

РОЛЬ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Алла Анатольевна Подольская¹, Альберт Сарварович Галявич¹,
Евгения Владимировна Майкова², Ольга Александровна Кравцова²,
Фарида Кашифовна Алимova²*

¹*Казанский государственный медицинский университет,*

²*Казанский (Приволжский) федеральный университет*

Реферат

В патогенезе ишемической болезни сердца важную роль играет генетическая предрасположенность, которая с факторами окружающей среды может обуславливать нарушение регуляции различных биохимических процессов, приводящих к развитию данного заболевания. Известно, что один из факторов риска развития ишемической болезни сердца — изменение в работе антиоксидантной системы, маркерами нарушения которой являются, в первую очередь, продукты перекисного окисления липидов и некоторые ферменты. Их генетический дефект ведёт к изменению активности ферментов и нарушению работы антиоксидантной защиты. Тем не менее, патогенетические факторы и механизмы дисрегуляции работы антиоксидантной системы при ишемической болезни сердца с различным клиническим течением ещё недостаточно исследованы, так как фенотипическое проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни конкретной популяции, чем и обусловлена противоречивость данных по ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с риском развития ишемической болезни сердца. В настоящее время роль генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы, в формировании предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца недостаточно изучена, результаты исследований носят противоречивый характер. В обзоре представлен анализ современных данных по ассоциации генетического полиморфизма некоторых генов антиоксидантной системы (семейства ферментов супероксиддисмутаз, глутатионпероксидазы и каталазы) с риском развития ишемической болезни сердца в форме острого инфаркта миокарда и стенокардии напряжения.

Ключевые слова: антиоксидантная система, генетический полиморфизм, стенокардия напряжения, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

THE ROLE OF ANTIOXIDANT SYSTEM GENES IN THE FORMATION OF CORONARY HEART DISEASE CLINICAL PHENOTYPES *A.A. Podolskaya¹, A.S. Galyavich¹, E.V. Maikova², O.A. Kravtsova², F.K. Alimova². ¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia.* Genetic predisposition alongside with environmental factors play a major role in the pathogenesis of coronary heart disease, causing the deregulation of various biochemical processes leading to the disease onset. Antioxidant system deregulation, marked mainly by lipid peroxidation products and a number of enzymes, is known to be one of the risk factors for coronary heart disease. A genetic defect might lead to a change in enzyme activity and inhibition of antioxidant protection. However, the pathogenic factors and antioxidant system deregulation mechanisms in different clinical courses of coronary heart disease are not studied enough as phenotypic expression of genetic polymorphism is largely dependent on the gene pool and the living conditions of a particular population, explaining the controversial data on the association of polymorphisms candidate genes with the risk of coronary heart disease. Currently, the role of genes encoding antioxidant system enzymes in predisposition to coronary heart disease development is not sufficiently studied, and research results are contradictory. The review summarizes the current data on the antioxidant system genes (superoxide dismutase enzymes, glutathione peroxidase and catalase) genetic polymorphisms association with the risk of coronary heart disease (as an acute myocardial infarction, angina pectoris). **Keywords:** antioxidant system, genetic polymorphism, angina pectoris, acute myocardial infarction, coronary heart disease.

По данным проспективных исследований, ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают около 5–8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18–24,5% — в возрасте от 45 до 69 лет. Распространённость ИБС у женщин несколько меньше и в старшей возрастной группе обычно не превышает 13–15% [12]. На долю ИБС приходится более половины всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, при этом в Российской Федерации отмечают один из наиболее высоких в Европе показателей распространённости и смертности населения от этой нозологии [6, 10, 16, 19].

В России ежегодно регистрируют порядка 520 000 случаев острого коронарного синдрома (ОКС), из них 36,4% приходится на инфаркт миокарда и 63,3% — на нестабильную стенокардию. В Республике Татарстан в год госпитализи-

руют около 15 тыс. больных с ОКС, у половины из них диагностируют инфаркт миокарда. За последние 3 года удалось снизить смертность населения от инфаркта миокарда с 55,2 до 49,5 на 100 000 населения. Несмотря на достигнутые успехи, частота развития ОКС не снижается и продолжает увеличиваться с возрастом, что диктует необходимость более тщательного изучения механизмов повреждения кардиомиоцитов при ишемии миокарда [1, 2].

