

УДК 575.113:575.117:575.224:613.2:616.61-004.6

## АТЕРОСКЛЕРОЗ: ГЕНЕТИКА, ЭПИГЕНЕТИКА И ПРОФИЛАКТИКА

Ю.В. ВАГИН<sup>1</sup>, В.И. ЯВОРОВСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
Украина, 03143, Киев, ул. Акад. Заболотного, 150  
e-mail: maliuta@imbg.org.ua

<sup>2</sup> Учебно-научный центр «Институт биологии» Киевского национального университета  
им. Тараса Шевченко  
Украина, 01601, Киев, ул. Владимирская, 64/13  
e-mail: viyavr@gmail.com

*Показана двоякая наследственная природа атеросклероза. С одной стороны он обусловлен рядом отдельно взятых генов, а с другой – множественным генным полиморфизмом. Помимо наследственности, существенный вклад в этиологию атеросклероза вносит также эпигенетика. Представлены доказательства о пользе диеты и физических нагрузок в его профилактике.*

**Ключевые слова:** атеросклероз, наследственность, эпигенетика.

**В**ведение. Холестерин (ХС) участвует во многих функциях, таких как поддержание клеточных мембран, производство витамина D в поверхностном слое кожи, синтез гормонов, и, возможно, помогает образовывать межклеточные контакты в мозге и многое другое [1]. Однако повышенный уровень ХС в крови способствует развитию атеросклероза [2]. Клинические проявления атеросклероза вызывают больше смертей и случаев нетрудоспособности, чем все виды рака вместе взятые [3].

Гомеостаз ХС связан с метаболизмом липопротеинов, обеспечивающих транспорт липидов в организме. При этом, эффективно поддерживаясь внутри клетки, избыточный ХС может циркулировать по телу, приводя к развитию атеросклеротических бляшек, а впоследствии к заболеваниям коронарных артерий сердца [1]. Поэтому уровни ХС и родственных липидов в плазме крови являются важными инструментами прогнозирования заболеваний сердца. В частности, повышение общего ХС в плазме крови мужчин от 200 до 240 мг связано с возрастанием смертности от сердечных заболеваний в 3 раза [4].

Транспорт ХС в сосудах обеспечивается с помощью комплекса мицеллоподобных объединений разных белков и липидов, являющихся липопротеинами [1]. Они гетерогенны по размеру, форме, составу и, возможно, что наиболее важно, по вкладу в заболевания сосудов [1, 2]. Липопротеины высокой плотности (ЛВП) поддерживают кровеносные сосуды в норме благодаря удалению ХС из тканей (включая атеросклеротические бляшки) с их последующей доставкой в печень [1]. В отличие от ЛВП липопротеины низкой плотности (ЛНП) способствуют образованию атеросклеротических бляшек путем своего связывания с соединительной тканью слоя интимы в артериях [5]. Таким образом,

ХС, находящийся в составе ЛВП и ЛНП, де-лят по воздействию на состояние крове-носных сосудов на «хороший» и «плохой» соответственно [1, 2].

Эпидемиологические исследования и исследования на животных позволили оп-ределить сердечно-сосудистые факторы риска, предрасполагающие к атероскле-розу: ЛНП холестерина (ЛНП ХС), возраст, ожирение, курение, низкий уровень ЛВП холестерина (ЛВП ХС), триглицериды, са-харный диабет и пониженное кровяное давление [6].

### **Роль наследственных факторов.**

Все более активно изучается вклад на-следственности как одной из важнейших составляющих генезиса атеросклероза. Проведенные за последние годы исследо-вания установили связь между атероскле-розом и полиморфизмом одиночных нук-леотидов (ПОН), обнаруженном в ряде участков хромосом человека: 1p13.1, 2q36.3, 9p21 и 10q11.21 [7]. Данный тип полиморфизма связан с изменением од-ной пары оснований в последовательнос-ти ДНК. Группа полиморфных одиночных нуклеотидов из региона 9p21 составляет так называемый гаплотип риска [8]. Она экстенсивно распространена в ряде евро-пейских и азиатских популяций и связана с рядом других патологий, таких как анев-ризмы брюшной аорты и внутрочерепные аневризмы; также коррелирует с жесткост-ью артерий и отложением кальция в коро-нарных сосудах [7]. Гаплотип 9p21 карти-руется неподалеку от CDKN2A и CDKN2B, известных супрессоров опухолевых генов, кодирующих ингибиторы киназ клеточного цикла [8]. Исследования показали, что уровни экспрессии CDKN2A/CDKN2B/ANRIL регулируются совместно с гаплоти-пом риска и связаны с тяжестью атеро-склероза [7, 8].

