

---

УДК 796.01:612

ББК 75.09

Р 68

**Муженя Д.В.**

*Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Тугуз А.Р.**

*Доктор биологических наук, профессор кафедры ботаники факультета естествознания, зав. иммуногенетической лабораторией НИИ комплексных проблем Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Дорошенко А.С.**

*Кандидат педагогических наук, доцент, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин института физической культуры и дзюдо Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-39-76, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Руденко К.А.**

*Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Анохина Е.Н.**

*Аспирант кафедры ботаники факультета естествознания Адыгейского государственного университета, Майкоп, тел. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Роль Leu28/28Pro полиморфизмов гена APOE в регуляции липидного обмена у высококвалифицированных спортсменов Республики Адыгея**  
(Рецензирована)

**Аннотация**

*В группе сравнения выявлено статистически значимое превышение уровня холестерина в сыворотке крови, при этом у лиц с гетерозиготным Leu28/28Pro генотипом APOE по сравнению с «гомозиготным» Leu28Leu отмечено повышение содержания холестерина (>7,5 ммоль/л). У футболистов и баскетболистов отсутствует 28Pro аллель и Leu28Pro генотип гена APOE. В группе легкоатлетов прогностически неблагоприятный гетерозиготный Leu28Pro генотип, ассоциированный с повышенным риском нарушения липидного обмена (OR=3,85; CI (0,94-88,5)) отмечен в 27,3% случаев.*

**Ключевые слова:** ген, полиморфизм, аполипопротеин, аллель, адаптация, атерогенез, высококвалифицированные спортсмены, сердечно-сосудистая система, липидный обмен.

**Muzhenya D.V.**

*Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Tuguz A.R.**

*Doctor of Biology, Professor of Botany Department of Natural Science Faculty, Head of Immunogenetic Laboratory of Research Institute of Complex Problems, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Doroshenko A.S.**

*Candidate of Pedagogy, Associate Professor, Head of Medicobiological Discipline Department of Institute of Physical Training and Judo, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-39-76, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Rudenko K.A.**

*Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

**Anokhina E.N.**

*Post-graduate student of Botany Department of Natural Science Faculty, Adyghe State University, Maikop, ph. (8772) 59-38-02, e-mail: lab\_genetic@mail.ru*

## Role of Leu28/28Pro of the APOE gene polymorphisms in regulation of the lipidic exchange at highly skilled athletes of the Adyghea Republic

### Abstract

A group of comparison shows a statistically significant excess of cholesterol in blood serum. Simultaneously persons with heterozygotic Leu28/28Pro APOE genotype show increase in the content of cholesterol ( $> 7,5$  mmol/l) compared to those with «homozygous» Leu28Leu. Football and basketball players have no 28Pro allele and Leu28Pro APOE genotype. In a group of athletes, the predictively adverse heterozygotic Leu28Pro genotype associated with increased risk of violation of a lipidic exchange (OR=3,85; CI (0,94-88,5)) is marked out in 27,3% of cases.

**Keywords:** gene, polymorphism, apolipoprotein, allele, adaptation, atherogenesis, highly skilled athletes, cardiovascular system, lipidic exchange.

### Введение

В мировой практике современных научных исследований по спортивной медицине отмечена высокая степень наследуемости морфо-функциональных особенностей человека, востребованных в спорте высоких достижений и обусловленных единичными нуклеотидными заменами (SNP – single nucleotide polymorphism) – полиморфизмами генов, вовлеченных в регуляцию сердечно-сосудистой системы (ССС), повышающих вариативные возможности адаптационных механизмов к интенсивным физическим нагрузкам. [1-6].

SNP, выявляемые молекулярно-генетическими методами, обладают высокой информативностью при оценке потенциала развития физических качеств, выявления факторов, лимитирующих работоспособность человека, а также возможностью осуществления ранней диагностики наследственной предрасположенности к развитию профессиональных патологий [3-6].

Генетические маркеры, определяющие способность ССС к физиологической адаптации в условиях интенсивных физических нагрузок, востребованы в современном спорте для индивидуального подхода к отбору детей и подготовки спортсменов мирового уровня, а также корректировки тренировочного процесса [5-8]. Одним из таких маркеров может быть ген аполипопротеина Е (APOE), регулирующий метаболизм липидов и работу ССС [9].