ИБС — многофакторное заболевание, в его патогенезе важную роль играет генетическая предрасположенность, которая в совокупности с факторами окружающей среды может обуславливать нарушение регуляции различных биохимических процессов [3, 45]. Сложный механизм формирования клинического фенотипа ИБС, в частности инфаркта миокарда и стенокардии напряжения, обусловлен большим

количеством различных генов, вовлечённых в патогенез ИБС, однако роль генов, кодирующих ферменты антиоксидантной системы (АОС), при данной патологии недостаточно изучена, а результаты исследований, как правило, носят противоречивый характер [3, 4].

Сегодня доминируют две основных гипотезы развития атеросклероза, который в 95% случаев бывает основой ИБС. Липидно-инфильтрационная гипотеза исходит из того, что к атеросклеротическому повреждению приводят липиды и некоторые белки (например, фибриноген плазмы крови). Согласно второй гипотезе «ответа на повреждение» первопричиной развития атеросклеротического процесса являются изменения клеточных, соединительнотканых и других структур артериальной стенки.

Определённое значение в атерогенезе приобретают перекиси липидов, образующиеся в результате свободнорадикального окисления ненасыщенной жирной кислоты в β -положении фосфолипидного компонента липопротеинов, а также гидроперекись холестерина. Предполагают, что проникновение липопротеинов, содержащих окисленные фосфолипидные ацилы и гидроперекиси холестерина, в стенку сосуда или образование перекиси липидов в самой стенке может вызывать первичное повреждение интимы и усиливать атеросклеротический процесс [30].

В настоящее время сформировалась концепция о важной роли окислительного стресса в патогенезе инфаркта миокарда [7, 33]. За последнее десятилетие проблема патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний обогатилась раскрытием механизма повреждения клеточных структур: основным фактором повреждения эндотелия сосудов оказался кислород, из-за недостатка которого возникает гибель клеток [40].

Окислительный стресс проявляется нарушением баланса в системе прооксидант-антиоксидант со сдвигом в сторону накопления прооксидантов, к которым, в первую очередь, относят активные формы кислорода (АФК) [7]. Вовлечение АФК в метаболические реакции в условиях недостаточности эндогенной АОС организма оказывает прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, способствует аритмогенной активности миокарда, активирует прокоагулянтную систему крови, ускоряет деградацию эндотелиального оксида азота (NO), обеспечивающего вазодилатацию сосудов [7].

Основные виды АФК — супероксидный радикал $O_2^{\cdot-}$, перекись водорода H_2O_2 , гидроксильный радикал OH^{\cdot} , перекисный радикал RO_2^{\cdot} , алкоксильный радикал RO^{\cdot} , синглетный кислород O_2^1 и др. Все формы АФК обладают высокой цитотоксичностью для клеток и клеточных образований.

Можно выделить несколько мишеней окислительной цитотоксической атаки АФК: нуклеиновые кислоты [в первую очередь дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК)], мембра-

носвязанные белки, ферменты, нарушение в работе которых приводит к индукции процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах [14].

Цитотоксическая атака нуклеиновых кислот затрагивает как ДНК, так и рибонуклеиновую кислоту (РНК), и свободные нуклеотиды. Модификация пула нуклеотидов — один из важных факторов повреждения нуклеиновых кислот. Однако основное повреждающее действие АФК показано для белковых макромолекул, поскольку аминокислоты белков, в первую очередь ферментов, также подвержены окислительному действию АФК, что приводит к трём видам изменений физико-химических свойств белков: фрагментации, агрегации и повышению чувствительности к протеолизу. В первую очередь воздействию кислородных радикалов подвергаются остатки пролина, гистидина и аргинина, поскольку именно их окисление приводит к снижению содержания восстановленных, повышению уровня окисленных SH-групп и изменению активности ферментов [8].

Одно из важнейших следствий избыточного образования АФК — неконтролируемая в этих условиях активация процессов перекисного окисления липидов. Окисление молекул липидов приводит к необратимому изменению мембранных структур клеток, нарушению их проницаемости для ионов. Наиболее подвержены перекисному окислению входящие в состав мембран ненасыщенные жирные кислоты: линолевая, арахидоновая, докозагексаеновая [11]. После перекисного окисления они образуют стабильные производные, которые присоединяются к нуклеиновой кислоте, образуя ДНК-аддукты (соединения), что ведёт к нарушению транскрипции ДНК и возникновению мутаций.

