

Атамбаева Ш.А., Ниязова Р.Е.,
Пинский И.В., Иващенко А.Т.

**Гены, связанные с развитием
ишемического заболевания
сердца**

Был проведен поиск генов-кандидатов, связанных с развитием ишемического заболевания сердца. Создана база данных по генам, связанным с развитием ишемического заболевания сердца и проанализированы в сравнительном аспекте функции этих генов. Показано, что многие из генов, участвующих в развитии ишемического заболевания сердца, связаны с развитием других сердечно-сосудистых заболеваний: инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, атеросклероз, метаболический синдром. Анализируется участие этих генов в развитии различных социально значимых заболеваний. Созданная база данных по генам, связанным с развитием ишемического заболевания сердца, служит основой для выявления генов, экспрессия которых зависит от действия microRNA. Обсуждается использование полученной базы данных по генам в разработке методов ранней диагностики ишемического заболевания сердца с помощью молекулярно-генетических маркеров.

Ключевые слова: ишемическое заболевание сердца, ген, microRNA, mRNA, диагностика.

Atambayeva Sh.A., Niyazova R.Y.,
Pinskiy I.V., Ivashchenko A.T.

**Genes associated with the
development of ischemic heart
disease**

The search of the genes-candidates associated with the development of ischemic heart disease is conducted. A database of genes associated with the development of ischemic heart disease is created and the functions of these genes analyzed in a comparative aspect. It has been shown that many of the genes involved in the development of ischemic heart disease also associated with the development of other cardiovascular diseases: myocardial infarction, hypertension, atherosclerosis, metabolic syndrome. These genes participating in different social meaningful diseases is analyzed. A database of genes associated with the development of ischemic heart disease is the basis for the identification of genes which expression is dependent on the action of microRNAs. The features of the resulting database of genes in the development of ischemic heart disease early diagnostics methods, using molecular genetic markers are discussed.

Key words: ischemic heart disease, gene, microRNA, mRNA, diagnostics.

Атамбаева Ш.А., Ниязова Р.Е.,
Пинский И.В., Иващенко А.Т.

**Жүректің ишемиялық ауруы
дамуымен байланысты гендер**

Жүректің ишемиялық ауруы дамуымен байланысты кандидат-гендер іздестірілді. Жүректің ишемиялық ауруы дамуымен байланысты гендердің деректер қоры құрылды және осы гендердің функцияларының салыстырмалы аспектіде талдауы жүргізілді. Жүректің ишемиялық ауруы дамуына қатысатын гендердің көбісі басқа жүректамыр ауруларының (миокард инфарктісі, гипертония, атеросклероз, метаболиттік синдром) дамуына байланысты екені көрсетілді. Бұл гендердің әр түрлі әлеуметтік ауруларына қатысуы қарастырылды. Жүректің ишемиялық ауруы дамуымен байланысты құрылған гендердің деректер қоры, экспрессиясы микроРНК-ға тәуелді гендерді табу үшін, негіз болып табылады. Молекулярлы-генетикалық маркерлер көмегімен, жүректің ишемиялық ауруын ерте диагностикалау әдістерін дамыту үшін, алынған гендердің деректер қорының пайдалануы талқыланды.

Түйін сөздер: жүректің ишемиялық ауруы, ген, микроРНК, мРНК, диагностика.

**ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ
С РАЗВИТИЕМ
ИШЕМИЧЕСКОГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА****Введение**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к социально значимым заболеваниям в Казахстане и во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой обусловленное расстройством коронарного кровообращения поражение миокарда, возникающее в результате нарушения равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Иными словами, миокард нуждается в большем количестве кислорода, чем его поступление с кровью. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда), а также хронически (периодические приступы стенокардии).

