

© В. В. Мирошникова<sup>1</sup>,  
Т. И. Родыгина<sup>1</sup>, Е. П. Демина<sup>1</sup>,  
П. С. Курьянов<sup>2</sup>,  
С. А. Уразгильдеева<sup>3,4</sup>,  
В. С. Гуревич<sup>3,4</sup>,  
А. Л. Шварцман<sup>1</sup>

## АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ АПОПРОТЕИНА А-1 С РАЗВИТИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

<sup>1</sup> Петербургский институт  
ядерной физики  
им. Б. П. Константинова РАН

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский  
Государственный  
Медицинский Университет им.  
академика И. П. Павлова

<sup>3</sup> Центр атеросклероза и  
нарушений липидного обмена  
Клинической больницы № 122  
им. Л. Г. Соколова ФМБА

<sup>4</sup> Кафедра кардиологии Санкт-  
Петербургской Государственной  
Медицинской Академии  
им. И. И. Мечникова

### ВВЕДЕНИЕ

Во многих эпидемиологических исследованиях была продемонстрирована обратная связь между развитием атеросклероза и концентрацией липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови (Fredenrich A., Bayer P., 2003; Stampfer M. J. et al., 1991). Апопротеин А-1 является основным компонентом ЛПВП и представляет собой ключевой белок обратного транспорта холестерина (ОТХ). *APOA1* ген, включающий 1895 пар нуклеотидов (ENSG00000118137, Homo sapiens apolipoprotein A-1 precursor *APOA1* gene) локализован в хромосомном районе 11q23-q24 (116211677–116213571) и содержит значительное число однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism, SNP). Многочисленные попытки найти ассоциации SNP в гене *APOA1* с уровнем холестерина в составе ЛПВП (ХС-ЛПВП) или развитием атеросклероза демонстрировали значительное число конфликтных результатов, полученных для различных популяций (Oppert J. M. et al., 1992; Wang X. L. et al., 1996; Zaman M. M. et al., 1997; Petrovic D. et al., 2000; Zou Y. et al., 2003; Chhabra S. et al., 2005; Shanker J. et al., 2008). Эта ситуация, как нам кажется, обусловлена следующими факторами: во-первых, на уровень липидов в плазме крови оказывают значительное влияние традиционные факторы среды, во-вторых, отсутствие стандартизации в определении показателей атеросклероза и, наконец, выбор адекватных генетических маркеров для анализа. Одними из наиболее важных генетических маркеров для анализа являются SNP в регуляторных областях гена *APOA1*, где расположены сайты связывания различных транскрипционных факторов. Эти вариации нуклеотидной последовательности могут изменять уровень экспрессии гена *APOA1* и, следовательно, влиять на концентрацию апопротеина А-1 в плазме крови. Последнее обстоятельство представляется особенно важным, поскольку апопротеин А-1 является одним из ключевых белков ОТХ и его уровень в плазме крови может быть одним из факторов, регулирующих скорость ОТХ. В нескольких исследованиях была показана ассоциация аллелей А полиморфизма *APOA1* (–75) G/A (ref SNP ID rs670) и Т полиморфизма (+83С/Т) (ref SNP ID rs5069) с увеличением концентрации апопротеина А-1 и ХС-ЛПВП в плазме крови, что свидетельствует в пользу того, что эти варианты могут вносить вклад в риск развития атеросклероза (de Franca I. E. et al., 2005; Hamon S. C. et al., 2006; Padmaja N. et al., 2009). Также известно, что у лиц с нонсенс мутациями в гене *APOA1* наблюдается пониженный уровень ЛПВП и преждевременное развитие атеросклероза (Matsunaga T. et al., 1991). В целом, анализ литературы показывает, что эпидемиологические исследования генетических вариантов *APOA1* могут быть основой для формирования групп риска развития и профилактики атеросклероза в конкретной популяции. Целью данного исследования явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов (–75)G/A и 83С/Т гена *APOA1* с риском развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. При этом основным критерием развития заболевания для обследованных больных явилось ангиографическое подтверждение атеросклеротических повреждений артерий.

✳ Апопротеин А-1 является основным белком антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и одним из ключевых белков обратного транспорта холестерина (ОТХ). Целью данной работы явилось исследование ассоциации полиморфизма 5'-регуляторной области гена *APOA1* с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. Частоты полиморфных вариантов (–75)G/A и 83С/Т были определены в группе пациентов с атеросклерозом, подтвержденным при ангиографическом исследовании, и в контрольной группе. Аллель 83Т гена *APOA1* была ассоциирована со снижением относительного риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга.

