

Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина Е и липидного спектра с различными типами инсульта в Сибири

Воевода М.И., Скурихина Ю.В., Шишкин С.В.

Association polymorphism apoe gene and blood lipid profile with different types of stroke in Siberia

Voevoda M.I., Skurikhina Yu.V., Shishkin S.V.

НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск

© Воевода М.И., Скурихина Ю.В., Шишкин С.В.

Представлено исследование ассоциации полиморфизма гена *APOE* с определенными типами инсульта, а также ассоциации показателей липидного профиля и различных типов инсульта в зависимости от пола в условиях крупного города Западной Сибири (г. Новосибирск).

Случаи мозгового инсульта регистрировались в репрезентативной целевой популяции с общей численностью жителей около 150 тыс. человек в соответствии с критериями программы Всемирной организации здравоохранения MONICA и предшествующей программы «Регистр мозгового инсульта». В 2003—2007 гг. среди выявленных новых и повторных случаев инсульта была сформирована случайная 15%-я выборка (261 человека). Средний возраст развития инсульта у мужчин составил $(61,3 \pm 1,0)$ года, у женщин — $(66,1 \pm 0,9)$ года.

У больных различными типами инсульта не выявлено независимого влияния полиморфизма генотипов гена *APOE* на развитие определенных типов инсульта.

Ключевые слова: инсульт, ген *APOE*, полиморфизм, липидный состав крови, пол, возраст.

The present research aimed at studying association between Apo E polymorphism and certain types of stroke and also association factors of lipid profile's results and different types of stroke it depends on sex and conditions of living in typical West Siberian megapolis (Novosibirsk).

The causes of brain stroke were registered in representative population with population about 150 000 in according to standarts of WHO program MONICA and previous program «Register of stroke». From 2003 to 2007 among new registered and repeated causes of stroke was form at random 15% sample (261 patients). The average age of stroke attack is $61,3 \pm 1,0$ for men and $61,3 \pm 1,0$ for women.

Independent influence of *APOE* gene's genotypes polymorphism on development at different stroke patients has not been revealed.

Key words: stroke, gene *APOE*, polymorphism, plasma lipids, gender, age.

УДК 616.831-005.1(571.1):575.174.015.3:577.125:577.112

Введение

Несмотря на успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) в экономически развитых странах, инсульт по-прежнему остается одной из основных причин смертности и инвалидизации населения.

По данным проспективных эпидемиологических исследований [18], население Западной Сибири является популяцией высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Анализ генетической компоненты в этиологии и патогенезе развития инсульта представляется актуальным.

Аполипопротеин Е представляет собой полиморфный секреторный гликопротеин, участвующий в транспорте холестерина, представлен тремя изоформами белка (Е2, Е3, Е4). Известно, что изоформы аполипопротеина Е связаны с определенными типами метаболизма липопротеидов и определяют вариабельность риска атеросклероза сосудов мозга и коронарных артерий [17]. Присутствие аллеля е2 гена аполипопротеина Е *APOE*, часто встречающегося в популяциях южно-европейских стран, имеет отношение к наличию более благоприятного липидного профиля, а также к относительно низким показателям сердечно-сосудистой смертности [19].

Цель исследования — изучение ассоциации полиморфизма гена *APOE* с определенными типами инсульта, а также ассоциации показателей липидного профиля и различных типов инсульта в зависимости от пола в условиях типичного мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск).

Материал и методы

Город Новосибирск расположен в азиатской части России, в Западно-Сибирском регионе и является крупным индустриальным, научным и культурным центром с общим населением около 1,5 млн жителей.

Работа выполнена на основе материалов международного проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA в г. Новосибирске. Новосибирский центр включился в проект ВОЗ MONICA (мониторинг тенденций заболеваемости и смертности от ССЗ и определяющих факторов) в 1983 г. (принципиальный исследователь академик РАМН Ю.П. Никитин).