Ишемическая болезнь сердца – очень распространенное заболевание, одна из основных причин смертности, а также временной и стойкой утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. В связи с этим проблема ИБС занимает одно из ведущих мест среди важнейших медицинских проблем XXI века. Сердечно-сосудистые патологии – многофакторные заболевания с многочисленными звеньями патогенеза. Например, дисфункция эндотелия сосудов является одним из важнейших компонентов патогенеза практически всех ССЗ, включая атеросклероз, артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, эндокардит. Для таких заболеваний характерен сложный механизм формирования фенотипа, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды. В последние годы большое количество экспериментальных работ посвящено поиску генетических факторов, приводящие к развитию ИБС, так называемых генов-кандидатов [1-14]. При этом для каждого конкретного заболевания необходимо выделить группу генов-кандидатов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в развитии патологии. Исследуется генетическая основа ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий, проводится поиск механизмов болезни и терапевтических мишеней [8]. Изучена возможная связь между множеством генетических вариантов с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и риском внезапной сердечной

смерти [9]. Показана связь между полиморфизмом альфа-фактора некроза опухоли и риском возникновения ишемической болезни сердца [10]. Установлена связь между генетическим полиморфизмом аполипопротеина А1, С3 и риском ишемической болезни сердца [11, 12]. Несмотря на множество исследований в области генетики ИБС [1-14] до сих пор нет единой базы установленных генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца.

Недавно было выявлено, что на экспрессию генов-кандидатов могут влиять эффективные регуляторы, так называемые *microRNA*, которые играют большую роль во всех ключевых биологических процессах, в том числе и при различных патологиях сердечно-сосудистой системы [15-21]. Эти наноразмерные молекулы вызывают развитие многих заболеваний, в том числе ССЗ. Установление белок-кодирующих генов, связанных с ишемическим заболеванием сердца, имеет большое значение для диагностики и лечения данного заболевания. Поэтому нами был произведен поиск и анализ характеристик генов-кандидатов. В результате работы на основе последних данных научной литературы и других информационных ресурсов была создана единая база генов, отвечающих за развитие ИБС.

Материалы и методы

В базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), был произведен поиск генов, при этом название заболевания было использовано как ключевое слово (подбор ключевых слов был в различных вариациях). Так, на каждый запрос по ИБС, поиск выдавал несколько сот генов-кандидатов, каждый из которых проверялся отдельно. Проверка проводилась путем поиска связи этого гена с соответствующим заболеванием в публикациях за последние двадцать лет (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Таким образом, выяс-

нялась связь гена с соответствующим заболеванием и создавалась база генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца.

Результаты и их обсуждение

В результате работы было установлено, что 174 гена связаны с развитием ишемического заболевания сердца (таблица 1). Выявленные гены участвуют во множестве биологических процессов и это усложняет установление их вклада в развитие различных патологий. Например, белки семейства аполипопротеинов (APOA1, APOA2, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, APOE) связаны с заболеваниями липидного обмена (гипобетталипопротеинемия, гиперхолестеринемия). Ферменты типа глутатион-S-трансфераз (GSTM1, GSTT1) отвечают за восприимчивость человека к канцерогенам и токсинам. Белки семейства интерлейкинов (IL10, IL15, IL18, IL1B, IL4) участвуют в JAK-STAT сигнальном пути, клеточной пролиферации, апоптозе, дифференциации и связаны с развитием ревматоидного артрита, аутоиммунных заболеваний. Рецепторы активаторы пролиферации пероксисом (PPARA, PPARC, PPARG) влияют на экспрессию генов-мишеней, участвующих в пролиферации и дифференциации клеток, в иммунных и воспалительных ответах. Энкансер фактора 2A миоцитов (MEF2A) вовлечен в клеточные процессы, в том числе в развитие мышц, нейрональную дифференцировку, контроль роста клеток и апоптоз. Матриксные *металлопротеиназы* (MMP3, MMP9) участвуют в заживлении ран, прогрессировании атеросклероза и в инициации опухоли. Ферменты параоксоназы связаны не только сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и имеют отношение к некоторым метаболическим заболеваниям, в том числе и к диабету. Ген ABCA1 (АТР-связывающей кассета), участвует в липидном гомеостазе клеток иммунной системы.

