



УДК:575.174:616.132.2-089

Ташкенбаева Элеонора Негматовна
доктор медицинских наук, заведующая кафедрой
внутренних болезней №2 Самаркандского
Государственного медицинского
института. г. Самарканд, Узбекистан
Хасанжанова Фариди Одыловна
ассистент кафедры внутренних болезней
№2 Самаркандского Государственного медицинского
института. г. Самарканд, Узбекистан

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕСТАБИЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ СТЕНОКАРДИИ У МУЖЧИН В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР)

For citation: Tashenbayeva Eleonora, Farida Khasanjanova. Genetic risk factors for the development of unstable angina pectoris in young men. Journal of cardiorespiratory research. 2020, vol. 1, issue 1, pp.35-39



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-0974-2020-1-4>

АННОТАЦИЯ

В настоящее время в ряде развитых стран, благодаря осуществлению программ, направленных на выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их устранение, удалось добиться некоторого снижения заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца. Однако попытки снизить заболеваемость сердечно-сосудистой системы только за счет коррекции средовых факторов риска не всегда оказываются эффективными. В связи с чем, для решения проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальном уровнях, актуальным является исследование молекулярно-генетических основ заболеваний сердечно-сосудистой системы и поиск генетических маркеров риска ИБС и ее клинических форм. В данной статье описывается нормальное строение и мутация генов интерлейкин 1 C (+3953) T и интерлейкин 10 A-1082G при нестабильных вариантах стенокардии у мужчин молодого возраста. Лучшее понимание причин и механизмов развития ИБС у пациентов молодого возраста является серьезной медицинской и социальной задачей. Ранняя диагностика с последующим своевременно подобранным персонализированным подходом к терапии позволяет улучшить прогноз кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте.

Ключевые слова: нестабильные варианты стенокардии, генетические факторы, гены цитокинов, мужчин молодого возраста.

Tashkenbayeva Eleonora Negmatovna
Samarqand davlat tibbiyot instituti
2-sonli ichki kasalliklar kafedrasini mudiri,
tibbiyot fanlari doktori. Samarqand, O'zbekiston
Xasanjanova Farida Odilovna
Samarqand davlat tibbiyot instituti
2-sonli ichki kasalliklar kafedrasini
assistenti. Samarqand, O'zbekiston

YOSH ERKAKLARDA STENOKARDIYANING NOSTABIL VARIANTLARI RIVOJLANISHINING GENETIK XAVF OMILLAR (ADABIYOTLAR TAHLILI)

ANNOTATSIYA

Hozirgi paytda bir qator rivojlangan mamlakatlarda yurak-qon tomir kasalliklari uchun xavf omillarini aniqlash va ularni yo'q qilishga qaratilgan dasturlarni amalga oshirish natijasida yurak-qon tomir kasalliklari bilan kasallanish va o'lim ko'rsatkichini biroz kamaytirishga erishildi. Ammo yurak-qon tomir tizimining kasallanishini faqat ekologik xavf omillarini to'g'irlash orqali kamaytirishga urinishlar har doim ham samara bermaydi. Shu munosabat bilan, aholi va individual darajalarda yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olish muammosini hal qilish uchun yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining molekulyar-genetik asoslarini o'rganish va YUIK va uning klinik shakllarining genetik xavf markerlarini izlash dolzarbdir. Ushbu maqolada yosh erkaklardagi beqaror stenokardiyada interleykin 1 C (+3953) T va interleykin 10 A-1082G genlarining normal tuzilishi va mutatsiyasi tasvirlangan. Yosh bemorlarda NSV rivojlanishining sabablari va mexanizmlarini yaxshiroq tushunish jiddiy tibbiy va ijtimoiy vazifadir. Erta tashxis qo'yish, keyinchalik terapiyaga o'z vaqtida va moslashtirilgan yondashuv yosh erkaklarda yurak-qon tomir kasalliklari prognozini yaxshilaydi.

Kalit so'zlar: beqaror angina pektoris, genetik omillar, sitokin genlari, yosh.

