

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В работе приведены современные сведения о некоторых молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмах атеросклероза и его осложнений. Признавая большое значение липидтранспортной системы в инициации формирования атеросклеротической бляшки, отмечается, что в настоящее время важнейшая роль в атерогенезе отводится модифицированным формам липопротеидов. Представлена информация о ключевых медиаторах трансформации макрофага в пенистую клетку. Изложены результаты оригинальных исследований по анализу полиморфизма некоторых генов-кандидатов в этнических группах Сибири и его связи с ишемической болезнью сердца.

Ю.П. Никитин¹,
М.И. Душкин¹,
Ю.И. Рагино¹,
А.Г. Ромащенко²,
М.И. Воевода^{1,2}

Введение

В течение прошедшего столетия взгляды на сущность атеросклеротического процесса прошли путь от простой холестериновой теории до представлений об атеросклерозе, как сложном многокомпонентном феномене, включающем взаимодействие многих молекулярно-клеточных и организменных процессов (Рисунок 1).

¹ ГУ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, Новосибирск

² Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

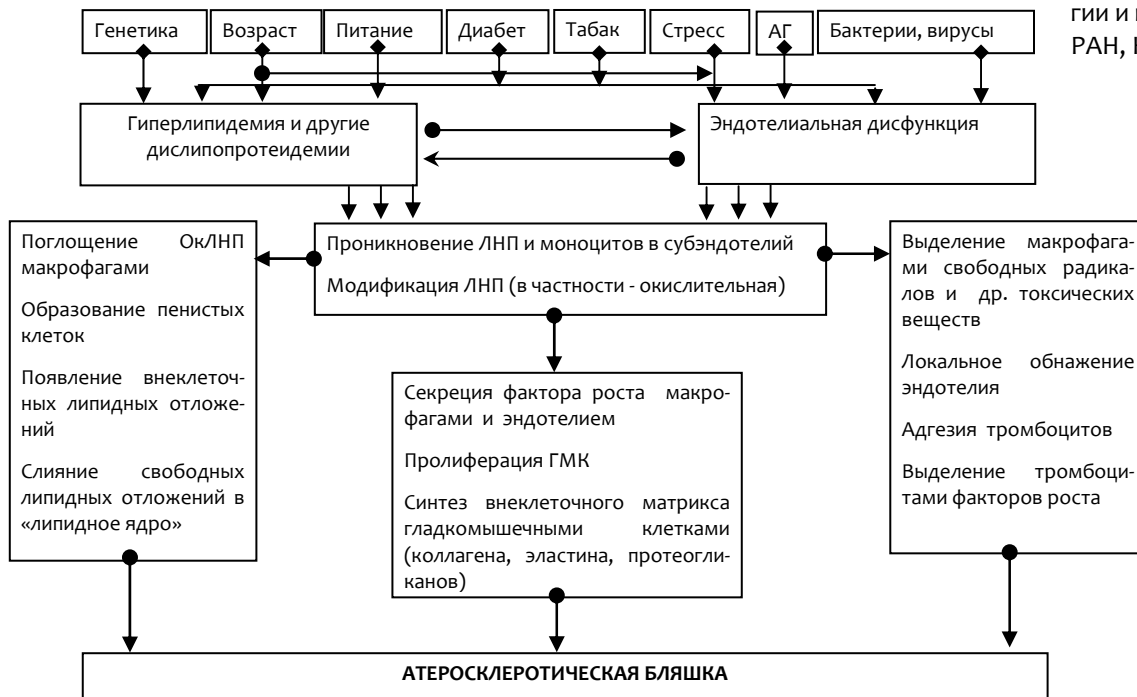


РИСУНОК 1. ОБЩАЯ СХЕМА АТЕРОГЕНЕЗА.

По-прежнему признается важным значение липид-транспортной системы в инициации формирования атеросклеротической бляшки, но центральные процессы атерогенеза разыгрываются, по-видимому, непосредственно в сосудистой стенке. Липопротеиды (ЛП), как известно, способны проникать в субэндотелий. Избыточный их транспорт может быть обусловлен, как первичными липидными нарушениями, так и повышенной проницаемостью эндотелиального барьера. Повышенный транспорт липопротеидов низкой плотности способствует продукции эндотелиальными клетками ряда хемоаттрактантов и макрофаг колонии стимулирующего фактора, которые вызывают миграцию моноцитов в интиму сосудистой стенки и захват ими богатых холестерином и его эфирами липопротеидных частиц. Липопротеиды в интиме, подвергаясь дальнейшей модификации, приобретают способность инициировать трансформацию макрофагов в пенистые клетки, которые и составляют наиболее характерный клеточный компонент атеросклеротической бляшки.