В то же время, синтез АФК — неотъемлемый процесс жизнедеятельности клетки. АФК постоянно образуются в клетке в результате синтеза аденозинтрифосфата. При этом существует баланс прооксидантов, повышающих синтез АФК, и антиоксидантов, основная функция которых состоит в обезвреживании реактивных форм кислорода [18].

В организме существует АОС, которая обеспечивает контроль окислительных реакций и инактивацию всего многообразия токсичных свободнорадикальных продуктов. АОС представляет собой разветвлённую многокомпонентную сеть физиологически активных веществ [15, 42].

Биохимическая АОС условно делится на специфическую и неспецифическую: специфическая АОС направлена на разрушение образующихся АФК и продуктов их дальнейших превращений (рис. 1), неспецифическая предотвращает условия и возможности утечки электронов и генерации АФК в ходе окислительно-восстановительных реакций (в рамках окислительного фосфорилирования) или в процессе аутоокисления субстратов (микросомальное окисление).



Рис. 1. Схема основных составляющих специфической антиоксидантной (АО) системы организма человека.

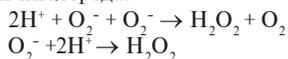
Неспецифическая АОС включает ряд белков плазмы, таких как церулоплазмин, трансферрин, лактоферрин и другие, играющих важную роль в защите жидких сред организма.

Ферментативная, или специфическая, АОС включает ряд ферментов, таких как супероксиддисмутаза (SOD), катализирующие реакцию дисмутации O_2^- в H_2O_2 , каталазу (CAT), разлагающую H_2O_2 , глутатионпероксидазу (GPO), глутатион-S-трансферазу (GST), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу (G6FD), глутатионредуктазу (GR). При этом основными ферментами АОС человека служат супероксиддисмутаза и каталаза [3].

С точки зрения физиологии гены АОС, в частности гены, кодирующие различные изоформы супероксиддисмутаза, каталазу и глутатионпероксидазу, выполняющие антиоксидантную функцию, могут иметь большое значение в формировании генетически детерминированной предрасположенности к различным клиническим формам ИБС (стенокардия, острый инфаркт миокарда) [22].

1.1. Полиморфизм генов семейства ферментов супероксиддисмутаза (SOD2 и SOD3)

Супероксиддисмутаза (КФ 1.15.1.1, супероксид: супероксид оксидоредуктаза, СОД) ускоряют реакцию дисмутации O_2^- , обрывая тем самым опасную цепь свободнорадикальных превращений кислорода:



Обнаружено несколько изоэнзимных форм в семействе ферментов супероксиддисмутаза, отличающихся строением активного центра [25, 78]. Наиболее значимы в развитии предрасположенности к ИБС полиморфные варианты генов супероксиддисмутаза (SOD1, SOD2 и SOD3, рис. 2).

У эукариот Cu-Zn-содержащая (эритроцитарная) супероксиддисмутаза (СОД1) локализуется в основном в цитозоле эритроцитов, межмембранном пространстве митохондрий, цитоплазме и ядре нервных клеток. Фермент представляет собой металлопротеид с молекулярной массой 32 000–33 000 Да, состоит из двух субъединиц, каждая из которых связывает один атом Cu и один атом Zn [27].

Изменение содержания супероксиддисмутаза эритроцитов является важным фактором в развитии атеросклероза сосудов наряду с дислипидемией и другими факторами [50]. При инфаркте миокарда СОД1 защищает сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при ишемии, при этом в сыворотке крови при инфаркте миокарда регистрируется высокая активность фермента. Степень повышения количества супероксиддисмутаза обратно пропорциональна деятельности левого желудочка, что используют как маркер для оценки повреждения миокарда и при мышечной дистрофии [17]. Обнаружение больших концентраций СОД1 в организме возможно при различных заболеваниях: ишемии органов (инфаркт миокар-