В остальных регионах ПОН фиксирует-ся в генах, связанных с генезисом атеро-склероза, а также в генах с иными функция-

ми [9]. Было показано, что включение в эпидемиологический анализ генетичес-кой информации в виде ПОН повышает долгосрочный прогноз сердечно-сосу-дистого риска [10–14].

Помимо этого связь атеросклероза с наследственностью прослеживается в ис-следованиях на монозиготных близнецах, а также в процессе проведения семейного обследования [15]. В частности, гетеро-зиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГ) вызывается мутациями в генах ре-цептора ЛНП, пробелковой конвертазы субтилизина кексина типа 9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9 – PCSK9) и аполипопротеина В (apolipoprotein В – ApoВ) [6].

Способность рецептора ЛНП совер-шать эндоцитоз регулируется PCSK9. Эти взаимоотношения достаточно важны для возникновения ГеСГ, вызванной мутацией гена PCSK9 [16]. Секретированная PCSK9 конкурирует с ЛП-ассоциированными аполипопротеинами за связывание с ре-цептором ЛНП и вызывает эндоцитоз и де-градацию комплекса [17]. В добавок PCSK9 прерывает внутриклеточную ре-циркуляцию рецептора, связываясь с ним до размещения на поверхности гепатоци-та [18]. ГеСГ, связанные с редкими мис-сенс-мутациями PCSK9, повышают актив-ность PCSK9 [19, 20].

В то же время мутации, ведущие к поте-ре функции указанного белка, оказывают позитивное влияние на липиды крови. Так, были выявлены две нонсенс мутации в гене PCSK9 у индивидов с низким уровнем ЛНП в крови. Они коснулись третьего и двенадцатого экзонов в положениях Y142X и C679X соответственно [21]. Эти мутации привели к снижению на 28 % уровня ЛНП и значительному снижению риска заболева-ний коронарных артерий. ГеСГ, вызванные мутациями PCSK9, были зафиксированы у японских [22] и итальянских [23] пациен-тов.

АpoB – основной белковый компонент всех липопротеинов, кроме ЛВП. Во время синтеза хиломикрон в кишечнике последовательность мРНК АpoB изменяется с помощью аполипопротеина В мРНК редактирующего фермента каталитического полипептида 1 (Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide 1 – APOBEC1). APOBEC1 изменяет 6666-й нуклеотид указанной последовательности, что приводит к замене цитозина на урацил [24]. Этот уникальный процесс приводит к образованию преждевременного стоп-кодона (UAA) и образованию урезанного АpoB пептида длиной в 48 % от полной последовательности АpoB. У мышей с инактивированным геном *ApoBec1* и, как следствие, полным отсутствием АpoB48, зафиксировано на 178 % больше АpoB100, а также отмечался пониженный уровень ЛВП ХС в плазме [25]. В обзоре [26] перечислено 132 изменения гена *ApoB* человека: один в промоторном участке, один в 5'-нетранслируемой области, 85 в кодирующей (22 синонимических), 44 в интронах и один в 3'-нетранслируемой области. Среди указанных изменений ключевое значение для гомеостаза ЛНП имеют мутации T2488T и E4154K [27, 28]. Полагают, что АpoB прямо указывает на наличие потенциально атерогенных комплексов и, следовательно, его уровни могут более объективно оценивать риски атеросклероза [29], чем обычно используемые в клинике для этих целей показатели уровня ЛНП.

Механизм, управляющий и использующий ЛНП, строго контролируется системами, вовлеченными в распределение ХС через кровеносную систему в клетки, нуждающиеся в нем. К сожалению, ЛНП ХС не всегда достигает пункта назначения, но чаще накапливается на стенках артерий, вызывая атеросклероз – основную причину смерти и недееспособности людей в развитых странах мира [30]. По этой при-

чине количество ЛНП в кровотоке – хорошо известный фактор риска заболеваний сердца и находится в центре лечебных мероприятий, направленных на снижение уровня липидов [31]. Вероятно, что на развитие атеросклероза значительно влияет состав генных продуктов, вовлеченных в метаболизм ЛНП. ГеСГ обусловлена генетическими отклонениями, вызывающими значительное повышение уровня ЛНП, и затрагивает приблизительно 1:500 человек [32]. ГеСГ – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся повышенной концентрацией в плазме ЛНП ХС; она, как правило, на 95 % превышает указанный показатель здоровых людей аналогичного возраста и пола [33]. ГеСГ связана с высоким риском ранней ишемической болезни сердца, однако легко поддается лечению путем снижения ЛНП ХС [34]. По оценкам ВОЗ, ГеСГ правильно диагностирована только у 15 % заболевших [15, 34]. Около 30 % больных ГеСГ в молодом возрасте не переживают свой первый инфаркт миокарда [34]. Таким образом, ранняя диагностика ГеСГ может спасти много жизней и предотвратить раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [35, 36].

