

На правах рукописи

ВОДОЛАГИНА НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА У
БОЛЬНЫХ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

14.00.53 – геронтология и гериатрия

14.00.13 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2008

Диссертация выполнена в ФГУ «Российский геронтологический научно-клинический центр Росздрава» (директор – академик РАМН, профессор В.Н. Шабалин).

Научные руководители:

доктор биологических наук Е.В. Терёшина

доктор медицинских наук О.П. Сидорова

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук В.Л. Голубева

доктор медицинских наук, профессор О.С. Левин

Ведущая организация:

Московский государственный медико-стоматологический университет

Защита диссертации состоится “.....”.....2008 г. в часов на заседании диссертационного совета Д.208.104.01 при ФГУ Российском геронтологическом научно-клиническом центре Росздрава по адресу: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ Российского геронтологического научно-клинического центра Росздрава.

Автореферат разослан “.....”.....2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат биологических наук

Н.М. Соколова

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Цереброваскулярная патология занимает второе место в ряду основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах, что определяет ее как одну из важнейших медицинских и социальных проблем (Верещагин Н.В. с соавт., 2002). Смертность от цереброваскулярных болезней в России остаётся одной из самых высоких в мире и составляет 319,8 на 100 000 населения (Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я., 2001). Заболеваемость инсультом в возрасте старше 55 лет удваивается с каждым десятилетием жизни (Виленский Б.С. 2000). В нашей стране неуклонно растёт число пациентов с явлениями хронической ишемии головного мозга (ХИМ), составляя не менее 700 на 100 000 населения (Верещагин Н.В. с соавт., 2002). По данным Научного центра неврологии РАМН дисциркуляторная энцефалопатия занимает одно из ведущих мест, в структуре всех сосудистых поражений головного мозга у лиц старше 60 лет.

Разработка и внедрение всё новых и новых методов терапии инсульта уже не могут существенно улучшить показатели выживаемости и восстановления после мозговой катастрофы, в связи с чем становится очевидной необходимость поиска новых маркёров, которые позволяли бы выделять группы пациентов с высоким риском неблагоприятного течения ХИМ.

ХИМ относится к мультифакторным заболеваниям. В настоящее время все больше внимание уделяется изучению генетических и метаболических факторов развития хронической ишемии мозга и инсульта. Обращает на себя внимание, что в большинстве работ роль генов в развитии тяжести течения ХИМ изучается у больных только на примере инсульта. Несмотря на значительное число исследований связи генов с развитием инсульта остается нерешённым ряд вопросов. Так, наименее изучены сравнительные аспекты связи полиморфных вариантов генов липопротеинлипазы (LPL) и белка переносчика эфиров холестерина (СЕТР), контролирующих липидный метаболизм, с характером течения ХИМ, с липидным метаболизмом и с продолжительностью жизнью больных ХИМ. До настоящего времени недостаточно изучена взаимосвязь ХИМ с нарушениями липидного метаболизма, ожирения, метаболического синдрома и жирового гепатоза в зависимости от возраста.

Цель исследования:

Определить значимость генов липопротеинлипазы (LPL), белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) и липидного метаболизма в развитии хронической ишемии мозга у пациентов старших возрастных групп.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска и тяжесть течения ХИМ в разных возрастных группах.
2. Изучить полиморфизм генов липопротеинлипазы, белка-переносчика эфиров холестерина у больных с хронической ишемией головного мозга.
3. Выявить характерные особенности возрастных изменений липидного метаболизма у больных ХИМ.

4. Изучить связь аллельных вариантов генов и особенностей липидного метаболизма у больных с различными формами ХИМ (ХИМ I ст.; ХИМ II ст.; ХИМ III ст.), ишемическим инсультом (давностью более 1 года).

5. Определить особенности липидного метаболизма у больных ХИМ в зависимости от степени ожирения и сопутствующей патологии печени.

6. Выявить влияние метаболического синдрома на течение ХИМ и на продолжительность жизни пациентов старших возрастных групп.

7. Изучить липидкорригирующую активность, безопасность и переносимость симвастатина - вазилипа у больных ХИМ с дислипидемиями и с сопутствующим стеатозом печени (жировая дистрофия).

Научная новизна исследования

Выявлено, что у больных ХИМ носительство аллеля Н- гена LPL ассоциировано с благоприятным течением заболевания и долголетием. Генотип Н+Н+ гена LPL ассоциирован с риском развития ОНМК.

Генотип В1В1 гена CETP ассоциирован с наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям у больных ХИМ, а генотип В2В2 - с долголетием.

Установлено, что сочетанная дислипидемия у больных ХИМ в возрастной группе 60 - 74 лет может являться одним из факторов риска развития ОНМК.

Высокая частота встречаемости ожирения II степени, жирового гепатоза и метаболического синдрома в возрастной группе 60 - 74 лет может быть предиктором развития ОНМК у больных этого возраста.

Практическая значимость

Выявленные молекулярно-генетические маркеры генов LPL и CETP могут быть использованы в качестве критериев раннего формирования групп больных повышенного риска ХИМ и инсульта. Определение генотипа по генам LPL и CETP методом молекулярно-генетического типирования при ХИМ позволяет прогнозировать характер течения заболевания и, следовательно, дает возможность выбора оптимальных патогенетических методов лечения и превентивной тактики.

Может быть рекомендовано типирование по генам LPL, CETP у ближайших родственников больных для определения у них риска развития ХИМ и инсульта.

На основании высокой частоты встречаемости сочетанной дислипидемии и ОНМК в возрастной группе 60 - 74 лет больных этого возраста можно считать группой риска по тяжёлому течению ХИМ, что требует активной терапии с коррекцией липидного метаболизма.

В целях профилактики ОНМК для больных ХИМ показано включение в обязательное обследование генов липидного метаболизма LPL и CETP, и развёрнутого анализа показателей липидного метаболизма.

Рекомендовано в состав комплексной терапии пациентов с ХИМ и дислипидемией включать препарат вазилип.

Алгоритм ведения больных старших возрастных групп с риском развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний:

1. Сбор анамнеза, физикальное и клиническое обследование больного.

2. Молекулярно–генетическое исследование генов липопротеинлипазы и белка переносчиков эфиров холестерина для раннего выявления групп риска тяжёлого течения цереброваскулярных заболеваний. При выявлении генотипов Н+Н+ гена LPL и В2В2 гена CETP (ассоциированных с ГЛП-IV типа) необходимо сразу же определять полный липидный профиль.

3. У больных с цереброваскулярными заболеваниями и пациентам от 35 лет и до 80 лет необходимо определять полный липидный профиль.

У лиц старше 80 лет при первом посещении определять ОХС и ТГ. В случае повышенного содержания одного из этих показателей провести развёрнутый липидный профиль.

4. При выявлении нарушений липидного метаболизма назначить цели гиполипидемической терапии. В первую очередь начать с немедикаментозного лечения (диета, коррекция веса - ИМТ < 25, повышение физической активности, прекращении курения и приёма алкоголя).

Если в течение 8 недель не удаётся достичь целевых уровней липидов, то, следует начать дополнительно медикаментозную терапию с контролем уровней липидов и печеночных ферментов 1 раз в 3 месяца, затем 1 раз в 6 месяцев.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для оценки вероятности характера течения заболевания и продолжительности жизни пациентов с ХИМ предлагаются такие молекулярно-генетические маркёры, как гены LPL и CETP. Генотип Н+Н+ гена LPL у больных ХИМ ассоциирован с риском развития ОНМК, а генотип В1В1 гена CETP с наследственной предрасположенностью к сердечно – сосудистым заболеваниям. Генотип Н-Н- гена LPL и В2В2 гена CETP ассоциированы с благоприятным течением заболевания и долголетием.

2. Хроническая гиперхолестеринемия на фоне сниженного уровня ЛПВП ассоциирована с тяжестью течения ХИМ I-II ст., а наличие сочетанной дислипидемии (ТГ более 1,77 ммоль/л) - с ХИМ II – III ст. и перенесённым ОНМК. У долгожителей чаще встречаются нормальные показатели уровней липидного метаболизма и реже перенесённый ишемический инсульт.

3. Наличие ожирения II степени, жирового гепатоза и метаболического синдрома в возрастной группе 60 – 74 лет увеличивают вероятность развития ОНМК.