В качестве отчетной единицы проекта был выбран Октябрьский район, типичный для города по производственной, социальной, учебно-образовательной, транспортной структуре, уровню миграции населения. Миграция населения относительно невысока и соответствует среднегородской. В этом районе длительное время функционирует регистр мозгового инсульта, отработаны подходы сбора информации и обратной связи с учреждениями здравоохранения. Имеются стационар и больница скорой медицинской помощи, которые обслуживают население только данного района, имеется районная врачебно-трудовая экспертная комиссия. В районе нет закрытых медицинских учреждений. Общая численность жителей района составляет около 150 тыс. человек.

Регистрация случаев мозгового инсульта проводилась в репрезентативной целевой популяции с общей численностью жителей около 150 тыс. человек в соответствии с международными критериями диагностики инсульта [5, 18].

В 2003—2007 гг. среди выявленных новых и повторных случаев инсульта была сформирована случайная 15%-я выборка (261 человек).

Средний возраст развития инсульта у мужчин составил $(61,3 \pm 1,0)$ года, у женщин — $(66,1 \pm 0,9)$ года.

Невролог осуществлял осмотр всех пациентов с мозговым инсультом, отобранных для участия в проекте: госпитализированных и не госпитализирован-

ных, в подостром или восстановительном периодах заболевания. Проводился забор крови для определения липидного спектра и молекулярно-генетического исследования.

Исследование неврологического статуса проводилось согласно шкале инсульта Национального института здоровья. Верификация типов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) осуществлялась с помощью компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии у 80% больных.

В общей группе больных инсультом в соответствии с Международной классификацией болезней 9-го пересмотра учетными были следующие клинические формы и коды инсульта: 433 — инфаркт мозга неэмболический, 434 — инфаркт мозга вследствие тромбэмболии сосудов, 431 — геморрагический инсульт, 435 — переходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК).

Всем участникам исследования проводился забор крови для определения липидного спектра (энзиматический и иммуноэнзиматический метод) и генотипирования по методике J.E. Nixson и D.T. Vernier [12].

Забор крови для определения липидных фракций осуществлялся после 12-часового голодания. Сыворотку центрифугировали и хранили в низкотемпературной камере ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) в течение 1—3 мес (до проведения анализов). Энзиматическим методом определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), используя коммерческие наборы Bioscop (Германия) на автоанализаторе LabSystem (Финляндия). Расчет индекса атерогенности (ИА) проводился по формуле $\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$.

Генотипирование выполнено по широко изучаемому полиморфизму гена *APOE* (112С/Т и 158С/Т). Полиморфизм гена *APOE* анализировался путем определения частоты его наиболее распространенных аллельных вариантов e2 (Cys112, Cys158), e3 (Cys112, Arg158) и e4 (Arg112, Arg158) и формируемых ими генотипов.

Методом фенол-хлороформной экстракции по модифицированной методике К. Смита и соавт. [4] выделяли ДНК из образцов крови

Генотипирование полиморфизма гена *APOE* у больных инсультом выполнено для 226 человек: 106 мужчин и 120 женщин. Выявлено 16 (7%) случаев геморрагического инсульта (9 у мужчин и 7 — у женщин), 168 (74,5%) случаев атеротромботического ин-

сульта (78 у мужчин и 90 у женщин), 35 (15,5%) случаев эмболического инсульта (16 у мужчин и 19 у женщин), 7 (3%) случаев ПНМК (2 у мужчин и 5 — у женщин).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрического анализа. Сравнение изучаемых показателей выполнялись с помощью критерия Манна—Уитни для двух независимых выборок и критериев Краскала—Уоллиса и Данна для более чем двух независимых выборок. Использовали двусторонний точный критерий Фишера.

Показатели представлены в виде медианы Me и верхнего и нижнего перцентилей — 25-го и 75-го (Q_1 ; Q_3).

Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [2]. Для выявления взаимосвязи переменных выполнялся расчет коэффициента ранговой корреляции r по Спирмену. Критерий Данна вычисляли по соответствующей формуле [1] с использованием программы Microsoft Office Excel. Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6.0 for Windows [3].