ГеСГ является моногенным заболеванием, имеющим более высокую распространенность в некоторых подгруппах, таких как люди из Квебека, христиане ливанцы и африканеры – потомки голландцев, проживающих в Южной Африке [15]. ГеСГ характеризуется [30] отложениями холестерина в роговице, веках и разгибателях сухожилий; повышенной концентрацией ЛНП в плазме; ускоренным развитием сосудистых заболеваний, особенно коронарной болезни сердца. Хотя ГеСГ генетически разнородны, но чаще всего они вызваны гетерозиготными мутациями в гене, кодирующем рецептор ЛНП [6, 15]. Анализ последовательностей ДНК показал, что гетерозиготные мутации затрагивают

сайт сплайсинга в одном из интронов указанного гена [15]. В качестве примера можно привести результаты анализа последовательностей ДНК пациента, страдающего ГеСГ, которые продемонстрировали мутацию в сайте сплайсинга 14 интрона гена рецептора ЛНП [37]. Указанная мутация изменяет сплайсинг мРНК и приводит к серьезно усеченному варианту белка рецептора ЛНП ХС.

Поскольку ГеСГ поддается лечению, то раннее выявление причин сосудистых заболеваний является важным условием правильного диагноза и лечения пациентов [34]. Для пациентов с подозрением на ГеСГ были предложены диагностические критерии, основанные на семейном анамнезе и клинических проявлениях болезни [15]. Биохимический и молекулярный скрининги достаточно успешны для выявления новых случаев ГеСГ в группах населения с относительно высоким уровнем ее распространенности [37]. На основе методов измерения всех кодирующих и некодирующих РНК, а также их альтернативного сплайсинга были описаны генные профили при ишемическом инсульте, вызванном атеросклерозом крупных сосудов [38]. Выяснилось, что атеросклеротические гены связаны со свертываемостью крови, с уровнями тромбоцитов и моноцитов. Эти генные профили выявили причину инсульта у 58 % пациентов. По мнению специалистов, указанные исследования обеспечат решение прогностических и терапевтических задач и будут способствовать более глубокому пониманию молекулярно-генетических механизмов возникновения инсульта у людей, а также позволят обеспечить его раннюю диагностику.

Наиболее экономически эффективной и действенной стратегией раннего выявления случаев ГеСГ является клинический и биохимический скрининги близких родственников пробанда [15, 37].

Таким образом, атеросклероз имеет двоякую наследственную природу. С одной стороны он обусловлен менделевским наследованием, связанным с мутацией в структурных генах [6, 15]. Это приводит к дисфункциям закодированных в этих генах белков и, как следствие, увеличению риска атеросклероза. С другой стороны причиной атеросклероза являются заболевания, вызванные множественным генным полиморфизмом с небольшим эффектом взаимодействия с экологическими (средовыми) факторами риска [7].

**Эпигенетика и атеросклероз.** За последние десятилетия стало очевидным, что часть генов, играющая важную роль в генезисе ряда многофакторных заболеваний, регулируются эпигенетическими механизмами, такими как ацетилирование гистонов и метилирование ДНК, модулирующими экспрессию указанных генов без изменения последовательностей ДНК [39]. Эпигенетические механизмы способствуют экспрессии на уровне транскрипции генов, продукты которых играют ключевую роль в образовании внеклеточного матрикса, воспалении, а также распространении процессов, связанных с атеросклерозом. Измененные уровни экспрессии этих генов были обнаружены при сердечно-сосудистой патологии, что позволило связать их с развитием и тяжестью атеросклероза. Поскольку эпигенетические изменения в структуре хроматина обратимы, постольку их модификации поддаются коррекции при фармакологических вмешательствах. Последние могут оказаться эффективным методом лечения атеросклероза.

В центре внимания оказалось изучение роли модификации гистонов путем ацетилирования, осуществляемого гистон ацетилтрансферазами и гистон диацетилазами, как фактора, способного влиять на развитие атеросклероза [39, 40]. В настоящее время накопилось достаточное ко-

