**СОДЕРЖАНИЕ**

Введение

Глава I Обзор литературы

1. Характеристика инфаркта миокарда   
 1.1 Определение, этиология, патогенез и клиническая картина инфаркта миокарда;   
 1.2 Факторы риска развития ИМ;   
 2 Связь гиперхолестеринемии и риска развития ИМ  
 2.1 Атеросклероз как основной фактор риска развития ИМ;  
 2.2 Наследственные гиперхолестеринемии. Генетические мутации, характерные для гиперхолестеринемий;  
 2.3 Диагностика семейной гиперхолестеринемии;  
 3. Генетические маркеры инфаркта миокарда  
 3.1 Типы наследственных заболеваний сердца;  
 3.2 Наследственность, как фактор, влияющий на развитие инфаркта миокарда  
 4. Наследственная предрасположенность к возникновению инфаркта миокарда, практическое исследование на базе УЗ” Солигорская ЦРБ”  
 5. Методы профилактики генетических заболеваний

Заключение

Список литературы

**ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время не секрет, что проблемы, возникающие со здоровьем человека, тесно связаны с генетикой. Специалисты, занятые в области генетики и здравоохранения часто задаются вопросом, по какой причине одни люди болеют определенной заболеванью, а другие, подвергающиеся большему негативному влиянию окружающей среды, не подвержены ей. Ответ на вышеуказанный вопрос заключается в том, что жизнедеятельность каждого индивида, от рождения и до смерти, является результатом осуществления персональной генетической программы, заложенной родителями в период зачатия. Любой человек характеризуется свойственными только ему особенностями обмена веществ, иммунологическим статусом и гормональным, типом нервных реакций и т.д. Также на всех людей воздействуют факторы окружающей среды, такие как нагрузки экологического(физические, химические и биологические загрязнения биосферы) и социального(стрессы, хроническое переутомление, вредные привычки) характеров.

Дисциплина, изучающая зависимость заболеваний от генетической предрасположенности и условий окружающей среды называется медицинская генетика. Медицинская генетика формировалась согласно четырем основным тенденциям:

Первая тенденция сопряжена с поиском и описанием новых конфигураций наследственных болезней, исследованием факторов и условий их проявления на организменном, биохимическом, молекулярно-генетическом уровнях.

Вторая - связана с попытками лечения наследственных болезней, к которым относятся диетотерапия, витаминотерапия, генотерапия.

Третья сопряжена с профилактикой наследственной патологии. К ней относятся медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика.

Четвертая связана с поиском генов, мутации в которых предрасполагают к появлению широко распространенных мультифакторных болезней. Подобные заболевания именуют социально значимыми или болезнями среднего возраста. К ним относят: гипертонию, ишемическаую болезнь сердца, инфаркт миокарда, атеросклероз, рак, сахарный диабет и бронхиальную астму.

В настоящей работе будут рассмотрены генетически обуслобленные факторы, ведущие к развитию инфаркта миокарда (ИМ), типы наследственных заболеваний сердца, а так же их профилактика.

Заболевания с наследственной предрасположенностью проявляются под воздействием факторов внешней среды. По типу наследования заболевания можно разбить на две категории:

* моногенные заболевания с наследственной предрасположенностью - инициированны мутацией в одном гене, которые для проявления требуют воздействия специфического фактора внешней среды; к примеру, ферментопатии, проявляющиеся при приёме лекарственных средств. Такие заболевания включаются только после контакта организма с определенным ксенобиотиком.
* полигенные заболевания с наследственной предрасположенностью формируются группой мутантных генов. Проявление заболевания возможно только при взаимодействии генов с инициирующими факторами внешней среды. Полигенное наследование генетических признаков вызывает заболевания, называемые многофакториальные заболевания. Риски появления многофакториальных заболеваний зависят от степени родства с больным. Чем больше родство, тем больше одинаковых аллелей генов, также и мутантных.

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, особенно такая ее форма как инфаркт миокарда (ИМ), занимают лидирующие позиции, как по количеству смертей, так и по числу случаев инвалидизации населения трудоспособного возраста. Несмотря на значительный прогресс в разработке проводимого лечения, направленное на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, частота раннего инфаркта миокарда (ИМ)увеличивается, чем и продиктованы поиски новых придикторов развития ИМ.

Многолетний опыт проведения широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) показал, что полигенное наследование распространенных генетических вариантов с небольшим эффектом составляет большую часть риска развития многофакторных заболеваний. На основании результатов исследований GWAS разработана шкала, позволяющая рассчитать риск развития многих заболеваний, в том числе инфаркта миокарда. Показано, что в группе больных с ранним ИМ высокий полигенный индекс (наследование многих генетических вариантов с небольшим эффектом) встречается в 10 раз чаще, чем моногенные формы семейной гиперхолестеринемии, которая так же является фактором риска развития раннего ИМ.

Было проведено крупное международное исследование INTERHEART, по результатам которого выделены 9 определяющих факторов, ответственных за 90% риска ИМ: дислипидемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертония, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, депрессия), гиподинамия, злоупотребление алкоголем, низкое потребление овощей и фруктов. В этом же исследовании семейный анамнез был выделен в качестве независимого фактора риска ИМ. При этом его предикторная роль не зависела от возраста, пола, этнических, географических, социально-экономических и традиционных факторов риска.

Цель работы - изучение корреляции генетически детерменированных факторов и развития инфаркта миокарда.

Задачи: Определить выборочную совокупность пациентов, находящихся на лечении в инфарктном отделении УЗ "Солигорская ЦРБ" за период, начиная с марта 2022 года по апрель 2022 года на основании сбора анамнестических данных у пациентов и медицинской документации; распределить опрошенных пациентов по возрасту и полу, на основании сбора наследственного анамнеза пациентов определить наличие у ближайших родственников инфаркта миокарда (ИМ), оценить риск развития ИМ у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом.