В числе основных медиаторов трансформации макрофага в пенистую клетку следует назвать липопротеиды, подвергнувшиеся окислительной модификации, гликолизированные липопротеиды, конъюгаты липопротеинов с гликозаминогликанами, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, оксистеролы (Рисунок 2). Меньше известно о клеточных ингибиторах этого процесса.

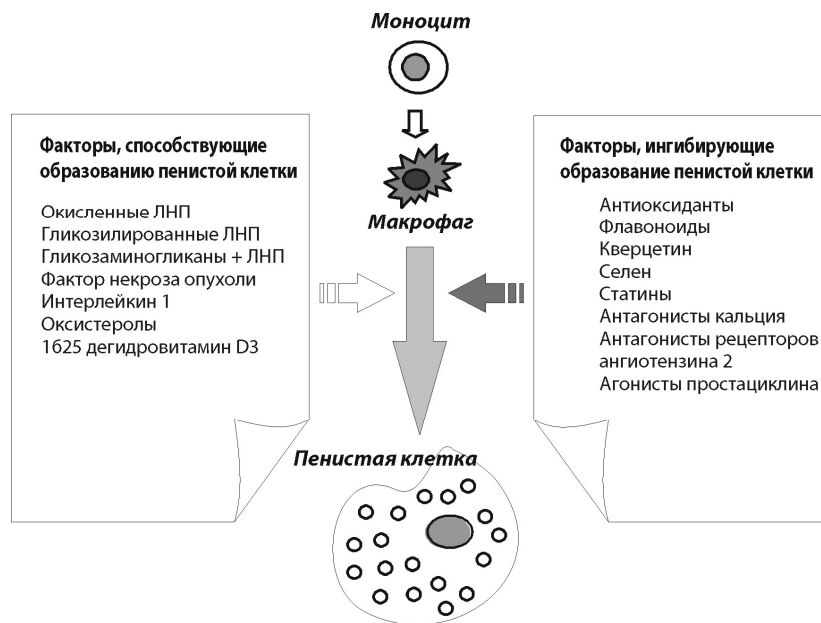


РИСУНОК 2. МЕДИАТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ ТРАНСФОРМАЦИИ МАКРОФАГА В ПЕНИСТУЮ КЛЕТКУ

Основную роль в атерогенезе играют не столько нативные липопротеиды, сколько их модифицированные формы. Известно несколько вариантов модификации липопротеидов, включая окисление, гликозильирование, деацетилизацию и ряд других (Рисунок 3).



РИСУНОК 3. МОДИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Основной проатерогенной формой модификации ЛП считается окисление. Соглашаясь с этим и развивая это положение в своих работах, мы полагаем, что значительное внимание следует также уделить комплексообразованию ЛП с гликозаминогликанами. Как показали наши исследования, ЛП модифицируются также бактериальными липополисахаридами. Говоря об окислительной модификации липопротеидов, следует подчеркнуть, что хотя ее роль в атерогенезе хорошо продемонстрирована в эксперименте, значение этого процесса в клинических ситуациях изучено гораздо меньше. В этом плане могут быть интересны данные

нашего института. В лаборатории экспериментальных моделей атерогенеза разработана оригинальная упрощенная методика определения резистентности липопротеидов к окислению [1,2]. С помощью этой методики показано, что резистентность ЛП низкой плотности (ЛПНП) к окислению у больных ишемической болезнью сердца, как правило, снижена. Мы полагаем, что данный показатель – резистентность ЛПНП к окислению может быть рекомендован для оценки риска атеросклероза и его осложнений, наряду с широко известными липидными показателями.