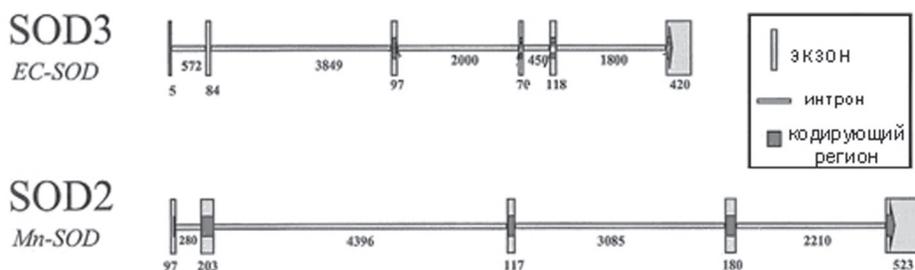
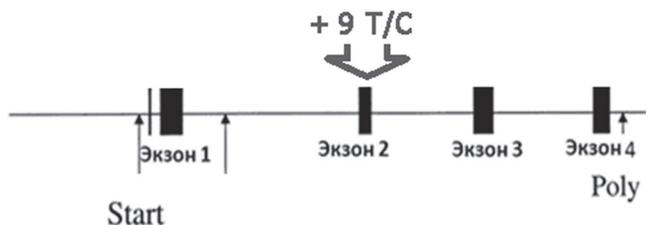


Рис. 2. Схема структуры генов супероксиддисмутаза SOD2 и SOD3.

Рис. 3. Схема расположения полиморфных сайтов гена *SOD2*.

да), нефропатии, заболеваниях, сопровождающихся воспалением (ревматоидный артрит) [17].

Митохондриальная Mn-зависимая супероксиддисмутаза (СОД2) служит ключевым антиоксидантным ферментом, который играет важную роль в ограничении окислительного стресса и дисмутирует супероксидные радикалы в перекись водорода, которая далее разлагается цитоплазматической каталазой, вследствие чего образуется вода [45]. Митохондриальная супероксиддисмутаза локализована в митохондриях печени и миокарда эукариот, вблизи анионных каналов, состоит из четырёх субъединиц с молекулярной массой 20 000 Да каждая. Механизм действия энзима, вероятно, подобен действию Cu-Zn-СОД-фермента, когда металл в активном центре попеременно меняет свою валентность. Было установлено, что недостаточная инактивация свободных радикалов кислорода в митохондриальном матриксе воздействует на окислительно-восстановительный потенциал и становится причиной повреждения внутренней митохондриальной мембраны. Это приводит к утечке протонов сквозь мембрану, нарушению окислительного фосфорилирования и увеличению цитоплазматического содержания Ca^{2+} .

Ген *SOD2* расположен на хромосоме 6q25. Любое изменение в очень консервативных последовательностях этого гена изменяет структуру белка и в итоге влияет на роль этого фермента в организме [35]. Установлено несколько полиморфных вариантов гена *SOD2*, находящихся как в кодирующей, так и в некодирующей частях гена. Особое внимание исследователей уделяется полиморфному варианту +9T/C, локализованному во втором экзоне гена *SOD2* (рис. 3). Данный полиморфный вариант приводит к замене Т на С (перестановка GTT/GCT), в результате которой происходит замена валина на аланин в аминокислотной последовательности (полиморфизм белка Val16Ala, rs4880), что приводит к изменению вторичной структуры фермента и, как следствие, его активности и функций [47].

Показано, что носительство гомозиготного по аллелю С мутантного генотипа *SOD2* может влиять на расположение фермента рядом с внутренней мембраной митохондрий и снижение антиоксидантной активности митохондриальной супероксиддисмутазы [2].

Полиморфизм +9T/C был описан как сигнальная последовательность фермента, связанная со степенью атеросклероза венечных

артерий сердца у пациентов при ИБС. Рядом авторов показано, что аллель Val ассоциирован с повышенными значениями ИМТ (утолщение стенки интимы артерий). Можно отметить, что данная корреляция выявлена только в случае высокого содержания холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме крови [45].

Известно, что генетическая изменчивость этого фермента, а именно носительство гомозиготного генотипа ТТ (Val16Val), связано с риском развития диабета 2-го типа в популяции Японии, а также с предрасположенностью к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС у женщин в европейской популяции [35, 39, 45]. В то же время, наиболее высокая ферментативная активность СОД2 отмечена у носителей гомозигот СС (Ala/Ala). Так, генотип СС ассоциирован с более мягкой формой сахарного диабета, и аллель С – с меньшим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при диабетической периферической невропатии [48].

Целый ряд исследований посвящён анализу экспрессии митохондриальной супероксиддисмутазы. В одной из таких работ было показано, что сверхэкспрессия *SOD2* защищает трансгенных мышей от развития ишемии головного мозга [25]. Кроме того, сверхэкспрессия *SOD2* подавляет окисление липопротеинов низкой плотности в эндотелиальных клетках *in vitro* [36].