Tashenbaeva Eleonora Negmatovna

Doctor of Medical Sciences, head of the

Department of internal diseases No. 2

of the Samarkand State medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

Khasanjanova Farida Odilovna

assistant of the Department of internal diseases

No. 2 of the Samarkand State medical Institute. Samarkand, Uzbekistan

GENETIC RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF UNSTABLE ANGINA PECTORIS IN YOUNG MEN. (REVIEW).

ANNOTATION

Currently, in a number of developed countries, thanks to the implementation of programs aimed at identifying risk factors for cardiovascular diseases and eliminating them, it has been possible to achieve some reduction in the incidence and mortality from coronary heart disease. However, attempts to reduce the incidence of the cardiovascular system only by correcting environmental risk factors are not always effective. In this connection, in order to solve the problem of preventing cardiovascular diseases at the population and individual levels, the study of the molecular genetic basis of diseases of the cardiovascular system and the search for genetic risk markers of IHD and its clinical forms is relevant. This article describes the normal structure and mutation of the interleukin 1 C (+3953) T and interleukin 10 A-1082G genes in unstable angina pectoris in young men. A better understanding of the causes and mechanisms of the development of NVS in young patients is a serious medical and social task. Early diagnosis, followed by a timely and personalized approach to therapy, improves the prognosis of cardiovascular diseases at a young age.

Keywords: unstable angina variants, genetic factors, cytokine genes, young age

В настоящее время в ряде развитых стран, благодаря осуществлению программ, направленных на выявление факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их устранение, удалось добиться некоторого снижения заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Однако попытки снизить заболеваемость сердечно-сосудистой системы только за счет коррекции средовых факторов риска не всегда оказываются эффективными [1,8]. Значительную роль в развитии ИБС играют наследственные компоненты. В связи с чем, для решения проблемы профилактики ССЗ на популяционном и индивидуальном уровнях, актуальным является исследование молекулярно-генетических основ ССЗ и поиск генетических маркеров риска ИБС и ее клинических форм. Большое внимание на современном этапе уделяется исследованию генетического полиморфизма по ряду конкретных генов кандидатов, определяющих состояние систем, вовлеченных в патогенез заболевания [2,3].

ИБС является хроническим заболеванием, имеющим многофакторную этиологию. При развитии нестабильных вариантов стенокардии (НВС) которая является одним из вариантов ИБС у больных молодого возраста (МВ) большой вклад вносят изменения образа жизни молодых людей во многих странах, включающие нездоровое питание, гиподинамию, увеличение потребления легкоусвояемых углеводов, трансгенных жиров, хронические стрессы, переутомляемость, что сопровождается развитием дислипидемии, ожирения, сахарного диабета [4,6]. Молодые люди часто берут дополнительную и сверхурочную работу, у них высокий общий темп жизни, они подвержены хроническим стрессам, что в ряде случаев приводит к курению, употреблению алкоголя, энергетических напитков и переданию [5,9]. Однако скрининг этих факторов не позволяет выявить примерно половины лиц в популяции, у которых в дальнейшем возникает заболевание, что стимулирует поиски других ФР и их сочетаний [7,10].

Установлено, что больные с НВС в МВ имеют факторы, способствующие раннему развитию и прогрессированию атеросклероза коронарных артерий [11,16]. Больные, у которых НВС манифестировала в МВ, отличается от пожилых по структуре ФР, клиническим проявлениям и прогнозу заболевания. Среди ФР раннего развития НВС особое внимание на данный момент занимают генетические ФР [12,13].

Достижения современной молекулярной генетики по расшифровке генома человека способствовали рождению

новой науки – медицинской геномики, одно из центральных мест в которой занимают исследования по изучению влияния генетических факторов на формирование патологических состояний человека. Особое место в данных исследованиях занимают заболевания ССЗ, так как они широко распространены, характеризуются тяжелым течением, приводящим к инвалидизации, и высоким уровням смертности в развитых странах [14,48]. Выявление генетических факторов и оценка их вклада в развитие ССЗ являются основными задачами современной молекулярной кардиологии. В связи с этим генетические исследования, посвященные изучению данного заболевания, приобретает особую актуальность.