Таблица 1 – Гены, участвующие в развитии ишемического заболевания сердца

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>ABCA1</i>	ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 1	24942079
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	25118983, 24328528, 23056288
<i>ABCG8</i>	ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 8	24691589
<i>ABO</i>	ABO blood group (transferase A, alpha 1-3-N-acetylgalactosaminyltransferase; transferase B, alpha 1-3-galactosyltransferase)	25449469
<i>ACE</i>	angiotensin I converting enzyme	25501306

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>ACE2</i>	angiotensin I converting enzyme 2	24142614, 18753062, 16822235
<i>ADIPOQ</i>	adiponectin, C1Q and collagen domain containing	24843760
<i>ADORA3</i>	adenosine A3 receptor	21675873
<i>AGER</i>	advanced glycosylation end product-specific receptor	23894685, 21521347
<i>AGT</i>	angiotensinogen (serpin peptidase inhibitor, clade A, member 8)	22791700
<i>AGTR1</i>	angiotensin II receptor, type 1	22782431
<i>AGTR2</i>	angiotensin II receptor, type 2	24385301, 19861351, 19861349
<i>ALDH2</i>	aldehyde dehydrogenase 2 family (mitochondrial)	24606814, 24606813, 24333098
<i>ALOX5AP</i>	arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein	22726381, 21199733, 18775537
<i>AMPD1</i>	adenosine monophosphate deaminase 1	24508110, 18855224, 17565237
<i>ANGPT2</i>	angiopoietin 2	23190218
<i>ANGPTL4</i>	angiopoietin-like 4	20829508, 18940399
<i>APOA1</i>	apolipoprotein A-I	25170076
<i>APOA2</i>		20855565
<i>APOA5</i>	apolipoprotein A-V	25127531, 24903888, 24775272, 24690159, 24684850
<i>APOB</i>	apolipoprotein B	25537066
<i>APOC2</i>	apolipoprotein C-II	15793777, 12079439
<i>APOC3</i>	apolipoprotein C-III	24941082, 24941081, 24772377, 23173569
<i>APOE</i>	apolipoprotein E	25332476, 25319703, 25319693, 25282659, 25150286
<i>AS3MT</i>	arsenite methyltransferase	22341486
<i>C3</i>	complement component 3	25380998, 25371745
<i>CCR2</i>	chemokine (C-C motif) receptor 2	21868018, 20181074
<i>CCR5</i>	chemokine (C-C motif) receptor 5 (gene/pseudogene)	23312573
<i>CD14</i>	CD14 molecule	25668619, 23878597, 23277403
<i>CD163</i>	CD163 molecule	19961729
<i>CD36</i>	CD36 molecule (thrombospondin receptor)	25299084, 2511862, 24049523
<i>CDKN2A</i>	cyclin-dependent kinase inhibitor 2A	24930384, 24573017
<i>CELSR2</i>	cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 2	18649068, 21087763, 10907856, 18262040, 22003152
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein, plasma	25474428, 25115339, 24746832, 24737438
<i>CFH</i>	complement factor H	23296223, 17483111
<i>CHDS1</i>	Coronary heart disease, susceptibility to, 1	11734540
<i>CHDS2</i>	Coronary heart disease, susceptibility to, 2	11078477
<i>CHDS3</i>	Coronary heart disease, susceptibility to, 3	16261168, 11078477
<i>CHDS4</i>	Coronary heart disease, susceptibility to, 4	11818963
<i>CHI3L1</i>	chitinase 3-like 1 (cartilage glycoprotein-39)	22433444
<i>CMA1</i>	chymase 1, mast cell	21796807
<i>CNDP1</i>	carnosine dipeptidase 1 (metallopeptidase M20 family)	16965804
<i>CNR1</i>	cannabinoid receptor 1 (brain)	21633404, 22029183
<i>CPB2</i>	carboxypeptidase B2 (plasma)	18683146
<i>CRP</i>	C-reactive protein, pentraxin-related	25683698
<i>CSMD1</i>	CUB and Sushi multiple domains 1	19132087

