

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Нартикоева М.И.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: nartikoeva_m@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной смертности во всем мире. Существует множество экологических и генетических факторов, которые играют определенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В геноме человека происходит много патогенных мутаций. Цель молекулярной генетики – получение возможности предопределять с помощью анализа генотипа природу клинического фенотипа. В лечении сердечно-сосудистых заболеваний происходит сдвиг в направлении персонализированной медицины, с использованием биомаркеров из генома пациента для разработки более эффективных протоколов лечения. Фармакогеномика уже обнаружила множество связей между генетической изменчивостью и реакцией многих лекарственных препаратов. В данном обзоре литературы главное внимание будет уделено основным генетическим полиморфизмам, влияющим на риск развития побочных эффектов и нежелательных лекарственных взаимодействий в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Более глубокое понимание взаимосвязи между генетическими факторами и лекарственным ответом даст больше возможностей для персонализированной диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, оптимизации терапевтического выбора и идентификации новых лекарственных мишеней. Выбранное направление научных исследований быстро развивается, и наиболее надежные открытия подвергаются переводу в клиническую практику. Понимание геномной основы варибельности лекарственного ответа является ключевым шагом в воплощении персонализированной медицины в реальность.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, ДНК-полиморфизмы, сердечно-сосудистые болезни, полигенный подход, мутации, генотипирование.

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM DISEASES TREATMENT

Nartikoeva M.I.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mail: nartikoeva_m@mail.ru

Cardiovascular diseases continue to be the leading cause of death worldwide. There are many environmental and genetic factors that play a role in the development of cardiovascular diseases. The main goal of molecular genetics is to be able to predict the nature of a clinical phenotype using genotype analysis. Treatment of cardiovascular diseases is beginning to move towards personalized medicine, using biomarkers from the patient's genome to develop more effective treatment protocols. Pharmacogenomics has already found many links between genetic variation and the response of many different drugs. This literature review will focus on the main polymorphisms that affect the risk of side effects and undesirable drug interactions in the treatment of cardiovascular diseases. A large number of pathogenic mutations occur in the human genome. A better understanding of the relationship between genetic factors and drug response will provide more opportunities for personalized diagnosis and treatment of cardiovascular diseases, optimization of therapeutic choice, and identification of new drug targets. The chosen research area is rapidly developing and the most reliable discoveries are being translated into clinical practice. Understanding the genomic basis of drug response variability is a key step in making personalized medicine a reality.

Keywords: genetic polymorphism, DNA-polymorphisms, cardiovascular diseases, polygenic approach, mutations, genotyping.

Наличие в популяции разных вариантов одного гена (аллелей) является генетическим полиморфизмом (при этом частота встречаемости в популяции должна быть не менее 1%) [1-3]. В настоящее время доказано, что около 30% генов, кодирующих белки, полиморфны [4,

5]. Структура и активность белков как продуктов генов могут зависеть от варианта аллеля. В настоящее время существенную роль в патогенезе многофакторных, полигенных заболеваний отводят генетическому полиморфизму [6-8]. Ряд исследователей выявили взаимосвязь между полиморфными маркерами генов, кодирующих компоненты симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальных и других факторов и развитием артериальной гипертензии (АГ) [9, 10].

Генетический полиморфизм в оценке риска сердечно-сосудистой патологии играет огромную роль. Это не только прогноз, но и возможность обозначить более четкие категории пациентов с высоким риском заболеваний сердечно-сосудистой системы [4, 7, 11].

Цель работы – провести анализ отечественной литературы за последние 10 лет, в котором рассмотреть генетический полиморфизм, влияющий на риск развития побочных эффектов и нежелательных лекарственных взаимодействий при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы исследования: компиляция современных российских источников, а также актуальных научных работ, касающихся роли полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Результаты исследования и их обсуждение. Доказана связь между генетическими полиморфизмами С1173Т гена VKORC1 и системой гемостаза [12] пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП) в результате повышения ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (АТИФ) более 25%, а также растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) более 10 мг%, что приводит к преобладанию каскада коагуляции и надфибринолитической системы у больных с постоянной формой (ФП) [13-15].

Доказано, что риск формирования коронарного атеросклероза возрастает в связи с полиморфизмом этанолметаболизирующих ферментов генов ADH1B, ADH7 и CYP2E1. Выявлены статически значимые ассоциации генотипической изменчивости данных ферментов с артериальным давлением и показателями липидного обмена (ЛПВП, ЛПОНП) [6]. Полиморфизм С677Т гена MTHFR ассоциирован с нарушением обмена метионина [16, 17].