На сегодняшний день известно, что в патогенезе НВС лежит воздействие средовых факторов, реализуемых на фоне генетической предрасположенности, поэтому выявление наследственной природы и молекулярных механизмов его развития составляет основу современной медицины [15,20]. В связи с этим в последние годы в мире проводятся масштабные исследования по полногеномному анализу ассоциаций с ССЗ, однако в силу многофакторности данных патологий для каждой этнической группы существует свой определенный круг генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития той или иной сердечно-сосудистой патологии. В клинической лабораторной практике досимптомная диагностика НВС может быть достигнута благодаря молекулярно-генетическому исследованию «генов предрасположенности» или генов-кандидатов - полиморфных аллелей, совместимых с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях, способствующих развитию патологических состояний и заболеваний [16,21].

Чаще всего связи генетических факторов риска с предрасположенностью к заболеванию обнаруживаются в группах больных, подвергающихся каким-то дополнительным неблагоприятным внешним воздействиям, таким, например, как курение или другие вредные привычки, лекарственные препараты, неправильный образ жизни, гиподинамия, несбалансированное питание, плохая экологическая обстановка, инфекции, загрязнение окружающей среды и т.п. Во многих случаях показан аддитивный характер действия различных генетических и средовых факторов риска. В связи с этим активное воздействие на модифицируемые ФР заболевания у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, может препятствовать реализации воздействия неблагоприятных генетических факторов [17,26]. При этом анализ

молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития НВС, может дать возможность предпринимать меры по ранней профилактике заболевания у их носителей и соответственно позволит, если не предупредить развитие заболевания, то хотя бы отодвинуть сроки его возникновения или облегчить тяжесть болезни. В связи с этим выявление генов - кандидатов, ответственных за развитие и течение НВС у мужчин молодого возраста, представляет научный и клинический интерес [18,26].

Очень важно подчеркнуть, что сведения о медицинских аспектах генного полиморфизма только начинают приобретать форму, пригодную для практического применения диагностических тестов, причем новые знания о генах предрасположенности появляются с ошеломляющей быстротой [19,21]. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов позволили выявить ряд полиморфизмов, предрасполагающих к развитию острых коронарных событий [20,28]. К настоящему моменту выявлены десятки полиморфных генов, влияющих на возникновение и клиническое течение сердечно-сосудистых патологий. На сегодняшний день изучены множество полиморфизмов в нескольких сотнях генов в качестве генетических факторов риска атеросклероза, артериальной гипертензии (АГ), ИБС, острого инфаркта миокарда (ОИМ), инсульта, тромботических и других заболеваний [21,30].

НВС - одно из наиболее распространенных заболеваний ССЗ, обусловленное атеросклеротическим поражением сосудов. Одной из гипотез патогенеза НВС является так называемая воспалительная теория, согласно которой иммунные воспалительные процессы играют существенную роль в процессе формирования как самой атеросклеротической бляшки, так и повреждения стабильной атеромы с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [22]. Все больше данных свидетельствует о том, что воспаление является одним из «краеугольных камней» атерогенеза и важнейшим «пусковым механизмом» острых ССО [35]. К основным маркерам воспаления при атеросклерозе относят С-реактивный белок (СРБ) и цитокины, дисбаланс которых проявляются в повышении уровня провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.) и уменьшении секреции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.) [23,31].

В целях поиска конкретных механизмов реализации генетической предрасположенности или устойчивости индивидуума к развитию атеросклеротического процесса в коронарных сосудах и возникновению острых коронарных состояний у пациентов с НВС проведен анализ уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов в ассоциации с фенотипическими маркерами предрасположенности к инициации НВС [24,35].

Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков. Другими словами, наличие аллельного полиморфизма в промоторных участках генов обеспечивает разнообразие индивидов по степени продукции цитокинов при формировании клеточных реакций, в том числе и при НВС [23].

Для исследования выбраны 2 гена-кандидата, которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с НВС: провоспалительный интерлейкин 1 С (+3953) Т и противовоспалительный интерлейкин-10 G1082А.

Ген интерлейкин 1 С (+3953) Т. Этот ген локализован на хромосоме -2q13. Участок последовательности ДНК гена IL1B, в котором происходит замена цитозина (С) на тимин (Т) в позиции 3953, обозначается как генетический маркер С(+3953)Т.