4. Вазилип - активный, безопасный и хорошо переносимый препарат для лечения больных ХИМ с дислипидемией и с сопутствующей патологией печени, что позволяет его включать в комплексную терапию при ХИМ.

Внедрение результатов исследования в практику:

Разработанные методы молекулярно-генетического типирования для определения генотипа по гену LPL и гену CETP и технология комплексного исследования липидного метаболизма у пациентов старших возрастных групп применяются для обследования пациентов в неврологическом отделении Российского геронтологического научно-клинического центра Росздрава.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были представлены на IX международном конгрессе “Человек и лекарство” (Москва, 2002), на съезде ВОГИС “Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития “ (Москва, 2004), конференции “Пожилой человек. Качество жизни“ (Москва, 2005), III-ей Всероссийской научно-практической конференции “Общество, государство и медицина для пожилых” (Москва, 2006), VI Европейском конгрессе по геронтологии “Генетика инсульта” (2007).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 2 работы в журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 6 рисунками, цифровой материал представлен в 33 таблицах. Библиографический указатель содержит 280 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Группа больных ХИМ сформирована из пациентов отделения неврологии ФГУ РГНКЦ Росздрава. Обследовано 358 человек, из них 85 мужчин и 273 женщины в возрасте от 35 до 102 лет (средний возраст 71,9). Больные были разделены на четыре возрастные группы (рис.1).

Больные ХИМ, перенесшие ишемический инсульт более одного года назад, составили:

В I группе – (средний возраст 50,9) 26 человек (24%).

Во II группе - (средний возраст 66,3) 29 человек (31%).

В III группе - (средний возраст 79,5) 10 человек (30%).

В IV группе – (средний возраст 92,3 года) 7 человек (4%).

Гендерное распределение однотипно. Во всех группах преобладали женщины.

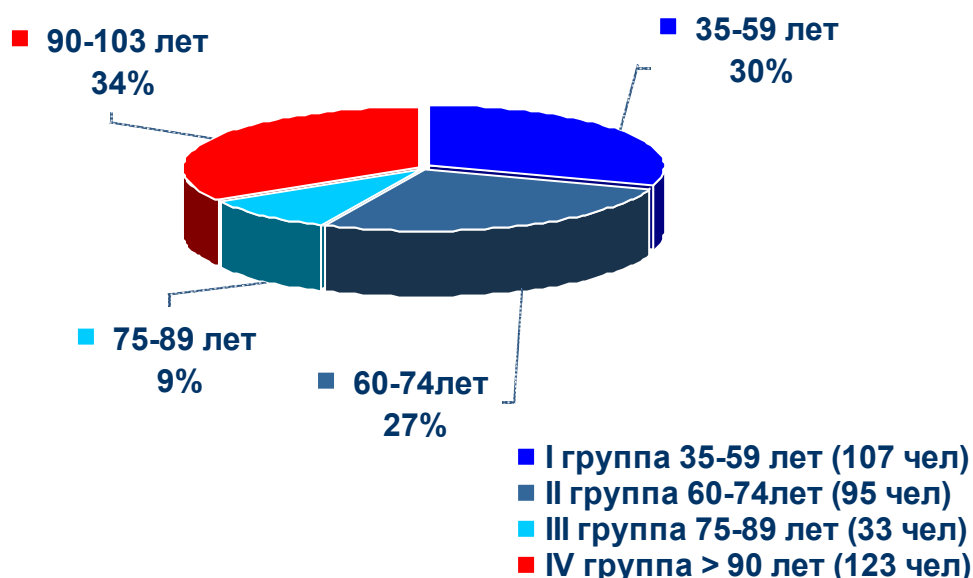


Рис.1 Распределение больных ХИМ на возрастные группы.

Критериями диагнозов являлись: действующая в нашей стране Международная классификация болезней десятого пересмотра 1995г, рекомендации ВОЗ, Европейские рекомендации III пересмотра 2003 года, а также анамнестические, клинико-лабораторные, инструментальные методы исследования (МРТ, КТ, УЗИДГ, ЭКГ, УЗИ) и имеющиеся медицинские документы.

Семейный анамнез. Оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ “Семейный анамнез”. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии двух или более пораженных родственников.

УЗДГ - Дуплексное сканирование МАГ - цветное дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахицефальных сосудов проводилось в ФГУ РГНКЦ Росздрава на приборе ALOKA – 3500 SV Sony с высокоразрешающей способностью изображения в реальном масштабе времени (В-режим) и доплеровском аппарате со спектральным анализом.

Магнитно-резонансная томография проводилась в T1 и T2 режиме в диагностическом центре поликлиники №1 МЦ «Управление делами Президента РФ» и в 33 ГКБ.

Компьютерная томография проводилась на базе поликлиники ФГУ РГНКЦ Росздрава.

УЗИ – ультразвуковое исследование печени проводилось в ФГУ РГНКЦ Росздрава.

Исследование полиморфизма генов проводилось в лаборатории возрастной популяционной иммуногенетики ФГУ РГНКЦ Росздрава.

Исследование липидного метаболизма проводилось в лаборатории липидного обмена ФГУ РГНКЦ Росздрава.

Статистическая обработка.

Для статистического анализа результатов использовалась программа “Statistica версия 6,0 (США). Так как большинство распределений в выборках отличались от

нормального, то для описания выборок указывали число объектов исследования, минимальное и максимальное значения признака, медиану. Достоверность различий в частотах встречаемости аллелей и генотипов генов LPL и CETP в различных группах больных оценивали с помощью критерия χ^2 (Пирсона) с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера. Для оценки достоверности различий двух средних величин использовали непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений и U-критерий Манна - Уитни (в связи с отклонением распределения от нормального). Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска ХИМ

По данным анамнеза, сравнение исходных данных у пациентов показало, что статистически достоверно значимые факторы риска ХИМ имеют свои особенности у пациентов различных возрастных групп (табл. 1):

I группа - наследственная отягощённость по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение, употребление алкоголя;

II группа - артериальная гипертензия, перенесённый инфаркт миокарда, перенесённый ишемический инсульт;

III группа - артериальная гипертензия, перенесённый ишемический инсульт;

IV группа - ИБС: стенокардия II-III ФК, перенесённый инфаркт миокарда.

Нами было выявлено возраст-зависимое нарастание тяжести течения ХИМ от I до III стадии заболевания. Частота встречаемости перенесённого ишемического инсульта была выше во 2 и 3-й возрастных группах. В группе долгожителей частота встречаемости ОНМК минимальна.

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика обследованных групп пациентов с ХИМ

Показатели	Больные ХИМ n=358 человек			
	35 - 59 лет (50,9 [#]) n=107 (30%) I	60 - 74 лет (66,3 [#]) n=95 (27%) II	75-89 лет (79,5 [#]) n=33 (9%) III	90 - 103 лет (92,3 [#]) n=123 (34%) IV
	Абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Пол: Муж. n=85	24 (22)	20 (21)	8 (24)	33 (27)
Жен. n=273	83 (78)	75 (79)	25 (76)	90 (73)
Курение: Да n=31	20 (18,7)	6 (6,3)	2 (6,1)	3 (2,44)
Нет n= 327	87 (81,3)	89 (93,7)	31 (93,9)	120 (97,6)
Употребление алкоголя: Да: n=10	8 (7, 8)	2 (2, 1)	0 (0)	0 (0)
Нет: n=348	99 (92,5)	93 (97,9)	33 (100)	123(100)
Наследственность*				
Да =84	38 (35,5)	28 (29,5)	7 (21,2)	11 (8,9)
Нет n=274	69 (64,5)	67 (70,5)	26 (78,8)	112(91,1)