Объект исследования: медицинские карты стационарных больных, анамнестические данные пациентов (наследственность, возраст, пол).

**1 ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФАРКТА МИОКАРДА**

**1.1 Определение, этиология, патогенез и клиническая картина инфаркта миокарда.**

Инфаркт миокарда является одной из грозных острых форм ишемической болезни сердца. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий. В переводе с латинского ИБС - morbus ischaemicus cordis, morbis - болезнь, cordis-сердце, от древнегреческого isheo — задерживать, останавливать и haema - кровь. Термин был введен комитетом ВОЗ в 1962 г.

Ишемия миокарда — состояние, сопровождающееся нарушением кровообращения в сердечной мышце, вследствие чего возникает несоответствие между потребностями миокарда в кислороде и уровнем коронарного кровотока вместе с количеством поступающего с кровью кислорода в определенный момент времени.

Инфаркт миокарда возникает из-за полной или частичной блокировки артерии, питающей сердце, в следствии возникает ишемия миокарда, и если в течении 15-20 минут кровоснабжение не восстанавливается, ишемия неукротимо ведет к некрозу (гибели) сердечной мышцы.

Нарушение баланса между реальным коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде может быть обусловлено:

1. причинами внутри сосуда:

– атеросклеротическим сужением просвета венечных артерий;

– тромбозом и тромбоэмболией венечных артерий;

– спазмом венечных артерий;

1. причинами вне сосуда:

– тахикардией;

– гипертрофией миокарда;

– артериальной гипертензией.

Ишемия миокарда может быть результатом либо повышения потребности миокарда в кислороде (физическая или психическая перегрузка, спонтанные изменения частоты сердечного ритма или АД), либо снижения доставки кислорода (спазм коронарной артерии, закупорка артерии тромбоцитами, парциальный тромбоз). Нарушение функции эндотелия играет роль в изменении порога развития ишемии, нарушение высвобождения оксида азота (главный фактор расслабления эндотелия) может способствовать беспрепятственному развитию вазоконстрикции и облегчать адгезию тромбоцитов.

Повышение потребности миокарда в кислороде является преобладающим механизмом ишемии, атеросклеротическое поражение коронарных артерий — основным этиологическим фактором. В 95–97 % всех случаев ИМ связан с тромбозом коронарной артерии на фоне ее атеросклеротического поражения.

Атеросклероз (АТ)– это системное заболевание, которое связанно с поражением всех слоев крупных и средних артерий. Эти изменения сопровождаются локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменением сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом и окклюзией, которые приводят к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда.

В возникновении и формировании атеросклероза можно выделить четыре определяющих и взаимосвязанных механизма:

1.Наследственный генетический фактор;

2. Нарушение липидного обмена;

3. Состояние сосудистой стенки;

4. Нарушение рецепторного аппарата

Известно, что изменения эндотелиальных или гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сопровождающиеся нарушением их метаболизма и функции рецепторного аппарата, способствуют развитию атеросклеротического процесса.

Первые исследования в изучении роли рецепторного аппарата в возникновении атеросклероза были связаны с открытием рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов. За их открытие А. Брауну и А. Гольдштейну была присуждена Нобелевская премия. Сегодня достаточно хорошо известны рецептор-опосредованные пути транспорта липопротенинов, а следовательно, и холестерина, в клетки, выведение их из кровотока и из клетки.

Процесс формирования атеросклеротической бляшки проходит в несколько стадий:

1. Образование липидных пятен и полосок (стадия липоидоза) в интиме артерий. Нарушения метаболизма липидов или повышенное употребление с пищей холестерина и насыщенных жиров, особенно в сочетании с генетической предрасположенностью, запускают атерогенез. Первым этапом развития атеросклероза будет появление так называемых липидных полосок (липидные пятна), представляющих собой субэндотелиальные скопления липидов и нагруженных липидами макрофагов/моноцитов. Липопротеиды низкой плотности (бета-ЛП) являются наиболее атерогенными, липопротеиды высокой плотности (альфа-ЛП), напротив, обладают антиатерогенным потенциалом, участвуя в мобилизации липопротеидов низкой плотности. Макрофаги мигрируют в субэндотелиальное пространство и поглощают липиды, трансформируясь в так называемые пенистые клетки. По мере развития атеросклеротической бляшки в область поражения мигрируют гладкомышечные клетки. На этом этапе патологического процесса гемодинамические нарушения могут быть незначительными.

2. Образование фиброзной бляшки (стадия липосклероза). Когда атеросклеротическое образование становится прочным, стабильным, происходит формирование фиброзной «шапочки» (покрышки), бляшка кальцифицируется, а просвет сосуда прогрессивно сужается.

3. Формирование нестабильной атеросклеротической бляшки. Атеросклеротические бляшки остаются стабильными или медленно но верно увеличиваются. Стабильность холестериновой бляшки зависит от строения, размеров и локализации. В состав стабильных бляшек входит коллаген. Такие бляшки статичны и характеризуются медленным ростом в течение длительного периода. Нестабильные бляшки богаты липидами, в центре имеют мягкое липидное ядро и тонкую фиброзную капсулу, легко подвергаются эрозии и разрывам, что молниеносно ведет к острым тромбозам, окклюзиям и инфарктам до развития стенозов сосудов. Разрыв нестабильной бляшки сопровождается характерными симптомами нестабильной стенокардии, развитием инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной сердечной смерти. В некоторых случаях после повреждения покрышки бляшка может стабилизироваться, что будет вызывать более тяжелые гемодинамические нарушения при меньшем диаметре пораженного сосуда.

Стадии патогенеза ИМ состоят из:

1) ишемии;

2) повреждения (некробиоз);

3) некроза;

4) рубцевания.