Возможные генотипы

- С/С
- С/Т
- Т/Т

Ген интерлейкин (ИЛ) 1В кодирует цитокин ИЛ-1-бета семейства ИЛ-1, участвующий в регуляции иммунных реакций, воспалительных процессов. ИЛ-1 – один из первых открытых цитокинов, регулятор процессов воспаления и иммунитета. Он синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-лимфоцитами и фибробластами. ИЛ-1 выполняют ряд функций в иммунной системе: инициируют и регулируют иммунные процессы, участвуют в развитии острого и хронического воспаления. ИЛ-1 является индуцибельным белком, синтез которого начинается с повреждения тканей, и необходим для развития воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций, называемых острофазовым ответом [27,29]. Равновесие между продукцией, экспрессией и ингибированием синтеза цитокинов семейства ИЛ-1 играет важную роль в исходе воспалительной реакции [6].

Семейство ИЛ-1 включает в себя 3 гомологичных белка: интерлейкин-1-альфа и -1-бета (ИЛ-1А и ИЛ-1В), которые являются провоспалительными, и ИЛ-1RN (ИЛ-1 receptor antagonist), молекула которого обладает противовоспалительным действием. Эти белки кодируются генами IL1A, IL1B и IL1RN соответственно. Равновесие между экспрессией и ингибированием синтеза ИЛ-1 определяет развитие, регуляцию и исход воспалительного процесса. Биологические эффекты ИЛ-1В реализуются после связывания со специфическим мембранным рецептором IL-1RI [30].

В настоящее время показано, что нуклеотидные замены в генах IL1A и IL1B могут приводить к изменению характера их экспрессии. Выявлен ряд точечных маркеров высокопродуктивного варианта гена IL1B. У лиц, несущих два или один аллель Т (т.е. гомо- или гетерозиготных по высокопродуктивному аллелю IL1B C(+3953)Т), синтезируется, соответственно, в 4 и 2 раза большее количество этого цитокина, чем у лиц, гомозиготных по основному С-аллелю.

Влияние полиморфизма гена на характер воспаления можно описать в виде следующих тенденций: носительство неизменных вариантов гена определяет адекватную продукцию соответствующих белков и регуляцию воспалительного процесса; у носителей аллеля Т воспаление протекает намного активнее.

У пациентов, имеющих замены в гене IL1B C (+3953) Т, воспаление может протекать более остро, приводить к тяжелым осложнениям и быть причиной хронизации процесса. Таким образом, у носителей такого изменения риск тяжелых форм НВС выше по сравнению с лицами с неизменным генотипом.

- С/С – нормальный уровень продукции интерлейкина
- С/Т – повышенный уровень продукции интерлейкина
- Т/Т – высокий уровень продукции интерлейкина

Интерпретация результатов исследования и выбор тактики лечения производится врачом в комплексе с другими генетическими, анамнестическими, клиническими и лабораторными данными.

Из литературных данных известно, что лица, гомо- или гетерозиготные по высокопродуктивному аллелю ИЛ - 1 бета (С3953Т), продуцируют в 4 и 2 раза соответственно большее количество цитокина, чем лица с нормальным вариантом исследуемого гена. У пациентов, имеющих замены в гене IL1B C (+3953) Т, воспаление может протекать более остро, приводить к тяжелым осложнениям и быть причиной хронизации процесса. Таким образом, у носителей

такого изменения риск тяжелых форм НВС выше по сравнению с лицами с неизменным генотипом [14,31].

Ген интерлейкин 10 А-1082G. Названия полиморфизма: А-1082G (замена нуклеотида аденина на гуанин в регуляторной области гена). Тип наследования мутации: аутосомно-доминантный (встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%). Функция гена: кодирует интерлейкин 10, противовоспалительный цитокин, который подавляет воспалительные реакции, ингибируя синтез цитокинов Т-хелперов, в том числе гамма-интерферона, факторов некроза опухоли, интерлейкинов 2, 3 и 6, а также антигенов МНС 2 класса и усиливает выживаемость и пролиферацию В-клеток и продукцию антител [2,13].