ХИМ I ст. n=45	32 (29,9)	11 (11,6)	2 (6,06)	0 (0)
ХИМ II ст. n=195	64 (59,8)	58 (61,1)	23 (69,7)	50 (40,7)
ХИМ III ст. n=118	11 (10,3)	26 (27,4)	8 (24,2)	73 (59,3)
ОНМК Да: n=72	26 (24,3)	29 (30,5)	10 (30,9)	7 (5,7)
Нет: n=286	81 (75,7)	66 (69,5)	23 (69,7)	116(94,3)
ИБС:ИМ Да: n=40	2 (1,9)	15 (15,8)	3 (9,1)	20 (16,3)
Нет: n=318	105 (98,1)	80 (84,2)	30 (90,9)	103(83,7)
ИБС:ССК-II-IIIФК				
Да:n=152	26 (24,3)	34 (35,8)	12 (36,4)	80 (65,0)
Нет: n=206(чел).	81 (75,7)	61 (64,2)	21(63,6)	43 (35,0)
АГ (чел)Да: n=289	82 (76,6)	87 (91,6)	31 (93,9)	89 (72,4)
Нет:n=69	25 (23,4)	8 (8,4)	2 (6,06)	34 (27,6)
Гепатоз Да: n=153	58 (55,2)	58 (62,4)	17 (53,1)	20 (40,8)
(УЗИ) Нет: n=126	47 (44,8)	35 (37,6)	15 (46,9)	29 (59,2)
СД- 2 тип Да n=28	7 (6,50)	10 (10,5)	3 (9,1)	8 (6,50)
Нет n=330	100 (93,5)	85 (89,5)	30 (90,9)	115(93,5)
ОХС >5 n=225	88 (82,2)	80 (84,2)	26 (78,8)	31 (31,0)
ОХС <5 n=110	19 (17,8)	15 (15,8)	7 (21,2)	69 (69,0)
ТГ > 1,77 n=48	22 (20,6)	19 (20,0)	7 (21,2)	0 (0)
ТГ < 1,77 n=278	85 (79,4)	76 (80,0)	26 (78,8)	91(100)

*отягощенный семейный анамнез по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний

в связи с отклонением распределения от нормального, указаны средние значения (в скобках).

Группы сравнения:

I с IV $p < 0,05$ (курение, наследственная отягощённость по сердечно – сосудистым заболеваниям, алкоголь).

I с II, III, IV $p < 0,05$ (атеросклероз аорты, ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, перенесённый инфаркт миокарда, стенокардия 2ФК).

I с II, III $p < 0,05$ (артериальная гипертония)

II с IV $p < 0,05$ (жировой гепатоз, артериальная гипертония, перенесённый ишемический инсульт)

IV с I, II, III $p < 0,05$ (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия).

Генетические маркеры развития и течения ХИМ.

Связь генов LPL и CETP с развитием ХИМ.

Проанализирована связь генотипов гена LPL с традиционными факторами риска ХИМ у всех обследованных больных ХИМ. Было отмечено увеличение доли курящих среди пациентов с генотипом Н+Н+ (15% против 5% и 8%; $p=0,022$) по сравнению с носителями других генотипов, что согласуется с данными Senti с соавторами (2001), Corella с соавторами (2002). Связи генотипов гена LPL с полом больных, наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям, артериальной гипертонией, ИБС: стенокардией-II-III ФК, ИМ, сахарным диабетом 2 типа у всех обследованных больных ХИМ не выявлено ($p>0,05$).

При изучении распределения частоты генотипов гена LPL выявлено (рис.2), что у пациентов ХИМ II-III ст. с ОНМК в анамнезе (средний возраст 63,8 лет) частота встречаемости генотипа Н⁺Н⁺ в 2,2 раза выше ($p=0,0035$, $\chi^2=8,53$), чем у больных ХИМ III ст. (средний возраст 90,8 лет) без ишемического инсульта. Частота встречаемости аллеля Н⁻ выше в группе больных ХИМ-III ст. без ОНМК по сравнению с группой больных перенесших инсульт ($p=0,007$, $\chi^2=7,30$). Это свидетельствует об ассоциации генотипа Н⁺Н⁺ с тяжестью течения ХИМ и позволяет считать его маркером риска, увеличивающим вероятность развития ОНМК. Генотип Н-Н- гена LPL ассоциирован с более благоприятным течением ХИМ.

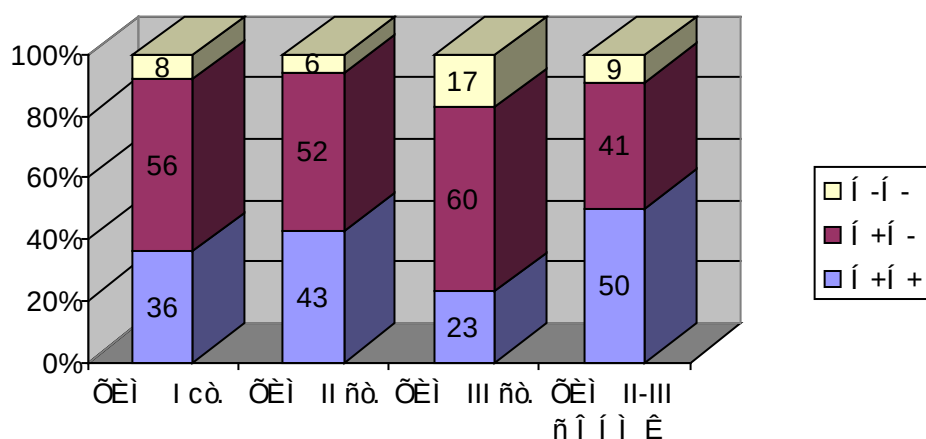


Рис. 2. Распределение частоты встречаемости генотипов гена LPL в группе больных ХИМ I-II-III ст. без ОНМК и с ОНМК (в анамнезе).

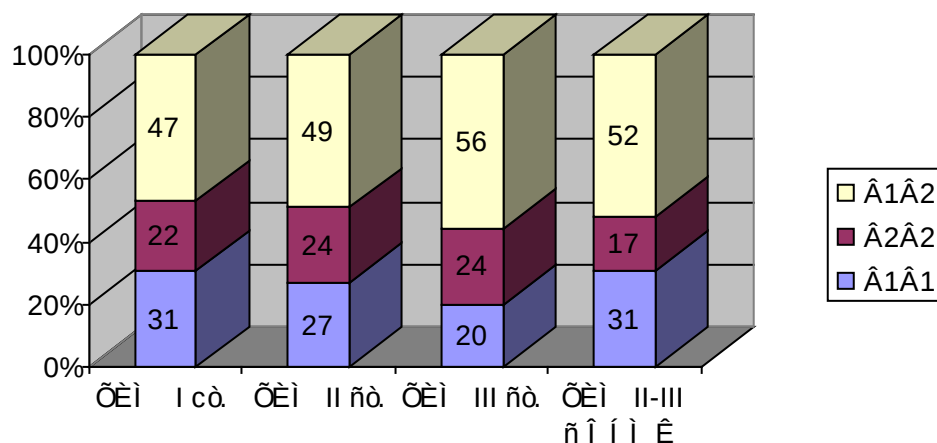


Рис. 3. Распределение частоты встречаемости генотипов гена CETP в группе больных ХИМ I-II-III ст. без ОНМК и с ОНМК (в анамнезе).

При исследовании связи полиморфизма генов CETP с факторами риска у больных ХИМ статистически достоверно выявлена ассоциация генотипа В1В1 гена CETP с наследственной предрасположенностью к сердечно - сосудистым заболеваниям (65% против 35% , $p=0,049$, $\chi^2=3,87$, $df=1$) по сравнению с носителями генотипа В2В2. Таким образом, полученные результаты позволяют считать гомозиготный генотип В1В1 маркером сердечно – сосудистых заболеваний. Связи генотипов гена CETP с полом

больных, курением, артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа у всех обследованных больных не выявлено ($p>0,05$). Связь гена CETP с тяжестью течения ХИМ и ишемическим инсультом в анамнезе не выявлена ($p>0,05$).

Особенности липидного метаболизма у больных ХИМ и их зависимость от генотипов генов LPL и CETP.

Следующим этапом исследования было выявление связи липидного метаболизма у больных ХИМ с генотипами генов LPL и CETP (табл.2).

У всех больных вне зависимости от генотипов наблюдалась гиперхолестеринемия и сниженные уровни ЛПВП, но для больных с генотипами Н+Н+ гена LPL и В2В2 гена CETP уровни ТГ повышены ($\chi^2=6,48$; $df=1$, $p=0,013$) по сравнению с носителями генотипов Н-Н-, В1В1 и В1В2, что свидетельствует об ассоциации этих генов с сочетанной дислипидемией у больных ХИМ.

Таблица 2

Показатели липидного метаболизма у больных ХИМ в зависимости от генотипов генов LPL, CETP.