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследовалась ассоциация полиморфизма гена APOE с определенными типами инсульта.

Установлено, что наиболее распространенным является аллель E3 во всех типах инсульта, как у мужчин, так и у женщин (табл. 1).

Генотипы e2/e3, e4/e4 в группе мужчин и в группе женщин встречаются реже всего и не были выявлены у больных с ПНМК и геморрагическим инсультом (ГИ).

При анализе ассоциации генотипов e3/e3, e3/e4 выявлена высокая частота встречаемости у больных ишемического инсульта (ИИ) независимо от пола. В группе мужчин и женщин, перенесших ПНМК, наиболее часто встречались генотипы e3/e4, e4/e4. Однако статистически значимого влияния полиморфизма кодирующей части гена APOE на частоту встречаемости определенного типа инсульта не выявлено.

Следующим этапом исследования было определение ассоциации показателей липидного спектра крови и определенных типов инсульта.

Максимальное значение среднего уровня ОХС установлено у больных тромботическим инсультом, минимальное значение — у больных ПНМК (табл. 2).

Максимальное значение среднего уровня ХС ЛПВП определено у пациентов с ГИ, минимальное значение — в группе с эмболическим инсультом. Наиболее низкие значения среднего уровня ХС ЛПНП имели место в группе с ПНМК.

Таблица 1

Частота генотипов гена APOE у больных различными типами инсульта, %

Генотип	Тип инсульта							
	Геморрагический		Атеротромботический		Эмболический		ПНМК	
	Муж (10 человек)	Жен (7 человек)	Муж (78 человек)	Жен (94 человека)	Муж (14 человек)	Жен (15 человек)	Муж (4 человека)	Жен (4 человека)
E2/E4	17	0	33	33	17		0	0
E2/E3	0	0	52	22	17	9	0	0
E3/E3	4	5	31	45	6	7	1	1
E3/E4	7	0	40	38	2	9	4	
E4/E4	0	0	17	50	0	0	0	33

Таблица 2

Показатели липидного профиля у больных различными типами инсульта (Me (Q_1 ; Q_3))

Показатель	ГИ (16 человек)	ИИ атеротромботический (197 человек)	ИИ эмболический (41 человек)	ПНМК (7 человек)
ОХС, мг/дл	209 (179; 230)	219 (198; 248)	195 (166; 209)	177,00 (123; 236)
ТГ, мг/дл	155 (79; 231,5)	179 (130; 236)	142 (101; 213)	175 (77; 294)
ХС ЛПВП, мг/дл	60,5 (41,5; 71)	49 (40; 56)	48 (40; 54)	59 (46; 74)
ХС ЛПНП, мг/дл	118,05 (78,6; 134,1)	138,01 (113,76; 157,56)	113,29 (88,71; 133,09)	73,93 (38,84; 118,95)

ИА	2,25 (1,85; 3,65)	3,60 (2,8; 4,7)	3,00 (2,4; 4,3)	1,8 (0,8; 3,0)
----	----------------------	--------------------	--------------------	-------------------

Максимальное значение среднего уровня ТГ зарегистрировано при атеротромботическом инсульте, минимальные значения — в группе с эмболическим инсультом.

Максимальное значение среднего уровня ХС ЛПНП определено при атеротромботическом инсульте как у мужчин, так и у женщин, минимальные значения установлены в группах больных ПНМК.

Максимальное значение ИА обнаружено при атеротромботическом инсульте, минимальные значения — в группе больных ПНМК (табл. 2).

У мужчин максимальное значение средних уровней ХС ЛПНП определено для геморрагического инсульта, минимальное — для эмболического инсульта; максимальное значение средних уровней ТГ имело место при ПНМК; минимальное значение ИА определялось у больных ГИ. Минимальные значения среднего уровня ХС ЛПВП зарегистрированы в группе с ПНМК (табл. 3).