✳ **Ключевые слова:** атеросклероз; обратный транспорт холестерина; апопротеин А-1; ген *APOA1*.

Поступила в редакцию 27.01.2010  
Принята к публикации 07.04.2010

**МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Для проведения исследования были собраны образцы венозной крови 177 пациентов (59 % мужчин и 41 % женщин; средний возраст  $54 \pm 8$  лет) с атеросклерозом, подтвержденным при ангиографическом исследовании. Обследование и ангиографическая диагностика атеросклероза проводились на кафедре факультетской хирургии в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И. П. Павлова и в Клинической больнице № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА г. Санкт-Петербурга. Первые клинические проявления атеросклероза у пациентов наблюдались в возрасте  $47,87 \pm 7,05$  лет. Локализация атеросклероза у каждого пациента была как минимум в одной артерии одного из трех артериальных бассейнов — церебральный, коронарный, бассейн артерий нижних конечностей (рис. 1). Группа пациентов была гетерогенной по степени локального (% окклюзии артерии атерогенной бляшкой) и диффузного (общее количество артерий, пораженных атеросклерозом) атеросклероза. Однако все обследованные пациенты имели стеноз более 50 % как минимум в одной артерии одного из трех артериальных бассейнов. У всех пациентов были диагностированы соответствующие клинические проявления атеросклероза в зависимости от локализации пораженных артерий. У всех пациентов была измерена концентрация общего холестерина (ХС) и ХС-ЛПВП в плазме крови.

Контрольную группу составили 229 человек (63 % мужчин и 37 % женщин; средний возраст  $45,6 \pm 6,3$  лет) без сердечно-сосудистых заболеваний, отмеченных в анамнезе. Лица, вошедшие в контрольную группу, были проконсультированы врачом-кардиологом, а проведенные обследования включали электрокардиографию, велоэргометрию, ЭХО-кардиографию. Все лица, вошедшие в исследуемые группы, относились к славянской популяции, постоянно проживали в Санкт-Петербурге и не были связаны узами родства.

Выделение геномной ДНК из периферических лейкоцитов венозной крови выполнялось фенол-хлороформным методом. У всех исследуемых методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (Pulkkinen A. et al., 2000; Zou Y. et al., 2003) были идентифицированы полиморфные варианты:  $(-75)G/A$  в промоторной области и  $83C/T$  в 5'-нетранслируемой области гена *APOA1*. Для амплификации фрагмента 433 п. н. 5'-регуляторной области гена *APOA1* были использованы праймеры: For 5'-AGG GAC AGA GCT GAT CCT TGA ACT CTT AAG-3', Rev 5'-TTA GGG GAC ACC TAG CCC TCA GGA AGA GCA-3'. Амплифицируемый участок содержит три сайта для рестриктазы *MspI*:  $(-75)$ , +37 и +83. Замены гуанина на аденин в позиции  $(-75)$  и цитозина на тимин в позиции +83 приводят к утрате соответствующих сайтов для рестриктазы *MspI*, что позволяет проводить одно-

временную идентификацию данных полиморфных вариантов (рис. 2). Размер фрагментов: для аллели  $(-75)A$  — 179 п. н.; для аллели  $(-75)G$  — 113 и 66 п. н.; для аллели  $83T$  — 254 п. н.; для аллели  $83C$  — 209 и 45 п. н.

Достоверность различий в частотах распределений анализируемых аллелей между исследуемыми группами определяли методом Фишера ( $p < 0,05$  принимали за значимый уровень достоверности). Величину относительного риска развития атеросклероза рассчитывали по

