать различные аспекты функционирования сердечнососудистой системы (ССС). Дадим краткую характеристику роли и места каждого из функциональных модулей в плане решения основной задачи – выработки электронного проекта диагноза.

Модуль 1 описывает ситуацию взаимодействия «кардиолог-пациент», сложившуюся на текущий момент. Ситуация характеризуется традиционным эпизодически-периодическим взаимодействием при возникновении жалоб пациента или проведении профилактического и (или) поддерживающего лечения. Применение средств дистанционного постоянного контроля предусматривается модулем 4.

Модуль 2 является моделью ССС в рамках представления о человеке как иерархической системы управления, состоящей из нескольких взаимоувязанных контекстов: первый (I) – контекст человека как биологической системы; второй (II) – контекст человека как самосознающей системы, объемлющий контекст I; третий (III) – контекст человека как элемента социальной системы, объемлющий контекст II.

Модуль 3 содержит модель системы, состоящие из нескольких связанных блоков: блок 1 – база данных; блок 2 – система мониторинга рядов параметров организма каждого пациента; блок 3 – интерфейс между «кардиологом» и системой мониторинга (блок 2), а также прочими блоками системы; блок 4 – набор моделей типа «стимул-реакция», позволяющих «обучаться» на данных наблюдения и прогнозировать возможную реакцию на различные комбинации воздействующих факторов в режиме «реального времени»; блок 5 – набор моделей на базе математических методов (корреляционные модели и т.п.) и методов экспертных систем; блок 6 – модель «кардиолога», реализующая методы поддержки принятия решений. Предназначение данного модуля – информационная поддержка принятия решений кардиологом и последующая выработка управляющего медицинского решения в форме электронного проекта диагноза.

Модуль 4 – содержит реализацию системы на конкретных программно-аппаратных средствах, позволяет производить дистанционный мониторинг состояния ССС пациента. Состоит из пяти блоков, связанных между собой каналами связи (как локального, так и глобального назначения): автоматизированное рабочее место кардиолога; сервер моделей; центр обработки данных о параметрах состояния организма пациентов; персональное мобильное устройство неинвазивного контроля (в количестве, достаточном для нужд обслуживания заданного количества пациентов); система передачи данных между мобильными устройствами и стационарной точкой доступа.

Проводилось вычисление условной вероятности наличия ИБС по результатам классификации состояния сердечно-сосудистой системы пациента по группам диагностических признаков, включающим генетический анализ полиморфных генов ИБС. Описан пример формирования обучающей выборки на основе анализа статистических медицинских данных. Проведена оценка эффективности электронной диагностики по результатам клинических испытаний (653 человека).

Анализ генерируемых программой «АРМ-Кардиолог» электронных диагнозов позволяет сделать вывод о том, что вероятность правильного диагноза наличия ИБС у больного, с учетом полиморфизма кардиогенов равна 91.1%. При этом показано, что вероятность ошибочно сгенерированных диагнозов составляет 8.9%.

Таким образом, проведенные клинические исследования подтвердили работоспособность интеллектуальной системы «АРМ-Кардиолог» и показали возможность осуществления достоверной диагностики наличия ИБС у пациента с её помощью. Результаты генетического анализа, проведенного в любой момент жизни пациента, позволяют заносить их в его электронную персональную кардиоисторию, что даст возможность предупреждающей классификации пациентов по группам риска развития ИБС ещё с момента рождения и поможет кардиологу прогнозировать процесс развития ИБС, принимать соответствующие профилактические меры.

Выводы

Предложенное авторским коллективом техническое решение аппаратно-программного комплекса «АРМ-Кардиолог» позволяет:

- 1) проводить дистанционный мониторинг состояния ССС пациента посредством телемедицинских технологий с применением переносных кардиодатчиков для передачи, обработки и хранения данных в базах данных (БД) «АРМ-Кардиолог»;
- 2) вырабатывать управляющее медицинское решение с учетом сгенерированного программой диагноза ИБС на основе предложенной совокупности диагностических признаков состояния ССС;

3) оказывать кардиологу информационную поддержку при постановке диагноза с помощью справочной системы «АРМ-Кардиолог»;

4) повысить достоверность ранней диагностики (риска развития) заболеваний ССС и осуществить предупреждающую классификацию пациентов по группам риска развития ИБС с момента их рождения с учетом результатов генетического анализа.

Заключение

Проведенное исследование показало возможность использования в практической медицине нового способа оценки степени риска развития ИБС. Реализация предложенного авторским коллективом нового технического решения позволит повысить достоверность ранней диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы и осуществить предупреждающую классификацию пациентов по группам риска развития ИБС с момента их рождения с учетом результатов генетического анализа. Это позволит проводить профилактическое лечение и обеспечит снижение смертности пациентов с ИБС.

Статья подготовлена при поддержке гранта на проведение научно-исследовательских работ по приоритетным направлениям социально-экономического развития Белгородской области в 2016 году от 19.10.2016 года № 35-гр «Разработка виртуальных методов ранней диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний населения Белгородской области на основе региональной системы «Телекардиология». Рук. – д.м.н., профессор Ефремова О.А.

Список литературы References

Баранова В.С. 2009. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины — СПб.: Изд-во Н-Л: 529.

Baranova V.S. 2009. Geneticheskij pasport — osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny. [The genetic passport - the basis of individual and prediktivnoy medicine.] SPb.: Izd-vo N-L: 529. (in Russian)

Ефремова О.А.; Камышникова Л.А.; Никитин В.М.; Железнова Е.А., 2013. Основы ранней диагностики и прогнозирования ишемической болезни сердца. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 18: 33-36.