Ишемия может являться предиктором инфаркта и длиться достаточно длительное время. Когда исчерпываются компенсаторные механизмы, происходит нарушение метаболизма и функции миокарда, однако изменения остаются обратимыми. По прошествии 30 мин ишемии, наблюдаются признаки необратимых изменений кардиомиоцитов. В течение 2 часов в центре ишемической зоны погибают митохондрии и саркомеры. Через 4 часа после прекращения кровотока в поврежденном участке миокарда развивается некроз, характеризующийся необратимостью повреждения.

В первые сутки очаг некроза визуально практически не отличается от неповрежденной мышечной ткани . На вторые сутки зона некроза постепенно отграничивается от здоровой ткани, наступает постепенная миомаляция. Далее, начиная с 2-го по 7-е сутки после начала ИМ существует опасность формирования острых аневризм и разрывов миокарда при повышении внутрисердечного давления. На десятый день в периферическом отделе очага некроза замечается молодая грануляционная ткань - начинается процесс заживления. Через одну-две недели после инфаркта некротический участок начинает замещаться рубцовой тканью. Плотная рубцовая ткань на месте некроза при трансмуральном ИМ формируетсядо четырех месяцев или более, при мелкоочаговом тнфаркте — на две-три недели раньше.

Зона некроза, составляющая более половины массы миокарда левого желудочка, как правило, не совместима с жизнью, поскольку оставшиеся участки сердца не способны обеспечить достаточную сократительную функцию сердца.

Существует несколько вариантов течения ИМ в зависимости от клинических проявлений заболевания (В. П. Образцов, Н. Д. Стражеско):

1. Болевой синдром (status anginosus).

2. Шок (status algidus cianoticus).

3. Астматическая форма (status asthmaticus). Клинические проявления заболевания представлены нарастающей одышкой, приступом острой левожелудочковой недостаточности с развитием отека легких. Напоминают приступ бронхиальной астмы.

4. Абдоминальная форма (status gastralgicus). Типичная сжимающая или острая кинжальная боль локализуется в эпигастральной области. Могут присоединяться такие нарушения нарушения состороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) как тошнота, рвота, икота, метеоризм. Симптомы инфаркта могут напоминать симптомы острого панкреатита при которой боль имеет опоясывающий характер.

5. Аритмическая форма. Характерны нарушения ритма и проводимости.

6. Церебральная форма. Симптомы инфаркта сопровождаются головокружениями, нарушениями сознания, неврологическими симптомами.

7. Безболевая форма, встречающаяся чаще в пожилом возрасте, у пациентов страдающих сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью, в состоянии алкогольного опьянения, развитии ИМ во время операции под наркозом.

8. Атипичный болевой синдром.

9. Присоединение у пациентов с остеохондрозом грудного отдела позвоночника к основному болевому синдрому характерной для межреберной невралгии опоясывающей боли в грудной клетке, усиливающейся при прогибании спины назад, наклонах вперед, в обе стороны.

В типичных случаях основным клиническим признаком развивающегося ИМ является интенсивная боль за грудиной (ангинозная боль).

Боль при ИМ можно охарактеризовать:

– локализуется за грудиной, в эпигастральной области;

– значительно более выражена, чем при приступе стенокардии, быстро нарастает, часто бывает волнообразной;

– иррадиирует в плечи, предплечья, ключицы, шею, нижнюю челюсть (чаще слева), левую лопатку, межлопаточное пространство;

– имеет давящий, жгучий, сжимающий, распирающий, режущий характер;

– продолжается от 20–30 мин до нескольких часов;

– часто сопровождается возбуждением, чувством страха, двигательным беспокойством, вегетативными реакциями, потливостью, гипотензией, тошнотой, рвотой;

– не купируется нитроглицерином, а часто и при введении наркотических анальгетиков.

Атипичное начало ИМ затрудняет его диагностику и может быть причиной неправильной тактики лечения с неблагоприятным исходом заболевания. Даже болевые ощущения могут носить вариабельный характер: пациент может жаловаться на чувство дискомфорта в груди, боли в животе, горле, руке, лопатке. Встречается безболевой вариант ИМ.

В 20–30 % случаев при крупноочаговых поражениях развиваются признаки острой сердечной недостаточности. Пациенты отмечают одышку, непродуктивный кашель, профузный пот. Нередко возникают аритмии - экстрасистолия или фибрилляция предсердий. В ряде случаев единственным симптомом ИМ является внезапная остановка сердца.

**1.2 Факторы риска развития ИМ**

Фактор риска (ФР) — это свойство, состояние или поведение, которое увеличивает вероятность появления болезни или травмы. Нередко говорят об отдельных факторах риска, однако на практике они не встречаются по отдельности. Они часто сосуществуют и взаимодействуют. Например, отсутствие физической активности со временем вызовет появление лишнего веса, повышенное давление и высокий уровень холестерина в крови. Эти факторы в совокупности повышают вероятность возникновения хронических сердечных заболеваний и других проблем со здоровьем.

Факторы риска (ФР), связанные с развитием ИМ, условно можно разделить на 3 группы: модифицированные, вероятно модифицированные и не модифицируемые (таблица 1).

Не модифицируемые ФР:

 возраст: частота развития ИМ возрастает у мужчин после 50 лет, у женщин после 55-60 лет;

 пол: мужчины болеют в два раза чаще;

 наследственность

 структурный полиморфизм генов: тромбоспондина-1 (миссенс-мутация n700s), тромбоспондина-2 (замена тимина на гуанин в 3-нетранслируемом регионе гена) и тромбоспондина-4 (миссенс-мутация а387р).

Модифицированные ФР:

 дислипидемия: повышенный уровень холестерина (ХС) (выше 5 ммоль/л.);

 артериальная гипертензия (АГ): систолическое артериальное давление (АД с) выше 140 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление (АД д) выше 90 мм. рт. ст., зарегистрированное не менее, чем при двух врачебных осмотрах или при применении ХолтерАД;

 нарушение углеводного обмена: повышение уровня глюкозы капиллярной крови выше 5,5 ммоль/л.;

 ожирение: индекс массы тела больше 25 кг/м 2 ;

 гиподинамия: образ жизни при котором человек проходит менее 4км/день или делает менее 8000шагов/сут или более 50% рабочего времени проводит в положении сидя;

 стресс.

