

УДК 616.126.52

**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
ПРИ КАЛЬЦИНИРУЮЩЕЙ БОЛЕЗНИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

**¹Боева О.И., ¹Щеглова Е.В., ¹Лайпанова Л.И., ²Байкулова М.Х., ¹Чотчаева З.Х.,
³Колесников В.Н., ³Краснов А.Ю.**

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Ставрополь, e-mail: smets_82@mail.ru;

²ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кардиологический диспансер»;

³ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница»

Проведено изучение показателей липидного обмена у пациентов, страдающих кальцинирующей болезнью аортального клапана, и у больных группы сравнения, не страдающих аортальным кальцинозом. Обследованные обеих групп не различались по полу, возрасту, профилю сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Оценивались данные липидограммы, сывороточного содержания аполипопротеина Е и параоксоназы 1 (методом иммуноферментного анализа). Установлено, что для кальцинирующей болезни аортального клапана характерно повышение уровней аполипопротеина Е и параоксоназы 1, показатели холестерина крови и его фракций при данном заболевании значимо не изменяются. Сывороточные уровни параоксоназы 1 и аполипопротеина Е не зависели от наличия и степени стенозирования кальцинированного аортального клапана. У больных аортальным кальцинозом концентрация аполипопротеина Е находится в прямой коррелятивной зависимости с уровнем параоксоназы 1 и в обратной зависимости с уровнем ионизированного кальция крови.

Ключевые слова: аполипопротеин Е, параоксоназа 1, липиды, аортальный кальциноз, аортальный стеноз

LIPID METABOLISM ANALYSIS IN CALCIFIC AORTIC VALVE DISEASE

**¹Boeva O.I., ¹Scheglova E.V., ¹Laypanova L.I., ²Baykulova M.K.,
¹Chotchayeva Z.K., ³Kolesnikov V.N., ³Krasnov A.Y.**

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: smets_82@mail.ru;

²Regional Clinical Center of Cardiology;

³GBUZ Stavropol Territory «Stavropol Regional Clinical Hospital»

The study of lipid metabolism was carried out in calcific aortic valve disease and in patients without evidence of aortic valve lesions comparable with the main group by age and sex, clinical and profile of concomitant cardiovascular diseases. Biochemical examination included serum lipids profile, serum levels of apolipoprotein E and paraoxonase 1 evaluated by ELISA. The levels of apolipoprotein E and paraoxonase 1 were increased in calcific aortic valve disease. Values of total cholesterol and its fractions did not differ significantly between the groups. Serum levels of paraoxonase 1 and apolipoprotein E did not depend on the presence and degree of the aortic valve stenosis. In the patients with aortic calcification apolipoprotein E serum concentration correlated positively with the level of paraoxonase 1, and negatively – with ionized calcium level.

Keywords: apolipoprotein E, paraoxonase 1, lipids, aortic calcification, aortic stenosis

Кальцинирующая болезнь аортального клапана (КБАК) – это медленно прогрессирующее заболевание, характеризующееся отложением кальциевых депозитов в створки аортального клапана. На начальных стадиях происходит формирование единичных кальцинатов и утолщение створок (стадия склероза аортального клапана), в дальнейшем наблюдается деформация и сужение просвета аортального клапана – формируется аортальный стеноз. Пусковыми звеньями кальцификации аортального клапана являются дислипидемия и локальный воспалительный процесс. При детальном анализе липидного профиля в популяции больных КБАК выявлено повышение уровня общего холестерина и проатерогенных липидных фракций [14]. Интересно отметить, что общий холестерин у данных пациентов был выше, чем у больных ишемической болезнью сердца, перенесших

операцию коронарного шунтирования. Однако лишь 40% больных КАС имеют гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий и наоборот – только у 2% пациентов с тяжелой ИБС выявляется аортальный стеноз [2]. Возможно, более детальное изучение особенностей липидного обмена у больных КБАК позволит выявить изменения, лежащие в основе патогенеза данного заболевания.