Efremova O.A.; Kamyshnikova L.A.; Nikitin V.M.; ZHeleznova E.A., 2013. Osnovy rannej diagnostiki i prognozirovaniya ishemicheskoy bolezni serdca. [Basics of early diagnosis and prognosis of coronary heart disease]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya. 18: 33-36. (in Russian)

Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Никитин В.М., Железнова Е.А., Липунова Е.А., Анохин Д.А., 2014. Диагностика ишемической болезни сердца интеллектуальной системой «АРМ-кардиолог». Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 1: 69-74.

Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Nikitin V.M., ZHeleznova E.A., Lipunova E.A., Anohin D.A., 2014. Diagnostika ishemicheskoy bolezni serdca intellektual'noj sistemoy «ARM-kardiolog» [Diagnosis of coronary heart disease intelligent system "ARM cardiologist."]. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e". 1: 69-74. (in Russian)

Камышникова Л.А., Ефремова О.А. 2012. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью в динамике лечения спиронолактоном. Клиническая медицина. 5: 25 – 28.

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. 2012. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya miokarda u bol'nyh hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'ju v dinamike lechenija spironolaktonom [Structurally functional changes of a myocardium at patients with a chronic heart failure in dynamics of treatment by Spironolactonum]. Klinicheskaja medicina. 5: 25 – 28. (in Russian)

Назаренко Г.И.; Скворцова В.И.; Клейменова Е.Б.; Константинов М.В. 2009. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нестабильная стенокардия) и ее взаимодействие с традиционными факторами риска. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 10 (2): 19-25

Nazarenko G.I.; Skvorcova V.I.; Klejmenova E.B.; Konstantinov M.V. 2009. Rol' geneticheskoy predraspolozhennosti v razvitii serdechno-sosudistyh zaboolevanij (infarkt miokarda, ishemicheskij insul't, nestabil'naja stenokardija) i ee vzaimodejstvie s tradicionnymi faktorami riska. [Role of genetic predisposition in the development of cardiovascular complications (myocardial infarction, ischemic stroke, unstable angina) and its interaction with traditional risk factors.] Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova. 10 (2): 19-25. (in Russian)

Никитин В.М., Ефремова О.А., Липунова Е.В., Иванов И.И., Анохин Д.А., Ермилов О.В., Губарева Н.А. 2012. Алгоритм постановки развернутого диагноза ибс для программы экспертной системы «АРМ-кардиолог». Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 16 (135): 64-69.

Nikitin V.M., Efremova O.A., Lipunova E.V., Ivanov I.I., Anohin D.A., Ermilov O.V., Gubareva N.A. 2012. Algoritm postanovki razvyornutogo diagnoza ibs dlya programy ehkspertnoj sistemy «ARM-kardiolog» [Algorithm staging unwrapped CHD diagnosis expert system for the program "ARM cardiologist"]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya. 16 (135): 64-69. (in Russian)



Efremova, O.A., Nikitin V.M., Lipunova E.A., Anohin D.A., Kamyshnikova L.A., 2013. Estimate or the Effectiveness of Intelligent Information System of Early Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease. *World Applied Sciences Journal*. 26 (9): 1204-1208.

Efremova, O.A., Nikitin V.M., Lipunova E.A., Kochetkova I.A., Kamyshnikova L.A., 2014. Visualization and virtual diagnosis of the cardiovascular system current state by the results of its non-invasive monitoring. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences: RJPBCS*. 5 (5): 1000-1005.

Ghaderian S.M., Akbarzadeh N.R., Tabatabaei P.A.S. 2011. Tumor necrosis factor- α : investigation of gene polymorphism and regulation of TACE-TNF- α system in patients with acute myocardial infarction. *MolBiol Rep.*, 38: 4971-4977.

Hage F.; Szalai A. 2007. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 50: 1115-1122.

Hansson G.K. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352: 1685-1695.

Koenig W.; Khuseynova N., 2007. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler, Thrombos, VascBiol*, 27: 15-26.

Li Y.; Sabatine M.S.; Tong C.H.; Ford I.; Kirchgessner T.G.; Packard C.J. 2011. Genetic variants in the KIF6 region and coronary event reduction from statin therapy. *Hum Genet*, 129 (1): 17-23.

Litovkina O., E. Nekipelova, O. Efremova, N. Zhernakova, E. Reshetnikov, M. Churnosov, V. Dvornyk, A. Polonikov, 2014. Genes involved in the regulation of vascular homeostasis determine renal survival rate in patients with chronic glomerulonephritis. *Gene*. Vol. 546. 1: 112-116.

Nguyen Th.Ch., 2010. Research Association t174m and m235t angiotensinogen gene with coronary heart disease in population of Rostov. *Basic Research*, 3: 114-121.

Suleiman M.; Aronson D., Reisner S.A. 2003. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med*. 115: 695-701.

Vakili H.; Ghaderian S.M., Akbarzadeh N.R. 2011. Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 22 (5): 299-305.

Zhang M.; Gu W.; Qiao S.; Zhu E.; Zhao Q.; Lv S., 2014. Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Risk for Coronary Heart Disease in the Chinese Population: A Meta-Analysis of 61 Studies Including 6634 Cases and 6393 Controls. *PLoS ONE* 9 (4): e95463. doi:10.1371/journal.pone.0095463.