Таблица 1 - Факторы риска развития ИМ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Модифицируемые | Вероятно модифицируемые | Не модифицируемые |
| уровень липидов: общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ); уровень артериального давления; сахарный диабет; ожирение; малоподвижный образ жизни; курение; употребление алкоголя. | уровень липидов: липопротеин (а), окисленные ЛПНП; гипертрофия левого желудочка; толерантность к глюкозе; уровень гомоцистеина; уровень фибриногена; стресс. | возраст;  пол;  наследственность;  полиморфизм генов. |

**2 СВЯЗЬ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И РИСКА РАЗВИТИЯ ИМ**

**2.1 Атеросклероз как основной фактор риска развития ИМ**

Как уже упоменалось выше, в 95–97 % случаев развития ИМ связан с атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Атеросклероз (от греч. ἀθέρος, «мякина, кашица» и σκληρός, «твёрдый, плотный») — хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интиме сосудов.

Невозможно назвать одну единственную причину, приводящую к атеросклеротической перестройке стенки артерии и формированию атеросклеротических бляшек. Однако, большинство специалистов согласны с тем фактом, что в основе формирования атеросклероза лежит нарушение обмена жиров, а точнее эфиров холестерина, на уровне генетической предрасположенности. Известны заболевания семейной гиперхолестеринемии (СГ). Это аутосомно-доминантное заболевание, вызванное снижением скорости удаления липопротеинов низкой плотности (ЛНП), называемого в народе "плохим холестерином" из кровотока вследствие мутаций в гене специфического рецептора ЛНП.

Основные факторы риска развития атеросклероза:

* курение (наиболее опасный фактор),
* гиперлипопротеинемия (общий холестерин > 5 ммоль/л, ЛПНП > 3 ммоль/л, ЛП(a) > 50 мг/дл), - увеличение количества холестерина и его фракций в крови,
* артериальная гипертензия (повышенное артериальное давление)(систолическое АД > 140 мм рт.ст. диастолическое АД > 90 мм рт.ст.),
* сахарный диабет, ожирение,
* малоподвижный образ жизни,
* эмоциональное перенапряжение,
* употребление больших количеств алкоголя,
* неправильное питание, наследственная предрасположенность, постменопауза, гиперфибриногенемия (повышенное содержание фибрина (белок участвующий в свертывании) в крови),
* гомоцистеинемия — наследственное заболевание приводящее к повышению белка гомоцистеина в крови.

**2.2 Наследственные гиперлипидемии. Генетические мутации, характерные для гиперлипидемий**

Гиперлипидемия (гиперлипопротеинемия, дислипидемия) — аномально повышенный уровень липидов и/или липопротеинов в крови человека.

С появление доказательств в наличии прямой взаимосвязи между уровнем общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП в крови с величиной сердечно-сосудистой и общей смертности в популяции привело к появлению программ профилактики возникновения неблагоприятных клинических исходов.

В соответствии с критериями NCEP (The National Cholesterol Education Program) ATP (Adult Treatment Panel) III пересмотра гиперлипидемия это состояние, при котором концентрации основных компонентов липидного спектра в крови выходят за пределы установленного интервала: для общего ХС — >240 мг/дл (6,21 ммоль/л), ХС ЛПНП — >130 мг/дл (3,36 ммоль/л), ТГ — >200 мг/дл (2,26 ммоль/л), ХС ЛПВП — <35 мг/дл (0,91 ммоль/л).

Классификация гиперлипидемий строится в зависимости от биохимической структуры липидов, основных видов патофизиологических нарушений, приводящих к их возникновению, была разработана Дональдом Фредриксоном в 1965 г:

* *Гиперлипопротеинемия I типа -* развивается при недостаточности липопротеинлипазы (ЛПЛ) или в генетическом дефекте в белке-активаторе ЛПЛ — апоС2, связанного аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявляется в повышенном уровне хиломикронов, переносящих липиды от кишечника в печень. Данный тип ГЛП встречается редко (1:10000). Риск А не выше, чем в популяции.
* *Гиперлипопротеинемия II типа* -характеризуется повышением холестерина ЛПНП. Подразделяется на типы IIa и IIb в зависимости от отсутствия или наличия высоких триглицеридов. Наследственная гиперлипопротеинемия IIа типа развивается в результате мутации гена ЛПНП-рецептора (0.2 % популяции) или гена апоВ (0.2 % популяции), проявляется наличием ксантом на коже и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Тип IIb - сопровождается повышенным содержанием триглицеридов в крови в составе ЛПОНП, причиной нарушения может быть замедленный клиренс (удаление) ЛПНП, в результате мутации апопротеида В. В общей популяции встречаются гомо- и гетерозиготные формы, в популяции — 10 %.
* *Гиперлипопротеинемия III типа (дис-бета-липопротеинения)-* проявляется увеличением хиломикронов и ЛППП, Основная причина — гомозиготность по одной из изоформ апоЕ — E2/E2. Дефект сопряжен с мутацией апопротеида В и апопротеида Е, которые входят в состав белковой структуры липопротеида очень низкой и промежуточной плотности, являющихся ведущей транспортной формой эндогенного ТГ. Встречаемость в общей популяции — 0,02 %. Имеет доминантный или аутосомно-рецессивный типом наследования.
* *Гиперлипопротеинемия IV типа -* характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, гетерозиготной формой. Проявляется умеренно высоким содержанием ТГ и избытком ЛПОНП.
* *Гиперлипопротеинемия V типа* схожа с I типом, но проявляется не только высокими хиломикронами, но и ЛПОНП. Возникает вследствие дефицита апопротеина класса С II, входящий в состав хиломикронов. Имеет аутосомный тип наследования.