В настоящее время одним из важных патогенетических факторов атерогенеза признается эндотелиальная дисфункция. Допускается, что нарушение функции эндотелия возможно является одним из наиболее ранних пусковых механизмов атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Установлено, что эндотелиальный барьер не только чисто механически регулирует проникновение липопротеидов и клеток из кровяного русла в сосудистую стенку, но и выступает как тканевый элемент, активно продуцирующий различные медиаторы, регулирующие направленную миграцию моноцитов и других клеточных и гуморальных компонентов крови в атеросклеротический очаг. Эндотелий продуцирует и при определенных условиях секреторирует вазодилататоры и вазоконстрикторы, прокоагулянты и антикоагулянты, антиагреганты и факторы роста, а также тканевой активатор плазминогена, что было показано нами еще в 70-х годах [3].

В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании механизмов эволюции атеросклеротической бляшки от стадии липидных пятен до выраженных липидно-фиброзных изменений сосудистой стенки и кальциноза. В этой связи особое внимание направлено на выяснение непосредственных молекулярных механизмов, ответственных за возникновение так называемой нестабильной бляшки, склонной к разрыву и последующему развитию тромбоза. В числе причин, вызывающих нарушение целостности бляшки можно назвать резкие механические нагрузки на сосудистую стенку, некоторые алиментарные факторы, резкое повышение артериального давления, стресс, интоксикации, инфекции. В настоящее время установлено, что благоприятный клинический эффект различных антиатеросклеротических препаратов в значительной мере связан с их стабилизирующим влиянием на фиброзную капсулу бляшки. К числу препаратов, обладающих таким свойством, можно отнести статины, антигипертензивные медикаменты, аспирин, ингибиторы АПФ, ингибиторы протеаз, возможно антиоксиданты.

Таким образом, в результате интенсивного изучения сущности атерогенеза во второй половине прошедшего столетия удалось выяснить многие тонкие молекулярно-клеточные механизмы зарождения и последующей эволюции атеросклеротической бляшки. Выяснение роли в этих процессах различных протеинов позволило начать активный поиск генетических детерминант наследственной предрасположенности к атеросклерозу и его осложнениям. В настоящее время в рамках стратегии генов-кандидатов изучается связь ишемической болезни сердца и атеросклероза с полиморфизмом большого числа генов, кодирующих белки, вовлеченные в различные механизмы этих заболеваний. Представляет существенный интерес и изучение этой проблемы в Сибири в связи с крайне высоким уровнем заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых болезней.

В ходе исследований, выполняемых в НИИ терапии СО РАМН совместно с ИЦиГ СО РАН к настоящему времени изучена связь нескольких хорошо известных и новых перспективных генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в мужской популяции г. Новосибирска. В частности, при обследовании выборки, включающей более 300 больных мужчин, не обнаружено ассоциации инфаркта миокарда с полиморфизмом генов ангиотензин превращающего фермента, фактора некроза опухолей альфа, тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa, метилентетрагидро-фолатредуктазы, аполипопротеина Е. Эти гены представляют генетические маркеры, широко изученные в связи с предрасположенностью к ишемической болезни сердца в различных странах. Полученные нами

данные соответствуют результатам большинства исследований, также не обнаруживших для них выраженных ассоциаций с инфарктом миокарда. С нашей точки зрения весьма перспективными генами-кандидатами атеросклероза и его осложнений являются локусы, кодирующие белки, регулирующие основные функции макрофагов. В числе таких генов одновременно с указанными выше генетическими маркерами нами изучена связь с инфарктом миокарда полиморфизма генов хемокиновых рецепторов CCR2 и CCR5, а также рецептора макрофаг колонии стимулирующего фактора (PMKCF). В двух последних случаях не было обнаружено значимых ассоциаций с заболеванием, однако, полиморфизм гена PMKCF оказался связан с изменчивостью уровня липопротеидов высокой плотности в популяции, что свидетельствует все же о перспективности дальнейших исследований в этом направлении.