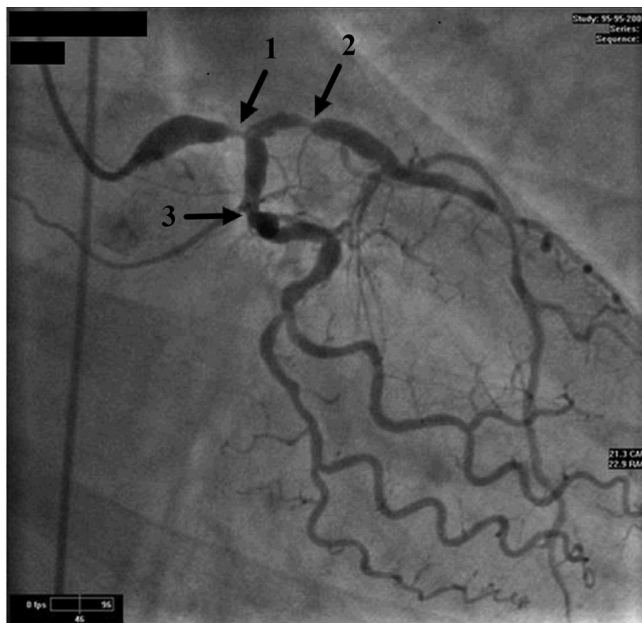


Рис. 1. Ангиограмма пациента: 1 — стеноз ствола левой коронарной артерии (80 %), 2 — субокклюзия передней межжелудочковой ветви (99 %), 3 — стеноз огибающей ветви (75 %)

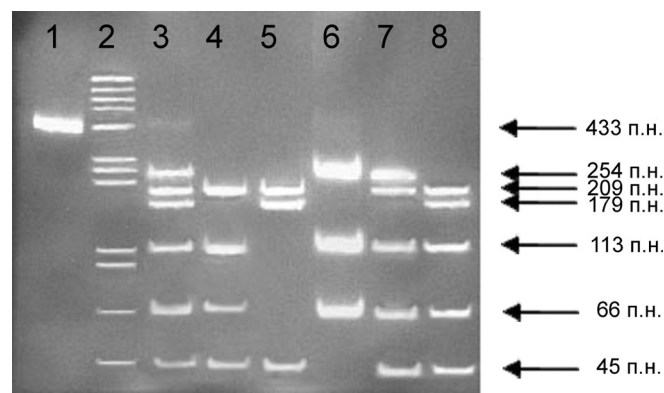


Рис. 2. Идентификация полиморфных вариантов  $(-75)G/A$  и  $83C/T$  гена *APOA1*: 1 — ПЦР-продукт, 2 — маркер молекулярного веса *pBr322/AluI*, 3 — генотип  $(-75)AG/83CT$ , 4 — генотип  $(-75)GG/83CC$ , 5 — генотип  $(-75)AA/83CC$ , 6 — генотип  $(-75)GG/83TT$ , 7 — генотип  $(-75)GG/83CT$ , 8 — генотип  $(-75)AG/83CC$

формуле:  $RR = a/bxd/c$ , где  $a$  — количество пациентов, имеющих более редкий генотип,  $b$  — количество пациентов, не имеющих более редкий генотип,  $c$  — количество индивидуумов из контрольной группы, имеющих более редкий генотип,  $d$  — количество индивидуумов из контрольной группы, не имеющих более редкий генотип. Для сравнения средних значений уровней общего ХС, ХС-ЛПВП в плазме крови использовали непараметрический метод — U-тест Манна-Уитни. Всю статистическую обработку результатов производили с использованием набора программ Statistica 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты полиморфных вариантов  $(-75)G/A$  и  $83C/T$  гена *APOA1* в группе пациентов с атеросклерозом, подтвержденным при ангиографическом исследовании, и в контрольной группе представлены в таблице 1.

В группе больных атеросклерозом наблюдалось достоверное снижение частоты аллели  $83T$  гена *APOA1* по сравнению с контрольной группой (0,025 против 0,065 в контрольной группе;  $p = 0,013$ ,  $df = 1$ ). Таким образом, носительство аллели  $83T$  гена *APOA1* (генотипы  $83TT$  и  $83CT$ ) было ассоциировано со снижением относительного риска развития атеросклероза по сравнению с носителями генотипа  $83CC$  ( $RR(TT + CT)vsCC = 0,39$ ). В то же время корреляции вариантов  $83C/T$  гена *APOA1* с ХС-ЛПВП в плазме крови выявлено не было (табл. 2). Следует отметить, что ассоциация аллели  $83T$  гена *APOA1* с

увеличением концентрации апопротеина А-1 и ХС-ЛПВП была ранее показана для ряда европейских и китайской популяций (Kamboh M. I. et al., 1996; Wang X. L. et al., 1998; Pulkkinen A. et al., 2000; Zou Y. et al., 2003), однако ассоциация аллели  $83T$  со сниженным риском развития атеросклероза, подтвержденного ангиографией, представлена нами впервые. Напротив, аллель  $83C$  гена *APOA1* была ассоциирована с предрасположением к ожирению и атеросклерозом, отягощенным гипертензией (Chen E. S. et al., 2009). В эксперименте с клетками Hep2G было показано, что аллели  $83T$  и  $83C$  не отличаются по эффективности транскрипции (Wang X. L. et al., 1998). Необходимо отметить, что замена цитозина на тимин в позиции +83 первого экзона гена *APOA1* расположена в GC-богатой области в непосредственной близости от сайта начала трансляции (+87) и может быть связана с регуляцией экспрессии гена *APOA1* на уровне трансляции (Wang X. L. et al., 1995).