личество экспериментальных данных, подтверждающих деятельность гистон ацетил трансферазы и гистон диацетилазы, как ключевых элементов, либо непосредственно, либо косвенно контролирующей транскрипцию генов, связанных главным образом с атеросклерозом [39–41]. Нарушение их контролирующего действия влияет на общий уровень транскрипции генов, связанных с указанным заболеванием, а также на процессы образования внеклеточного матрикса, воспаления и пролиферации [39]. Клинические возможности препаратов, ингибирующих активность ацетил трансфераз и гистон диацетилаз, уже продемонстрировали свою эффективность в лечении рака и неврологических расстройств [40]. Однако применение этих соединений может приводить также к неспецифической активации генов нормальных клеток. В частности, при целевом использовании неспецифических ингибиторов различных ацетил трансфераз и гистон диацетилаз ожидается их существенное воздействие на экспрессию генов [39]. Тем самым может быть спровоцировано появление широкого спектра вредных побочных эффектов. Следовательно, важно выявить ацетил трансферазы и гистон диацетилазы, играющие роль в регуляции транскрипции генов, связанных с атеросклерозом, и разработать для них целевые ингибиторы [42]. Однако отдельные члены семейств ацетил трансфераз и гистон диацетилаз могут быть вовлечены в транскрипционный контроль множества генов [39]. Таким образом, использование их ингибиторов становится потенциально опасным, поскольку чревато непредсказуемым влиянием на экспрессию генов [39, 42].

Тем не менее, каждое из этих семейств может иметь некоторую степень специфичности набора генов, действующих совместно в процессах, вызывающих сосудистые заболевания. Установлено, что

многие ингибиторы гистон диацетилаз хорошо переносятся пациентами. Ряд недавних исследований показывает, что торможение гистон диацетилаз оказывает положительное влияние на ход сосудистых заболеваний и связанных с ними процессов [43]. Интересны в этом контексте результаты, указывающие на ингибирующее действие статинов в отношении гистон диацетилазы [44]. Таким образом, часть полезных эффектов статинов, связанных с определенными успехами в лечении сосудистых заболеваний, можно связать с подавлением активности гистон диацетилазы [42].

Тот факт, что торможение гистон диацетилазы может наполовину уменьшить размер инфаркта миокарда у мышей, имеет важные последствия для потенциального применения этих соединений при острых коронарных синдромах, вызванных, в том числе, атеросклеротическими изменениями сосудов сердца [42, 44].

Итак, результаты исследований [41–44] показали, что, помимо генетических компонентов, существенный вклад в этиологию атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний вносят также эпигенетические компоненты. Динамическое взаимодействие окружающей среды и эпигенома может определять доступность генов, связанных с атерогенезисом, оказывая глубокое воздействие на их транскрипцию и функцию. Дальнейшее понимание роли эпигенетических процессов в развитии атеросклероза может обеспечить необходимую основу для альтернативных стратегий его лечения [39]. Их направление связано с созданием помех на пути эпигенетических процессов, приводящих к развитию атеросклероза.

#### **«ЛВП гипотеза» под сомнением.**

Имеется много доказательств обратной связи между ЛВП ХС плазмы и риском возникновения атеросклероза [45–49]. Это привело к выдвиганию «ЛВП гипотезы», в

основе которой лежит предположение о том, что ЛВП защищает организм от развития атеросклероза [45]. Предполагается, что ЛВП ХС обладают широким спектром антиатерогенных функций. Вместе с тем ряд исследований на животных и клинические испытания подтверждают атеропротекторную роль не только ЛВП ХС, но и некоторых других липидов плазмы. Наконец, генетические исследования, проведенные на человеке, не предоставили убедительных доказательств того, что гены *ЛВП* влияют на прогноз возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Таким образом, несмотря на существенный объем информации, имеющийся по этой интригующей проблеме, строгое доказательство «ЛВП гипотезы» по-прежнему сохраняет свою актуальность.

В начале 50-х было сообщено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца уровни ЛВП ХС в плазме снижены [51]. Впоследствии удалось показать [52], что низкий уровень ЛВП ХС является фактором риска развития отмеченного заболевания. В течение последних десятилетий проведены разнообразные исследования данного феномена. На основании «ЛВП гипотезы» сложилось представление о том, что ЛВП защищают от атеросклероза; были разработаны протекторные стратегии, основанные на повышении уровня ЛВП плазмы. Тем не менее, все чаще ставится под сомнение тезис о том, что данное вмешательство действительно снижает риск развития атеросклероза [45].

Наиболее убедительные доказательства «ЛВП гипотеза» имеет благодаря экспериментам, проведенным на животных, на культурах клеток, а также косвенным доказательствам, полученным в процессе эпидемиологических исследований [46–49].

Вместе с тем, необходимо с осторожностью подходить к экстраполяции на человека данных по генезису атеросклероза, полученных при изучении мышей. Как из-

вестно, мыши обладают врожденной устойчивостью к развитию атеросклероза и только агрессивная диета, богатая жиром и холестерином, и/или генетическое вмешательство позволяют симулировать у них некоторые признаки атеросклероза человека; по всей вероятности их устойчивость к атеросклерозу обусловлена межвидовыми различиями в метаболизме липидов: у мышей основным транспортером холестерина является ЛВП, тогда как у человека эту роль выполняет, главным образом, ЛНП [1].