В ходе формирования КБАК окисленные липопротеины депонируются в створки клапана, где происходит их взаимодействие с Т-лимфоцитами и макрофагами, инициирующее экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим ремоделированием клапанного матрикса и формированием очагов фиброза и кальцификации [6]. Особое значение в развитии КБАК имеют молекулы, обладающие антиоксидантной активностью, в частности, липопротеины

высокой плотности (ЛПВП). Антиоксидантные свойства ЛПВП обусловлены присутствием в их структуре параоксоназы 1 (PON 1). PON 1 – фермент, относящийся к классу арилдиалкилфосфатаз, синтезируемых в печени и транспортируемых в системный кровоток преимущественно в ассоциации с ЛПВП. PON 1 обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствуя гидролизу липидов в ЛПНП, дифференцировке моноцитов в макрофаги, захвату макрофагами окисленных ЛПНП и превращению макрофагов в пенистые клетки.

Важным медиатором как синтеза и метаболизма липидов, так и воспаления в сосудистой стенке является аполипропротеин E (apoE). Этот гликопротеин представлен на поверхности липопротеидов, богатых триглицеридами – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и их ремнант, хиломикрон, некоторых фракций липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Значительная часть apoE (75%) синтезируется в печени, экспрессия данного гликопротеина также наблюдается в головном мозге, почках, мышцах, эпителии и макрофагах. Основная функция apoE – перенос циркулирующих липопротеинов из плазмы крови внутрь клеток. Он участвует в синтезе некоторых липопротеинов, а также в процессах регенерации нервных клеток. ApoE считается основным лигандом клиренса ремнант ЛПОНП и хиломикрон и соответственно регулятором плазменной концентрации холестерина и триглицеридов. Кроме того, apoE осуществляет презентацию липидных антигенов в иммунной системе и участвует в процессах воспаления [13]. Участие apoE и PON 1 в формировании аортального кальциноза малоизучено, но взаимосвязь биологической функции указанных молекул с липидным обменом и повреждением сосудистого эндотелия может указывать на их участие в патогенезе заболевания.

Возможно, более детальное изучение особенностей липидного обмена у больных КБАК позволит выявить изменения, лежащие в основе патогенеза данного заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение сывороточного содержания PON 1 и apoE, липидного профиля у пациентов с КБАК.

Материал и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное сравнительное исследование («случай-контроль»). Исследуемая группа состояла из 108 пациентов с кальцинирующей болезнью трехстворчатого аортального клапана (в возрасте старше 65 лет), находившихся на стационарном лечении в Краевом клиническом кардиологическом диспансере с 2010 по 2012 год. Каль-

циноз аортального клапана верифицировали с помощью трансторакальной эхокардиографии. Диагноз аортального стеноза устанавливали в соответствии с действующими международными рекомендациями [4]. Критериями исключения являлись врожденные аномалии аортального клапана и/или хирургическая коррекция пороков в анамнезе, хроническая ревматическая болезнь сердца, подклапанный или надклапанный стеноз аорты, хроническая почечная недостаточность, заболевания паразитовидных желез, онкологическая патология. В качестве группы сравнения обследованы 46 пациентов без признаков поражения аортального клапана, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и клинико-анамнестическим характеристикам распространенности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, получаемой медикаментозной терапии. Все участники исследования подверглись стандартному клинико-лабораторному и инструментальному кардиологическому обследованию. При работе с больными были соблюдены принципы Хельсинкской декларации. Исследование одобрено этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета. Все пациенты заполнили добровольное согласие на участие в исследовании.

Клинико-демографическая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Средний возраст больных КБАК составил $72,5 \pm 7,5$ года. У 32,4% больных основной группы отсутствовали признаки стенозирования аортального клапана, у 44,1% отмечался незначительный, у 7,4% – умеренный, у 16,2% – выраженный аортальный стеноз. В целом пациентов с КБАК отличало более выраженное ремоделирование камер сердца – гипертрофия и дилатация левого желудочка с умеренным снижением фракции выброса, увеличение размеров левого предсердия и правого желудочка (табл. 1).