Достоверно установлено несколько разновидностей изменений гена, кодирующего синтез рецептора для ЛПНП. В них входят:

1. Синтез дефектного белка, имеющего замедленный транспорт к мембране клеток и разрушающийся преждевременно в эндоплазматическом ретикулюме клетки: синтезируется рецептор к ЛПНП с пониженной способностью связывать ЛПНП;

2. Образуется дефектный рецептор оказывающий препятствие для поступления внутрь клетки связанных ЛПНП;

3. Нулевые аллели - полностью отсутствует рецепторный белок, в результате нет ЛПНП-рецептора;

4. Дефектный, укороченный белок рецептора. Происходит ускоренная деградация самого рецептора.

Так же для гиперлипидемий характерны мутации в генах Апо-В, ЛПНП-Р/LDLR, LDLRAP1 и PCSK9, дающие большой вклад в развитие заболевания.

Наиболее распространенной причиной развития семейной гиперхолестеринемии (80-95%) являются мутации в экзонах 4,9,10 гена LDLR, который кодирует рецептор липопротеинов низкой плотности. Аберрации в данном гене вызывают значительное снижение активности рецептора. Второй по распространенности причиной семейной гиперхолестеринемии называют аберрации в гене APOB100 в 26 экзоне (5-10%). APOB100 кодирует белок аполипопротеина В, который является лигандом рецептора липопротеинов низкой плотности, и аберрации в этом гене нарушают связывание липопротеинов со своими рецепторами. Наиболее редкой причиной гиперлипидемии являются аберрации гена PCSK9.

Семейную гиперхолестеринемию возможно заподозрить, если в семье имеется эпизоды раннего основы сердечно-сосудистых болезней. Таким образом, в случае если кто-то из членов семьи перенес инфаркт миокарда (сердечный приступ) либо мозговой инсульт в возрасте ранее 50–60 лет, это может являться результатом высокого уровня холестерина. В подобных случаях рекомендовано установить показатели липидного профиля крови у членов семьи больного. Диагностировать и лечить семейную гиперхолестеринемию важно уже в детском возрасте.

**2.3 Диагностика семейной гиперхолестеринемии**

Наиболее оптимальным подходом для выявления новых случаев семейной гиперхолестеринемии (СГХС) является проведение скринингового обследования населения, направленного на диагностику данного заболевания среди следующих категорий лиц:

– с индивидуальным и/или семейным анамнезом гиперхолестеринемии (общий холестерин > 7,5 ммоль/л или ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых или ОХС > 6,7 ммоль/л или ХС ЛНП > 3,5 ммоль/л у детей);

– с индивидуальным анамнезом раннего (у мужчин < 55 лет; у женщин < 60 лет) развития ССЗ атеросклеротического генеза;

– с кожными/сухожильными ксантомами или периорбитальными ксантелазмами.

Для диагностики СГХС необходимо проведение обследования, направленного на исключение причин вторичных гиперлипидемий, таких как нарушение диеты, употребление насыщенных жиров, транс-жиров, анорексия, использование лекарственных препаратов: циклоспорина, диуретиков, глюкокортикоидов, амиодарона, иммунодепрессантов, комбинированных оральных контрацептивов, высокоактивной антивирусной терапии при ВИЧ, а так же заболеваний и ферментопатий, ведущих к гиперхолестеринемии.

У 20–30% пациентов с клиническим диагнозом СГХС заболевание имеет полигенный характер. Для подтверждения гетерозиготной СГХС выполняется молекулярно-генетическое исследование, направленное на обнаружение гетерозиготных и гомозиготных мутаций в генах LDLR, APOB, PCSK9 (аутосомно-доминантные формы), а также, значительно реже, гомозиготные мутации генов LDLRAP1, ABCG5, ABCG8, CYP7A1 (аутосомно-рецессивные формы).

Золотым стандартном диагностики семейной гиперхолестеринемии основывается на рекомендациях Dutch Lipid Clinical Network (DLCN), критериях Саймона-Брума и рекомендациях европейского общества по атеросклерозу (EAS, 2014) (в зависимости клинической ситуации), проведение генетического исследования имеет уровень убедительности I в соответствии с рекомендациями министерства здравоохранения.

Применяемый метод диагностики называется диагностическое секвенирование. Секвенирование (от англ. sequence — «последовательность») — это общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК. Существуют два основных метода секвенирования ДНК: химический и ферментативный. Размеры секвенируемых участков ДНК обычно не превышают 100 пар нуклеотидов (next-generation sequencing) и 1000 пар нуклеотидов при секвенировании по Сенгеру. Технология методов [секвенирования](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B5%D0%BA%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5) нового поколения позволяет «прочитать» единовременно сразу несколько участков [генома](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D0%BC), что является главным отличием от более ранних методов секвенирования, такие как методы [Эдмана](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4_%D0%AD%D0%B4%D0%BC%D0%B0%D0%BD%D0%B0), [Сенгера](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4_%D0%A1%D1%8D%D0%BD%D0%B3%D0%B5%D1%80%D0%B0) и другие.

**3. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

**3.1 Типы наследственных заболеваний сердца**

Особо распространенными наследственными болезнями сердца считаются кардиомиопатии и каналопатии, а также патологии обмена холестерина.

Наследственные кардиомиопатии как правило вызывают нарушение работы сердечной мышцы:

* гипертрофическая кардиомиопатия - местное либо распространенное утолщение стенки в большей степени левого желудочка сердца;
* дилатационная кардиомиопатия - истончение мышечной стенки сердца также расширение объемов камер сердца;
* аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка - изменение стенки правого желудочка, ведущее к развитию угрожающих жизни нарушений ритма сердца.