Генетический полиморфизм РААС определяет клиническое течение заболевания. Более выраженное нарушение функции почек и высокий уровень NT proBNP характеризуют генетический полиморфизм гена ангиотензиногена [9]. Выявлены достоверные различия в содержании EDNI у пациентов с хронической ИБС в сочетании с СД 2-го типа и у здоровых пациентов [18].

Результаты исследования О.А. Макеевой и соавторов ассоциации полиморфизма A2350G с наличием и фенотипической выраженностью гипертрофии левого желудочка при

эссенциальной гипертонии позволяют считать, что аллель G является неблагоприятным фактором развития предрасположенности к гипертрофии левого желудочка [19].

Аллель C полиморфного маркера rs2228145 (A/C) гена рецептора ИЛ-6 является аргументом в назначении антикоагулянтов при низком уровне риска инсульта (нулевое значение индекса CHA2DS2-VASc) [20].

Носительство аллеля del и генотипа del/del полиморфного локуса -652(6N)I/D гена каспазы 8 связано с повышением риска развития хронической сердечной недостаточности и является прогностическим фактором неблагоприятного течения заболевания [9]. Носители генотипа T/T полиморфного локуса T-381C гена МНП составляют особую группу высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии. Именно пациенты данной группы в максимальной степени нуждаются в диспансерном наблюдении [21].

Полиморфизм C677T гена MTHFR, участвующий в регуляции обмена гомоцистеина, может служить фактором риска и генетическим маркером тяжести артериальной гипертензии [22].

Повышение концентрации гомоцистеина у лиц с аллельными вариантами генов, кодирующих активность МТГФР, является предрасполагающим фактором возникновения сосудистых изменений в постинфарктном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [23, 24].

Фармакогенетика индивидуализирует терапию, основываясь на персональной генетической информации, повышая эффективность терапии и устраняя побочные эффекты. Доступность генетической информации приведет в обозримом будущем к разработке наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов фармацевтическими компаниями для пациентов – носителей соответствующих генетических полиморфизмов [25].

Современные исследования полиморфизма генов и оценка лекарственного взаимодействия применяемых препаратов имеют определенное значение для пациентов с ИБС [24, 26, 27]. Анализ генетических полиморфизмов позволит более точно выявить группу пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском для рациональности проводимой терапии и повышения эффективности вторичной профилактики [26].

Полиморфизм генов, связанных с нарушением липидного обмена и развитием артериальной гипертензии (ACE, APOA1, APOA5), можно использовать для дифференциальной диагностики степени тяжести и прогноза больных с инфарктом миокарда [11].

В исследовании К.А. Томашевича, С.Ю. Волковой выявлено, что «полиморфизм РААС (полиморфизм генов, отвечающих за ассоциацию ишемической болезни сердца с

гипертонической болезнью) ассоциируются не только с развитием патологии, но и определяют чувствительность к ряду лекарственных препаратов, что влияет на выживаемость лиц с хронической сердечной недостаточностью. Достаточно интересным оказался тот факт, что в работе не было выявлено кандидатов из числа генетических полиморфизмов РААС, ассоциирующихся с систолической дисфункцией левого желудочка» [7]. Доказано, что «более низкий функциональный класс хронической сердечной недостаточности у носителей в геноме аллеля A1166 AGTR1 и аллеля Met235 AGT, однако наиболее низкий NT-proBNP был отмечен у гетерозигот Met235Thr. Тенденция к более «благоприятному течению хронической сердечной недостаточности» отмечена у лиц без SNP в генах ангиотензиногена к рецепторам 1 типа» [7].

Метаболизм лекарственных препаратов в организме человека генетически детерминирован, поэтому полиморфизм генов может оказать влияние на эффективность терапии теми или иными группами препаратов. Например, использование селективных бета-адреноблокаторов (метопролола) показано на всех этапах лечения ишемической болезни сердца (ИБС) (уровень доказательности А, класс I). Метопролол в низких дозах увеличивает смертность после острого инфаркта миокарда, в высоких дозах – проявление побочных эффектов терапии. Это объясняется индивидуальными особенностями биотрансформации лекарственных препаратов, которые определяются полиморфизмом генов (полиморфизм гена CYP2D6). Поэтому актуальными являются клинические испытания по индивидуализированному подходу к назначению бета-адреноблокаторов и режиму дозирования на основе генотипа пациента, что повысит эффективность и безопасность терапии [25].