У женщин максимальное значение среднего уровня ХС ЛПНП установлено для атеротромботического инсульта, минимальное — для ПНМК; максимальное

значение среднего уровня ТГ — определено для атеротромботического инсульта, минимальное — для геморрагического. В группе женщин минимальные значения ИА определялись при ПНМК. Минимальные значения среднего уровня ХС ЛПВП имели место у больных эмболическим инсультом (табл. 4).

Между больными геморрагическим и атеротромботическим инсультом, а также между больными атеротромботическим инсультом и больными ПНМК по ИА получены статистически значимые различия ($p < 0,05$). По ОХС получены статистически значимые различия ($p < 0,05$) у больных атеротромботическим и тромбэмболическим инсультом.

Между больными геморрагическим и атеротромботическим инсультом, атеротромботическим и тромбэмболическим инсультом, а также между атеротромботическим инсультом и ПНМК по ЛПНП получены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В группе мужчин между больными атеротромботическим и тромбэмболическим инсультом по холестерину получены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 3

Показатели липидного профиля у мужчин больных инсультом ($Me (Q_1; Q_3)$)

Показатель	ГИ (9 человек)	ИИ атеротромботический (91 человек)	ИИ эмболический (19 человек)	ПНМК (3 человека)
ОХС, мг/дл	220 (213; 231)	213 (192; 237)	189 (156; 201)	236 (177; 249)
ТГ, мг/дл	173 (126; 278)	174 (122; 237)	138 (96; 235)	239 (60; 347)
ХС ЛПВП, мг/дл	59 (43; 67)	49 (41; 56)	48 (41; 53)	46 (39; 59)
ХС ЛПНП, мг/дл	129,69 (11,75; 135,31)	129 (104; 147,43)	110,12 (88,71; 125,02)	118,95 (107,29; 161,98)
ИА	2,5 (2,1; 3,5)	3,4 (2,7; 4,3)	2,95 (2,6; 3,6)	3,0 (2,8; 5,4)

Таблица 4

Показатели липидного профиля у женщин больных инсультом ($Me (Q_1; Q_3)$)

Показатель	ГИ (7 человек)	ИИ атеротромботический (106 человек)	ИИ эмболический (22 человека)	ПНМК (4 человека)
ОХС, мг/дл	178 (139; 205)	228,5 (203; 252)	201,5 (175; 216)	140 (119; 182)
ТГ, мг/дл	79 (56; 181)	181 (137; 236)	145,5 (120; 213)	140,5 (91,5; 234,5)
ХС ЛПВП, мг/дл	62 (35; 86)	48 (40; 58)	47 (38; 58)	68,5 (56; 85)
ХС ЛПНП, мг/дл	76,13 (76; 124)	141,1 (120,65; 159,7)	119,69 (114,17; 158,78)	42,19 (34,77; 59,73)

ИА	1,9 (1,1; 3,8)	3,7 (3,1; 4,9)	3 (2,3; 4,3)	1,15 (0,7; 1,65)
----	-------------------	-------------------	-----------------	---------------------

В группе женщин между больными атеротромботическим инсультом и ПНМК по ИА также получены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

У женщин между больными геморрагическим и атеротромботическим инсультом, атеротромботическим и тромбэмболическим инсультом, а также больными атеротромботическим инсультом и больными ПНМК по ОХС получены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

По ЛПНП между аналогичными группами получены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Далее определялись статистически значимые различия между больными с самым распространенным ИИ и с группой больных ГИ по критерию Ман-

на—Уитни (табл. 5—7). Среди пациентов с любым из генотипов преобладает ишемический инсульт (его подтип — атеротромботический). Статистически значимых различий в частоте встречаемости того или иного типа инсульта в зависимости от генотипа не выявлено.

Это может свидетельствовать о том, что инсульт является многофакторным заболеванием.

Среди всех больных при генотипе 33, который является самым распространенным среди больных инсультом, уровень триглицеридов статистически значимо ($p < 0,05$) более низкий, чем в группе больных с остальными генотипами, вместе взятых.