Известно, что IL-10 – это противовоспалительный цитокин, оказывающий тормозящее действие на Т-хелперы 1-го клона, снижая таким образом, синтез провоспалительных цитокинов [3]. В случае низкого уровня IL-10 поддерживается высокая концентрация провоспалительных цитокинов, что также приводит к неблагоприятному течению и исходу заболевания. Наличие варианта -1082G обладает протективными свойствами в отношении атеросклероза и инфаркта миокарда [2,13,15].

Из литературных источников известно, что основная функция интерлейкина-10, реализующаяся путем изменения иммунного ответа с Th1 на Th2, проявляется в подавлении избыточного синтеза и гиперактивации провоспалительных цитокинов и энзимов. Вероятно, иммуносупрессивная функция интерлейкина-10 на

иммунокомпетентные клетки у больных с НВС приводит к пониженной выработке провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6), обеспечивая «доброкачественное» течение заболевания. [13,14].

Учитывая, что мутация G1082A занимает промоторную область гена IL-10, можно утверждать, что именно она сказывается на скорости транскрипции и трансляции кодируемого белка IL-10, продуцируемого активированными моноцитами и Т-лимфоцитами. Известно, что IL-10 – это противовоспалительный цитокин, оказывающий тормозящее действие на Т-хелперы 1-го клона, снижая таким образом, синтез провоспалительных цитокинов [2]. В случае низкого уровня IL-10 поддерживается высокая концентрация провоспалительных цитокинов, что также приводит к неблагоприятному течению и исходу заболевания.

Таким образом, снижение продукции IL-10 у носителей аллели А полиморфизма гена IL-10 (G1082A) является важным звеном патогенеза [2].

Не смотря на разнообразие причин и особенности течения НВС у лиц в молодом возрасте, процесс развития заболевания всегда индивидуален. При своевременном оказании медицинской помощи в полном объеме прогноз у больных с НВС молодого возраста значительно лучше, чем у больных старшего возраста. Лучшее понимание причин и механизмов развития НВС у пациентов молодого возраста является серьезной медицинской и социальной задачей. Ранняя диагностика с последующим своевременно подобранным персонализированным подходом к терапии позволяет улучшить прогноз кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте.

Список литературы/Iqtiboslarp/References

1. Агапкина Ю.В. Полиморфные маркеры генов-кандидатов и генетическая предрасположенность к неблагоприятному исходу у больных, перенёсших острый коронарный синдром: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю.В. Агапкина. – М., 2010. – 20с.
2. Гольшко В. С. и др. Влияние полиморфизма генов TNF-б (G308A) и IL-10 (G1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про и противовоспалительных цитокинов //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – №. 3 С.39-42
3. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М, Закирова А.Н., Оганов Р.Г. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца//Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2017; №2. С.16-19.
4. Иноземцева А. А., Усолцева Е. Н. Роль однонуклеотидных полиморфизмов липидных нарушений в прогнозировании развития и оценке тяжести течения инфаркта миокарда//Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015.№1. С.51-60.
5. Курбанов Р. Д., Кан Л. Э., Бекметова Ф. М., Шек А. Б. Зависимость распределения I/D полиморфного маркера гена ангиотензинпревращающего фермента от семейного анамнеза ишемической болезни сердца у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 5: С.16–20.
6. Мешков А. Н., Щербакова Н. В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы //Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18. – №. 12. С.77-82.
7. Мультифокальный атеросклероз как фактор неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом ST и сахарным диабетом 2 типа / В. Н. Каретникова [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 4. – С.12–18.
8. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Генетические аспекты ишемической болезни сердца// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова, №4, 2015 г. С.126-131.
9. Погосов, А.В. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением табака / А. В. Погосов // Наркология: национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 291–304.
10. Подольская А.А., Майкова Е.В, Шарфетдинова Л.М., Кравцова О.А., Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов в ассоциации с риском развития острого инфаркта миокарда // Вестник современной клинической медицины 2014, Том 7, Приложение 2. С. 147-150.
11. Хохлов А. Л. и др. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов eNOS и AGTR2 у пациентов с ИБС //Архив внутренней медицины. – 2016. – №. 3 С.29-32.

12. Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом молодого возраста //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – №. С.4. DOI:10.17802/2306-1278-2018-7-1-14-20.
13. Пономаренко И. В., Сукманова И. А. Традиционные факторы риска и генные мутации тромбоза, ассоциированные с острым коронарным синдромом у пациентов молодого возраста //Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 1S. – С. 19-24.
14. Толкачева О.М. Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири // Москва 2016г. С.112-116.
15. Торшин И.Ю. Генетический паспорт человека, Гены сердечно-сосудистых заболеваний. / О.А. Громова. // МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва. Октябрь 8th, 2011. - С.56-68
16. Феоктистова В.С. Генетические и биохимические маркеры, ассоциированные с развитием ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста // Санкт-Петербург – 2015г.С.132-136.
17. Хазова Е. В. и др. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности //Практическая медицина. – 2012. – №. 5. С.60-65.
18. Хасанжанова Ф. О. и др. Различия в частоте развития основных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда //Актуальные научные исследования в современном мире. – 2018. – №. 10-6. – С. 39-41.
19. Хасанжанова Ф.О., Ташкенбаева, Э.Н., Хайдарова Д.Д., и Абдуллаев К.З. Неблагоприятные факторы риска, влияющие на прогрессирование ишемической болезни сердца. Евразийский кардиологический журнал, (S2), 2019, С.183-183.
20. Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы //Российский кардиологический журнал. – 2012.– №1.С.93-98.
21. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years – aetiologies, baseline characteristics and longterm clinical outcome / S. Parical [et al.] // Swiss Med. Wkly. – 2015. – Vol. 143. – P. 13816.
22. Agarwal S. et al. Changing trends of atherosclerotic risk factors among patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke //The American journal of cardiology. – 2017. – Т. 119. – №. 10. – С. 1532-1541.
23. Agarwal S. et al. Changing trends of atherosclerotic risk factors among patients with acute myocardial infarction and acute ischemic stroke //The American journal of cardiology. – 2017. – Т. 119. – №. 10. – С. 1532-1541.
24. Analises of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients / W. Yunyun [et al.] //BMC Cardiovasc. Disord. – 2017. - №9 (14). – P. 179.
25. Antiochos P. et al. Association between parental history and genetic risk scores for coronary heart disease prediction: the population-based CoLaus study //Atherosclerosis. – 2016. – Т. 244. – С. 59-65.
26. Sabatine M. S. et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: analysis from FOURIER //Circulation. – 2018. – Т. 138. – №. 8. – С. 756-766.
27. Barton, M. Cholesterol and atherosclerosis: modulation by estrogen / M. Barton // Curr. Open Lipidol. – 2016. – Vol. 24 (3). – P. 214–20.
28. Benowitz, N. L. Smoking cessation after acute myocardial infarction / N. L. Benowitz, J. J. Prochaska // J Am Coll Cardiol.– 2016.–Vol. 61.–P. 533-535.
29. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaborations. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials // Lancet. – 2018. – Vol. 362. – P. 1527-1535.
30. Khasanojanova F. O., Tashkenbaeva E. N., Khaidarova D. D. Traditional risk factors associated with the development of unstable angina pectoris in young adults //Биомедицина ва амалиёт журнали. – С. 276.
31. Chakrabarti, S Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview / S. Chakrabarti, J. S. Morton, S. T. Davidge // Can J Cardiol. – 2017. – Vol. 30 (7). – P.705–12.
32. Chiolerio, A. Screening for elevated blood pressure in children and adolescents: a critical appraisal / A. Chiolerio, P. Bovet, G. Paradis // JAMA Pediatr. – 2018. – Vol. 167 (3). – P. 266–73.
33. Dai X. et al. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction //World journal of cardiology. – 2016. – Т. 8. – №. 1. – С. 1-6.
34. Shah N. et al. Myocardial infarction in the “young”: risk factors, presentation, management and prognosis //Heart, Lung and Circulation. – 2016. – Т. 25. – №. 10. – С. 955-960.