Мы не обнаружили достоверных различий в частотах вариантов  $(-75)G/A$  гена *APOA1* между группой больных атеросклерозом и контрольной группой. Также не было выявлено корреляции вариантов  $(-75)G/A$  гена *APOA1* с ХС-ЛПВП в плазме крови (табл. 2). Хотя анализ литературы показывает, что аллель  $(-75)A$  гена *APOA1* может быть ассоциирована с увеличением содержания апопротеина А-1 и ХС-ЛПВП (Pagani F. et al., 1992; Angotti E. et al., 1994; Talmud P. J. et al., 1994; Kamboh M. I. et al., 1996; Juo S. H. et al., 1999), мы не обнаружили ассоциации этой аллели с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. Вместе с тем,

Таблица 1

#### Частоты вариантов гена *APOA1* в группе больных атеросклерозом и в контрольной группе

Исследуемые группы	<i>APOA1</i> $(-75)G/A$			<i>APOA1</i> $83C/T$		
	<i>GG</i> N (%)	<i>GA</i> N (%)	<i>AA</i> N (%)	<i>CC</i> N (%)	<i>CT</i> N (%)	<i>TT</i> N (%)
Группа пациентов N = 177	109 (61,5)	64 (36,2)	4 (2,3)	168 (95)	9 (5)	0 (0)
	f (А аллель) = 0,20 f (G аллель) = 0,80			f (Т аллель) = 0,025* f (С аллель) = 0,975		
Контрольная группа N = 229	138 (61,3)	82 (35,1)	8 (3,6)	201 (87,6)	26 (11,5)	2 (0,9)
	f (А аллель) = 0,21 f (G аллель) = 0,79			f (Т аллель) = 0,065 f (С аллель) = 0,935		
N — количество обследованных, f — частота аллели.						
* $p = 0,013$ , $RR((TT + CT)vsCC) = 0,39$						

Таблица 2

#### Содержание холестерина при различных генотипах полиморфных вариантов *APOA1* $(-75)G/A$ и $83C/T$

	<i>APOA1</i> $(-75)G/A$			<i>APOA1</i> $83C/T$		
	<i>AA + GA</i>	<i>GG</i>	$p$	<i>TT + CT</i>	<i>CC</i>	$p$
Общий ХС ммоль/л $\pm$ SD	5,87 $\pm$ 0,89	5,46 $\pm$ 1,13	0,09	6,31 $\pm$ 0,36	5,56 $\pm$ 1,09	0,16
Х-ЛПВП ммоль/л $\pm$ SD	1,10 $\pm$ 0,28	1,21 $\pm$ 0,35	0,12	1,09 $\pm$ 0,30	1,17 $\pm$ 0,33	0,66

у жителей Индии аллель  $(-75)A$  гена *APOA1*, напротив, ассоциирована со снижением концентрации апопротеина А-I и ХС-ЛПВП и повышает риск развития атеросклероза (Chhabra S. et al., 2005). В целом в мировой литературе данные об ассоциации полиморфных вариантов  $(-75)G/A$  гена *APOA1* с развитием атеросклероза носят противоречивый характер. Несколько исследований указывает на снижение эффективности транскрипции в случае аллели  $(-75)A$  гена *APOA1* (Wang X. L. et al., 1998). Другие авторы, напротив, сообщают, что аденин в позиции  $(-75)$  соответствует более высокому уровню активности промотора гена *APOA1* (Angotti E. et al., 1994). Полиморфизм  $(-75)G/A$  находится в составе GC-богатой области 5'-GCC(G/A)GGG-3' в промоторном регионе гена *APOA1*. Известно, что промоторы нескольких генов содержат консенсусную последовательность 5'-GCCGGGG-3' — такую же, как в случае аллели  $(-75)G$ , — негативно регулирующую транскрипцию этих генов (Smith J. D. et al., 1992).

В целом мы можем заключить, что носительство аллели 83T гена *APOA1* ассоциировано со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 06-04-49609 и № 10-04-01151.

