

## СЕМЕЙНАЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ НОВОЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Корнева В.А.<sup>1</sup>, Богословская Т.Ю.<sup>2</sup>, Кузнецова Т.Ю.<sup>1</sup>, Мандельштам М.Ю.<sup>2,3</sup>, Васильев В.Б.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», 185000 Петрозаводск; <sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения РАМН, 197376 Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034 Санкт-Петербург

*Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — генетическое заболевание, проявляющееся выраженной гиперхолестеринемией и приводящее к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.*

*Цель: изучить генетическое своеобразие СГХС в Карелии.*

*Материалы и методы. Обследовано 196 пациентов с СГХС (124 семьи), генетическое обследование выполнено у 109 пациентов. Выполняли оценку показателей липидного спектра, глюкозы, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, нагрузочные тесты. Диагноз СГХС устанавливали по критериям Simon Broom.*

*Результаты. Определенная СГХС диагностирована у 136 (69,4%) пациентов, вероятная — у 30,6%. У 109 (55,6%) пациентов исследована вся кодирующая область гена рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и осуществлен поиск мажорных мутаций в генах APOB и PCSK9. В гене рецептора ЛПНП было идентифицировано 13 мутаций (p.G20R, c.192del110/ins8, c.195-196insT, p.S206R, c.925-931del17, p.S447C, p.I398I, p.L426P, L511S, c.1686del18/insT, p.L646I, p.N640N, c.2191delG), 7 из которых — впервые в мире. Мажорных мутаций в генах APOB и PCSK9 не выявлено ни у одного обследованного. Охарактеризована новая мутация рецептора ЛПНП человека c.2191delG (p.(Val731Serfs\*6)), показана сегрегация этой мутации с дислипидемией в семье пациентки. Особенностью описанного клинического случая являются отсутствие клинической картины ишемической болезни сердца,отягощенный семейный анамнез по поражению церебрального бассейна. Требуется дальнейшее изучение особенностей фенотипических проявлений атеросклероза при СГХС при различных мутациях.*

*Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; мутация; рецептор липопротеинов низкой плотности.*

### FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA DUE TO A NEW MUTATION IN THE LOW DENSITY LIPOPROTEIN RECEPTOR GENE

Korneva V.A.<sup>1</sup>, Bogoslovskaya T.Yu.<sup>2</sup>, Kuznetsova T.Yu.<sup>1</sup>, Mandelshtam M.Yu.<sup>2,3</sup>, Vasiliev V.B.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University; <sup>2</sup>Research Institute of Experimental Medicine, North-West Division of Russian Academy of Sciences, Sankt-Peterburg; <sup>3</sup>Sankt-Peterburg State University, Russia

*Familial hypercholesterolemia (FHC) is a genetic disorder manifest as a rise in serum cholesterol level responsible for the development of cardiovascular diseases.*

*Aim: To study genetic peculiarities of FHC in Kareliya.*

*Materials and methods 109 patients of the 196 ones with FHC (124 families) were subjected to genetic examination. Other parameters studied included the lipid spectrum, blood glucose level, ECG, 24 hr ECG monitoring, echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries and lower limb vessels, functional tests. Simon Broom criteria were used to diagnose FHC. Results «Definitive» FHC was diagnosed in 136 (69.4%) patients, «probable» FHC in 30.6%. The total encoding region of the low density lipoprotein receptor gene was sequenced in 109 (55.6%) patients in parallel with the search for major mutations in the APOB and PCSK9 genes. A total of 13 mutations (p.G20R, c.192del110/ins8, c.195-196insT, p.S206R, c.925-931del17, p.S447C, p.I398I, p.L426P, L511S, c.1686del18/insT, p.L646I, p.N640N, c.2191delG) were identified in low density lipoprotein receptor gene; seven of them are reported for the first time in the world. No major mutations in the APOB and PCSK9 genes were found. The new c.2191delG (p.(Val731Serfs\*6)) mutation is characterized and its segregation with familial dyslipidemia is shown. The present case is characterized by the absence of clinical picture of coronary heart disease and the family history complicated by cerebral basin lesion. Phenotypic manifestations of atherosclerosis in FHC with gene mutations need further studies.*

*Key words: familial hypercholesterolemia; mutation; low density lipoprotein receptor gene.*

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — генетическое заболевание, проявляющееся выраженным повышением уровня общего холестерина (ОХС) и приводящее к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. При исследовании больных СГХС из российской популяции у 61,5% была диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС) и у 31% — инфаркт миокарда [1].