Каналопатии могут спровоцировать нарушения сердечного ритма:

* синдром удлиненного интервала QT, синдром укороченного интервала QT и синдром Бругада - изменение работы каналов в клетках сердца, которые приводят к изменениям на ЭКГ и жизнеопасным нарушениям ритма сердца;
* катехоламинэргическая полиморфная желудочковая тахикардия - возникновение желудочковой тахикардии в результате физической нагрузки или сильного эмоционального стресса;
* прогрессирующее нарушение проводимости - замедление или прекращение проведения электрического сигнала в мышце сердца, что может потребовать имплантации электрокардиостимулятора.

К наследственным состояниям, увеличивающим риск сердечно-сосудистых заболеваний, принадлежит также семейная гиперхолестеринемия - повышенный уровень холестерина, который приводит к раннему развитию атеросклероза сосудов сердца и, как следствие, инфаркта миокарда.

**3.2 Наследственность, как фактор развития инфаркта миокарда**

За последнее столетие было проведено множество исследований в области генетики с целью выявления генетических предикторов развития инфаркта миокарда. Данные исследования стали возможны благодаря последним достижениям науки и техники.

Исследования GWAS, о которых говорилось выше, выявили около 50 локусов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболевениями, в первую очередь с ИБС. Связь с развитием раннего ИМ выявлена для 9 локусов, таких как 1p32 (*PCSK9*), 1p13 (*CELSR2-PSRC1-SORT1*), 2q33 (*WDR12*), 6p24 (*PHACTR1*), 9p21 (*CDKN2B*, *CDKN2A*, *MTAP*, *ANRIL*), 10q11 (*CXCL12*), 1q41 (*MIA3*), 19p13 (*LDLR*) и 21q22 (*MRPS6-SLC5A3-KCNE2*).

В 2020 году было проведено исследование в г. Кемерово во главне с *И. А. Гончаровой* на тему *“*Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах”, где принимало участие 355 человек, из которых 221 мужчины и 134 женщины, поступившие в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). В процессе исследования проанализировано 58 однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP), локализованных в генах, белковые продукты которых вовлечены в различные биохимические пути, в том числе в процессы фиброгенеза.

Установлено, что с риском развития ИМ ассоциированы генотипы GG гена *ITGA4* (rs1143674), СС гена *CDKN2B-AS1* (rs1333049)*,* СС гена *KIAA1462* (rs3739998)*,* AA гена *ADAMDEC1* (rs3765124)*,* GG гена *AQP2* (rs2878771) и TT гена *TAS2R38* (rs1726866). Варианты генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462* и *ADAMDEC1* ассоциированы с ИМ в общей группе больных. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от возраста первого ИМ выявлено, что с ранним ИМ связаны варианты генов *ITGA4*, *CDKN2B-AS1*, *KIAA1462*, *ADAMDEC1* и *AQP2*.

Из вышеуказанного следует, что гены *ITGA4*, *CDKN2B-AS1* и *KIAA1462* можно назвать общими относительно риска развития ИМ (независимо от возраста возникновения первого ИМ), а такие гены как *ADAMDEC1*, *AQP2* и *TAS2R38* можно условно отнести к “специфическим”, поскольку для них получены возрастзависимые ассоциации: *ADAMDEC1* и *AQP2* - риск развития ИМ в раннем возрасте (до 60 лет); *TAS2R38* ассоциирован с развитием ИМ в возрасте старше 60 лет.

2001 году группа исследователей ( [Femandez-Arcas N.,2001](http://humbio.ru/humbio/car_g/00032175.htm) ) исследовала роль трех полиморфных генов: ангиотензиногена, ангиотензин превращающего энзима, рецептора ангиотензин-II 1 типа ренин-ангиотензивной системы - renin-angiotensin system) как независимых факторов риска инфаркта миокарда и их корреляцию с тремя высокими факторами риска заболевания - [холестерином сыворотки](http://humbio.ru/humbio/eclin/00029359.htm) крови, [гипертонией](http://humbio.ru/humbio/har/0008afd4.htm) и [курением](http://humbio.ru/humbio/har_nevr/000cb234.htm). Было установлено, что частота "T" аллеля гена ангиотензина значительно выше у лиц с инфарктом миокарда с высоким уровнем холестерина, гипертонией и курящих. Частота "M" аллеля гена ангиотензина значительно выше у лиц с инфарктом миокарда без вышеперечисленных показателей. На основе своих исследований авторы сделали вывод: "M" аллель - независимый фактор риска для инфаркта миокарда, "T" аллель модифицирует риск заболеваемости, когда другие факторы риска присутствуют (высокий уровень холестерина сыворотки, гипертония, курение).

Другая группа исследователей ([Cine N.,2002](http://humbio.ru/humbio/car_g/00031eb5.htm) ) изучала взаимосвязь между полиморфизмом повтора из 27 пар нуклеотидов в 4 интроне [гена ecNOS](http://humbio.ru/humbio/car_g/00075cfc.htm) и инфарктом миокарда в субгруппе турецкой популяции. Пациенты с инфарктом миокарда с генотипом a/a составляют 4,3%, с генотипом a/b - 26,6%, с генотипом b/b - 69,1%. В контрольной группе частота генотипов a/a - 0,6%, a/b -18,0%, b/b - 81,4%. Таким образом, авторы пришли к заключению, что инфаркт миокарда ассоциирован только с одним субтипом полиморфизма гена ecNOS.

В исследованиях, проведенных учеными Канады и США ( [Cornelis M.C.,2004](http://humbio.ru/humbio/car_g/00031f97.htm) ) было установлено, что полиморфизм гена цитохрома P450 [CYP1A2](http://humbio.ru/humbio/car_g/00059d1a.htm) увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда. Гены, кодирующие эти ферменты, локализуются на 15 хромосоме человека и их индукция регулируется [арилгидрокарбонатным рецептором](http://humbio.ru/humbio/car_g/0004d520.htm).