Биохимическое исследование

Забор венозной крови производили натощак после 12-часового голодания. Стандартное биохимическое исследование выполнялось в лаборатории Ставропольского краевого кардиологического диспансера согласно принятым протоколам.

Определение концентрации apoE и PON 1

Сывороточную концентрацию apoE и PON 1 определяли методом ИФА при помощи диагностических наборов «AssayMax Human Apolipoprotein E ELISA Kit» (Assaypro, USA) и «Human serum paraoxonase 1 (PON 1) ELISA Kit» (Aviscera Bioscience, inc., USA) согласно прилагаемым инструкциям.

Статистический анализ

Статистический анализ выполняли при помощи IBM SPSS Statistics 21 for Windows (IBM SPSS Inc., USA). При нормальном распределении признаки представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), межгрупповые различия оценивали при помощи однофакторного дисперсионного анализа с вычислением критерия Фишера. В случае ненормального распределения данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me(Q1-Q3)$), различия между группами анализировали при помощи U критерия Манна – Уитни. Вычисляли ранговый коэффициент корреляции Спирмена r . Качественные признаки представляли в виде абсолютного значения и доли в процентах. При сравнении долей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Таблица 1
Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных

Показатель	Пациенты с КБАК (N = 70)	Контрольная группа (N = 36)	p
Возраст, лет	72,5 ± 7,5	70,1 ± 5,9	0,12
Мужчины	34 (48%)	16 (44%)	0,83
ИМТ (кг/м ²)	29,6 ± 4,5	29,1 ± 3,7	0,56
Артериальная гипертензия	63 (90%)	31	0,71
Стенокардия напряжения	61 (87%)	26 (72%)	0,13
Постинфарктный кардиосклероз	17 (24%)	9 (25%)	0,84
Сахарный диабет	10 (14%)	6 (17%)	0,82
Отягощенный семейный анамнез	45 (64%)	21 (58%)	0,66
Синусовый ритм	50 (71%)	24 (67%)	0,72
Медикаментозная терапия:			
аспирин	51 (73%)	25 (70%)	0,88
варфарин	26 (36%)	11 (30%)	0,64
статины	45 (64%)	21 (58%)	0,69
β-адреноблокаторы	51 (73%)	25 (69%)	0,88
блокаторы кальциевых каналов	26 (36%)	14 (40%)	0,97
ингибиторы АПФ	39 (55%)	22 (61%)	0,74
блокаторы рецепторов ангиотензина II	25 (36%)	10 (28%)	0,54
Данные эхокардиографии:			
КДР ЛЖ, см (M ± σ)	5,62 ± 0,62	5,36 ± 0,44	0,049
КСР ЛЖ, см (M ± σ)	3,96 ± 0,68	3,71 ± 0,39	0,067
ЗСЛЖ, см (M ± σ)	1,05 ± 0,1	1,0 ± 0,06	0,010
МЖПд, см (M ± σ)	1,25 ± 0,18	1,1 ± 0,17	0,001
ПЖ, см (M ± σ)	2,91 ± 0,36	2,7 ± 0,18	0,003
ЛП, см (M ± σ)	4,73 ± 0,82	4,21 ± 0,56	0,002
ФВ, % (M ± σ)	55,1 ± 6,41	57,67 ± 4,27	0,049
сепарация АК, мм (M ± σ)	13,53 ± 5,58	19,53 ± 0,97	0,0001
скорость трансортального кровотока, м/с (M ± σ)	219,16 ± 93,01	119,73 ± 19,83	0,0001

С о к р а щ е н и я : ИМТ – индекс массы тела; АПФ – ангиотензин превращающий фермент. КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖПд – межжелудочковая перегородка в диастолу, КДО – конечно-диастолический объём, КСО – конечно-систолический объём, УО – ударный объём, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФВ – фракция выброса, АК – аортальный клапан.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения общего холестерина, его фракций и триглицеридов в изучаемых группах существенно не различались. Пациенты основной группы характеризовались более низкими сывороточными уровнями Ca²⁺ (1,17 ± 0,06 vs 1,25 ± 0,14 ммоль/л, (p = 0,0005), повышенной концентрацией апоЕ (0,05 (0,03–0,09) vs 0,03 (0,02–0,04) мкг/л, p = 0,0001) и PON1 (4,8 (3,57–6,8) vs 3,4 (3,1–4,1) мкг/мл, p = 0,001) в сравнении с больными, не страдающими КБАК (табл. 2).