В России работы по изучению влияния мутаций генов рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на показатели липидного обмена у больных с СГХС и фенотипические особенности проявления атеросклероза

немногочисленны. В то же время исследования в указанном направлении представляются актуальными, так как спектр мутаций генов, вызывающих СГХС, в России отличается от такового в европейских странах [1, 2]. Около 70% больных с СГХС имеют уникальные для российской популяции мутации [1]. Несмотря на то что больные с СГХС относятся к лицам с высоким риском развития ИБС, прогноз у них разный. Это связано с типом генетической мутации, наличием дополнительных факторов риска развития атеросклероза [3].

Цель исследования — изучить генетическое своеобразие СГХС в Карелии.

## Материал и методы

Скрининг на наличие мутаций в гене рецептора ЛПНП был проведен среди больных с клиническими признаками СГХС, наблюдавшихся на базе кафедры факультетской терапии Петрозаводского государственного университета. Обследовано 196 пациентов. Выполняли анализ показателей липидного спектра, глюкозы, электрокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и сосудов нижних конечностей, нагрузочные тесты. Большинство обследованных были русской национальности, проживали в Петрозаводске и других городах Карелии. Диагноз СГХС устанавливали на основании следующих критериев: уровень ОХС более 8,5 ммоль/л (в исследование включали пациентов с ПА и ПВ типами гиперлипидемии по Fredrickson), наличие сухожильных ксантом у обследуемого или родственников первой степени родства и отсутствие заболеваний, приводящих к развитию вторичной гиперлипидемии, таких как сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром и др. Для диагностики СГХС использовали критерии британского руководства S. Broom [4].

Анализ липидов крови проводили на анализаторе Cobas Integra 400+ (Швейцария). Уровень ОХС, холестерина ЛПНП, триглицеридов (ТГ) определяли enzymатическим колориметрическим методом. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) определяли enzymатическим колориметрическим методом без предварительной преципитации (прямым методом).

Генетическое обследование выполнено у 109 (55,6%) пациентов. В качестве материала для анализа использовали периферическую (венозную) кровь, которую транспортировали на льду из Петрозаводска в Санкт-Петербург. Для выделения ДНК из лейкоцитов периферической крови использовали метод L. Kunkel и соавт. [5] в модификации G. Bell и соавт. [6] для небольших количеств крови. Для получения ДНК использовали 700—1000 мкл замороженной крови. Полимеразную цепную реакцию проводили в микропробирках вместимостью 0,5 мл на аппарате «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Для амплификации всех экзонов гена использовали праймеры по последовательностям, опубликованным Н. Hobbs и соавт. [7], за исключением лишь третьего экзона, для амплификации которого использовали следующую пару праймеров: 5'-ТТССТТТГАГТ GACAGTТCAATCC-3' и 5'-GATAGGCTCAATAGCAAAGGCAGG-3'.

Для оценки количества и специфичности продуктов амплификации ДНК проводили электрофорез этих продуктов в вертикальных пластинах полиакриламидного геля (80 × 100 × 2 мм). В качестве гелевого и электродного буфера использовали 1xTBE. Электрофорез проводили при 40 мА, 120 В. После окончания электрофореза ДНК в геле окрашивали серебром или бромистым этидием. Анализ конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов ДНК проводили на гелевом секвенаторе ALFExpress-2 (Amersham

Biosciences, Великобритания) с использованием программы ALFWINFragmentSequenceAnalyzer. Анализ проводили в 10% полиакриламидном геле при 10°C.

## Результаты и обсуждение

По клиническим показателям, определенная СГХС диагностирована у 69,4% пациентов, вероятная — у 30,6%.

У 109 (55,6%) исследована вся кодирующая область гена рецептора ЛПНП и осуществлен поиск мажорных мутаций в генах APOB и PCSK 9. В гене рецептора ЛПНП было идентифицировано 13 мутаций (p.G20R, c.192del10/ins8, c.195-196insT, p.S206R, c.925-931del7, p.S447C, p.I398I, p.L426P, L511S, c.1686del8/insT, p.L646I, p.N640N, c.2191delG), 7 из которых — впервые в мире. Все мутации были найдены в уникальных семьях и не встречались повторно. Мажорных мутаций в генах APOB и PCSK9 не выявлено ни у одного обследованного. Также было показано, что «финские» мутации в гене рецептора ЛПНП не характерны для жителей Карелии.