Наиболее интересный результат был получен в случае гена хемокинового рецептора CCR2. Ген данного рецептора картирован на хромосоме 3p21.3 в составе кластера с геном хемокинового рецептора CCR5. В экспериментах на нокаут-роированных мышах показано, что инактивация хемокинового рецептора CCR2 приводит к значительному снижению выраженности экспериментально индуцированного атеросклероза у мышей дефицитных по апопротеину E. Кроме этого продемонстрировано, что он играет важную роль в привлечении макрофагов в область атеросклеротической бляшки, и изменение его экспрессии под действием окисленных липопротеидов низкой плотности может существенным образом определять резидентный статус макрофагов. Экспрессия основного лиганда рецептора MCP1 увеличена в атеросклеротической бляшке у приматов, находящихся на гиперхолестериновой диете, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках при воздействии на них минимально модифицированными липидами. Обнаружено, что экспрессия хемокинового рецептора CCR2 не ограничивается макрофагами, но наблюдается также и в других основных клетках атеросклеротической бляшки. В частности, он выявляется в эндотелиальных клетках, и уровень его экспрессии изменяется при экспериментальном повреждении эндотелия. Экспрессия рецептора обнаружена в культуре фибробластов и ее уровень различается в зависимости от интенсивности коллагенообразования. Приведенные данные свидетельствуют, что хемокиновый рецептор CCR2, по-видимому, играет важную роль в формировании и эволюции атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

В настоящее время известно несколько генетических вариантов рецептора. Наибольшее распространение имеет полиморфизм по входящей в 1-й трансмембранный домен 64-й аминокислотной позиции, в которой в случае более частого аллельного варианта находится валин, а в случае более редкого изолейцин. Полиморфизм обусловлен нуклеотидной заменой в позиции 190. Аллельный вариант 64I встречается в различных этнических группах с частотой от 10 до 25%.

Данные о частотах генотипов и аллелей полиморфизма V64I гена хемокинового рецептора CCR2 в обследованных выборках жителей г. Новосибирска приведены в таблице 1. Частота аллеля I64 в контрольной группе мужчин без ИБС в возрасте 55-64 г. составила 6.1% и генотипов с этим аллелем 12.3%. В то же время в выборке больных 60.7% мужчин имели гетеро или гомозиготный генотип по аллелю I64. Оценка относительного риска инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии для генотипов с аллелем I64 по сравнению с гомозиготным генотипом V64/V64 составила 11.9 (дов. интервал – 5.4 – 19.8).

Полученные данные свидетельствуют о возможной важной роли полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 в формировании наследственной предрасположенности к инфаркту миокарда. Наличие в генотипе аллеля 64I и соответственно экспрессия в разных типах клеток рецептора с изолейцином в 64 положении определяют чрезвычайно высокий риск развития заболевания. Возможные молекулярные механизмы такой ассоциации могут быть обусловлены способностью варианта рецептора 64I к образованию гетеродимеров с другим хемокиновым рецептором CXCR4, отсутствующей у варианта дикого типа [4].

ТАБЛИЦА 1

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФИЗМА V64I ГЕНА CCR2 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ МУЖЧИН Г. НОВОСИБИРСКА

	Генотипы			Аллель 64I p(sp)
	64V/64V p(sp)	64V/64I p(sp)	64I/64I p(sp)	
Больные	0.363(0.031) n=89	0.620(0.031) n=152	0.016(0.008) n=4	0.327(0.021)
Контрольная группа	0.876(0.031) n=99	0.124(0.031) n=14	0.000	0.062(0.016)

p - частота генотипов и аллелей, *sp* – ошибка частоты, *n* – число наблюдений

Активность рецептора одного типа в таких гибридных комплексах вероятно может влиять на активность рецептора другого типа таким образом, что лиганд может приобретать способность воздействовать на рецептор, который не является специфичным для него. В результате, чувствительность к разным типам хемокинов гомозигот дикого типа 64V/64V и генотипов 64I/64V, 64I/64I может качественно различаться. В случае двух последних генотипов рецептор CCR2 может приобрести восприимчивость к лиганду рецептора CXCR4 – фактору, происходящему из стромальных клеток, (SDF-1), и наоборот. Однако пока нельзя полностью исключить и возможность сцепления анализируемого полиморфизма с другим функционально важным полиморфизмом, в расположенных рядом генных локусах.

Говоря о молекулярно-генетических исследованиях механизмов атерогенеза необходимо подчеркнуть, что фенотипические эффекты генов могут значительно различаться для разных рас, этнических групп одной расы, у мужчин и женщин, в контрастных возрастных группах, при воздействии разных внешних факторов (характер питания, прием лекарственных средств, уровень физической активности и т.д.). В этой связи ясно, что каждая конкретная популяция должна быть обследована как по характеру и уровню полиморфизма уже идентифицированных генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, так и по особенностям их фенотипического проявления. Решение этих задач является особо важным для населения России, учитывая многообразие ее этнического состава, сложность этногенеза различных популяций, крайне высокий уровень распространения сердечно-сосудистых заболеваний и обусловленной ими смертности.