Таблица 5

Ишемический инсульт у мужчин, статистически значимые различия с группой больных геморрагическим инсультом по критерию Манна—Уитни

Показатель	Количество человек	Me	Q ₁	Q ₃	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	p
ИА	196	3,30	2,65	4,25	1,32	0,09	
ХС, мг/дл	201	213,00	186,00	237,00	44,09	3,11	
ТГ, мг/дл	201	171,00	120,00	236,00	89,99	6,35	
ЛПВП, мг/дл	201	49,00	41,00	56,00	12,53	0,88	
ЛПНП, мг/дл	196	127,65	102,40	146,72	37,05	2,65	
ХС, ммоль/л	196	5,51	4,91	6,13	1,06	0,08	
ТГ, ммоль/л	196	1,99	1,39	2,71	1,03	0,07	
ЛПВП, ммоль/л	196	1,27	1,06	1,40	0,25	0,02	0,0494
ЛПНП, ммоль/л	196	3,30	2,65	3,79	0,96	0,07	

Таблица 6

Ишемический инсульт у женщин, статистически значимые различия с группой больных геморрагическим инсультом по критерию Манна—Уитни

Показатель	Количество человек	Me	Q ₁	Q ₃	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	p
ИА	124	3,60	2,80	4,75	1,42	0,13	0,0159
ХС, мг/дл	128	221,00	199,00	250,00	44,73	3,95	0,0095
ТГ, мг/дл	128	177,50	129,00	232,00	86,29	7,63	0,0155
ЛПВП, мг/дл	128	48,00	40,00	58,00	14,04	1,24	
ЛПНП, мг/дл	123	138,84	116,05	157,99	34,34	3,10	0,0066
ХС, ммоль/л	125	5,82	5,17	6,47	8,58	0,77	0,0046
ТГ, ммоль/л	124	2,06	1,53	2,69	0,98	0,09	0,0133
ЛПВП, ммоль/л	124	1,24	1,03	1,42	0,28	0,03	
ЛПНП, ммоль/л	123	3,59	3,00	4,09	0,89	0,08	0,0066

Таблица 7

Ишемический инсульт, статистически значимые различия с группой больных геморрагическим инсультом по критерию Манна—Уитни

Показатель	Количество человек	Me	Q ₁	Q ₃	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка	p
ИА	231	3,40	2,80	4,60	1,39	0,09	0,0052
ХС, мг/дл	238	215,50	190,00	245,00	45,25	2,93	

ТГ, мг/дл	238	174,50	123,00	235,00	89,45	5,80	
ЛПВП, мг/дл	238	49,00	40,00	56,00	13,41	0,87	
ЛПНП, мг/дл	230	132,73	109,85	154,43	36,10	2,38	0,0145
ХС, ммоль/л	232	5,59	5,04	6,36	6,35	0,42	
ТГ, ммоль/л	231	2,05	1,46	2,70	1,02	0,07	
ЛПВП, ммоль/л	231	1,24	1,03	1,40	0,26	0,02	0,0289
ЛПНП, ммоль/л	230	3,43	2,84	3,99	0,93	0,06	0,0145

Заключение

Исследование молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности и патогенеза различных типов инсульта является актуальным и перспективным, будет способствовать разработке методов прогноза развития заболевания, а также выбору оптимальных подходов к лечению и профилактике.