Актуальность персонализированной медицины связана также с терапией розувастатином. Носительство генотипа -511CT по полиморфизму - 511C>T (rs16944) гена IL-1β связано с низким уровнем липопротеинов высокой плотности у всех обследованных пациентов с кардиологической патологией, что детерминирует большую предрасположенность к нарушению липидного обмена за счет более высоких атерогенных фракций липид-транспортной системы до лечения и низкий эффект терапии розувастатином [21, 28].

В клинической практике фармакогенетическое тестирование должно осуществляться при приеме статинов в лечении ИБС, так как нежелательные побочные реакции возникают в связи с межлекарственным взаимодействием на уровне цитохрома P450 [29, 30]. Проанализировано влияние генов цитокинов на лекарственный ответ на терапию розувастатином, эффективность которого снижается вследствие большей предрасположенности к нарушению липидного обмена за счет повышения атерогенных

фракций липид-транспортной системы у носителей генотипа - 511CT по полиморфизму - 511C>T гена IL-1 β [30].

Ряд исследователей выявили связь полиморфных вариантов генов FV (1691 G->A), FGB (455), FXII (46 C->T), FVII (10976 G->A) с нарушениями в системе гемостаза в сторону склонности к гиперкоагуляции у лиц с варикозным расширением вен нижних конечностей после эндовенозной лазерной коагуляции [13].

Я.Р. Тимашевой и соавторами проведен анализ ассоциаций полиморфизма -627C/A гена интерлейкина-10 с развитием инфаркта миокарда. Обнаружено, что в группе больных, перенесших инфаркт до 45 лет, в отличие от лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) того же возраста, повышена частота генотипа - 627*C/*A [30].

Клинически доказано, что поддерживающая доза варфарина назначается больным с постоянной формой фибрилляции предсердий (генотип цитохрома P450 2C9 *1/*3, а также TT и GG-гена витамин К эпоксид-редуктазы) в сравнении с другими генотипами [14]. Также выявлено, что у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий повышение функционального класса хронической сердечной недостаточности связано с активацией каскада коагуляции, снижением активности системы фибринолиза и ухудшением гемодинамики ушка левого предсердия, а также с наличием генотипа CC гена VKORC1 [24, 25].

В лекарственной терапии ИБС необходимо также учитывать межлекарственное взаимодействие. Наличие полиморфизмов генов, участвующих в функции эндотелия – eNOS и AGTR2, следует учитывать при назначении дозы статинов [29].

У лиц с постоянной формой фибрилляции предсердий генотип цитохрома P450 2C9 *1/*3, а также TT и GG гена витамин К эпоксид-редуктазы связан с минимальной поддерживающей дозой варфарина в сравнении с другими генотипами. Наличие генотипа цитохрома P450 2C9 *1/*3 увеличивает риск развития геморрагических осложнений на фоне приема варфарина, что требует особой осторожности в терапии данным препаратом [24].

Выявлено статистически значимое различие частот аллелей гена APOA V у пациентов с гипертонической болезнью по сравнению с общей популяцией, что дает возможность считать ген аполипопротеина A5 ассоциированным с развитием эссенциальной гипертензии. Выявлена связь между аллелями генов ABCA1, Ephrin-B3 и CASP9 и скоростью Na⁺-Li⁺-противотранспорта в мембране эритроцита у больных гипертонической болезнью [31, 32].

На основании анализа 32 полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией, разработана модель стратификации пациентов с инфарктом миокарда по риску развития осложнений, включающая варианты rs4291 (A-240T)

гена ACE, rs6025 (G1691A, лейденская мутация) гена F5 и rs5918 (Leu59Pro) гена IGTVB3 [33, 34].

Взаимосвязь полиморфизма гена A2350G с наличием и фенотипической выраженностью ГЛЖ при ЭГ позволяет считать, что аллель G является неблагоприятным фактором развития предрасположенности к ГЛЖ [34].