Примером таких исследований может быть выполненное в НИИ терапии СО РАМН и ИЦиГ СО РАН изучение полиморфизма двух ключевых генов липидного обмена – аполипопротеинов E (APOE) и B (APOB) и его связи с уровнями липидов крови в двух контрастных этнических группах Северной Азии [5].

В случае гена APOE рассматривался полиморфизм, широко изученный в других странах мира и ассоциированный с предрасположенностью к коронарному атеросклерозу, ишемической болезни сердца, церебро-васкулярным заболеваниям и болезни Альцгеймера. Обнаружено, что уровень полиморфизма APOE у мужчин г. Новосибирска соответствует наблюдаемому в других европейских популяциях (Таблица 2). Частоты аллелей в популяции г. Новосибирска, наиболее близки к описанным для популяции г. Москвы, популяций французов и венгров. Популяция коренных жителей Чукотки характеризуется высокой распространенностью аллеля ε4, связываемого с повышенным риском ИБС. По этому показателю она практически не отличается от аборигенных популяций Северной Америки, в которых продемонстрирована связь аллеля ε4 с коронарным атеросклерозом и метаболическим X-синдромом. Наблюдаемый в настоящее время у аборигенов Северной Америки и связываемый с преобразованием традиционного образа жизни по западному типу рост распространенности этих патологических состояний позволяет прогнозировать возможность сходных изменений в эпидемиологической ситуации в отношении ССЗ и ХНИЗ и у аборигенов Чукотки.

ТАБЛИЦА 2

ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ГЕНА АРОЕ В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН Г. НОВОСИБИРСКА И КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЧУКОТКИ

	Новосибирск	Чукотка		
	мужчины	мужчины	женщины	Оба пола
	P(sp)	P(sp)	P(sp)	P(sp)
Генотипы				
ε2/ε2	0.010 (0.010) n=1	-	-	-
ε2/ε3	0.073 (0.027) n=7	-	-	-
ε2/ε4	0.021 (0.015) n=2	-	-	-
ε3/ε3	0.708 (0.046) n=68	0.734 (0.055) n=47	0.662 (0.056) n=47	0.696 (0.040) n=94
ε3/ε4	0.156 (0.037) n=15	0.203 (0.050) n=13	0.310 (0.055) n=22	0.259 (0.038) n=35
ε4/ε4	0.031 (1.78) n=3	0.063 (0.030) n=4	0.028 (0.020) n=2	0.045 (0.018) n=6
Аллели				
ε2	0.057 (0.017)	-	-	-
ε3	0.823 (0.028)	0.836 (0.033)	0.817 (0.032)	0.826 (0.023)
ε4	0.120 (0.025)	0.164 (0.033)	0.183 (0.032)	0.174 (0.023)

Характер связи с уровнями липидов крови аллеля АРОЕ₂ у мужчин г. Новосибирска соответствует наблюдаемому во всех европеоидных популяциях и у монголоидов Восточной Азии (таблица 3). Обнаруженное нами в европеоидной популяции Западной Сибири отсутствие выраженного повышения уровня ХС, характерного для гетерозигот ε3/ε4 в популяциях Западной Европы, ранее также было отмечено в некоторых обследованных группах в г. Москве и в ряде выборок Южной Европы и Восточной Азии. Повышение уровня ХС у женщин на Чукотке в случае генотипа ε3/ε4 и отсутствие подобного эффекта у мужчин ранее было отмечено также у эскимосов Гренландии.

ТАБЛИЦА 3

УРОВНИ ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ РАЗНЫХ ГЕНОТИПОВ ГЕНА АРОЕ В ПОПУЛЯЦИИ МУЖЧИН Г. НОВОСИБИРСКА И КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЧУКОТКИ

Генотипы	ОХС (мг%)	ТГ (мг%)	ХС ЛПВП (мг%)	n
	X(sx)	X(sx)	X(sx)	
г. Новосибирск (мужчины)				
ε2/ε2	134.94 (39.4)	37.68 (39.7)	48.83 (18.8)	1
ε2/ε3	193.58 (15.2)	120.10 (15.3)	61.53 (7.3)	7
ε2/ε4	237.62 (28.2)	208.56 (28.4)	31.34 (13.5)	2
ε3/ε3	209.66 (4.8)	93.57 (4.9)	58.23 (2.3)	67
ε3/ε4	190.28 (10.2)	104.71 (10.3)	52.66 (4.8)	15
ε4/ε4	263.72 (22.8)	118.65 (23.0)	78.11 (10.8)	3
Генотип(P)	0.018*	0.002*	0.116	
Чукотский АО (мужчины)				
ε3/ε3	176.1 (5.9)	75.0 (3.4)	53.5 (2.2)	45
ε3/ε4	182.4 (11.5)	83.3 (6.7)	57.3 (4.4)	11
ε4/ε4	184.5 (23.0)	60.0 (13.3)	67.3 (8.5)	3
Генотип(P)	0.851	0.263	0.254	
Чукотский АО (женщины)				
ε3/ε3	178.6 (7.1)	88.2 (7.1)	63.1 (2.8)	45
ε3/ε4	205.8 (10.4)	95.1 (10.4)	62.8 (4.0)	21
ε4/ε4	181.9 (34.1)	57.8 (34.0)	82.4 (13.0)	2
Генотип(P)	0.037*	0.592	0.938	

* - p<0.05

В случае гена АРОВ, также входящего в перечень известных генов-кандидатов заболеваний атеросклеротического генеза, исходно была поставлена задача детального изучения вариабельности его участка, кодирующего сайт связывания с рецептором ЛПНП, в различных этнических группах населения Сибири для

поиска новых функционально значимых аллельных вариантов. Исследована структурная вариабельность гена АРОВ в участке, кодирующем домен связывания с рецептором ЛПНП, в различных этнических группах северной Евразии. В результате, у одного из обследованных эскимосов был обнаружен гетерозиготный генотип, обусловленный точковой заменой. С помощью прямого секвенирования амплифицированных фрагментов ДНК было обнаружено, что полиморфизм обусловлен трансверсией С на G в первой позиции кодона 3405, приводящей к замене аминокислоты Gln на Glu в структуре белка. Далее была изучена распространенность аллельных вариантов и генотипов в ряде этнических групп Северной и Центральной Азии, а также Северной Америки. Результаты генотипирования различных выборок представлены в таблице 4. Аллель 3405Glu выявлен с низкой частотой в выборке русских и с высокой частотой у коренных жителей севера.

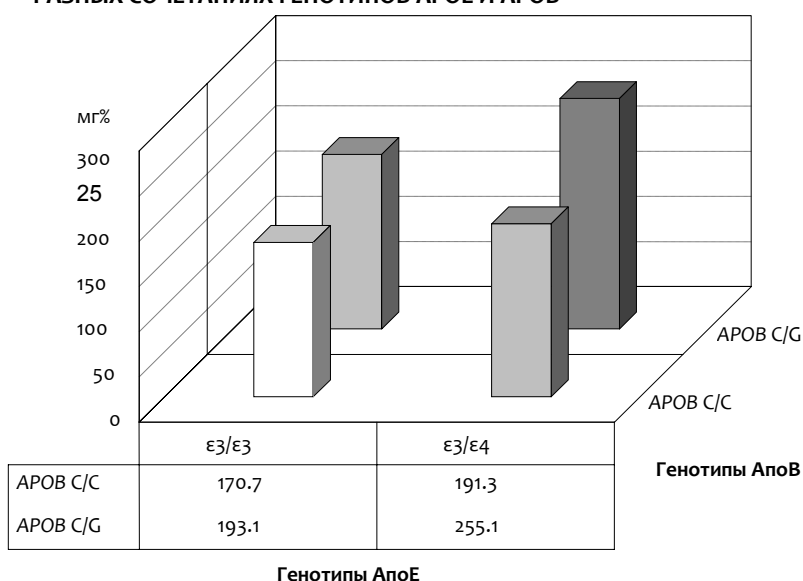
При анализе связи данного полиморфизма с уровнями липидов крови обнаружено статистически значимое повышение уровня общего холестерина у женщин в случае генотипа 3405Gln/Glu по сравнению с гомозиготами по наиболее частому аллелю.