Также известные генетические предикторы развития ИМ в настоящее время включают:

* Один из самых достоверных генетических предикторов развития инфаркта миокарда, известный к настоящему времени, находится в 9-ой хромосоме р21.3. Каждая аллель из локуса хромосомы увеличивает угрозу возникновения инфаркта на 10–30%. В этом локусе содержится некодирующая регуляторная РНК (ANRIL). ANRIL экспрессируется в тканях и клетках, пораженных атеросклерозом.
* Локусы на хромосоме 3q22.3, охватывающие гомолог гена мышечного онкогена RAS (MRAS). М-ras белок принадлежит ras – суперсемейству гуа-нозинтрифосфат-связанных белков и присутствует во многих тканях, с высокой степенью экспрессии в сердечно-сосудистой системе, особенно в сердечной ткани. Результаты экспериментальных работ предполагают вероятную роль М-ras в передаче сигналов молекулярного притяжения, имеющего значение в развитии ИБС.

В 2019 году было проведено исследование российских ученых во главе с Селивестровой Д.В. под названием “Факторы риска развития инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией” в котором было выявленно у женщин с сохраненной менструальной функцией по сравнению с женщинами в постменопаузе среди факторов риска возникновения инфаркта миокарда статистически чаще встречались: отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, курение и прием оральных контрацептивов.

Кроме того, ожидаемо часто в обеих группах регистрировалась артериальная гипертензии, дислипидемии, сахарный диабет, избыточная масса тела и ожирение, низкая физическая активность и недостаточный прием овощей и фруктов.

**4. Наследственная предрасположенность к возникновению инфаркта миокарда, практическое исследование на базе УЗ” Солигорская ЦРБ”**

Ключевые слова: инфаркт миокарда (ИМ), наследственная предрасположенность, семейный анамнез.

Цель работы - изучение наличия корреляции генетически обусловленных факторов и развития инфаркта миокарда.

Объект исследования: анамнез заболевания, семейный анамнез, карта стационарного больного, анкетирование.

Методы исследования: документальный, выборочный.

Полученные данные: за период, начиная с марта 2022 года по апрель 2022 года на базе УЗ “Солигорская ЦРБ” в инфарктном отделении проходили лечение по поводу развития инфаркта миокарда 73 пациента, из которых 47 пациентов мужчины, что составляет 64.38%, 26 пациентов женщины, что составляет 35,62%. Средний возраст пациентов 68 лет, из которых мужчины являютя более молодой группой с большим числом случаев раннего развития инфаркта миокарда (12 пациентов, у которых случай впервые возникшего ИМ регистрировался в период с 45 до 60 лет). У женщин, как правило, развитие первого инфаркта миокарда приходитя на возраст старше 65 лет, из них 5 перенесли впервые возникший ИМ в возрасте до 65 лет.

Из 73 пациентов, участвующих в анкетировании 61(83,56%) пациентов имели отягощенный наследственный анамнез. В прошлом болели близкие родственники, в том числе сестры и/или братья. Из 17 (23,3%)пациентов, перенесших ранний инфаркт миокарда 15 (88,23%) имели отягощенный семейный анамнез, 8 (53,3%)- у обоих родителей.

На основании полученных данных легко можно проследить влияние наследственной предрасположенности, тяжести семейного анамнеза на развитие инфаркта миокарда, особенно у лиц, перенесших ИМ в раннем трудоспособном возрасте.

**5. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

[Профилактика](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0_(%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0)) — комплекс медицинских, санитарно-технических, гигиенических, [педагогических](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%B2%D0%B5%D1%89%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D1%81%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BE%D0%B5) и социально-экономических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний и устранение факторов риска.

По степени риска наследственные болезни делят:

* на имеющие высокую степень генетического риска (патологии аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного происхождения и с типом наследования, сцепленным с полом);
* заболевания с умеренной степенью генетического риска (обусловленные свежими мутациями, а также хромосомные болезни с полигенным типом наследования);
* имеющие незначительный риск.

В настоящее время разработано три уровня профилактики наследственных

заболеваний: первичный, вторичный и третичный.

Первичный уровень профилактики наследственных заболеваний включает планирование семьи и деторождения, атакже на улучшение среды обитания человека. При планировании семьи учитывается оптимальный возраст женщины, составляющий 21-35 лет. У женщин старшего возраста увеличивается багаж инфекционных и хронических заболеваний, а они в свою очередь, оказывают повреждающее или тератогенное действие на плод; увеличивается риск родить ребенка с врожденной патологией (пороки сердца, невральной трубки, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы), возрастает риск выкидышей. Целесообразным считается воздержание семьи от деторождения при повышенном риске возникновения детей с наследственной патологией ( в особенности при

близкородственных союзах) также при отсутствии необходимых способов

пренатальной диагностики и лечения.

Улучшение среды обитания человека связано со снижением

генетического груза для человеческой популяции. Под генетическим грузом обычно понимается наследственная изменчивость, которая приводит к рождению не приспособленных к жизни особей, попадающих под действие естественного

отбора. Генетическим грузом называют наследственную и врождённую патологии, к которым можно отнеститнарушения репродукции, мертворождения, спонтанные

аборты, рождение детей с пороками развития и хромосомными

мутациями. Так же к факторам внешней среды относят состоянии экологии и социального характера.

Вторичная профилактика осуществляется путем пренатальной диагностике плода и прерывания беременности в случае высокой вероятности заболевания плода или пренатально диагностированной болезни. Прерывание производится только с согласия женщины и в установленные сроки. Прерывание беременности - решение явно не самое лучшее, к сожалению, в настоящее время оно является единственным практически пригодным при большинстве тяжелых и смертельных генетических дефектов. К основном методам пренатальной диагностики относят УЗИ плода, цитогенетическое и биохимическое исследование амниотической жидкости и клеток плода с помощью амниоцентеза, фетоскопия (амниоскопия), а так же биопсия хориона.

В третичный уровень профилактики наследственной патологии относят возможности коррекции проявления патологических генотипов. Третичная профилактика некоторых форм наследственной патологии может совпадать с лечебными мероприятиями в общемедицинском смысле. Для некоторых заболеваний (например, резус-несовместимость, галактоземия) возможно внутриутробное лечение.