Генотипы генов LPL, CETP у больных ХИМ	Средний возраст (лет)	Показатели (ммоль\л) (* $p<0,05$)				
		ОХС (<5,0)	ТГ (<1,77)	ЛПНП (<3,0)	ЛПВП (>1,0)	ЛПОНП (<0,63)
LPL n=167						
Н+Н+ n=75 (45%)	66,4	6,58	1,73	5,07	0,94	0,66
Н+Н- n=80 (48%)	72,9	6,48	1,54	4,92	0,93	0,73
Н-Н- n=12 (7%)	80,6	6,63	1,38	5,17	0,97	0,58
CETP n=163						
В1В1 n=44 (27%)	66,7	6,31	1,56	4,68	0,94	0,70
В1В2 n=84 (52%)	71,9	6,43	1,54	5,01	0,95	0,59
В2В2 n=35 (21%)	74,4	7,08	1,85*	5,51	0,88	0,88*

Генетические маркеры продолжительности жизни больных ХИМ.

Продолжительность жизни – зависит от генетических факторов и факторов внешней среды. Нами было предпринято сравнение частот аллелей и генотипов генов-кандидатов ХИМ у людей старческого возраста и более молодых, что позволяет изучить варианты генов, которые могут определять наследственную предрасположенность к увеличению продолжительности жизни.

При анализе HindIII полиморфизма гена LPL показано, что в группе долгожителей (IV группа) значительно снижена частота генотипа Н+Н+ (0,25 против 0,52; $\chi^2=12,5$,

df=1, $p < 0,0004$), выше частота генотипа Н+Н- (0,45 и 0,58; $\chi^2=2,74$, df=1, $p=0,05$) и, значительно выше частота генотипа Н-Н- (0,17 против 0,03; $\chi^2=7,21$, df=1, $p=0,007$) по сравнению с 1-й группой пациентов 35-59 лет. При этом в группе долгожителей частота аллели Н+ в 1,4 раза ниже, а аллели Н- в 1,8 раза выше, чем в I группе пациентов ($\chi^2=14,7$, df=1, $p=0,0001$) (**рис. 4**). Вероятно, носительство аллели Н- гена LPL дают некоторые адаптивные преимущества его носителю и увеличивают вероятность долголетия у больных ХИМ.

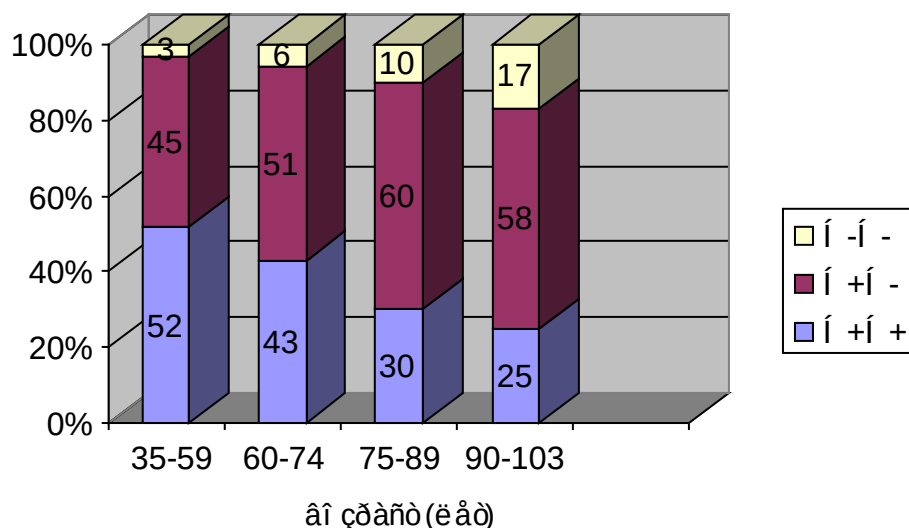


Рис. 4. Распределение генотипов гена LPL у больных ХИМ в различных возрастных группах

При сравнении частоты распределения генотипов гена **СЕТР** по возрастным группам оказалось, что в группе долгожителей частота генотипа В1В1 в 2,2 раза ниже (0,17 против 0,37; $\chi^2=7,31$, df=1, $p=0,007$) по сравнению с группой больных моложе 59 лет и значимо ниже частота аллели В1 (0,46 против 0,60, $\chi^2=6,41$, df=1, $p=0,011$) и выше аллели В2 (0,54 и 0,41; $\chi^2=6,41$, df=1, $p=0,011$) (**рис.5**). На основании этих данных можно предположить, что вероятность достижения долголетия снижена у носителей аллели В1, а аллель В2 гена белка переносчика эфиров холестерина, вероятно, может служить маркером продолжительной жизни больных ХИМ.

Если учесть, что генотип В1В1 связан с увеличением концентрации СЕТР и низким уровнем ЛПВП (Ordovas J.M., et al., 2000), то, возможно, он является более атерогенным, и обуславливает генетическую предрасположенность к ХИМ и сердечно-сосудистым заболеваниям в более молодом возрасте. Полученные нами результаты у больных ХИМ согласуются с данными исследований А. Inazu (1990, 1994) в японской популяции о том, что генотип В2В2, связанный с дефицитом СЕТР, может быть связан с продолжительностью жизни.

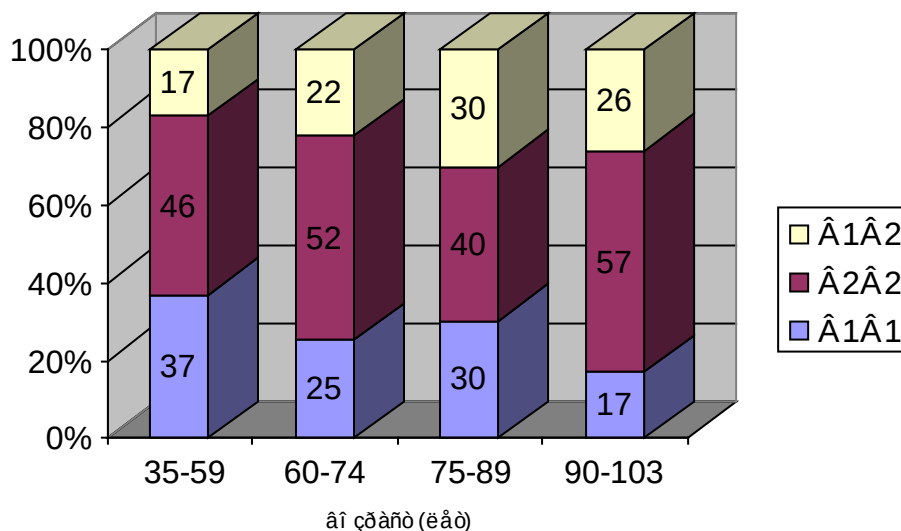


Рис. 5. Распределение генотипов гена CYP2C9 у больных ХИМ в различных возрастных группах

Показатели липидного метаболизма у больных ХИМ в разных возрастных группах.

Наиболее выраженные изменения уровня липидов имели место в группе больных в возрасте 60-74 лет (табл.3 А). Также в этой группе с наибольшей частотой встречалась ГЛП IIв типа (табл.3 Б). По литературным данным аналогичная частота встречаемости ГЛП IIв типа в этом возрасте отмечена в американской популяции (39%). В группе долгожителей преобладают лица с нормальными показателями липидного метаболизма (снижается содержание ОХС 5,09 против 6,79, $p=0,0001$; ТГ 1,08 против 1,61 $p=0,020$; ХС ЛПНП 3,89 против 5,14 $p=0,006$ и ХС ЛПОНП 0,48 против 0,67 $p=0,006$) по сравнению с I группой и со II группой ($p=0,0001$; $p=0,0001$; $p=0,0007$, $p=0,0004$ соответственно). По мере старения статистически достоверно снижается частота встречаемости IIв типа дислипидемии (с 27% до 4%, $\chi^2=9,19$ $p=0,0024$; и 38% против 4% $\chi^2=15,6$ $p=0,0001$ соответственно). В группе долгожителей существенно изменяется распределение типов ДЛП: увеличивается доля лиц с нормальными показателями липидного метаболизма (с 20% до 47%, $\chi^2=9,73$ $p=0,0018$), соответственно снижается частота встречаемости IIа и IIв типов ДЛП, причём IIв тип ДЛП в этой группе практически не встречается (4%, $p=0,0001$).