Продолжение таблицы 1

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>CTCF</i>	CCCTC-binding factor (zinc finger protein)	19060911
<i>CX3CR1</i>	chemokine (C-X3-C motif) receptor 1	22897138, 22731642, 19628406, 19439304
<i>CXCL10</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 10	18617279, 16239601
<i>CXCL12</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 12	23531450
<i>CXCL16</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 16	19954776, 18339644
<i>CXCL8</i>	chemokine (C-X-C motif) ligand 8	21731663, 18617279
<i>CXCR6</i>	chemokine (C-X-C motif) receptor 6	21233446
<i>CYBA</i>	cytochrome b-245, alpha polypeptide	24477591, 24039708
<i>CYP1A1</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1	25189712, 23906684, 23229202, 21869479, 21848428
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	25647335, 25264752, 25008027
<i>CYP2C8</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8	21047199, 17429317
<i>CYP2J2</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2	23684773, 21642892, 17429317, 16839864
<i>CYP3A4</i>	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4	21199372
<i>DAB2IP</i>	DAB2 interacting protein	21444365
<i>DDAH2</i>	dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2	22923027
<i>DNAH11</i>	dynein, axonemal, heavy chain 11	19060911
<i>DOCK7</i>	dedicator of cytokinesis 7	21860704
<i>ENPP1</i>	ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	18664022
<i>EPHX1</i>	epoxide hydrolase 1, microsomal (xenobiotic)	20693709
<i>EPHX2</i>	epoxide hydrolase 2, cytoplasmic	21642892
<i>ESR1</i>	estrogen receptor 1	20153472
<i>ESR2</i>	estrogen receptor 2 (ER beta)	16099331
<i>F2</i>	coagulation factor II (thrombin)	21332313, 14701945
<i>F2RL3</i>	coagulation factor II (thrombin) receptor-like 3	22511653
<i>F5</i>	coagulation factor V (proaccelerin, labile factor)	21332313, 14701945
<i>F7</i>	coagulation factor VII (serum prothrombin conversion accelerator)	20735728, 20086294
<i>FABP4</i>	fatty acid binding protein 4, adipocyte	21600061, 21552513
<i>FADS2</i>	fatty acid desaturase 2	21040914, 18842780
<i>FADS3</i>	fatty acid desaturase 3	21040914
<i>FCGR2A</i>	Fc fragment of IgG, low affinity IIa, receptor (CD32)	23906684, 20973705
<i>FGB</i>	fibrinogen beta chain	21332313, 20873219,
<i>FGF2</i>	fibroblast growth factor 2 (basic)	23578358
<i>FOLH1</i>	folate hydrolase (prostate-specific membrane antigen) 1	19060911
<i>GCKR</i>	glucokinase (hexokinase 4) regulator	24385677
<i>GDF15</i>	growth differentiation factor 15	21312063
<i>GHR</i>	growth hormone receptor	24706164
<i>GP1BA</i>	glycoprotein Ib (platelet), alpha polypeptide	23252292
<i>GP1BA</i>	glycoprotein Ib (platelet), alpha polypeptide	23252292
<i>GSTM1</i>	glutathione S-transferase mu 1	25419371, 25183432, 24525147
<i>GSTT1</i>	glutathione S-transferase theta 1	23179362, 22729902, 21848428
<i>HFE</i>	hemochromatosis	23792061, 21696736, 20640879, 20031541, 18810584