В настоящее время в практическом здравоохранении программы профилактики врожденной и наследственной патологии реализуются в трех направлениях: 1) медико-генетическом консультировании, 2) пренатальной диагностике, 3) неонатальном скрининге наследственных болезней обмена.

Что касается наследования факторов, влияющих на развитие инфаркта миокарда, в таком случае так же не последнее место занимает профилактика. Зная, что у человека есть предрасположенность к возникновению вышеуказанного заболевания, возможна коррекция образа жизни, питания, вредных привычек, уменьшению влияния хронических заболеваний, таких как сахарных диабет, нарушение липидного обмена и пр. Ведет к уменьшению риска развития ИМ, особенно в раннем возрасте.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Среди 73 пациентов, проходивших лечение в инфарктном отделении на базе УЗ “Солигорская ЦРБ” в период с марта 2022 года по апрель 2022 года отягощенный наследственный анамнез имели 61(83,56%) пациент.
2. На протяжении исследования среди пациентов получавших лечение по поводу ИМ преобладали мужчины, что составило 64.38% от общего числа больных.
3. Из общего числа пациентов, перенесших ИМ, удельный вес развития раннего ИМ среди выборки пациентов составил 17 человек (23,3%), 15 (88,23%) имели отягощенный семейный анамнез, 8 (53,3%)- у обоих родителей.
4. Инфаркт миокарда относится к многофакториальным заболеваниям с полигенным типом наследования. Риски появления многофакториальных заболеваний зависят от степени родства с больным. Чем больше родство, тем больше одинаковых аллелей генов, а так же подвержено влиянию внешней среды
5. Т.к. многофакториальные заболевания с полигенным типом наследования проявляются под воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, то риск развития ИМ, несмотря на наследованную предрасполоенность, можно уменьшить путем профилактики и компенсации сопутствующих заболеваний.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Министерство здравоохранения республики беларусь белорусский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней / т. Т. Копать, и. М. Змачинская, ю. М. Громова / острые формы ишемической болезни сердца / учебно-методическое пособие / Минск БГМУ 2015
2. Клинико-генетические ассоциации при ибс: значение полиморфизмов генов enos и agtr2, межлекарственные взаимодействия / А. Л. Хохлов, Н. О. Поздняков, А. Е. Мирошников, А. А. Хохлов, И. Н. Царева
3. Балацкий Александр Владимирович / ассоциация молекулярно-генетических факторов с развитием инфаркта миокарда у лиц без ранее верифицированной стенокардии напряжения и с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек / 14.01.05 – Кардиология
4. Аронов, Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Арнов, В.П. Лупанов. – 2-е изд.– Москва: Триада-Х, 2009. – 248с.
5. Иноземцева, А.А Возможности применения генетических полиморфизмов липидных нарушений для оценки тяжести ишемической болезни сердца / А.А. Иноземцева, О.Л. Барбараш // Медицина в Кузбасе. - 2015. № 2 - С. 17-22.
6. Горбунова, В.Н. Анализ корреляций между генетическими маркерами, ассоциированными с ишемической болезнью сердца, и показателями липидного обмена и артериального давления / В.Н Горбунова, Д.Л. Стрекалов, В.Х. Хавинсон // Мед. акад. журнал. – 2003. - Т. 3. - № 1. – С. 66–76.
7. Гинтер, Е.К. Медицинская генетика / Гинтер Е.К. – Москва: Медицина, 2003. – 448с.
8. Мешков, А.Н Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы/ А.Н. Мешков, Н.В. Щербаков // Consilium Medicum - 2016 - №12 – С. 22-26 с.
9. Макеева, О.А. Геномное исследование коморбидности сердечно-сосудистого континуума / О.А. Макеева, А.А Слепцов, В.Е. Кулич // Acta Naturae - 2015. - №3 – С. 99-109.
10. Шилов, С.И. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии / С.И. Шилов - Томск,2011 -50с.
11. Стрелков, Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: учеб. Пособие / Д.Л. Стрелков; М-во здравоохранения РФ - Санкт-Петербург, 2004. - 26с.
12. Строгий, В.В. Генетические аспекты предрасположенности к атеросклерозу / В.В. Строгий - БГМУ – Минск, 2010. – 9с.
13. Мирончик, В.В. Лечение атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца / В.В. Мирончик - Белорусский научно-исследовательский институт кардиологии. Минск, 1996. – 62с.
14. Селиверстова Д.В. Факторы риска развития инфаркта миокарда у женщин с сохраненной менструальной функцией. ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России. Том 27, № 2 (2019), Страницы: 172-180.
15. Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. Российский кардиологический журнал No 1 (93) | 2012.
16. И. А. Гончарова, М. С. Назаренко, Н. П. Бабушкина, А. В. Марков, Т. Б. Печерина, В. В. Кашталап, Н. В. Тарасенко, А. В. Понасенко, О. Л. Барабараш, В. П. Пузырёв. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах. Молекулярная биология, 2020, T. 54, № 2, стр. 224-232.
17. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Т.А. Рожкова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т. 10, вып. 2. С.72-79.
18. Голухова Е.З. В кн.: Бокерия Л.А., Голухова Е.З. (ред.) Клиническая кардиология: диагностика и лечение. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2011
19. Эрик Дж. Тополь, Джонатан Смит, Эдвард Ф. Плау, Цин К. Ван. Генетическая предрасположенность к инфаркту миокарда и ишемической болезни сердца [Электронный ресурс]; Режим доступа: <https://academic.oup.com/hmg/article/15/suppl_2/R117/622528>. Дата доступа – 04.05.2022.
20. Е.В.Чарикова. Инфаркт миокарда: генетика [Электронный ресурс]; Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/car_g/0006a32e.htm>. Дата доступа – 06.05.2022.