В ходе скрининга была обнаружена пациентка с клинически достоверным диагнозом СГХС [4], у которой был проведен поиск мутации рецептора ЛПНП. При проведении у пациентки и ее дочери SSCP-анализа (single-strand conformation polymorphism analysis, анализ конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК) 15-го экзона гена рецептора ЛПНП была выявлена измененная электрофоретическая подвижность, у сына подобных изменений не выявлено (рис. 1). По результатам секвенирования была охарактеризована новая, не описанная ранее мутация в 15-м экзоне, c.2191delG (Fs V731:V736X [Fs V710:V715X]), приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию стоп-кодона на месте кодона для аминокислотного остатка валина (результаты секвенирования представлены на рис. 2).

Ниже мы приводим результаты клинического обследования пациентки и ее родственников.

Пациентка 55 лет жалоб не предъявляла, при обследовании в поликлинике выявлены изменения липидного спектра: ОХС 11,3—12 ммоль/л, ЛПНП 7,8 ммоль/л,

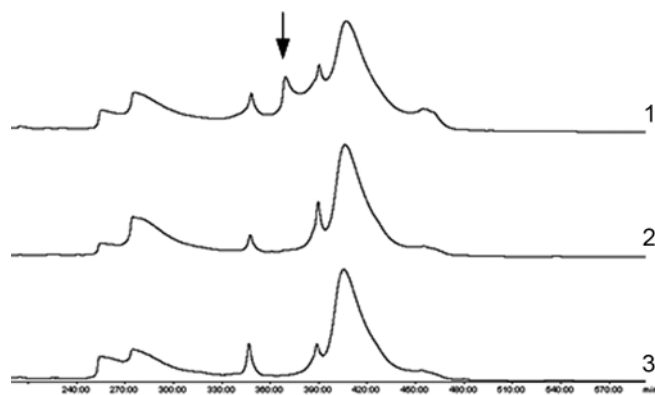
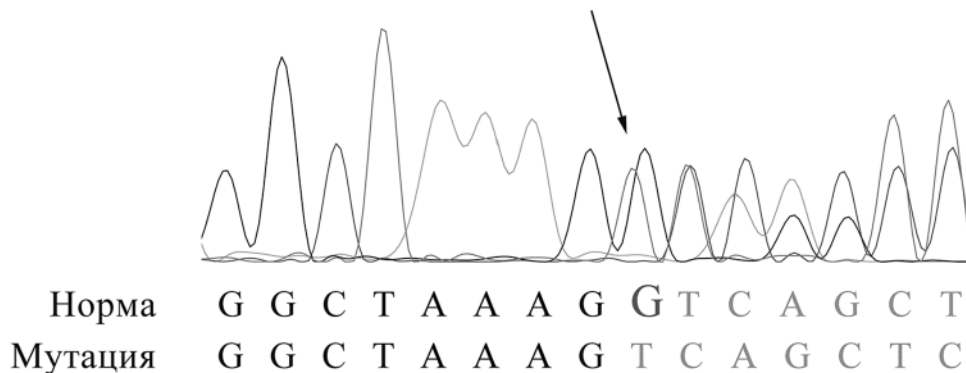


Рис. 1. Поиск мутации c.2191delG в 15-м экзоне гена рецептора ЛПНП.

На дорожке 1 дополнительные пики указывают на однонитевые конформеры в образце с мутацией. Дорожки 2 и 3 — образцы без мутации.



**Рис. 2. Идентификация мутации с.2191delG методом секвенирования.**

Показан результат секвенирования смысловой нити 15-го экзона образца с мутацией. Под рисунком выписаны нормальная и мутантная последовательности гена рецептора ЛПНП, начало их несовпадения при наложении на хроматограмме указано стрелкой.

ЛПВП 1,3 ммоль/л, ТГ 1,97 ммоль/л. При осмотре отмечены ксантелазмы век, липоидная дуга роговицы, ксантомы сухожилий пальцев кисти. Из анамнеза известно, что отец умер от инсульта в возрасте 60 лет, сестра умерла от инсульта в возрасте 50 лет. Индекс массы тела 27 кг/м<sup>2</sup>. Данных за вторичную гиперлипидемию не выявлено. Не курит, артериальное давление в норме. Выполнены холтеровское мониторирование ЭКГ: ишемических изменений не выявлено, эхокардиоскопия: без патологии, стресс-тест: ишемических изменений нет. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий: толщина комплекса интима—медиа (ТИМ) слева 1,2 мм, диффузное утолщение, справа 1,3 мм, диффузное утолщение. Наблюдалась у ревматолога по поводу тендосиновита сухожилий сгибателей и разгибателей II и III пальцев обеих кистей.