Приходится констатировать, что в настоящее время практически отсутствуют прямые подтверждения «ЛВП гипотезы», полученные в исследованиях на человеке. В связи с этим на первый план выдвигается изучение независимой от влияния других липидов плазмы и липопротеидов антисклеротической роли ЛВП ХС [45]. Это требование справедливо в эпидемиологических исследованиях, исследованиях на животных, а также при клинических испытаниях.

Еще одним препятствием на пути получения «гражданских прав» для выше упомянутой гипотезы является биохимическая неоднородность ЛВП ХС. Большинство проведенных до сих пор исследований сосредоточивались на измерении концентрации ЛВП ХС плазмы в качестве маркера, связанного с защитной функцией ЛВП [53]. Однако удалось показать, что лишь вмешательство в процесс метаболизма ЛВП, без воздействия на концентрацию ЛВП ХС плазмы, может повлиять на развитие атеросклероза [54, 55].

Относительно недавно предложен интересный способ для проверки «ЛВП гипотезы» [45]. С помощью статистических исследований предполагается установить возможную связь между различными аллелями гена *ЛВП* и развитием атеросклероза. Однако при этом необходимо учитывать, что многие из генетических вариан-

тов, влияющие на уровни концентрации ЛВП ХС, могут также влиять на аналогичные параметры других липидов.

**Профилактика атеросклероза.** Жизненные привычки оказывают существенное влияние на развитие или профилактики ССЗ [2].

Среди них важная роль отводится особенностям диеты. Исследования показали, что потребление жирной рыбы, от одного до двух раз в неделю, снижает смертность от ишемической болезни сердца более чем на треть, а потребление цельного зерна, зерновых продуктов, волокон бобовых, фруктов и овощей существенно сокращает риск возникновения атеросклероза и других ССЗ [56].

Серьезное улучшение достигается при использовании средиземноморской диеты [57]. Данная диета характеризуется высоким потреблением оливкового масла, овощей, бобовых, фруктов, орехов, крупы, умеренно высоким потреблением рыбы, на фоне низкого потребления насыщенных жиров, красного мяса и птицы, а также умеренно-регулярным потреблением сухого красного вина во время еды [58]. Люди, в основе рациона питания которых лежит указанная диета, имеют благоприятный профиль сердечно-сосудистых факторов риска, нормальные показатели артериального давления, глюкозы и инсулина в крови [59]. В этой группе отмечаются пониженные уровни смертности от ССЗ, рака и иных причин [58-60].

Регулярная физическая активность приводит к существенному падению уровня смертности от ССЗ, играя тем самым ключевую роль в профилактике атеросклероза [56, 61, 62]. Под воздействием физических нагрузок снижаются уровни ЛНП ХС, холестерина и триглицеридов в плазме, а также повышаются уровни ЛВП ХС и ЛВП2 ХС [63]. Это достигается в результате повышения экспрессии ряда антиатеротических продуктов, таких как LXR $\alpha$ ,

PPAR $\gamma$ , рецептора-мусорщика CD36, приводящей к увеличению поглощения в лейкоцитах окисленных атерогенных ЛНП, ABCA1 и ABCG1 [64]. У мужчин, испытывающих повышенную физическую нагрузку, наблюдаются более высокие показатели легочного поглощения кислорода, ЛВП-Х, Apo AI, а также повышается активность LCAT в плазме [65, 66]. Повышение активности LCAT влечет за собой увеличение продукции ЛВП2 [67].

Экспериментальные исследования наглядно демонстрируют полезные следствия упражнений на выносливость. В результате повышается экспрессия P450, LDLR и SR-B1 в печени, что инициирует катаболизм холестерина в желчных кислотах, а также предотвращает образование камней в желчном пузыре [68]. Наряду с этим регулярные физические нагрузки стимулируют отказ от курения, что способствует профилактике атеросклероза, снижает примерно на треть общую смертность, приводит к нормализации уровней глюкозы в крови и кровяного давления, веса тела, а также улучшению психологического состояния людей [56].

### **Список литературы**

1. Daniels T.F., Killinger K.M., Michal J.J. et al. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health // Int. J. Biol. Sci. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 474–488.
2. Luoma P.V. Gene activation regresses atherosclerosis, promotes health, and enhances longevity // Lipids in Health and Disease. – 2010. – Vol. 67, №1. – P. 1–12.
3. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 5. – P. 480–486.
4. Stamler J., Daviglus M.L., Garside D.B. et al. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity // JAMA. – 2000. – Vol. 284, № 2. – P. 311–318.