Повышенное содержание уровней атерогенных липидов (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ) у больных ХИМ, где преобладали женщины, средний возраст которых составил 51,6 – 66,5 лет, возможно связано с возрастным изменением регионального распределения жировой ткани, в частности с увеличением доли абдоминального жира, что характерно для женщин в постменопаузальном периоде. Гиперлипидемия в этом возрасте является показателем риска развития сосудистых осложнений, приводящих к тяжёлой ХИМ, ОНМК и летальности (J.E. Manson 1994 г ; О.А. Колесниковой, Н.М. Пасман 2006г).

Причина нормализации показателей липидного метаболизма (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП), наблюдаемая у больных старше 90 лет не известна.

Таблица 3

Особенности липидного метаболизма у больных ХИМ в разных возрастных группах

А

Показатели (ммоль\л)	Возрастные группы больных ХИМ n=224					
	I гр 35-59 лет (51,6) n=91 (41%)	II гр 60– 74 лет (66,5) n = 71 (32%)	III гр 75 –89 лет (79,6) n = 27 (12%)	IV гр 90-103 лет (91,6) n=35 (16%)	p I с IV гр.	p II с IV гр.
ОХС (<5,0)	6,79±0,24	7,04±0,23	6,46±0,42	5,09±0,28	0,0001	0,0001
ТГ (< 1,77)	1,61±0,15	1,60±0,13	1,35±0,16	1,08±0,15	0,020	0,0001
ЛПНП(< 3,0)	5,14±0,23	5,42±0,24	4,82±0,46	3,89±0,38	0,006	0,0007
ЛПВП (>1,0)	1,04±0,07	0,90±0,07	1,09±0,12	1,02±0,10	0,907	0,231
ЛПОНП (≤0,63)	0,67±0,07	0,71±0,06	0,62±0,08	0,48±0,08	0,006	0,0004

Б

Фенотипы ГЛП n=236	n=91 (39%)	n=71 (30%)	n=27 (11%)	n = 47 (20%)	p I с IV	p II с IV
Г Л П – н е т n=53 (23%)	20%	9%	26%	47%*	> 0,05	0,0018
ГЛП I тип n=8 (3%)	3%	3%	0%	6%	> 0,05	> 0,05
ГЛП II а n=116 (49%)	49%	51%	56%	43%	> 0,05	> 0,05
ГЛП II в n=59 (25%)	27%	38%*	19%	4 %*	0,0024	0,0001

Связь липидного метаболизма с тяжестью течения ХИМ.

Нами было выявлено, что у больных ХИМ III ст. наиболее характерным является значительное снижение уровней ЛПВП по сравнению с ХИМ-I ст. и ХИМ- II ст. (0,78 против 1,14; $p=0,008$ и 0,78 против 1,04; $p=0,004$ соответственно) (табл. 4 А), что свидетельствует о глубине нейродегенеративного процесса. Интересно отметить, что у больных ХИМ II-III ст. в возрастной группе 60-74 лет с перенесённым ишемическим инсультом, у которых был снижен уровень ЛПВП (0,74 против 1,09, $p=0,0001$), отмечается повышение содержания ТГ (1,81 против 1,38 $p=0,015$) (табл. 3 Б), что можно рассматривать как фактор риска ОНМК

Таблица 4
Показатели липидного метаболизма у больных ХИМ I – III ст.

А

ХИМ I – III ст. n=236 чел.	Показатели (ммоль\л) (* p<0,05)				
	ОХС (<5,0)	ТГ (< 1,77)	ЛПНП (< 3,0)	ЛПВП (>1,0)	ЛПОНП (< 0,63)
ХИМ I ст. n=35	6,27±0,28	1,24±0,16	4,73±0,29	1,14±0,10*	0,51±0,06*
ХИМ II ст. n=150	6,63±0,20	1,53±0,11	5,15±0,20	1,04±0,05*	0,67±0,05*
ХИМ III ст. n=51	6,12±0,26	1,55±0,15	4,75±0,29	0,78±0,08*	0,69±0,08
Б					
ХИМ без ОНМК n=177 (73,3 лет)	6,48±0,18	1,38±0,09	5,03±0,18	1,09±0,05	0,61±0,04
ХИМ с ОНМК n=59 (66,3 лет)	6,52±0,23	1,81±0,20*	4,92±0,24	0,74±0,07*	0,75±0,08

Показатели липидного метаболизма у больных ХИМ с различной степенью стеноза экстракраниальных магистральных артерий.

Таблица 5
Анализ липидного метаболизма у больных ХИМ с различной степенью стеноза экстракраниальных магистральных артерий.

Параметры	Стеноз МАГ		
	Меньше 50 % 1гр.	Больше 50% 2гр.	p
Всего чел. n=99	77 (78%)	22 (22%)	
Пол М n =25	18 (23%)	7 (32%)	P>0,05
Ж n =74	59 (77%)	15 (68%)	P>0,05
Средний возраст (лет) [#]	58,9 (35-88)	70,6 (56-90)	p<0,05
ОХС (ммоль\л)	6,75±0,22	6,05±0,43	P>0,05
ТГ (ммоль\л)	1,35±0,14	1,43±0,19	P>0,05
ХС ЛПНП (ммоль\л)	5,10±0,21	4,31±0,47	p<0,05
ХС ЛПВП (ммоль\л)	1,09±0,06	1,07±0,12	P>0,05
ХС ЛПОНП (ммоль\л)	0,54±0,05	0,63±0,10	P>0,05

Нами была проанализирована зависимость между степенью поражения МАГ и содержанием основных липидных фракций больных ХИМ (табл.5). Были выделены две группы больных: имеющих (средний возраст 58,9 лет) и не имеющих гемодинамические значимые (более 50%) стенозы (средний возраст 70,6 лет). Степень стеноза определялась по данным УЗДГ экстракраниальных сосудов головного мозга. Повышенное содержание ЛПНП статистически достоверно наблюдалось во всех группах, но у больных ХИМ со степенью стеноза < 50% оно было более выражено, по сравнению с группой больных с ХИМ >50% (5,10 против 4,31, $p=0,039$).

Анализ полученных данных позволяет утверждать, что для развития стенозов МАГ у больных ХИМ имеет значение не столько степень выраженности гиперхолестеринемии, сколько её длительность.

Показатели липидного метаболизма у больных ХИМ с жировым гепатозом (не алкогольным)

Почти половина обследованных нами пациентов с ХИМ имеет жировой гепатоз (табл.6). При анализе было выявлено, что для обеих групп характерна гиперхолестеринемия (6,39 и 6,92 ммоль\л против ОХС<5 ммоль\л ВОЗ). У больных ХИМ с жировым гепатозом статистически достоверно выявлено увеличенное содержание ТГ (1,87 против 1,31 $p=0,008$) ; ХС ЛПОНП (0,85 против 0,55; $p=0,004$) и снижение уровня ХС ЛПВП (0,89 против 1,07 $p=0,05$), что свидетельствует о наличии сочетанной дислипидемии, которая составляет 39% ($p = 0,008$, $\chi^2 = 7,06$), по сравнению с группой больных не имеющих гепатоза.

Таблица 6

Сравнительный анализ показателей липидного метаболизма у больных ХИМ без патологии печени с группой больных ХИМ имеющих жировой гепатоз

Показатели (ммоль\л)	Больные ХИМ, n=165		
	Нет патологии печени 67,8 (35-95) n=95 (58%)	Жировой гепатоз 61,5 (35-99) n=70 (42%)	p
ОХС (<5,0)	6,39±0,23	6,92±0,26	0,09
ТГ (< 1,77)	1,31±0,12	1,87±0,20	0,008
ХС ЛПНП (< 3,0)	4,99±0,23	5,16±0,26	0,56
ХС ЛПВП (>1,0)	1,07±0,07	0,89±0,07	0,05
ХС ЛПОНП (< 0,63)	0,55±0,04	0,85±0,09	0,004
Типы ГЛП			
ГЛП-нет n=34 (21%)	24%	16%	>0,05
ГЛП I типа n=4 (2%)	4%	0%	>0,05
ГЛП –II а n=86 (52%)	57%	46%	>0,05
ГЛП – II в n=41 (25%)	15%	39%	0,008

Ожирение как фактор риска ХИМ

В нашем исследовании мы попытались выяснить, как влияет ожирение на развитие ХИМ в зависимости от возраста. Для оценки степени ожирения использовалась градация ИМТ (вес (кг) / рост (м²)) предложенная ВОЗ: нормальная масса тела (ИМТ 18,5 – 24,9); избыточная масса тела I степени (ИМТ 25,0 – 29,9); II степени (ИМТ 30,0 – 39,9) и III степени (ИМТ 40, и выше).