Для выявления носителей мутации среди родственников обследованы дети — сын (30 лет) и дочь (25 лет) пробанда. Анализ ДНК показал, что дочь пробанда унаследовала мутантный аллель гена, тогда как сын здоров. Показатели липидного спектра согласуются с результатами анализа ДНК, наблюдается сегрегация мутации с дислипидемией в семье пациентки.

У сына пробанда 30 лет индекс массы тела в норме. Биохимический анализ крови: ОХС 4,98 ммоль/л, ТГ 1,12 ммоль/л, ЛПВП 1,63 ммоль/л, ЛПНП 2,84 ммоль/л. При осмотре липоидной дуги роговицы, ксантом, ксантелазм не выявлено. Данных за ИБС нет. У дочери пробанда 25 лет биохимический анализ крови: ОХС 10,25 ммоль/л, ТГ 1,26 мг/дл, ЛПНП 8,2 ммоль/л, ЛПВП 1,97 ммоль/л. При осмотре выявлена липоидная дуга роговицы. Данных за ИБС не выявлено. Толщина комплекса интима—медиа 0,6 мм.

Таким образом, клинически (с учетом показателей липидного спектра, данных анамнеза, показателей липидного спектра у дочери, наличия у пациентки липоидной дуги роговицы, ксантелазм век и сухожильных ксантом, которые долгое время трактовались как тендосиновит) была диагностирована СГХС. Выполнен генетический тест, диагностирована мутация в 15-м экзоне, с.2191delG (сходная мутация выявлена и у дочери). Мутация приводит к изменению кодирующей

последовательности рецептора ЛПНП на число нуклеотидов, не кратное трем, которое приводило к сдвигу рамки считывания при трансляции и преждевременной терминации трансляции. Оба пациента являются гетерозиготами по указанной мутации. Эта делеция не приводит к исчезновению или появлению нового сайта узнавания ни для одной из известных эндонуклеаз рестрикции. Единственным способом ее диагностики является секвенирование.

Предсказано, что эта мутация, которую по правилам номенклатуры следует обозначить р. (Val731Serfs\*6), приводит к образованию рецептора без трансмембранного и цитоплазматического доменов. Таким образом, получается белок, неспособный связывать и интернализировать свои лиганды: липопротеины, содержащие аполипопротеины В и Е. Такая же мутация выявлена и у дочери пробанда.

Начата терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут, на фоне которой отмечены следующие показатели липидного спектра: ОХС 6,96 ммоль/л, ЛПНП 5,2 ммоль/л, ЛПВП 1,8 ммоль/л, ТГ 0,83 ммоль/л. При попытке увеличения дозы розувастатина до 40 мг/сут отмечено появление миалгий, в связи с чем рекомендована комбинированная терапия (розувастатин 20 мг/сут в сочетании с эзетимибом).

Обсуждение: фенотипические проявления мутации гена рецептора ЛПНП характеризуются значительной вариабельностью. Так, наличие мутации гена не всегда сопровождается гиперхолестеринемией, а последняя не всегда приводит к клинически выраженной атеросклеротической патологии на момент исследования. В то же время при СГХС не всегда удается выявить мутацию гена рецептора ЛПНП. Особенностью описанного случая является то, что, несмотря на выявленную мутацию рецептора ЛПНП, наличие сухожильных ксантом, являющихся характерными метками СГХС и повышающими риск развития коронарного атеросклероза в 3 раза [8] из-за более высокого воспалительного ответа макрофагов на окисленные ЛПНП [9], выраженную дислипидемию, достаточно позднее начало гиполлипидемической терапии, клинических проявлений ИБС у пациентки не выявлено. При анализе наслед-