5. Mourão P.A., Bracamonte C.A. The binding of human aortic glycosaminoglycans and proteoglycans to plasma low density lipoproteins // *Atherosclerosis*. – 1984. – Vol. 50, № 1. – P. 133–146.
6. Damani S.B., Topol E.J. Future use of genomics in coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol. 50, № 8. – P. 1933–1940.
7. Companioni O., Esparragor F.R., Fernarndez-Aceituno A.M. et al. Genetic Variants, Cardiovascular Risk and Genome-Wide Association Studies // *Rev. Esp. Cardiol*. – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 509–514.
8. Brautbar A., Ballantyne C.M., Lawson K. et al. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifying therapy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circ Cardiovasc Genet*. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 279–285.
9. Hindorf L.A., Junkins H.A., Hall P.N. et al. A catalog of ublished genome-wide association studies [cited Oct 2010] // Available at:www.genome.gov/gwastudies.
10. Humphries S.E., Cooper J.A., Talmud P.J. et al. Candidate gene genotypes, along with conventional risk factor assessment, improve estimation of coronary heart disease risk in healthy UK men // *Clin Chem*. – 2007. – Vol. 53, № 1. – P. 8–16.
11. Brautbar A., Ballantyne C.M., Lawson K. et al. Impact of adding a single allele in the 9p21 locus to traditional risk factors on reclassification of coronary heart disease risk and implications for lipid-modifyingtherapy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Circ Cardiovasc Genet*. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 279–285.
12. Morrison C., Bare L.A., Chambless L. et al. Prediction ofcoronary heart disease risk using a genetic risk score: The Atherosclerosis Riskin Communities Study // *Am J Epidemiol*. – 2007. – Vol. 166, № 1. – P. 28–35.
13. Paynter N.P., Chasman D.I., Buring J.E. et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variationat chromosome 9p21.3: The Women’s Genome Health Study// *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150, № 1. – P. 65–72.
14. McGeachie M. Ramoni R.L., Mychaleckyj J.C. et al. Integrative predictive model of coronary artery calcification in atherosclerosis // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 2448–2454.
15. George Y., Jian W., Robert A. Hegele Heterozygous familial hypercholesterolemia: disease // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 174, № 7. – P. 1124–1129.
16. Homer V.M., Marais A.D., Charlton F. et al. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated with familial hypercholesterolemia in cohorts from New Zealand and South Africa // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 4. – P. 659–666.
17. Lagace T.A., Curtis D.E., Garuti R. et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice // *J Clin Invest*. – 2006. – Vol. 116, №18. – P. 2995–3005.
18. Homer V.M., Marais A.D., Charlton F. et al. Identification and characterization of two non-secreted PCSK9 mutants associated Int. // *J. Biol. Sci*. – 2009. – Vol. 196, № 4. – P. 659–666.
19. Geoghegan K., Boyd J., Hoth L. et al. Binding to Low-Density Lipoprotein Receptor Accelerates Futile Catalytic Cycling in PCSK9 and Raises the Equilibrium Level of Intramolecular Acylenzyme // *Biochemistry*. – 2009. – Vol. 119, № 9. – P. 1934–1941.
20. Zhang D.W., Lagace T.A., Garuti R. et al. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation // *J Biol Chem*. – 2007. – Vol. 282, № 21. – P. 18602–18612.
21. Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I.K. et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 // *Nat Genet*. – 2005. – Vol. 37, № 1. – P. 161–165.
22. Miyake Y., Kimura R., Kokubo Y. et al. Genetic variants in PCSK9 in the Japanese population: rare genetic variants in PCSK9 might collectively contribute to plasma LDL cholesterol levels in the general population // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 1. – P. 29–36.
23. Fasano T., Cefalù A.B., Di Leo E. et al. A novel loss of function mutation of PCSK9 gene in white subjects with low-plasma low-density lipoprotein cholesterol // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 677–681.
24. Tennyson G.E., Sabatos C.A., Higuchi K. et al. Expression of apolipoprotein B mRNAs encoding higher- and lower-molecular weight isoforms in rat liver and intestine // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1989. – Vol. 86, № 3. – P. 500–504.
25. Nakamuta M., Chang B.H., Zsigmond E. et al. Complete phe-notypic characterization of apobec-1 knockout mice with a wild-type genetic background and a human apolipoprotein B transgenic background, and restoration of apolipoprotein B mRNA editing by somatic gene transfer of Apobec-1 // *J Biol Chem*. – 1996. – Vol. 97, № 18. – P. 25981–25988.
26. Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the