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>HIF1A</i>	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit (basic helix-loop-helix transcription factor)	24769354
<i>HMGCR</i>	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	25084356, 23933271
<i>HMOX1</i>	heme oxygenase (decycling) 1	24762402, 24670375
<i>HNF1A</i>	HNF1 homeobox A	25202455
<i>HP</i>	haptoglobin	24535155
<i>HSPA8</i>	heat shock 70kDa protein 8	20300519
<i>HTR2A</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G protein-coupled	24770757
<i>HTR2C</i>	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C, G protein-coupled	24770757
<i>ICAM1</i>	intercellular adhesion molecule 1	25503951, 24993975, 24378000
<i>IFNG</i>	interferon, gamma	22189538
<i>IGF1</i>	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	23160066, 21915365
<i>IGFBP3</i>	insulin-like growth factor binding protein 3	21915365
<i>IL10</i>	interleukin 10	25296499, 24327156
<i>IL15</i>	interleukin 15	24603895
<i>IL18</i>	interleukin 18	24040261
<i>IL1B</i>	interleukin 1, beta	22768033, 20206549
<i>IL4</i>	interleukin 4	25189918
<i>IL6R</i>	interleukin 6 receptor	24971337, 23073775, 22421339, 19567438
<i>INSIG1</i>	insulin induced gene 1	18989534
<i>INSIG2</i>	insulin induced gene 2	18989534
<i>IRF8</i>	interferon regulatory factor 8	23661672
<i>ITGA2</i>	integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)	20485444
<i>ITGB3</i>	integrin, beta 3 (platelet glycoprotein IIIa, antigen CD61)	24437179, 15575508
<i>ITIH4</i>	inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family, member 4	24023573
<i>KALRN</i>	kalirin, RhoGEF kinase	25316661
<i>KCNJ11</i>	potassium channel, inwardly rectifying subfamily J, member 11	24068186
<i>KIF6</i>	kinesin family member 6	23236363, 22192511
<i>LCAT</i>	lecithin-cholesterol acyltransferase	25110219, 23430610
<i>LDLR</i>	low density lipoprotein receptor	24900971
<i>LEPR</i>	leptin receptor	19567438, 18854995
<i>LIPC</i>	lipase, hepatic	23113123, 20855565, 20851298
<i>LIPG</i>	lipase, endothelial	24886585
<i>LPA</i>	lipoprotein, Lp(a)	25419416
<i>LPL</i>	lipoprotein lipase	24648989
<i>LTA</i>	lymphotoxin alpha	19726041, 18384488
<i>MADD</i>	MAP-kinase activating death domain	19060911
<i>MEF2A</i>	myocyte enhancer factor 2A	25389475, 25366733, 24106602, 23461724, 22363637
<i>MIF</i>	macrophage migration inhibitory factor (glycosylation-inhibiting factor)	18242614
<i>MLXIPL</i>	MLX interacting protein-like	25179879, 19571538
<i>MMP2</i>	matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A, 72kDa gelatinase, 72kDa type IV collagenase)	22664146