Сывороточные уровни Ca²⁺, PON1 и апоЕ не зависели от наличия и степени стенозирования кальцинированного АК.

В основной группе выявлена слабая негативная корреляция концентрации PON1 с уровнем липопротеинов низкой (r = –0,24, p = 0,04) и очень низкой плотно-

сти (r = –0,27, p = 0,02), а также слабая позитивная корреляция с уровнем апоЕ (r = 0,24, p = 0,04); апоЕ также слабо негативно коррелировал с уровнем ионизированного кальция (r = –0,28, p = 0,04). В группе сравнения отмечалась умеренная негативная корреляция сывороточной концентрации апоЕ с уровнем общего холестерина (r = –0,42, p = 0,02), липопротеинов низкой плотности (r = –0,43, p = 0,01) (табл. 3). Изменений концентрации PON1 в зависимости от плазменного уровня Ca²⁺ выявлено не было.

АпоЕ зачастую рассматривается как липопротеин, препятствующий развитию как атеросклероза [7], так и кальциноза аортального клапана. Эти выводы сделаны на основании исследований, проведенных на генетически модифицированных лабораторных мышцах. У животных, лишенных гена апоЕ (и, как следствие, не экспрессирующих

данный липопротеин), отмечается выраженная гиперлипидемия, влекущая за собой формирование атеросклеротических бляшек и склеротических изменений аортального клапана, морфологически сходных с изменениями АК при кальцинозе [12]. Однако результаты экспериментов на мышах не могут быть полностью экстраполированы на людей, поскольку аортальные клапаны мыши и человека имеют различное морфологическое строение, кроме того, склерозирование аортального клапана у трансгенных животных является искусственно индуцированным и крайне редко воспроизводимым в естественных условиях [10]. Вместе с тем в человеческой популяции не сниженный, а высокий плазменный уровень апоЕ ассоциируется с риском развития некоторых патологических состояний, в частности болезни Альцгеймера [11] и сердечно-сосудистой смерти [9]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что повышение концентрации апоЕ может способствовать

возникновению КБАК. Неясным остается вопрос о механизмах данной взаимосвязи. Учитывая участие апоЕ в метаболизме липидов, логичным было бы предположить, что его патогенетическая роль при КБАК заключается в формировании гиперлипидемии. Однако кальцификация аортального клапана чаще всего возникает у лиц старшего возраста, а в этой популяции взаимосвязь уровней апоЕ и липидов плазмы становится не столь выраженной. В изученной нами выборке отмечалась негативная корреляция между апоЕ и уровнями ЛПНП и ЛПОНП в контрольной группе, тогда как подобной взаимосвязи среди больных КБАК не обнаружено. В целом показатели липидного профиля значимо не превышали нормальных значений и между группами не различались. Это противоречит результатам ряда работ, в которых уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности при КБАК были выше, чем у здоровых людей и больных ИБС [14].

Таблица 2

Данные биохимического исследования

Показатель	Пациенты с КБАК ($N = 70$)	Контрольная группа ($N = 36$)	p
ОХС, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$5,0 \pm 1,2$	$5,0 \pm 0,82$	0,79
Триглицериды, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$1,62 \pm 0,91$	$1,59 \pm 0,72$	0,79
ЛПНП, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$3,25 \pm 0,8$	$3,17 \pm 0,77$	0,8
ЛПВП, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$1,1 \pm 0,24$	$1,16 \pm 0,22$	0,29
ЛПОНП, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$1,63 \pm 0,34$	$0,72 \pm 0,32$	0,62
Са, ммоль/л ($M \pm \sigma$)	$1,17 \pm 0,06$	$1,25 \pm 0,14$	0,003
Апо Е, мкг/л (Ме (Q1-Q3))	0,05 (0,03-0,09)	0,03 (0,02-0,04)	0,0001
PON 1, мкг/мл (Ме (Q1-Q3))	4,8 (3,57-6,8)	3,4 (3,1-4,1)	0,001