При исследовании полиморфизма генов гемостаза F V, F II, Gp Ia, Gp III α , Gp I β α , PAI-1, FVG выявлено отсутствие ассоциации с наличием атеротромбоза в группах пациентов ССЗ [35]. Полиморфные варианты 4G (-675) 5G гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) у больных ССЗ связаны с изменениями в периферическом гемостазе. При этом аллель 5G полиморфного маркера 4G (-675) 5G гена PAI-1 ассоциируется с исходно более высокой концентрацией плазминогена и более низкой концентрацией PAI-1, что снижает тромбогенность плазмы. Поэтому целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования генов системы гемостаза у лиц с ССЗ с обязательным определением полиморфного варианта гена PAI-1 и уровня ПГ с целью оценки тромбогенности плазмы [17, 19, 36].

ПЦР-анализ генов, регулирующих микроциркуляцию в тканях, тонус сосудистой стенки и процесс тромбообразования, подтверждает факт накопления генетического груза в популяции. Эти данные, важные для оценки корреляции с патологией систем гемостаза и кровообращения, выявлены в ходе мониторинга здоровья населения при создании инновационных технологий хронотерапии ССЗ [18]. Вероятность возникновения ишемического инсульта значительно увеличивается при полиморфизме генов, контролирующих гипергомоцистеинемию, артериальную гипертензию, иммунный ответ, аспиринорезистентность, ингибитор активатора плазминогена, высокий уровень глюкозы и холестерина в венозной крови, курение, стеноз сонных артерий, стресс. Лица молодого возраста более подвержены риску возникновения ишемического инсульта в зависимости от генетического полиморфизма. Генетический полиморфизм детерминирует вариабельность признака «вероятность инсульта» в большей степени, чем сопутствующие заболевания и данные биохимического исследования [18].

У лиц молодого возраста мутации в генах, контролирующих иммунный ответ, гипергомоцистеинемию, тонус сосудистой стенки, имеют важное патогенетическое значение в развитии ишемического инсульта. Генетическая предрасположенность к эссенциальной гипертензии с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипергомоцистеинемии и эндотелиальной дисфункции выявлена в большинстве случаев у здоровых лиц, что диктует необходимость разработки мер профилактики ишемического инсульта [37].

Низкая эффективность профилактических мероприятий смертности от ССЗ обусловлена генетической резистентностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК). Наряду с этим ряд исследований генов ЦОГ-1; гликопротеиновых рецепторов: GPIIb/IIIa, GPIa, GPVI, GPIIb/IIIa; АДФ-рецепторов: P2Y1, P2Y12 дают противоречивые данные об их влиянии на аспирин-резистентность и причины сердечно-сосудистой смертности. Наибольшее число исследований, подтверждающих ассоциацию генетических полиморфизмов резистентности к АСК и сердечно-сосудистой смертности, посвящено полиморфизму гена GPIIb/IIIa рецепторов P1A1/A2 [3].

У пациентов со стабильной ИБС с гетерозиготным и гомозиготным носительством CYP2C19*2 происходит повышение значений агрегации тромбоцитов и значений PRU, что увеличивает риск «больших кардиальных событий». Выполнение генетического анализа обосновано у пациентов с подтвержденной лабораторной резистентностью [36, 38].

Заключение

В геноме человека происходит много патогенных мутаций. Цель молекулярной генетики – получение возможности предопределять с помощью анализа генотипа природу клинического фенотипа. Кардиальная фармакогеномика – это быстро развивающаяся область, предлагающая потенциал для улучшения результатов лечения и профилактики побочных эффектов. Было показано, что генетический полиморфизм влияет на метаболизм, транспорт и лекарственные мишени препаратов и может быть использован для прогнозирования ответа организма человека на лечение. Несмотря на улучшение эффективности и безопасности фармакологических методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имеются значительные различия в пользе от терапии и склонности к неблагоприятным лекарственным явлениям у разных пациентов. Растет понимание того, что генетическая изменчивость служит важным фактором этой изменчивости, и понимание этих фармакогеномных взаимосвязей позволило получить ключевые представления о механизмах болезни и лекарственной реакции. Эта область научных исследований быстро развивается, наиболее надежные открытия подвергаются переводу в клиническую практику. Понимание геномной основы вариабельности лекарственного ответа является ключевым шагом в воплощении персонализированной медицины в реальность. Вышеизложенные результаты позволяют сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения полиморфизма генов для определения прогностических возможностей, оптимизации терапевтического выбора и идентификации новых лекарственных мишеней.