Продолжение таблицы 1

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>MMP3</i>	matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	19438845
<i>MMP9</i>	matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	24599689, 24506511, 23819814
<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	24310797, 24218123
<i>MTR</i>	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase	22339686
<i>MTRR</i>	5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase	22339686
<i>NCAN</i>	neurocan	22110658
<i>NOS1</i>	nitric oxide synthase 1 (neuronal)	24713495
<i>NOS3</i>	nitric oxide synthase 3 (endothelial cell)	25304051
<i>NPC1</i>	Niemann-Pick disease, type C1	20955564
<i>NPC1L1</i>	NPC1-like 1	25445133, 25390462
<i>NQO1</i>	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1	18950733
<i>PCSK9</i>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	25496400, 25239117
<i>PDGFD</i>	platelet derived growth factor D	22704460
<i>Pla2g5</i>	phospholipase A2, group V	24959594
<i>PLA2G7</i>	phospholipase A2, group VII (platelet-activating factor acetylhydrolase, plasma)	25587968
<i>PON1</i>	paraoxonase 1	24918121, 23608957
<i>PON2</i>	paraoxonase 2	23742759, 21146823, 19942738, 16767666
<i>PON3</i>	paraoxonase 3	25405733, 19942738, 16117861, 14636952
<i>PPARA</i>	peroxisome proliferator-activated receptor alpha	23583468, 17608096
<i>PPARD</i>	peroxisome proliferator-activated receptor delta	22277050, 22277050, 20512451
<i>PPARG</i>	peroxisome proliferator-activated receptor gamma	25371662
<i>PPP1R17</i>	protein phosphatase 1, regulatory subunit 17	
<i>PPP1R3B</i>	protein phosphatase 1, regulatory subunit 3B	20864672
<i>PRKCH</i>	protein kinase C	21625852
<i>RBP4</i>	retinol binding protein 4, plasma	25479076, 23202632
<i>RETN</i>	resistin	17727677
<i>Scarb1</i>	scavenger receptor class B, member 1	15681296
<i>SELE</i>	selectin E	24458828
<i>SELP</i>	selectin P (granule membrane protein 140kDa, antigen CD62)	24504449
<i>SELPLG</i>	selectin P ligand	14641238
<i>SERPINE1</i>	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	25419432, 25501306, 17786291
<i>SLC2A9</i>	solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 9	25634581
<i>SMARCA4</i>	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4	24902015
<i>SUMO4</i>	small ubiquitin-like modifier 4	23042402, 19410319
<i>TCF21</i>	transcription factor 21	24676100, 23874238
<i>TFR2</i>	transferrin receptor 2	23751596
<i>TGFB1</i>	transforming growth factor, beta 1	25592103, 25155040
<i>THRA</i>	thyroid hormone receptor, alpha	21654857
<i>TMEM57</i>	transmembrane protein 57	19060911
<i>TNF</i>	tumor necrosis factor	25551602

Ген	Официальное полное название	Источник информации, PMID
<i>TNFSF4</i>	tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 4	21402531, 22977497
<i>TNNI3K</i>	TNNI3 interacting kinase	20018082
<i>TRIB1</i>	tribbles pseudokinase 1	24895164
<i>VAMP8</i>	vesicle-associated membrane protein 8	22192511, 20533276
<i>VEGFA</i>	vascular endothelial growth factor A	24439853
<i>VKORC1</i>	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1	22915323, 18826394
<i>VWF</i>	von Willebrand factor	22923007, 22568520
<i>ZPR1</i>	ZPR1 zinc finger	25469254

Анализ приведенных в таблице 1 генов, участвующих в развитии ишемической болезни сердца показывает, что многие из этих генов участвуют в развитии других заболеваний. Например, изменение экспрессии или возникнове-

ние мутаций генов транскрипционных факторов *TCF21* и *ZPR1* могут вызывать несколько заболеваний. Поэтому всегда требуется выяснять какие изменения в гене могут вызвать соответствующее заболевание.