#### Литература:

1. Angotti E., Mele E., Costanzo F., Avvedimento E. V., 1994. A polymorphism (G→A transition) in the  $-78$  position of the apolipoprotein A-I promoter increases transcription efficiency // *The Journal of biological chemistry*. Vol. 269. N 26. P. 17371–17374.
2. Chen E. S., Mazotti D. R., Furuya T. K. et al., 2009. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms as risk factors for hypertension and obesity // *Clinical and Experimental Medicine*. Vol. 9. N 4. P. 319–325.
3. Chhabra S., Narang R., Lakshmy R., Das N., 2005. APOA1  $-75$  G to A substitution associated with severe forms of CAD, lower levels of HDL and apoA-I among northern Indians // *Disease Markers*. Vol. 21. N 4. P. 169–174.
4. de Franca E., Alves J. G. B., Hutz M. H., 2005. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. Vol. 38. P. 535–541.
5. Fredenrich A., Bayer P., 2003. Reverse cholesterol transport, high density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data // *Diabetes & Metabolism*. Vol. 29. P. 201–205.
6. Hamon S. C., Kardis S. L., Boerwinkle E. et al., 2006. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster // *Human Heredity*. Vol. 61. N 2. P. 87–96.
7. Juo S. H., Wyszynski D. F., Beaty T. H. et al., 1999. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics*. Vol. 82. N 3. P. 235–241.
8. Kamboh M. I., Aston C. E., Nestlerode C. M. et al., 1996. Haplotype analysis of two APOA1/MspI polymorphisms in relation to plasma levels of apo A-I and HDL-cholesterol // *Atherosclerosis*. Vol. 127. N 2. P. 255–262.
9. Matsunaga T., Hiasa Y., Yanagi H. et al., 1991. Apolipoprotein A-I deficiency due to a codon 84 nonsense mutation of apolipoprotein A-I gene // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 88. P. 2793–2797.
10. Oppert J. M., Fumeron F., Moreel J. F., Apfelbaum M., 1992. Association of a DNA polymorphism of the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster with hypertriglyceridemia in obese people // *International Journal of Obesity*. Vol. 16. P. 891–896.
11. Padmaja N., Ravindra Kumar M., Adithan C., 2009. Association of polymorphisms in apolipoprotein A1 and apolipoprotein B genes with lipid profile in Tamilian population // *Indian Heart Journal*. Vol. 61. P. 51–54.
12. Pagani F., Giudici G. A., Baralle F. E., Vergani C., 1992. Association of a polymorphism in the Apo A1 gene promoter with hyperalphalipoproteinemia // *European Journal of Epidemiology*. Vol. 8. N 1. P. 54–58.
13. Petrovic D., Zorc M., Peterlin B., 2000. Effect of apolipoprotein E polymorphism and apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism on lipid parameters and premature coronary artery disease // *Folia Biologica (Prague)*. Vol. 46. N 5. P. 181–185.
14. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A. et al., 2000. MspI polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic subjects with coronary heart disease // *Diabetes Care*. Vol. 23. N 6. P. 791–795.
15. Shanker J., Perumal G., Rao V. S. et al., 2008. Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease // *Lipids in Health and Disease*. Vol. 7. P. 33–46.
16. Smith J. D., Brinton E. A., Breslow J. L., 1992. Polymorphism in the human apolipoprotein A-I gene promoter region // *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 89. P. 1976–1800.
17. Stampfer M. J., Sacks F. M., Salvini S. et al., 1991. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction // *The New England Journal of Medicine*. Vol. 325. P. 373–381.
18. Talmud P. J., Ye S., Humphries S. E., 1994. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A1 gene associated with differences in apolipoprotein A1

- levels: the European Atherosclerosis Research Study // Genetic Epidemiology. Vol. 11. N 3. P. 265–280.
19. Wang X. L., Badenhop R., Humphrey K. E., Wilcken D. E., 1995. C to T and/or G to A transitions are responsible for loss of a MspI restriction site at the 5'-end of the human apolipoprotein AI gene // Human Genetics. Vol. 95 N 4. P. 473–474.
20. Wang X. L., Badenhop R., Humphrey K. E., Wilcken D. E., 1996. New MspI polymorphism at +83 bp of the human apolipoprotein AI gene: association with increased circulating high density lipoprotein cholesterol levels // Genetic Epidemiology. Vol. 13. P. 1–10.
21. Wang X. L., Badenhop R. B., Sim A. S., Wilcken D. E., 1998. The effect on transcription efficiency of the apolipoprotein AI gene of DNA variants at the 5' untranslated region // International Journal of Clinical and Laboratory Research. Vol. 28. N 4. P. 235–241.
22. Zaman M. M., Ikemoto S., Youshiike N. et al., 1997. Association of Apolipoprotein Genetic Polymorphisms With Plasma Cholesterol in a Japanese Rural Population // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Vol. 17. P. 3495–3504.
23. Zou Y., Hu D., Yang X. et al., 2003. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease // Chinese Medical Journal. Vol. 116. N 5. P. 665–668.