Наибольшее число пациентов ХИМ с нормальной массой тела встречается в группе долгожителей (56% против 29% и 26%; $p=0,0007$, $\chi^2=11,5$ и $p=0,0003$, $\chi^2=13,4$ соответственно) по сравнению с I и II группами.

С возрастом уменьшается число лиц имеющих II степень ожирения (35%, 35%, 27% против 9%, $p=0,0002$, $\chi^2=13,5$; $p=0,0003$, $\chi^2=13,2$ и $p=0,032$, $\chi^2=4,61$ соответственно) (рис.7).

Для долгожителей не характерна III ст. ожирения.

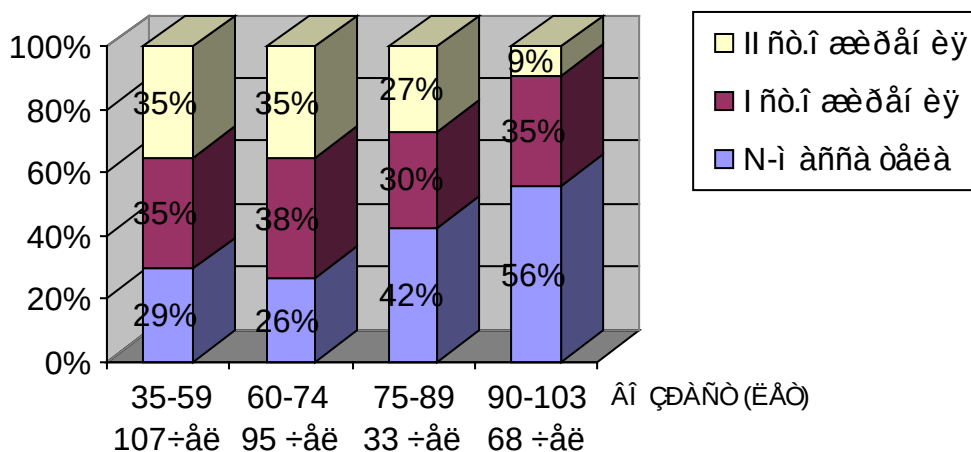


Рис.6. Сравнительный анализ частоты встречаемости различной степени ожирения у больных ХИМ в зависимости от возраста

Липидный метаболизм у больных ХИМ в зависимости от степени ожирения

По полученным данным сочетанная дислипидемия (ГЛП IIв) с наибольшей частотой встречается у больных ХИМ со II ст. ожирения по сравнению с другими группами (51% против 25%, 0% и 27%; $p=0,008$, $\chi^2=7,10$, $p=0,019$, $\chi^2=5,45$; $p=0,003$, $\chi^2=8,99$ соответственно).

В группе больных ХИМ, не имеющих дислипидемии и в группе больных с ГЛП - I типа наблюдалось большее число пациентов с нормальной массой тела по сравнению с группой больных, имеющих ГЛП IIв типа (47% и 63% против 20%; $p=0,005$, $\chi^2=7,91$, $p=0,033$, $\chi^2=4,57$ соответственно). Таким образом можно сделать вывод, что II степень ожирения у пациентов с ХИМ в старшей возрастной группе ассоциирована с ГЛП IIв типа (рис.7).

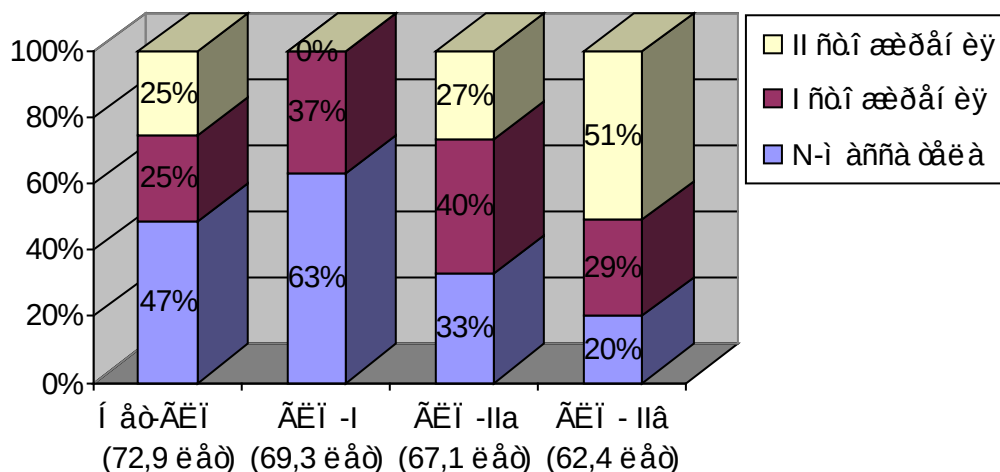


Рис.7. Сравнительный анализ дислипидемий у больных ХИМ с различной степенью ожирения

Патология печени у больных ХИМ в зависимости от степени ожирения

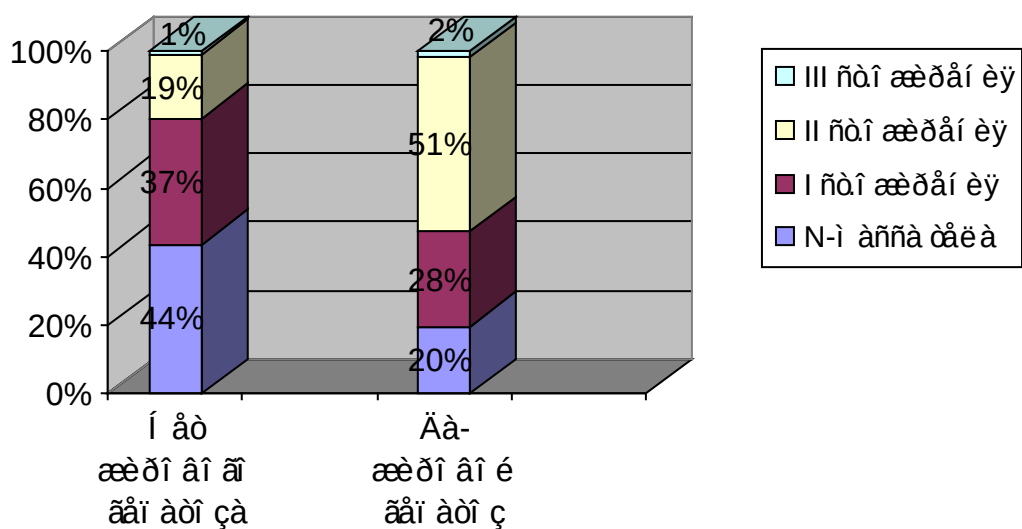


Рис.8. Зависимость выраженности патологии печени от степени ожирения у больных ХИМ

Нами показано, что у больных ХИМ жировой гепатоз ассоциирован с 2-й степенью ожирения (51% против 19%, $\chi^2 = 22,1$; $p = 0,0001$). Среди больных ХИМ с нормальным весом тела число лиц без жирового гепатоза в два раза превышает количество пациентов с жировым гепатозом (44% против 20%, $\chi^2 = 12,3$; $p = 0,0005$). Развитие жирового гепатоза связано с увеличением массы абдоминального жира, которое у женщин происходит преимущественно в постменопаузальном периоде. Абдоминальная жировая ткань, является одной из составляющих ИМТ.

Метаболический синдром у больных ХИМ I – III ст. (с ОНМК и без ОНМК в анамнезе)

Критерием метаболического синдрома являлось наличие 3-х или более ниже указанных симптомов (по рекомендации ВОЗ):

- 1) ИМТ > 25 кг/м²;
- 2) ТГ более 1,7 ммоль/л (>150 мг/дл);
- 3) ХС ЛПВП женщины < 1,3 ммоль/л; мужчины < 1,0 ммоль/л;
- 4) уровня АД > 135/85 мм. рт. ст.;
- 5) глюкоза плазмы крови натощак > 6,1 ммоль/л.

Выявлено, что с наибольшей частотой метаболический синдром (МС) встречался в группе больных ХИМ II-III ст. с перенесённым ишемическим инсультом (66% против 35%, $p=0,047$, $\chi^2=3,95$ $df=1$ (табл. 7), что свидетельствует о связи МС с тяжестью течения ХИМ.