Литература

- 1 Trenkwalder T., Kessler T., Schunkert H., Erdmann J. Genetics of coronary artery disease: Short people at risk? // Expert Review of Cardiovascular Therapeutics. – 2015. – V. 28. – P. 1-4.
- 2 Arbour L., Asuri S., Whittome B., Polanco F., Hegele R.A. The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations // Canadian Journal of Cardiology. – 2015. – V. 31, N 9. – P. 1094-1115.
- 3 Brønne I., Civelek M., Vilne B., et al. Prediction of Causal Candidate Genes in Coronary Artery Disease Loci // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2015. – V. 35, N. 10. – P. 2207-2217.
- 4 Hamrefors V. Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? // Clinical Physiology and Functional Imaging. – 2015. – V. 17. – P. 128-141.
- 5 Cole C.B., Nikpay M., Stewart A.F., McPherson R. Increased genetic risk for obesity in premature coronary artery disease // European Journal of Human Genetics. – 2015. – V. 29. – P. 53-69.
- 6 Yamada Y., Matsui K., Takeuchi I., Fujimaki T. Association of genetic variants with coronary artery disease and ischemic stroke in a longitudinal population-based genetic epidemiological study // Biomedical Report. – 2015. – V. 3, N. 3. – P. 413-419.
- 7 Ozaki K., Tanaka T. Molecular genetics of coronary artery disease // Journal of Human Genetics. – 2015. – V. 2. – P. 250-258.
- 8 Neelankavil J., Rau C.D., Wang Y. The Genetic Basis of Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Search for Disease Mechanisms and Therapeutic Targets // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2015. – V. 29, N. 5. – P. 1328-1332.
- 9 Hernesniemi J.A., Lyytikäinen L.P., Oksala N., et al. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease // European Heart Journal. – 2015. – V. 36, N. 26. – P. 1669-1675.
- 10 Cheng Y., An B., Jiang M., Xin Y., Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factor- α Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease // Hepatitis Monthly. – 2015. – V. 15, N. 3. – P. 68-81.
- 11 Liao B., Cheng K., Dong S., Liu H., Xu Z. Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease // Diagnostics of Pathologies. – 2015. – V. 16, N. 10. – P. 102.
- 12 Cui F., Li K., Li Y., Zhang X., An C. Apolipoprotein C3 genetic polymorphisms are associated with lipids and coronary artery disease in a Chinese population // Lipids Health Diseases. – 2014. – V. 8, N. 13. – P. 170.
- 13 Arslan S., Korkmaz Ö., Özbilüm N., Berkan Ö. Association between NF- κ B1 and NF- κ BIA polymorphisms and coronary artery disease // Biomedical Report. – 2015. – V. 3, N. 5. – P. 736-740.
- 14 Ahmadi Z., Senemar S., Toosi S., Radmanesh S. The Association of Lipoprotein Lipase Genes, HindIII and S447X Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Shiraz City // Journal of Cardiovascular and Thoracic Research. – 2015. – V. 7, N. 2. – P. 63-67.
- 15 Xiao J., Luo X., Lin H., Zhang Y., Lu Y., Wang N., Zhang Y., Yang B., Wang Z. MicroRNA miR-133 represses HERG K⁺ channel expression contributing to QT prolongation in diabetic hearts // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – V. 286, N. 32. – P. 56-86.
- 16 Shan H., Zhang Y., Cai B., Chen X., Fan Y., Yang L., Chen X., Liang H., Zhang Y., Song X., Xu C., Lu Y., Yang B., Du Z. Upregulation of microRNA-1 and microRNA-133 contributes to arsenic-induced cardiac electrical remodeling // International Journal of Cardiology. – 2013. – V. 167, N. 6. – P. 2798-2805.

- 17 Luo X., Lin H., Pan Z., Xiao J., Zhang Y., Lu Y., Yang B., Wang Z. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart // *Journal of Biological Chemistry*. – 2008. – V. 283, N. 29. – P. 20045-20052.
- 18 Wang N., Zhou Z., Liao X., Zhang T. Role of microRNAs in cardiac hypertrophy and heart failure // *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*. – 2009. – V. 61, N. 6. – P. 566-571.
- 19 Ye Y., Perez-Polo J.R., Qian J., Birnbaum Y. The role of microRNA in modulating myocardial ischemia-reperfusion injury // *Physiological Genomics*. – 2011. – V. 43, N. 10. – P. 534-542.
- 20 Ono K., Kuwabara Y., Han J. MicroRNAs and cardiovascular diseases // *Federation of European Biochemical Societies Journal*. – 2011. – V. 278, N. 10. – P. 1619-1633.
- 21 Papoutsidakis N., Deftereos S., Kaoukis A., Bouras G., Giannopoulos G., Theodorakis A., Angelidis C., Hatzis G., Stefanadis C. MicroRNAs and the heart: small things do matter // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 13, N. 2. – P. 216-230.