ТАБЛИЦА 4
ЧАСТОТА АЛЛЕЛЯ 3405GLU АРОВ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

Этнические группы	N	P(sp)
Русские (МОНИКА, Новосибирск)	98	0.005 (0.005)
Финно-угры Западной Сибири	50	-
Северные селькупы	65	-
Монголы	30	-
Якуты	24	-
Нивхи	30	-
Коряки	60	0.017 (0.012)
Чукчи	97	0.090 (0.021)
Азиатские эскимосы	39	0.180 (0.044)
Канадские эскимосы	123	0.175 (0.024)

В рамках проведенного исследования для подвыборки женщин Чукотки оказалось возможным оценить совместное влияние полиморфизма АРОЕ и АРОВ на уровень ОХС.

РИСУНОК 5. УРОВЕНЬ ОХС У ЖЕНЩИН КОРЕННЫХ НАЦИОНАЛЬНОСТЕЙ ЧУКОТКИ ПРИ РАЗНЫХ СОЧЕТАНИЯХ ГЕНОТИПОВ АРОЕ И АРОВ



Как следует из рисунка 5, при различных сочетаниях наиболее распространенных генотипов этих двух генов обнаружено увеличение уровня ОХС в ряду geno-

типов (APOE ε3/ε3, APOB 3405Gln/Gln):(APOE ε3/ε4, APOB 3405Gln/Gln):(APOE ε3/ε3, APOB 3405Gln/Glu):(APOE ε3/ε4, APOB 3405Glu/Glu). Совместный эффект возраста и анализируемых генотипов определяет до 27% фенотипической вариативности уровня ОХС. Фактически налицо близкое к аддитивному взаимодействию двух локусов в отношении рассматриваемого количественного признака. Сочетание двух гетерозиготных генотипов приводит к повышению уровня ОХС более, чем на 80 мг% и формированию гиперхолестеринемии. При наблюдаемой частоте аллелей доля женщин с таким генотипом в популяции составляет около 7% (реально в обследованной выборке 8.5%). Данное наблюдение является первым примером расшифровки генетической структуры полигенной гиперхолестеринемии.

В заключение отметим, что современные молекулярно-генетические исследования играют одну из ключевых ролей в решении фундаментальных проблем атерогенеза, позволяя: а) идентифицировать гены и белки, играющие ключевую роль в патогенезе атеросклероза и его осложнений; б) выяснять интимные молекулярные механизмы патологических процессов, лежащих в основе атеросклероза; в) выявлять молекулярно-биологическую гетерогенность патологических фенотипов, связанных с атерогенезом. Эти исследования важны также для решения актуальных клинических проблем атеросклероза, включающих раннее выявление индивидов с высоким риском развития заболевания, индивидуализацию подходов к профилактике и лечению, определение мишеней для разработки новых лекарственных препаратов.

Литература:

Ю.И. Рагино, М.И. Душкин. Простой метод исследования резистентности к окислению гепарин-осажденных β-липопротеинов сыворотки крови. Клиническая лабораторная диагностика, 1998; 3: 6-9.

Пат. 2151403 РФ. Способ определения резистентности к окислению липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Ю.И. Рагино, М.И. Душкин, Ю.П. Никитин. Опубл. 20.06.2000.

Ю.П. Никитин. Свертывающие, противосвертывающие и фибринолитические свойства стенки аорты в норме и при атеросклерозе. Автореф. дис. док. мед. наук, Новосибирск, 1967.

M. Mellado, J.M. Rodrigues-Frade, A.J. Vila-Coro, A. Martin de Ana, C. Martinez. Nature 1999; 400: 723 - 724.

М.И. Воевода. Полиморфизм и связь с факторами риска некоторых генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в этнических группах Сибири. Эволюционно-генетические и молекулярно-эпидемиологические аспекты. Автореф. дис. док. мед. наук, Новосибирск, 2002.

SOME MOLECULAR BIOLOGICAL MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS

Yu.P. Nikitin¹, M.I. Dushkin¹, Yu.I. Ragino¹, A.G. Romaschenko², M.I. Voevoda¹

¹Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk

²Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk

ABSTRACT: The current data on some molecular cellular and molecular genetic mechanisms of atherosclerosis and its complications have been presented in the research. Taking into account the significance of lipid transport system for initiation of atherosclerosis plaques we point to major role of lipoprotein modified forms in atherogenesis. Information of key mediators of macrophage transformation into foam cells has been produced. The results of original investigation of some genes' polymorphism analysis in ethnic groups in Siberia and its connection with ischemic heart disease have been represented.