Таблица 7

Частота встречаемости метаболического синдрома у больных ХИМ с ОНМК и без ОНМК (в анамнезе)

ПАРАМЕТРЫ	Больные ХИМ					
	ХИМ I ст. без ОНМК	ХИМ II-III ст. без ОНМК	ХИМ II-III ст. с ОНМК	Группы сравнения		
				Р I с III	Р II с III	Р I с II
	I гр.	II гр.	III гр.			
Всего чел. n=111	n=17(15%)	n=65(59%)	n=29(26%)			
Средний возраст (лет)	52,5 (35-80)	77,2 (37-103)	66,3 (36-91)			
МС -нет n=55 (50%)	65%	52%	34%	0,047	0,169	0,522
МС – да n=56(50%)	35%	48%	66%	0,047	0,169	0,522

Метаболический синдром у больных ХИМ в различных возрастных группах

Выявлено, что с наибольшей частотой МС встречается в возрастной группе больных ХИМ 60 -74 лет (77%), с наименьшей - в группе долгожителей (12%) ($p=0,0001$, $\chi^2=10,8$, $df=1$ соответственно). В группе старческого возраста (75-89 лет), также отмечаем статистически достоверное снижение частоты встречаемости метаболического синдрома, по сравнению с пожилыми пациентами (60 – 74 лет) (37% против 77%, $p=0,017$ $\chi^2=5,66$, $df=1$). Таким образом, можно предположить, что возраст 60 – 74 лет является “пиком” негативных проявлений метаболического синдрома, что, возможно, приводит к развитию ОНМК, инвалидизации, а, возможно, и ранней летальности.

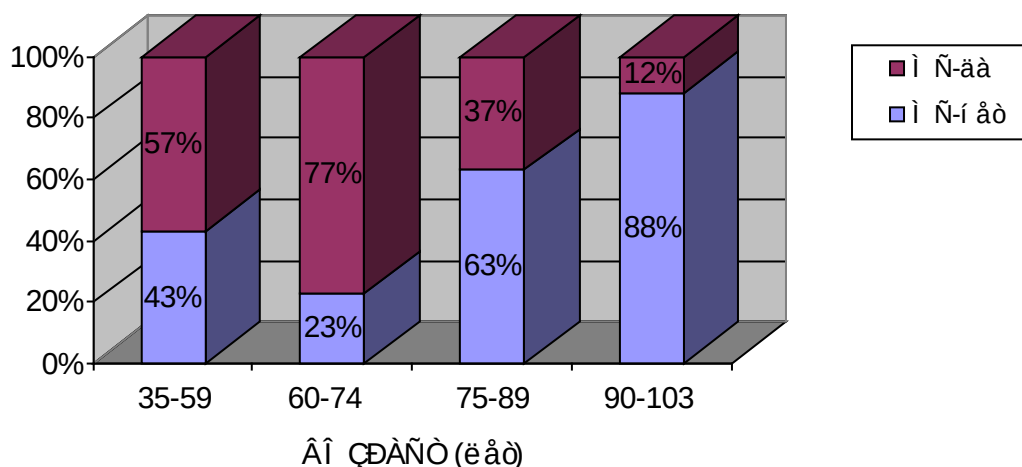


Рис.9. Частота встречаемости метаболического синдрома у больных ХИМ в различных возрастных группах

Распределение типов дислипидемий при метаболическом синдроме у больных ХИМ

Нами было выявлено (табл.8), что у больных ХИМ с МС характерна ГЛП IIв типа (75% против 0%, $p=0,0001$, $\chi^2=61,9$ df=1), тогда как для больных ХИМ без МС - ГЛП IIа типа. Таким образом, возрастание уровня ТГ на фоне хронической гиперхолестеринемии с большой вероятностью приводит к развитию МС у больных ХИМ.

Таблица 8

Сравнительный анализ данных у групп больных ХИМ с МС и без МС в зависимости от дислипидемии

типы ГЛП	Больные ХИМ, n=107		p	χ^2
	МС - Нет n=54 (50%)	МС - Да n=53 (50%)		
Средний возраст (лет) [#]	63,8 (45 – 93)	70,6 (35 – 96)		
ГЛП-нет n=21 (20%)	20 (37%)	1 (2%)	0,0001	18,8
ГЛП I типа n=3 (3%)	0 (0%)	3 (6%)	0,235	1,41
ГЛП –II а n=43 (40%)	34 (63%)	9 (17%)	0,0001	21,7
ГЛП – II в n=40 (37%)	0 (0%)	40 (75%)	0,0001	61,9

Взаимосвязь метаболического синдрома с патологией печени у больных ХИМ

Выявлено, что у больных ХИМ, имеющих жировой гепатоз (средний возраст 68,5 лет), в 2,7 раза чаще встречается МС (82% против 30%, $p=0,0001$, $\chi^2=19,8$, df=1) по сравнению с группой больных не имеющих жирового гепатоза. (средний возраст 70,4 лет) (рис. 10). Таким образом, необходимо отметить, что патология печени, степень ожирения и наличие МС являются факторами усугубляющими течение ХИМ.

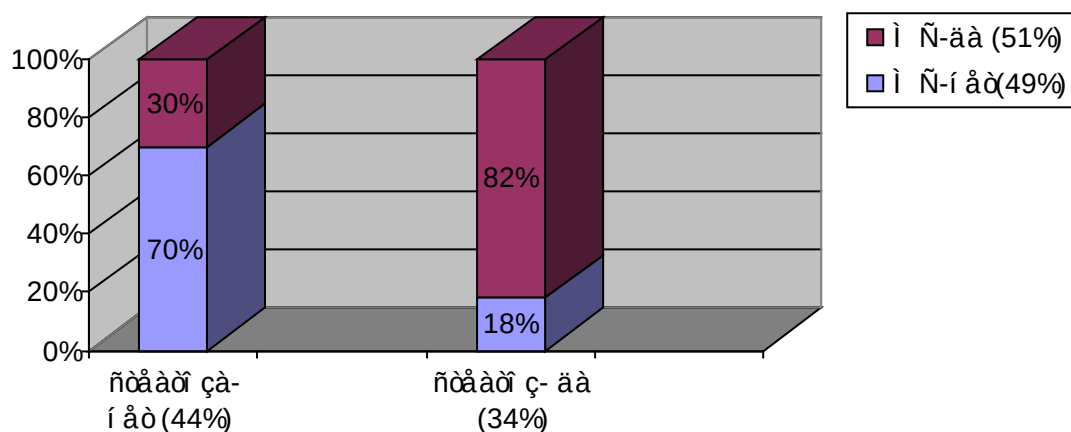


Рис.10. Связь метаболического синдрома с патологией печени у больных ХИМ

Генерик симвастатина – вазилип в лечение атерогенной дислипидемии у больных ХИМ с сопутствующим жировым гепатозом.

Таблица 9

Динамика уровней липидов крови и их соотношений после лечения базисной терапией и вазилипом в дозе 20мг в сутки у больных ХИМ.

Параметры Ммоль\л	Больные ХИМ, n=30 (лечение вазилипом в дозе 20 мг\сут)				
	Исходно (0)	П о с л е 6 недель	Δ, % (0-6)	После 12 месяцев	Δ, % (0-12)
ОХС	8,57±0,37	6,10±0,22	-29***	5,65±0,07	-34***
ТГ	2,15±0,33	1,44±0,17	-33**	1,41±0,12	-34*
ХС ЛПНП	6,66±0,36	4,43±0,24	-33***	4,22±0,22	-37***
ХС ЛПВП	0,80±0,09	1,02±0,09	+28	1,07±0,08	+34*
ОХС/ХС ЛВП	8,57±0,37	6,10±0,22	-29***	5,65±0,18	-34***
ХС ЛНП/ХС ЛВП	6,66±0,36	4,43±0,24	-33***	4,22±0,22	-37***

Примечание: *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001

Учитывая влияние нарушений липидного метаболизма на тяжесть течения ХИМ, мы исследовали переносимость липидкорректирующего препарата симвастатина (вазилипа) у больных ХИМ с атерогенной дислипидемией и сочетанной патологией печени (таб.9).