Экстрацеллюлярная высокомолекулярная форма супероксиддисмутазы (СОД3) структурно представляет собой гликопротеин-гомодетрамер массой около 30 000 Да [46]. Содержание СОД3 в большинстве тканей очень небольшое и составляет 1-5% общего количества супероксиддисмутаз, однако кровеносные сосуды, лёгкие и (в меньшей степени) сердце отличаются повышенной концентрацией СОД3. Этим ферментом чрезвычайно богаты стенки артерий, где вклад СОД3 составляет до 70% общей активности данного семейства ферментов, при этом антиоксидантное действие СОД3 проявляется главным образом на сосудистой стенке, а не в самом кровотоке [13, 24, 46].

Ген *SOD3* картирован на хромосоме 4 (p16.3-q21), содержит три экзона и два интрона. Промоторная область богата ТАТА- или ССААТ-участками.

На рис. 4 представлена схема расположения некоторых полиморфных сайтов, находящихся как в кодирующих, так и в некодирующих областях этого гена [46]. Экспрессия *SOD3* регулируется

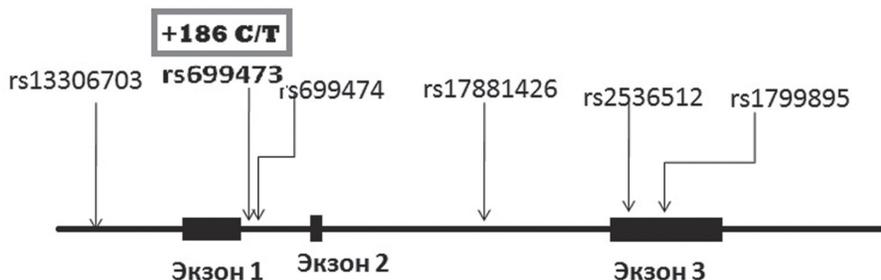


Рис. 4. Схема расположения полиморфных сайтов гена *SOD3*.

некоторыми транскрипционными факторами, в том числе Sp1 и Sp3 [45]. Показано, что продукция *SOD3* в фибробластах и мышечных клетках человека регулируется опосредованно цитокинами и факторами роста, а не собственно окислительным стрессом [46].

Наиболее значимым полиморфизмом гена *SOD3* является +186C/T (rs699473), который расположен во втором экзоне гена и приводит к замене аргинина на глицин в белковой последовательности (Arg213Gly).

Два десятилетия назад в одном из исследований у 6% здоровых испытуемых было отмечено 10–15-кратное превышение уровня СОД3 в сыворотке над средним количеством [21]. Позже такие группы были выявлены в шведской и японской популяциях, при этом данные группы характеризовались наличием полиморфизма Arg213Gly в гене *SOD3*. В ряде исследований было показано, что гомозиготный по аллелю С генотип гена *SOD3* ассоциирован с повышенным риском развития гипертонической болезни [29, 49], ИБС и ишемических цереброваскулярных заболеваний [23, 28, 33]. Этот факт обусловлен не ухудшенной ферментативной активностью, а сниженным связыванием СОД3 поверхностью клеток (при замене A213G), в том числе эндотелиальных: вариация изменяет структуру его гепарин-связывающего домена и соответственно способность закрепляться за гепарансульфатные протеогликаны [32].

1.2. Полиморфизм гена глутатионпероксидазы класса 1 (*GPX1*)

Глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9, ГП) – семейство ферментов, защищающих организм от окислительного повреждения. Они осуществляют восстановление перекисей липидов в со-

ответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды [24].

Известно несколько генов, кодирующих восемь различных форм глутатионпероксидазы, отличающихся по локализации в организме и структурно представляющих собой селеносодержащие тетрамерные гликопротеины [31].

Изоформа I типа – основной фермент семейства глутатионпероксидазы, которые катализируют восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды в цитоплазме практически всех клеток организма человека [27]. В ходе ряда исследований была выявлена сниженная активность фермента *GPX1* в плазме крови при сердечно-сосудистых заболеваниях разной этиологии [24].