- general population, a review // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 197, № 2. – P. 145–151.
27. *Benn M., Nordestgaard B.G., Jensen J.S. et al.* Polymorphism in APOB associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders in the general population // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 90, № 16. – P. 5797–5803.
  28. *Benn M., Nordestgaard B.G., Jensen J.S. et al.* A. Polymorphisms in apolipoprotein B and risk of ischemic stroke // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92, № 15. – P. 3611–3617.
  29. *Talmud P.J., Hawe E., Miller G.J. et al.* Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2002. – Vol. 22, № 11. – P. 1918–1923.
  30. *Yusuf S., Reddy S., Ounpuu S. et al.* Global burden of cardiovascular diseases part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 16. – P. 2746–2753.
  31. *National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive Summary of The Third Report of The NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)* // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285, № 19. – P. 2486–2497.
  32. *Koivisto U.M., Hamalainen L., Taskinen M.R. et al.* Prevalence of familial hypercholesterolemia among young North Karelian patients with coronary heart disease: a study based on diagnosis by polymerase chain reaction // *J Lipid Res*. – 1993. – Vol. 78, № 2. – P. 269–277.
  33. *Brown M.S., Goldstein J.L.* A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis // *Science*. – 1986. – Vol. 232, № 1. – P. 34–47.
  34. *World Health Organization – Human Genetics (editors). DoNDP, familial hypercholesterolaemia: report of a second WHO Consultation* // Geneva: WHO, 1999. – 768 p.
  35. *Kuch B., Bolte H.D., Hoermann A. et al.* What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? // *Eur Heart J*. – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 714–720.
  36. *Rosamond W.D., Chambless L.E., Folsom A.R. et al.* Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994 // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 339, № 7. – P. 861–867.
  37. *Takada D., Emi M., Ezura Y. et al.* Interaction between the LDL-receptor gene bearing a novel mutation and a variant in the apolipoprotein A-II promoter: molecular study in a 1135-member familial hypercholesterolemia kindred // *J Hum Genet*. – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 656–664.
  38. *Sharp F. R., Jickling G. C., Stamova B. et al.* Under Molecular markers and mechanisms of stroke: RNA studies of blood in animals and humans // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2011. – Vol. 31, № 12. – P. 1513–1531.
  39. *Pons D., de Vries F. R., van den Elsen P. J. et al.* Epigenetic histone acetylation modifiers in vascular remodelling: new targets for therapy in cardiovascular disease // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 266–277.
  40. *Santini V., Gozzini A., Ferrari G.* Histone deacetylase inhibitors: molecular and biological activity as a premise to clinical application // *Curr Drug Metab*. – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 383–393.
  41. *Bellosta S., Viviani N., Mitro M. et al.* Effect of the histone deacetylase inhibitor trichostatin A on lipid metabolism, TNF-alpha production and smooth muscle cell proliferation // *Atherosclerosis Suppl*. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 165–166.
  42. *Granger A., Abdullah I., Huebner F. et al.* Histone deacetylase inhibition reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in mice // *FASEB J*. – 2008. – Vol. 22, № 23. – P. 3549–3560.
  43. *Mitro N., Godio C., De F.E. et al.* Insights in the regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene reveal a target for modulating bile acid synthesis // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 7. – P. 885–897.
  44. *Lin Y.C., Lin J.H., Chou C.W. et al.* Statins increase p21 through inhibition of histone deacetylase activity and release of promoter-associated HDAC1/2 // *Cancer Res*. – 2008. – Vol. 68, № 21. – P. 2375–2383.
  45. *Menno V., Adriaan G. H., John J. P. et al.* The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? // *Lipid Res*. – 2010. – Vol. 51, № 15. – P. 2058–2073.
  46. *Gordon D.J., Probstff J.L., Garrison R.J. et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies // *Circulation*. – 1989. – Vol. 79, № 1. – P. 8–15.
  47. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.* Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: metaanalysis of randomised trials // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336, № 11. – P. 1121–1123.
  48. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. 2005. – Vol. 366, № 11. – P. 1267–1278.
  49. *Hausenloy D.J., Yellon D.M.* Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipopro-