Список литературы

1. Белицкий Г.А., Якубовская М.Г. Генетический полиморфизм и вариабельность химического канцерогенеза // Биохимия. 2008. №5. С.675–689.
2. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм и старение // Успехи герантологии. 2007. №2. С.35–55.
3. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Гены – кандидаты резистентности к ацетилсалициловой кислоте и их связь с риском развития сердечно – сосудистых катастроф // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. №1. С.67–72.
4. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянная В.О., Кислицкий В.М., Самсонова С.К., Алаторцева М.Е., Маркелова А.Н., Высоцкая В.В., Чурикова Т.С., Трофимкина Ю.В., Майорова А.О., Лейкам С.Е., Антипенко Д.В., Михайловский А.И., Григорьев Д.А., Бородин П.Е., Бородин Е.А. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // Амурский медицинский журнал. 2017. №2(18). С.62–67.
5. Майборода А.А. Генетический полиморфизм: теория и практика // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №8. С.125–129.
6. Мохосоев И.М., Терентьев А.А. Генетический полиморфизм и предрасположенность к многофакторным заболеваниям // Материалы конференции. Успехи современного естествознания. 2005. №12. С.87.
7. Томашевич К.А., Волкова С.Ю. Анализ генетических полиморфизмов РААС у больных хронической сердечной недостаточностью // Медицинская наука и образование Урала. 2016. №3. С.27–30.
8. Хетагурова Л.Г., Датиева Ф.С., Тагаева И.Р., Медоева Н.О. Поиск возможности использования интегративного подхода в анализе роли генетического полиморфизма в развитии десинхронозов и социально значимых заболеваний ССС с позиций хрономедицины // Владикавказский медико-биологический вестник. 2012. №23. С.21–25.
9. Волкова С.Ю., Томашевич К.А. Генетические полиморфизмы РААС и снижение скорости клубочковой фильтрации у больных хронической сердечной недостаточностью // Артериальная гипертензия 2016: Итоги и перспективы: тезисы XII Всероссийского конгресса. 2016. С.25.
10. Волкова С.Ю., Томашевич К.А., Медведева И.В. Ассоциация генетических полиморфизмов РААС со снижением скорости клубочковой фильтрации у больных хронической сердечной недостаточностью // Евразийский кардиологический журнал. 2016. №3. С.54.

11. Исаева Т.Н., Севостьянова К.С., Серяпина Ю.В., Шевела А.И., Морозов В.В. Ассоциации изменений гемостаза после эндовенозной лазерной коагуляции с генетическими полиморфизмами // Наука молодых (EruditioJuvenium). 2014. №3. С.72-82.
12. Датиева Ф.С., Тагаева И.Р., Хетагурова Л.Г., Такоева З.А. Исследование генетического полиморфизма генов – кандидатов, регулирующих процессы кровообращения и гемостаза // Вестник РУДН, серия Медицина. 2012. №7. С.84–85.
13. Лифшиц Г.И., Данилкина С.Т., Гуськова Е.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Ассоциация генов, кодирующих белки гемостаза, с параметрами периферического гемостаза и предрасположенностью к атеротромбозам у пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. №4. С.90–95.
14. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Влияние генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка // Тверской медицинский журнал. 2014. №2. С.25-38.
15. Сидоренкова Н.Б., Терентьева Н.В., Костюченко Г.И., Гридчина А.В., Пляшешников М.А. Изучение генетических полиморфизмов у пациентов европеоидной расы с артериальной гипертензией // Биомедицина. 2010. №3. С.138-140.
16. Шевченко О.В. Полиморфизм гена MTHFR при артериальной гипертензии // Материалы конгресса. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2017. №1. Т.5. С.105.
17. Буевич Е.И., Котовщикова Е.Ф., Богданова И.В., Пенькова Е.В., Веретенникова П.С. Генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008. №1. С.26–28.
18. Дутова Т.И., Пелешенко Е.И., Атякшин Д.А., Антакова Л.Н. Генетический полиморфизм как детерминанта вероятности ишемического инсульта у лиц молодого возраста // Научно – практический журнал. 2017. Т.20. №4. С.104–110.
19. Макеева О.А., Зыков М.В., Голубенко М.В., Кашталап В.В., Кулиш Е.В., Гончарова И.А., Барбараш О.Л., Пузырев В.П. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда // Кардиология. 2013. №10. С.16–23.
20. Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Гордеева Л.А., Усольцева Е.Н., Груздева О.В., Терентьева Н.А., Барбараш О.Л. Роль генетических полиморфизмов нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии в оценке тяжести и госпитального прогноза инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Атеросклероз. 2015. №4. С.25–32.
21. Березикова Е.Н., Маянская С.Д., Гараева Л.А., Шилов С.Н., Ефремов А.В., Тепляков А.Т., Сафронов И.Д., Пустоветова М.Г., Самсонова Е.Н., Торим Ю.Ю. Полиморфизм гена

мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической сердечной недостаточностью // Казанский медицинский журнал. 2013. №4. Т.4. С.433-438.