Ген *GPX1* расположен на хромосоме 3p21.3 и состоит из двух экзонов [27, 30] (рис. 5). Известно несколько различных полиморфных вариантов данного гена, но наибольший интерес вызывает полиморфизм +593C/T, локализованный во втором экзоне гена (rs1050450). Показано, что замена пролина на лейцин в положении 197 полипептидной цепи продукта гена приводит к снижению активности фермента в эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах и макрофагах [31, 37].

Результаты исследований последних лет показали, что носительство мутантного аллеля Т (генотипы ТТ и СТ) полиморфного варианта +593C/T гена *GPX1* связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе ишемического инсульта и ишемии миокарда [31, 48].

1.3. Полиморфизм гена каталазы (*CAT*)

Каталаза (КФ 1.11.1.6, CAT), являясь важным ферментом тканевого дыхания, разрушает токсичные для клетки перекиси водорода, об-

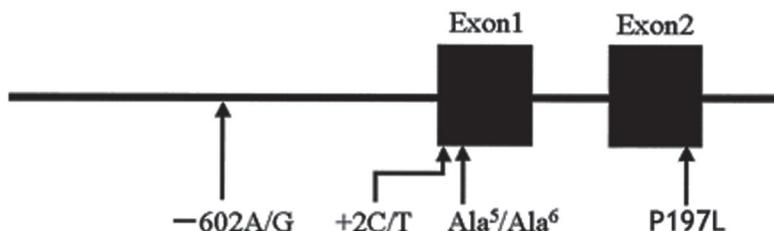
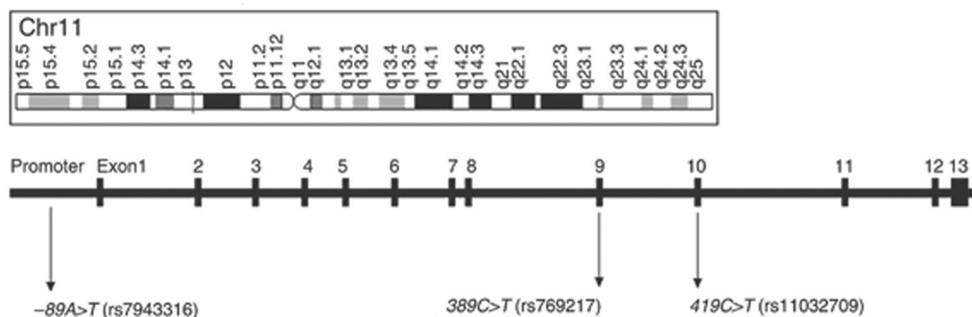


Рис. 5. Схема расположения полиморфных сайтов гена *GPX1* [31].

Рис. 6. Схема расположения полиморфных сайтов гена *CAT* [38].

разующиеся в ходе различных окислительных процессов в организме [9].

Фермент представляет собой хромопротеид с молекулярной массой около 240 000 Да, состоит из четырёх субъединиц, имеющих по одной группе гема, локализуется в основном в пероксисомах, митохондриях и цитозоле. Каталаза может выступать источником образования АФК, 0,5% кислорода, образующегося в результате разложения перекиси водорода, возникает в возбуждённом синглетном состоянии [5].

Ген каталазы *CAT* человека локализован на хромосоме 11p13 и содержит 13 экзонов [38] (рис. 6).

Один из наиболее диагностически значимых полиморфизмов данного гена — однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в положении -262C/T (rs1001179) промоторной области гена, который оказывает влияние на экспрессию каталазы и количество этого фермента в плазме крови. Известно, что экспрессия гена *CAT* и активность каталазы регулируется содержанием H_2O_2 [48].

В одном из исследований было показано, что однонуклеотидная замена С на Т (-262Т) приводит к увеличению активности каталазы в европейской популяции [21]. В ряде исследований показано, что носители генотипа ТТ (-262ТТ) по данному полиморфному варианту гена встречаются статистически значимо чаще в группе пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой [34, 51]. К настоящему времени только в одной работе, выполненной в России, была установлена прогностическая роль аллеля Т полиморфного локуса -262С/Т в развитии гипергликемии и сахарного диабета [26], и существует ряд работ, подтверждающих predisposing роль аллеля Т и генотипа ТТ к развитию сахарного диабета с различными формами осложнений, в том числе сердечно-сосудистых [41, 44].