- tein cholesterol levels // *Heart*. – 2008. – Vol. 94, № 5. – P. 706–714.
50. Wild S., Byrne C.D. Time to rethink high-density lipoprotein? // *Heart*. – 2008. – Vol. 94, № 4. – P. 692–694.
  51. Barr D.P., Russ E., Eder H. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions // *Am. J. Med.* – 1951. – Vol. 11, № 4. – P. 480–493.
  52. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C. et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study // *Am. J. Med.* – 1977. – Vol. 62, № 5. – P. 707–714.
  53. Barter P.J., Caulfi M., Eriksson M. et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 14. – P. 2109–2122.
  54. Singaraja R.R., Fievet C., Castro G. et al. Increased ABCA1 activity protects against atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 35–42.
  55. Navab M., Anantharamaiah G. M., Reddy S. T. et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptides // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 35, № 114. – P. 1325–1331.
  56. Mozaffarian D., Wilson P.W.F., Kannel W.B. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 23. – P. 3031–3038.
  57. Kelly R.B. Diet and exercise in the management of hyperlipidemia // *Am Fam Physician*. – 2010. – Vol. 81, № 11. – P. 1097–1102.
  58. Trichopoulos A., Costacou T., Bamia C. et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population // *New Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348, № 29. – P. 2599–2608.
  59. Estruh R., Martinez-Gonzalez M.A., Corella D. et al. PREDIMED Study investigators: Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A randomized trial // *Ann Intern Med*. – 2006. – Vol. 145, № 1. – P. 1–11.
  60. Mitrou P.N, Kipnis V., Thibaut A.C.M. et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population // *Arch Int Med*. – 2007. – Vol. 167, № 19. – P. 2481–2488.
  61. Matthews C.E., Jurj A.L., Shu X. et al. Influence of exercise, walking, cycling, and overall non-exercise physical activity in mortality in Chinese women // *Amer J Epidemiol*. – 2007. – Vol. 165, № 13. – P. 1343–1350.
  62. Rosengren A., Wilhelmsen L. Physical activity protects against coronary death and death from all causes in middle-aged men. Evidence from a 20-year follow-up of the primary prevention study in Goteborg // *Ann Epidemiol*. – 1997. – Vol. 7, № 1. – P. 69–75.
  63. Leaf D.A. The effect of physical exercise on reverse cholesterol transport // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 52, № 9. – P. 950–957.
  64. Butcher L.R., Thomas A., Backx K. et al. Low-intensity exercise exerts beneficial effects on plasma lipids via PPAR $\gamma$  // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2008. – Vol. 40, № 10. – P. 1263–1270.
  65. Olchawa B., Kingwell B.A., Hoang A. et al. Physical fitness and reverse cholesterol transport // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2004. – Vol. 24, № 10. – P. 1087–1091.
  66. Brites F., Verona J., De Geitere C. et al. Enhanced cholesterol efflux promotion in well-trained soccer players // *Metabolism*. – 2004. – Vol. 53, № 11. – P. 1262–1267.
  67. Berg A., Frey I., Baumstark M.W. et al. Physical activity and lipoprotein disorders // *Sports Med*. – 1994. – Vol. 17, № 1. – P. 6–21.
  68. Wilund K.R., Feeney L.A., Tomayko E.J. et al. Endurance exercise training reduces gallstone development in mice // *J Appl Physiol*. – 2008. – Vol. 104, № 7. – P. 761–765.

Представлена Л.Л. Лукаш  
Поступила 07.03.2012

#### АТЕРОСКЛЕРОЗ: ГЕНЕТИКА, ЕПІГЕНЕТИКА І ПРОФІЛАКТИКА

Ю.В. Вагин<sup>1</sup>, В.І. Яворівська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Україна, 03680, Київ, вул. Заболотного, 150  
e-mail: maliuta@imbg.org.ua

<sup>2</sup> Учбово-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету

ім. Тараса Шевченка  
Україна, 01601, Київ, вул. Володимирська, 64/13  
e-mail: viyavr@gmail.com

Показано двояку спадкову природу атеросклерозу. З одного боку він обумовлений низкою окремо взятих генів, а з іншого – множинним генним поліморфізмом. Окрім спадковості, істотний вклад в етіологію атеросклерозу вносить також епігенетика. Представлено докази про користь дієти і фізичних навантажень в його профілактиці.

**Ключові слова:** атеросклероз, спадковість, епігенетика.

**ATHEROSCLEROSIS: GENETICS,  
EPIGENETICS AND PROPHYLAXIS**

*Yr. V. Vagyn<sup>1</sup>, V. I. Yavorovska<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Institute of Molecular Biology and Genetics NAS  
of Ukraine

Ukraine, Kyiv, 03680, Zabolotnogo Str., 150

e-mail: maliuta@imbg.org.ua

<sup>2</sup> Educational and Scientific Center «Institute of  
Biology», Taras Shevchenko National University of  
Kyev

Ukraine, 01601, Kyiv, Volodymyrska Str., 64/13

e-mail: viyavr@gmail.com

The dual hereditary nature of atherosclerosis has been demonstrated. On the one hand, it may result from a series of single individual genes, while on the other hand it may be mediated by multiple gene polymorphisms. Apart from inheritance, the essential contribution to the atherosclerosis etiology could make the epigenetics as well. Evidence for benefits of diet and physical activity in its prophylaxis was presented.

**Key words:** atherosclerosis, heredity, epigenetics.