ственности у пациентки обращает на себя внимание тот факт, что имелась склонность к поражению церебрального бассейна (отец и сестра умерли от острого нарушения мозгового кровообращения). С чем связана такая избирательность развития атеросклеротического процесса при СГХС, неизвестно. По данным многих авторов, в описанном случае большую роль играет анализ наследственной предрасположенности с целью возможного прогнозирования поражения определенного сосудистого бассейна. В работе М. Junuet и соавт. [10] показано, что толщина комплекса интима—медиа строго коррелирует с возрастом как у больных с СГХС, так и в общей популяции. Также имеют значение количество лет, в течение которых фиксировались нарушенные показатели липидного спектра (холестериновый возраст пациента), семейный анамнез раннего начала кардиоваскулярной патологии, физическая активность, уровень ЛПВП и ЛПНП, количество лейкоцитов, являющиеся факторами, ассоциирующимися со средней величиной толщиной комплекса интима—медиа в общей сонной артерии у пациентов с ранним атеросклерозом сонных артерий. Кроме того, авторами высказывается мысль о большем предиктивном значении уровня холестерина ЛПВП, чем холестерина ЛПНП на развитие атеросклероза сонных артерий [10]. Говоря об оценке риска и прогнозировании развития сердечно-сосудистых и церебральных событий, следует оценивать роль не только показателей липидного спектра, но и соотношение ОХС/ЛПВП. У нашей пациентки это соотношение составило 8,6, у ее дочери — 5,2, что, возможно, является фактором, указывающим на повышенный риск развития церебрального атеросклероза.

#### Сведения об авторах:

##### **Петрозаводский государственный университет**

*Кафедра факультетской терапии инфекционных болезней и эпидемиологии*

Корнева Виктория Алексеевна — канд. мед. наук, доц. кафедры; e-mail: vikorneva@mail.ru

Кузнецова Татьяна Юрьевна — д-р мед. наук, зав. кафедрой; e-mail: eme@karelia.ru

##### **Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СОЗ РАМН**

*Отдел молекулярной генетики*

Богословская (Комарова) Татьяна Юрьевна — канд. биол. наук, науч. сотр.; e-mail: ktu17@yandex.ru

Мандельштам Михаил Юрьевич — д-р биол. наук, рук. лабор. биохимической генетики, проф. каф. биохимии биолого-почвенного факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: michail@MM13666.spb.edu

Васильев Вадим Борисович — д-р мед. наук, рук. отдела; проф. каф. фундаментальной медицины и медицинских технологий стоматологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: vadim@biokemis.ru

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (9): 23—8.
2. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y., Golubkov V.I., Nissen P.H., Nilsen G.G. et al. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med. Genet.* 2005; 6: 6.
3. Soutar A.K., Naumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4 (4): 214—25.
4. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999; 142: 105—12.
5. Kunkel L.M., Kirby D.R., Boyer S.H., Borgaonkar D.S., Wachtel S.S., Miller O.J. et al. Analyses of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977; 74: 1245—9.
6. Bell G.I., Karam J.H., Rutter W.J. Polymorphic DNA region adjacent to the 5'-end of the human insulin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1981; 78: 5759—63.
7. Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992; 1 (6): 445—66.
8. Oosterveer D.M., Versmissen J., Yazdanpanah M., Hamza T.H., Sijbrands E.J. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2009; 207: 311—7.
9. Artieda M., Cennarro A., Junquera C. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia is associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett.* 2005; 579: 4503—12.

10. Junyent M., Cofán M., Núñez I., Gilabert R., Zambón D., Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (5): 1107—13.
11. Kaste M., Koivisto P. Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke.* 1988; 19 (9): 1097—100.
12. Mabuchi H., Miyamoto S., Ueda K., Oota M., Takegoshi T., Wakasugi T. et al. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1986; 61 (1): 1—6.
13. Huxley R.R., Hawkins M.H., Humphries S.E., Karpe F., Neil H.A. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke.* 2003; 34 (1): 22—5.
14. Schmitz S.A., O'Regan D.P., Fitzpatrick J., Neuwirth C., Potter E., Tosi I., Hajnal J.V., Naoumova R.P. White matter brain lesions in midlife familial hypercholesterolemic patients at 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2008; 49 (2): 184—9.
15. Soljanlahti S., Raininko R., Hyttinen L., Lauerma K., Keto P., Vuorio A.F., Autti T. Statin-treated familial hypercholesterolemia patients with coronary heart disease and pronounced atherosclerosis do not have more brain lesions than healthy controls in later middle age. *Acta Radiol.* 2007; 48 (8): 894—9.