22. Мухина П.Н., Воробьева Н.А., Белякова И.В. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда // Экология человека. 2012. №10. С.54–60.

23. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Генетические полиморфизмы CYP2C9, VKORC1 и дозирование варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий // Наука и инновации в медицине. 2016. №4. С.18–22.

24. Рубаненко А.О., Щукин Ю.В. Генетические аспекты гемостазиологических нарушений у пациентов с фибрилляцией предсердий // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2014. №1. С.240-243.

25. Шумаков В.А., Загородникова К.А., Болдуева С.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на фармакокинетику и фармакодинамику бета – блокаторов у больных в раннем постинфарктном периоде // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. №1(45). С.233–236.

26. Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М., Хромова А.В., Бебякова Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно – сосудистой патологией // Современные проблемы науки и образования. 2015. №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 14.12.2020).

27. Маль Г.С., Полякова О.В., Удалова С.Н. Вклад генетического полиморфизма в формирование лекарственного ответа у больных ИБС в сочетании с инфекцией // Наука и образование: проблемы и стратегии развития. 2016. №1. С.35-37.

28. Хасанова Д., Хасанов Н., Чугунова Д., Сломинский П. Некоторые ассоциации суточного профиля артериального давления при гипертонической болезни // Врач. 2009. №9. С.63–66.

29. Маль Г.С. Роль генетического полиморфизма в подборе индивидуального режима гиполипидемической терапии у больных ИБС // Международный журнал экспериментального образования. 2016. №10. С.231–232.

30. Тимашева Я.Р., Тулякова Г.Х., Насибуллин Т.Р., Закирова А.Н., Карамова И.М., Мустафина О.Е. Анализ ассоциаций полиморфизма -627с/а гена интерлейкина-10 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Башкортостане // Уральский медицинский журнал. 2007. №7. С.68-70.

31. Уркумбаева С.К., Петрякова Ю.А., Желнова Т.В. Генетический полиморфизм // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития: материалы 2-ой

международной научно-практической конференции. Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2016. С.18-20.

32. Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р., Ослопов В.Н., Сломинский П.А. Генетический полиморфизм Na-Li-каналов мембраны эритроцитов у больных гипертонической болезнью // Казанский медицинский журнал. 2010. №4. С.445–448.

33. Маль Г.С., Кононов С.И., Хамед А.А., Кувшинова Ю.А. Особенности генетического полиморфизма в прогнозировании эффектов гиполипидемической терапии у больных ИБС // Международный журнал экспериментального образования. 2015. №7. С.153.

34. Маль Г.С., Лазарева И.А., Кононов С.И., Грибовская И.А., Кувшинова Ю.А. Роль генетического полиморфизма в формировании лекарственного ответа у больных ИБС в условиях инфекции // Научный альманах. 2016. №9-2. С.100-103.

35. Бердюгина О.В. Изучение генетических полиморфизмов, ассоциированных с тромбозами, у больных с отягощенным анамнезом // Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 6-9 июня 2010 г.). СПб., 2010. С.183.

36. Голухова Е.З., Рябинина М.Н., Булаева Н.И., Григорян М.В., Кубова М.Ч. Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стенирования коронарных артерий: генетический полиморфизм и клинические варианты // Креативная кардиология. 2013. №2. С.15–27.

37. Дутова Т.И., Атякшин Д.А., Цветкова Л.Н. Особенности генетического полиморфизма мутаций, ассоциированных с ишемическим инсультом в молодом возрасте // Научно – практический журнал. 2016. №65. С.131–141.

38. Грибовская И.А. Особенности коррекции липидтранспортных нарушений у больных ИБС в условиях острой вирусной инфекции статинами с учетом генетического полиморфизма генов интерлейкинов // Международный студенческий научный вестник. 2017. №1. URL: <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=16849> (дата обращения: 14.12.2020).