Литература

1. Боринская С.А., Кальвина Н.Р., Санина Е.Д. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е в популяциях России и сопредельных стран // Генетика. 2007. Т. 43, № 10. С. 1434—1439.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М.: Практика, 1999. 459 с.
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
4. Смит К., Кликко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома. Методы: пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 58—94.
5. Aho K., Harmsen P., Hatanoto S. et al. Cerebrovascular diseases in the community: Results of the WHO collaborative Study // Bull. WHO. 1980. № 58 (1). P. 113—130.
6. Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K. et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology: evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA stroke study // Stroke. 1995. 26 (3). P. 355—360.
7. Bhatia M., Howard S.C., Clark T.G. et al. Apolipoproteins as predictors of ischaemic stroke in patients with a previous transient ischaemic attack // Cerebrovasc. Dis. 2006. № 21. P. 323—328.
8. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W. et al. Lipids and risk of coronary heart disease: the Framingham Study // Ann. Epidemiol. 1992. № 2. P. 23—28.
9. Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE ε4 a thrifty allele? // Ann. Hum. Genet. 1999. 63 (4). P. 301—310.
10. Couderc R., Mahieux F., Bailleul S. et al. Prevalence of apolipoprotein E phenotypes in ischemic cerebrovascular disease. A case-control study // Stroke. 1993. 24. P. 661—664.
11. Das H.K., McPherson G.A., Bruns, S.K. et al. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene // J. Biol. Chem. 1985. 260. P. 6240—6247.
12. Hixson J.E., Vernier D.T. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI // J. Lipid. Res. 1990. 31 (3). P. 545—8.
13. Kent D.M. Stroke — An Equal Opportunity for the Initiation of Statin Therapy // N. Engl. J. Med. 2006. 355 (6). P. 613—615.
14. Lambert J.-C., Brousseau T., Defoss et al. Independent association of an APOE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations. the ECTIM Study // Hum. Mol. Genet. 2000. V. 9, № 1. P. 57—61.
15. Lehtinen S., Lehtimäki T., Sisto T. et al. Apolipoprotein E polymorphism, serum lipids, myocardial infarction and severity of angiographically verified coronary artery disease in men and women // Atherosclerosis. 1995. 114(1). P. 83—91.
16. Luigi Ferrucci, Jack M. Guralnik, Marco Pahor et al. Apolipoprotein E2 Allele and Risk of Stroke in the Older Population // Stroke. 1997. Dec. V. 28, № 12. P. 2410—2415.
17. Menzel H.-J., Kladetzky R.-G., Assman G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease // Arteriosclerosis. 1983. 3. P. 310—315.
18. MONICA Manual, Section 2: Stroke event registration data component. 1990. P. 3—12.
19. Muros M., Rodriguez-Ferrer C. Apolipoprotein E polymorphism influence on lipids, apolipoproteins and Lp(a) in a Spanish population underexpressing apo E4 // Atherosclerosis. 1996. 121(1). P. 13—21.
20. Paik Y.K., Chang D.J., Reardon C.A. et al. Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989. 82: 3445—3449.
21. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts // Lancet. 1995. 346. P. 1647—1653.
22. Thorvaldsen P., Kuulasmaa K. et al. Stroke Trends in the WHO MONICA Project // Stroke. 1997. 28. P. 500—506.
23. Tirschwell D.L., Smith N.L., Heckbert S.R. et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups // Neurology. 2004. 63. P. 1868—1875.
24. Warlow C., Dennis S., Jan van Gijn et al. Stroke: a practical guide to management // 2nd ed. Malden, MA: Blackwell Science. 2001. 151.
25. Willemse-van Son A. Association between apolipoprotein-E4 and long-term outcome after traumatic brain injury // The Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2008. V. 1. P. 57—61.
26. Yamamura T, Tajima S, Miyake Y et al. Hyperlipoproteinemia as a risk factor for ischemic heart disease // Jpn. Circ. J. 1990. 54(4). P. 448—456.
27. Juan Pedro-Botet, Mariano Senti, Xavier Nogues et al. Lipoprotein and Apolipoprotein Profile in Men With Ischemic Stroke Role of Lipoprotein (a), Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Apolipoprotein E Polymorphism // Stroke. 1992. V. 23, № 11. Nov. P. 1556—1562.

Поступила в редакцию 17.01.2011 г.

Утверждена к печати 04.04.2011 г.

Сведения об авторах

Воевода М.И., Скурихина Ю.В., Шишкин С.В.

Ассоциация полиморфизма гена АРОЕ и липидного спектра...

М.И. Воевода — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

С.В. Шишкин — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

Ю.В. Скурихина — соискатель, врач-невролог НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Скурихина Юлия Владимировна, тел. 8-913-748-6567; e-mail: julia.sku@mail.ru