## REFERENCES

1. Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kuharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009; 81 (9): 23—8. (in Russian)
2. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y., Golubkov V.I., Nissen P.H., Nilsen G.G. et al. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med. Genet.* 2005; 6: 6.
3. Soutar A.K., Naoumova R.P. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2007; 4 (4): 214—25.
4. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis.* 1999; 142: 105—12.
5. Kunkel L.M., Kirby D.R., Boyer S.H., Borgaonkar D.S., Wachtel S.S., Miller O.J. et al. Analyses of human Y-chromosome-specific

- reiterated DNA in chromosome variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1977; 74: 1245—9.
6. Bell G.I., Karam J.H., Rutter W.J. Polymorphic DNA region adjacent to the 5'-end of the human insulin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981; 78: 5759—63.
7. Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992; 1 (6): 445—66.
8. Oosterveer D.M., Versmissen J., Yazdanpanah M., Hamza T.H., Sijbrands E.J. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009; 207: 311—7.
9. Artieda M., Cennarro A., Junquera C. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia is associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Lett.* 2005; 579: 4503—12.
10. Junyent M., Cofán M., Núñez I., Gilabert R., Zambón D., Ros E. Influence of HDL cholesterol on preclinical carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (5): 1107—13.
11. Kaste M., Koivisto P. Risk of brain infarction in familial hypercholesterolemia. *Stroke.* 1988; 19 (9): 1097—100.
12. Mabuchi H., Miyamoto S., Ueda K., Oota M., Takegoshi T., Wakasugi T. et al. Causes of death in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1986; 61 (1): 1—6.
13. Huxley R.R., Hawkins M.H., Humphries S.E., Karpe F., Neil H.A. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke.* 2003; 34 (1): 22—5.
14. Schmitz S.A., O'Regan D.P., Fitzpatrick J., Neuwirth C., Potter E., Tosi I., Hajnal J.V., Naoumova R.P. White matter brain lesions in midlife familial hypercholesterolemic patients at 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2008; 49 (2): 184—9.
15. Soljanlahti S., Raininko R., Hyttinen L., Lauerma K., Keto P., Vuorio A.F., Autti T. Statin-treated familial hypercholesterolemia patients with coronary heart disease and pronounced atherosclerosis do not have more brain lesions than healthy controls in later middle age. *Acta Radiol.* 2007; 48 (8): 894—9.

Поступила 21.01.14

Received 21.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-006.04-07:577.21.086

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

**Плотникова Н.А.<sup>1</sup>, Сабиров А.Х.<sup>4</sup>, Мырксин С.А.<sup>1</sup>, Сингх Р.Б.<sup>2</sup>, Казани Зулбейр<sup>3</sup>, Харитонов С.В.<sup>1</sup>, Канаев П.М.<sup>1</sup>, Албегова Ж.К.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск; <sup>2</sup>Госпиталь им. Халберга и научно-исследовательский институт, Индия; <sup>3</sup>Республика Македония; <sup>4</sup>ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Росздрава; <sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ

*В последнее время достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной медицины в целом и молекулярной биологии клетки в частности. Молекулярная медицина — это направление науки, изучающее нормальное состояние человека и патологические нарушения на клеточно-молекулярном уровне: с точки зрения работы генов, функционирования белков-посредников, отвечающих за доставку информации к различным органам и системам нашего организма, взаимодействия клеток между собой.*

*Ключевые слова:* молекулярная генетика; гастроинтестинальные стромальные опухоли; глиевк.

### MOLECULAR-GENETIC METHODS FOR DIAGNOSTICS OF TUMOUR GROWTH

**Plotnikova N.A.<sup>1</sup>, Sabirov A.Kh.<sup>4</sup>, Myrksin S.A.<sup>1</sup>, Singh R.B.<sup>2</sup>, Kazani Zulfear<sup>3</sup>, Kharitonov S.V.<sup>1</sup>, Kanaev P.M.<sup>1</sup>, Albegova Zh.K.<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>N.P. Ogarev Mordovsky State University; <sup>2</sup>Halberg Hospital and Research Institute, India; <sup>3</sup>Republic of Macedonia; <sup>4</sup>Tyumen State Medical Academy; <sup>5</sup>North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

*Considerable progress has recently been achieved in understanding molecular medicine in general and molecular biology in particular. Molecular medicine is a scientific discipline studying man under normal condition and pathological changes at the cellular-molecular level with reference to gene activity and function of protein mediators responsible for delivery of information to various organs or systems of the body and cell-to-cell interaction.*

*Key words:* molecular genetics; gastrointestinal stromal tumours; glivec.