1- Группа больных ХИМ в кол-ве (30 чел), на фоне базисной терапии (гипотензивных, сосудистых и нейропротективных препаратов) принимала вазилип в дозе 20 мг\сут, а другая группа больных ХИМ в кол-ве (38 чел) получала только базисную терапию. У больных ХИМ на фоне базисной терапии, после 6-недельного приема вазилипа в дозе 20 мг в сутки и через 12 месяцев лечения отмечалось достоверное снижение средних уровней атерогенных липидов крови в среднем на 32 %: ОХС (на 29%), ТГ (на 33%), и ХС ЛПНП (на 33%) (p<0,05). А, в группе больных, после 12 – ти месячного

лечения, получающих только базисную терапию - статистически достоверных различий с исходными липидными показателями не получено ($p>0,05$).

Безопасность терапии вазилипом оценивалась по клиническому состоянию больных и биохимических параметров.

Через 6 недель лечения и через 12 месяцев повышения активности АСТ, АЛТ, ЩФ, креатинина не наблюдалось.

Таблица 10

Динамика уровней биохимических показателей крови: АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы, КФК, креатинина, глюкозы и их соотношений после лечения вазилипом + базисной терапией у больных ХИМ.

Параметры	Больные ХИМ, n=30 (лечение вазилипом в дозе 20 мг\сутки)			
	Исходно до лечения n=30 I гр.	После 6 месяцев лечения n=30 II гр.	После 12 месяцев лечения n=30 III гр.	P I с II гр. I с III гр. II с III гр.
АСТ (МЕ\л)	26,1±1,49	27,±1,53	25,4±1,38	>0,05
АЛТ (МЕ\л)	27,9±3,68	25,4±2,45	23,8±1,95	>0,05
КФК (МЕ\л)	78,1±8,17	83,4±9,6	89,6±11,9	>0,05
ЩФ (МЕ\л)	63,8±3,36	62,7±3,10	66,6±3,39	>0,05
К р е а т и н и (мкмоль\л)	76,6±3,36	80,1±6,41	82,0±6,61	>0,05
Г л ю к о з а (ммоль\л)	5,30±0,24	5,40±0,26	5,10±0,21	>0,05

Таким образом, гиполипидемический препарат вазилип, относящийся к группе статинов, обладает нормализующим действием на липидный метаболизм и хорошо переносится больными ХИМ старшей возрастной группы. Поэтому может быть рекомендован в лечении атерогенных дислипидемий у больных ХИМ с сопутствующим жировым гепатозом.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития хронической ишемии мозга являются:

для пациентов молодого возраста (от 35 до 59 лет) - наследственная отягощённость по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение, употребление алкоголя;

для пациентов 60 - 89 лет - артериальная гипертензия, перенесённый инфаркт миокарда, перенесённый ишемический инсульт;

для пациентов старше 90 лет - ИБС: стенокардия II-III ФК, перенесённый инфаркт миокарда

2. Показано возраст-зависимое нарастание тяжести течения ХИМ от I до III стадии заболевания. Частота встречаемости перенесённого ишемического инсульта достоверно

выше в возрастной группе 60 – 74 лет, достигает в группе долгожителей минимального значения.

3. Выявлено, что генотип Н+Н+ гена LPL ассоциирован с риском развития ОНМК. Генотипы Н-Н- и Н+Н- гена LPL и аллель В2 гена СЕТР можно рассматривать в качестве маркёров благоприятного течения ХИМ и долголетия.

4. Выявлена связь генотипа В1В1 гена СЕТР с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям у больных ХИМ более молодого возраста. Связи гена СЕТР с тяжестью течения ХИМ не выявлено.

5. Установлено, что выраженная сочетанная дислипидемия с наибольшей частотой встречается у больных ХИМ в возрастной группе 60 - 74 лет, что является важным фактором риска развития ОНМК в этом возрасте.

6. У больных ХИМ в возрастной группе 35 – 59 лет и 60 – 74 лет по сравнению с группой долгожителей чаще встречается ожирение II степени, которое ассоциировалось с сочетанной дислипидемией, жировым гепатозом, и метаболический синдром.

7. Метаболический синдром в сочетании с жировым гепатозом чаще всего встречается у больных ХИМ II-III ст. с перенесённым ОНМК. Таким образом, для больных ХИМ МС в сочетании с жировым гепатозом является фактором риска развития ОНМК.

8. Показано, что гиполипидемический препарат сивмастатин (вазилип), обладает нормализующим действием на липидный метаболизм и хорошо переносится больными ХИМ старшей возрастной группы с жировым гепатозом.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н., Мелентьев И.А., Сайгитов Р.Т. Связь генов липидного обмена с инфарктом миокарда и продолжительностью жизни. Ежемесячный научно-практический журнал “Медицинская генетика”. М. 2003г. № 10 - С.427.

2. Костомарова И.В., Малыгина Н.А., Водолагина Н.Н., Пащенко Д.Г., Митина З.С., Серова Л.Д. Связь генов липидного обмена с уровнем атерогенных липидов и продолжительностью жизни больных ИБС старших возрастных групп. Альманах “Геронтология и гериатрия “. М. 2004г. № 3, - С. 85 – 89.

3. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н., Мелентьев И.А., Сайгитов Р.Т. Связь генов липидного обмена с инфарктом миокарда и продолжительностью жизни. Материалы съезда ВОГИС “Генетика в XXI веке: современное состояние и перспективы развития “. М. 2004. - С.- 80.

4. Ефимова Л.И., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н., Малыгина Н.Н. “ID полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) и Таq 1 В полиморфизмагенабелка-переносчикаэфировхолестерина(СЕТР)уякутов”. Материалы конференции “Пожилой человек. Качество жзни “. Клиническая геронтология. М. 2005. № 9, – С. 125.

5. Митина З.С., Мандрыгина Е.Л., Водолагина Н.Н. Гериатрические проблемы в клинической неврологии. //Руководство по Геронтологии. Под редакцией академика РАМН, профессора В.Н.Шабалина//. М. 2005. – С. 346 – 358.

6. Костомарова И.В., Ефимова Л.Н., Водолагина Н.Н., Малыгина Н.А. Этнические особенности полиморфизма генов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), липопротеинлипазы (LPL) и гена белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР)

у пожилых больных ИБС и хронической ишемией мозга. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции “Общество, государство и медицина для пожилых”. М. 2006. – С.56.

7. Малыгина Н.А., Водолагина Н.Н., Щербакова Н.Е., Мягчин П.С., Сидорова О.П. Генетика инсульта. Альманах “Геронтология и гериатрия”. М. Выпуск 5. 2006. - С. 48 – 56.

8. Малыгина Н.А., Водолагина Н.Н., Серова Л.Д. Генетические аспекты цереброваскулярных заболеваний. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции “Общество, государство и медицина для пожилых”. Тезисы докладов. М. - 2007. – С.69.

9. Malygina N.A., Vodolagina N.N., Serova L.D. “Genetics of stroke”. //YI European Congress of Gerontology//. 2007, p. 140 – 141.

10. Водолагина Н.Н., Малыгина Н.Н., Сидорова О.П., Костомарова И.В., Серова Л.Д. Продолжительность жизни и гены липидного обмена у больных хронической ишемией мозга старших возрастных групп. Нижегородский медицинский журнал. Выпуск 6. - 2007г. – С. 12 – 18.

11. Костомарова И.В., Водолагина Н.Н., Малыгина Н.А., Митина З.С. Связь полиморфизма генов липопротеинлипазы и белка – переносчика эфиров холестерина с продолжительностью жизни больных хронической ишемией мозга. Научно – практический журнал “Клиническая медицина”. М. Выпуск 4. – 2008. – С. 22 – 26.

Список сокращений

ГБ	- гипертоническая болезнь
ГЛП	- гиперлипидемия
ДЛП	- дислипидемия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИИ	- ишемический инсульт
ИМ	- инфаркт миокарда
КТ	- компьютерная томография.
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
LPL	- липопротеинлипаза
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
МАГ	- магистральные артерии головы
МРТ	- магнитно-резонансная томография.
МС	- метаболический синдром
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС	- общий холестерин
СЕТР	- белок переносчик эфиров холестерина
ССК	- стабильная стенокардия напряжения
ТГ	- триглицериды
УЗДГ	- ультразвуковая доплерография.
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ХИМ	- хроническая ишемия головного мозга
ХС	- холестерин
ЦВЗ	- цереброваскулярные заболевания