В заключение необходимо отметить, что характеристика антиоксидантного статуса сыворотки крови и оценка влияния генетического полиморфизма некоторых генов АОС на его изменение у больных ИБС в форме острого инфаркта миокарда и стенокардии напряжения требует проведения исследований для детального изучения в каждой отдельной популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Издание второе, переработанное. — М: Триада-Х, 2009. — 248 с.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — №1. — С. 48-56.
3. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны. — Воронеж: Изд-во ВГУ, 2000. — 296 с.
4. Базрий А.Э., Дядык А.И. Ишемическая болезнь сердца: современные подходы к лечению. — Донецк: Все виды печати, 2006. — С. 7-8.
5. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1999. — С. 19-22.
6. Власова Н.В., Асташкина О.Г. Дифференциальная диагностика ИБС и алкогольной кардиомиопатии. — М.: Спутник, 2010. — 109 с.
7. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты-цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваск. терап. и профил. — 2004. — Т. 4, №6. — С. 66-74.
8. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // Успехи соврем. биол. — 2004. — Т. 113, №1. — С. 286-296.
9. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Антиоксидантная система и её функционирование в организме человека // Здоровая Украина. — 2004. — №98. — С. 21-24.
10. Карпов Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Медикаментозное и инвазивное лечение стабильной ИБС: как сделать правильный выбор? // Кардиол. вестн. — 2009. — №2. — С. 5-11.
11. Козлов Ю.П., Каган В.Е. Биоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. — Черноголовка: Буква, 2006. — 76 с.
12. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). — Самара: Содружество, 2010. — 651 с.
13. Максименко А.В. Внеклеточное окислительное поражение сосудистой стенки и её ферментная антиоксидантная защита // Хим.-фарм. ж. — 2007. — №41. — С. 3-12.
14. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
15. Нагорная Н.В., Четверик Н.А. Окислительный стресс: влияние на организм человека, методы оценки [Электронный ресурс] // Здоровье ребёнка. — 2010. — №2. — www.mif-ua.com/archive/issue-12604/article-12762/ (дата обращения: 01.02.2013).
16. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России // Кардиология. — 2007. — №1. — С. 4-7.