#### ASSOCIATION OF APOPROTEIN A-1 GENETIC VARIANTS WITH ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT IN SAINT-PETERSBURG.

V. V. Miroshnikova, T. I. Rodygina, E. P. Demina, P. S. Kurjanov, S. A. Urazgildeeva, V. S. Gurevich, A. L. Schwarzman

✿ **SUMMARY:** Apoprotein A-1 is a major protein in antiatherogenic high density lipoproteins and it is one of key proteins regulating reverse cholesterol transport. In this study we have investigated association of *APOA1* gene polymorphism with atherosclerosis development among Saint-Petersburg population. Allelic frequencies of polymorphic variants (-75)G/A and 83C/T of *APOA1* gene were determined in the group of patients with angiographically proven atherosclerosis and in control group. Allele 83T of the *APOA1* gene is associated with lower risk of atherosclerosis development among Saint-Petersburg population.

✿ **KEYWORDS:** atherosclerosis; reverse cholesterol transport; apoprotein A-1; *APOA1* gene.

#### ✿ Информация об авторах

*Мирошникова Валентина Вадимовна* — Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН, 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща. E-mail: mutantropol@mail.ru.

*Родыгина Татьяна Ивановна* — к. м. н. Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН, 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща. E-mail: t\_rodygina@mail.ru.

*Демина Екатерина Петровна* — Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН, 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща. E-mail: citritt@gmail.com.

*Курьянов Павел Сергеевич* — к. м. н., Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8. E-mail: pkurjanov@gmail.com.

*Уразгильдеева Сорейя Асафовна* — к. м. н., доцент, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы №122 им. Л. Г. Соколова ФМБА, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; Кафедра кардиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47. E-mail: s\_urazgildeeva@hotmail.com.

*Гуревич Виктор Савельевич* — д. м. н., проф., Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена Клинической больницы №122 им. Л. Г. Соколова ФМБА, 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; Кафедра кардиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47. E-mail: ater@med122.com.

*Шварцман Александр Львович* — д. б. н., зав. лаб., Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН, 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, Орлова роща. E-mail: aschwartl@yandex.ru.

*Miroshnikova Valentina Vadimovna* — Petersburg nuclear physics institute of RAS, PNPI RAS Gatchina, Leningrad district, 188300. Russia. E-mail: mutantropol@mail.ru.

*Rodygina Tatyana Ivanovna* — PhD. Petersburg nuclear physics institute of RAS, PNPI RAS Gatchina, Leningrad district, 188300. Russia. E-mail: t\_rodygina@mail.ru.

*Demina Ekaterina Petrovna* — Petersburg nuclear physics institute of RAS, PNPI RAS Gatchina, Leningrad district, 188300, Russia. E-mail: citritt@gmail.com.

*Kurjanov Pavel Sergeevich* — PhD. Saint-Petersburg Pavlov State Medical University. 197022, Lev Tolstoy str. 6/8, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pkurjanov@gmail.com.

*Urazgildeeva Soreya Asafovna* — PhD. Center of Atherosclerosis and lipid disorders, Federal State Medical Institution «Clinical Hospital № 122 n.a. L.G. Sokolov under the Federal Medicobiologic Agency», pr. Kultury 4, 194291, St.Petersburg, Russia; Mechnikov's State Medical Academy, Chair of Cardiology, Piskariovsrii pr. 47, 195067, St.Petersburg, Russia. E-mail: s\_urazgildeeva@hotmail.com.

*Gurevich Victor Savelievich* — PhD, prof. Center of Atherosclerosis and lipid disorders, Federal State Medical Institution «Clinical Hospital № 122 n.a. L.G. Sokolov under the Federal Medicobiologic Agency», pr. Kultury 4, 194291, St.Petersburg, Russia; Mechnikov's State Medical Academy, Chair of Cardiology, Piskariovsrii pr. 47, 195067, St.Petersburg, Russia. E-mail: ater@med122.com.

*Schwarzman Alexander L'vovich* — PhD. Petersburg nuclear physics institute of RAS, PNPI RAS Gatchina, Leningrad district, 188300. E-mail: aschwartl@yandex.ru.