С о к р а щ е н и я : ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 3

Корреляционный анализ

Показатели	Пациенты с КБАК ($N = 70$)		Контрольная группа ($N = 36$)	
	r	p	r	p
Апо Е vs				
ОХС	0,04	0,71	-0,42	0,02
Триглицериды	0,143	0,24	0,23	0,19
ЛПНП	0,03	0,76	-0,43	0,01
ЛПВП	-0,19	0,12	0,34	0,06
ЛПОНП	0,08	0,52	0,24	0,19
Са	-0,28	0,04	-0,09	0,71
PON 1	0,24	0,04	0,3	0,07
PON 1				
ОХС	0,18	0,15	0,18	0,32
Триглицериды	-0,21	0,08	-0,1	0,573
ЛПНП	-0,24	0,04	0,2	0,26
ЛПВП	0,09	0,43	0,29	0,1
ЛПОНП	-0,27	0,02	-0,1	0,57
Са	0,07	0,62	0,21	0,37

Отсутствие ожидаемых различий, вероятно, связано с тем, что большинство наших пациентов получали терапию статинами и имели целевые уровни липидов плазмы. Ещё один механизм, посредством которого апоЕ может провоцировать КБАК, связан с провоспалительной активностью данного липопротеина. АпоЕ в плазме тесно связывается с антигенами липидов и осуществляет их презентацию на ЛПНП-рецепторах антиген-презентирующих клеток сосудистой стенки (макрофагов, Т-лимфоцитов), индуцируя эндоцитоз липидных частиц [13]. На этом фоне возникает воспалительный процесс, направленный на элиминацию липидных антигенов из циркуляторного русла. О провоспалительной активности апоЕ может свидетельствовать тесная корреляция между уровнями данного липопротеина и высокочувствительного С-реактивного протеина, выявленная в ряде исследований [9]. Вероятно, апоЕ, взаимодействуя с инфилтрирующими клапанные створки макрофагами и Т-лимфоцитами, инициирует локальный воспалительный процесс и способствует его персистенции, что в свою очередь сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ с последующей деструкцией межклеточного матрикса и склерозированием аортального клапана.

Обследованная нами выборка больных с КБАК характеризовалась также повышенным по сравнению с контрольной группой уровнем параоксоназы 1. PON 1 обладает антиатерогенными свойствами, снижение концентрации и активности данного фермента наблюдается при ишемической болезни сердца, атеросклерозе периферических артерий [5, 15]. Не найдено ассоциаций между PON 1 и кальцинозом аорты, кальцификацией артерий при сахарном диабете [14]. В настоящее время активно изучается влияние PON 1 на возникновение и прогрессирование КБАК. Недавно были опубликованы данные о повышении активности PON 1 у больных КБАК и ассоциации высокой активности данного фермента с прогрессированием аортального стеноза. Вместе с тем другая группа ученых представила противоположные результаты [1]. Известно, что активация PON 1 происходит при участии аполипопротеина А1, находящегося на поверхности липопротеинов низкой плотности. Недавно было установлено, что молекула апоЕ также обладает наномольным аффинитетом к молекуле PON 1 и, подобно апоА1, способна повышать стабильность данного фермента и увеличивать его активность [3]. Повышение концентрации PON 1 у больных КБАК может быть следствием высокого уровня апоЕ у данных пациентов, что подтверждается выявленной

нами прямой коррелятивной связью между плазменным содержанием данных молекул в исследованной популяции.