17. Попова Т.Н., Рахманова Т.И., Попов С.С. Медицинская энзимология. Учебное пособие. — Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского гос. ун-та, 2008. — С. 44-45.
18. Тодоров И.Н. Митохондрии: окислительный стресс и мутации митохондриальной ДНК в развитии патологий, процессе старения и апоптозе // Рос. хим. ж. — 2007. — Т. LI, №1. — С. 93-106.
19. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Терап. арх. — 2008. — №8. — С. 11-18.
20. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы инактивации свободных радикалов в биологических системах // Успехи соврем. естествозн. — 2006. — №7. — С. 29-36.
21. Adachi T., Ohta H., Yamada H. et al. Quantitative analysis of extracellular-superoxide dismutase in serum and urine by ELISA with monoclonal antibody // Clin. Chim. Acta. — 1992. — Vol. 212, N 3. — P. 89-102.
22. Babior B.M., Lambeth J.D., Nauseef W. The neutrophil NADPH oxidase // Arch. Biochem. Biophys. — 2002. — Vol. 397. — P. 342-344.
23. Behndig A., Svensson B., Marklund S.L., Karlsson K. Superoxide dismutase is enzymes in the human eye // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1998. — Vol. 39, N 3. — P. 471.
24. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 1605-1613.
25. Chen Z., Siu B., Vincent R. et al. Over expression of MnSOD protects against myocardial ischemia reperfusion reperfusion injury in transgenic mice // Mol. Cell Cardiol. — 1998. — Vol. 30. — P. 28-49.
26. Chistyakov D.A., Savostanov K.V., Zotova E.V., Nosikov V.V. Polymorphism in the Mn-SOD and EC-SOD genes and their relationship to diabetic neuropathy in type I diabetes mellitus // BMC Med. Genet. — 2001. — Vol. 2. — P. 4-10.
27. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease // Arch. Biochem. Biophys. — 2001. — Vol. 389, N 1. — P. 84-93.
28. Genius J., Grau A.J., Lichy C. The C242T polymorphism of the NAD(P)H oxidase p22phox subunit is associated with an enhanced risk for cerebrovascular disease at a young age // Cerebrovasc. Dis. — 2008. — Vol. 26, N 4. — P. 430-433.
29. Gongora M.C., Harrison D.G. Sad heart from no SOD // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — P. 28-30.
30. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells // Circ. Res. — 1994. — Vol. 74. — P. 1141-1418.
31. Hamanishi T., Furuta H., Kato H. et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in japanese type 2 diabetic patients // Diabetes. — 2004. — Vol. 53, N 9. — P. 2455-2460.
32. Heistad D.D. Oxidative stress and vascular disease: 2005 Duff lecture // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26, N 4. — P. 689-695.
33. Ishida K., Morino T., Takagi K., Sukenaga Y. Nucleotide sequence of a human gene for glutathione peroxidase // Nucleic Acids Res. — 1987. — Vol. 15. — P. 10051.
34. Jiang Z., Akey J.M., Shi J. et al. A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels // Hum. Genet. — 2001. — Vol. 109. — P. 95-98.
35. Jones D.A., Prior S.L., Tang T.S. et al. Association between the rs4880 superoxide dismutase 2 (C >T) gene variant and coronary heart disease in diabetes mellitus // Univer. Coll. Lond. Med. — 2010. — Vol. 1. — P. 122.
36. Kinscherf R., Deigner H.P., Usinger C. et al. Induction of mitochondrial manganese superoxide dismutase in macrophages by oxidized LDL its relevance // Springer-Verlag. — 1997. — Vol. 55. — P. 560-576.
37. Lei C., Niu X., Wei J. et al. Interaction of glutathione peroxidase-1 and selenium in endemic dilated cardiomyopathy // Clin. Chim. Acta. — 2009. — Vol. 399. — P. 102-108.
38. Liu L., Li C., Gao J. et al. Promoter variant in the catalase gene is associated with vitiligo in chinese people // J. Invest. Dermatol. — 2010. — Vol. 130. — P. 2647-2653.
39. Mollsten A., Jorsal A., Lajer M. et al. The V16A polymorphism in SOD2 is associated with increased risk of diabetic nephropathy and cardiovascular disease in type 1 diabetes // Springer-Verlag. — 2009. — Vol. 23. — P. 345.
40. Nohl H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence // Brit. Med. Bull. — 1993. — Vol. 49. — P. 653-667.
41. Panduru N.M., Mota E., Mota M. et al. Polymorphism of catalase gene promoter in romanian patients with diabetic kidney disease and type 1 diabetes // Rom. J. Intern. Med. — 2010. — Vol. 48, N 1. — P. 81-88.
42. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases // Eur. J. Pharmacol. — 2006. — Vol. 533, N 1-3. — P. 222-239.
43. Sakari K., Pivansalo M., Koistinen P. et al. The signal sequence polymorphism of the MnSOD gene is associated with the degree of carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 89. — P. 153-167.
44. Santos C., Montiel R., Angles N. et al. Determination of human caucasian mitochondrial DNA haplogroups by means of a hierarchical approach // Hum. Biol. — 2004. — Vol. 76, N 3. — P. 431-453.
45. Simonson M.A., Wills A.G., Keller M.C., McQueen M.B. Recent methods for polygenic analysis of genome-wide data implicate an important effect of common variants on cardiovascular disease risk // BMC Med. Genet. — 2011. — Vol. 12. — P. 146-155.
46. Stralin P., Karlsson K., Johansson B.O. et al. The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1995. — Vol. 1. — P. 2032-2036.
47. Sutton A., Khoury H., Pessayre D., Degoul F. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria // Pharmacogenetics. — 2003. — Vol. 13. — P. 145-157.
48. Tate D.J.Jr., Miceli M.V., Newsome D.A. Phagocytosis and H₂O₂ induce catalase and metallothionein gene expression in human retinal pigment epithelial cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1995. — Vol. 36. — P. 1271-1279.
49. Welch W.J., Blau J., Xie H. et al. Angiotensin-induced defects in renal oxygenation: role of oxidative stress // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2009. — Vol. 288. — P. 22-28.
50. Zawadzka-Bartczak E. Activities of red blood cell anti-oxidative enzymes (SOD, GPx) and total anti-oxidative capacity of serum (TAS) in men with coronary atherosclerosis and in healthy pilots // Med. Sci. Monit. — 2005. — Vol. 11, N 9. — P. 440-444.
51. Zhou X., Cui J., DeStefano A.L. et al. Polymorphisms in the promoter region of catalase gene and essential hypertension // Dis. Markers. — 2005. — Vol. 21. — P. 3-7.