Заключение

В данном исследовании продемонстрировано повышение уровней апоЕ и PON 1, а также снижение плазменного содержания Ca^{2+} у больных кальцинирующей болезнью аортального клапана. Изменения концентраций апоЕ и Ca^{2+} носят характер достоверной обратной взаимосвязи. Выявленные закономерности могут указывать на участие апоЕ и PON 1 в патогенезе КБАК.

Список литературы/References

1. Cagirci G., Cay S., Karakurt O., Durmaz T., Yazihan N., Canga A., Aydin C., Acikel S., Kilic H., Topaloglu S., Aras D., Demir AD, Akdemir R. *J Heart Valve Dis.*, 2010, no. 4, pp. 453-458.
2. Chumakova O.S., Selezneva N.D., Evdokimova M.A., Osmolovskaya V.S., Kochkina M.S., Aseycheva O.Y., Minushkina L.O., Baklanova T.N., Talyzin P.A., Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Akatova E.V., Glezer M.G., Galyavich A.S., Zakirova V.B., Kosiolova N.A., Polyanskaya E.A., Yagoda A.V., Boeva O.I., Khorolets E.V., Shlyk S.V., Volkova E.G., Rodicheva O.A., Levashov S.Y., Konstantinov V.O., Kalishevich N.B., Zateishchikov D.A. *Kardiologiya*, 2011, no.1, pp. 23-28.
3. Gaidukov L., Viji R.I., Yacobson S., Rosenblat M., Aviram M., Tawfik D.S. *Biochemistry*, 2010, no. 3, pp. 532-540.
4. Galderisi M., Henein M.Y., D'Hooge J., Sicari R., Badano L.P., Zamorano J.L., Roelandt J.R. *Eur J Echocardiogr*, 2011, no. 5, pp. 339-353.
5. Jarvik G.P., Hatsukami T.S., Carlson C., Richter R.J., Jampsa R., Brophy V.H., Margolin S., Rieder M., Nickerson D., Schellenberg G.D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, no. 8, pp. 1465-1471.
6. Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R., Fischer C.S., Vocke D.C., Kilic R., Sarikoc A., Pinol R., Hagl S., Lang S., Brueckmann M., Borggreffe M. *Cardiovasc Pathol*, 2005, no. 2, pp. 80-87.
7. Larkin L., Khachigian L. M., Jessup W. *Int J Mol Med*, no. 3, pp. 253-258.
8. Mackness B., Marsillach J., Elkeles R.S., Godsland I.F., Feher M.D., Rubens M.B., Flather M.D., Humphries S.E. *Dis Markers*, 2012, no. 2, pp. 101-113.
9. Mooijaart S.P., Berbée J.F., van Heemst D., Havekes L.M., de Craen A.J., Slagboom P.E., Rensen P.C., Westendorp R.G. *PLoS Med*, 2006, no. 6, e176.
10. Sider K.L., Blaser M.C., Simmon C.A. *Int J Inflamm*, 2011, 364310. doi: 10.4061/2011/364310.
11. Taddei K., Clarnette R., Gandy S.E., Martins R.N. *Neurosci Lett*, 1997, no. 1, pp. 29-32.
12. Tanaka K., Sata M., Fukuda D., Suematsu Y., Motomura N., Takamoto S., Hirata Y., Nagai R. *J Am Coll Cardiol*, 2005, no. 1, pp. 134-141.
13. van den Elzen P., Garg S., León L., Brigl M., Leadbetter E.A., Gumperz J.E., Dascher C.C., Cheng T.Y., Sacks F.M., Illarionov P.A., Besra G.S., Kent S.C., Moody D.B., Brenner M.B. *Nature*, 2005, no. 7060, pp. 906-910.
14. Wilmshurst P.T., Stevenson R.N., Griffiths H., Lord J.R. *Heart*, 1997, no. 5, pp. 475-479.
15. Zhou C., Cao J., Shang L., Tong C., Hu H., Wang H., Fan D., Yu H. *Dis Markers*, 2013, no. 2, pp. 97-103.

Рецензенты:

Евсеева М.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь;

Щетинин Е.В., д.м.н., заведующий кафедрой патологической физиологии, ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 30.04.2014.