Аполипопротеин Е синтезируется в печени и головном мозге, входит в состав хиломикрон и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), обладающих более выраженным атерогенным эффектом (приводящим к атеросклерозу). АРОЕ инициирует захват и удаление ЛПНП посредством взаимодействия со специфическим рецептором на поверхности гепатоцитов; участвует в процессах: иммунорегуляции, нервной регенерации и активации липолитических ферментов (липазы печени, липаза липопротеинов и лецитин-холестерин ацилтрансферазы) [10-13].

Мутации гена АРОЕ изменяют структуру молекулы аполипопротеина, нарушая механизм липидного обмена. Генетический полиморфизм АРОЕ – важная предпосылка для возникновения гиперлипидемии, снижающей функциональные возможности ССС. Ген АРОЕ человека локализован в 19-й хромосоме 19-q13.32 (рис. 4) [14].

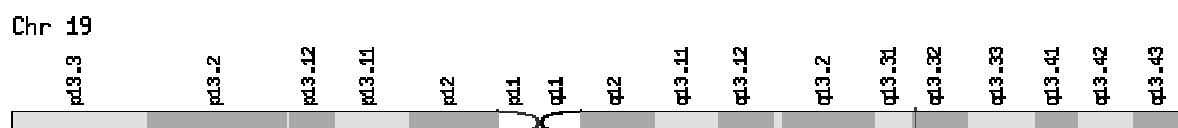


Рис. 1. Цитогенетическое строение 19-й хромосомы [14]

Из известных полиморфных вариантов гена АРОЕ наиболее значимые шесть основных фенотипов: три гомозиготных (Апо Е4/4, Апо Е3/3, Апо Е2/2) и три гетерозиготных (Апо Е4/3, Апо Е4/2, Апо Е3/2) [15].

Leu28Pro полиморфизм гена АРОЕ (АроЕ4<sub>Freiburg</sub>) впервые описан Orth M. et.all (1999) и по данным HuGeNET является одним из наименее изученных среди мутаций аполипопротеина Е [16].

Распределение Leu28Pro полиморфизма гена АРОЕ в мировых популяциях по данным dbSNP (date base Single Nucleotide Polymorphism) отражено в таблице 1 [17].

Таблица 1

Анализ распространения полиморфизма АРОЕ Leu28Pro по данным dbSNP

Популяции	Год	Выборка	Аллель	
			Leu	Pro
Северная Америка	2000	84	1,000	0,000
Европа	2000	184	1,000	0,000
Северная Америка	2000	48	0,980	0,020
Северная Америка	2000	48	1,000	0,000
Европа	2001	48	1,000	0,000
Европа	2001	456	1,000	0,000
Центральная и Южная Америка	2003	48	1,000	0,000
Северная Америка	2003	4520	0,999	0,001
Восточная Азия	2004	84	1,000	0,000

Исследования по Leu28Pro полиморфизму гена АРОЕ немногочисленны, в основном направлены на анализ их ассоциации с нарушением липидного обмена и, как следствие, с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. У лиц, предрасположенных к функциональным отклонениям в работе ССС, отмечена более высокая частота «мутантной» 28Pro аллели, чем в случайных выборках населения. При наличии 28Pro риск вероятности развития ИБС повышается в 5,3 раза, а при совместном наследовании 28Pro аллеля гена АРОЕ и его изоформы АроЕ\*4 – более чем в 20 раз [15, 18].

Ассоциация Leu28Pro полиморфизмов гена АРОЕ с нарушением липидного обмена и возможными нарушениями процессов адаптации ССС в условиях интенсивных физических нагрузок у высококвалифицированных спортсменов в России практически не исследована, однако это могло бы представлять не только научный, но и практический интерес в плане донозологической диагностики отклонений в работе ССС среди разных контингентов населения.

*Цель работы:* исследование распределения частот Leu28Pro полиморфизмов гена АРОЕ в контроле и у спортсменов для определения прогностической значимости в регуляции липидного обмена в спортивной медицине для донозологической диагностики отклонений работы сердечно-сосудистой системы в условиях интенсивных физических нагрузок.

### Характеристика обследованных контингентов

В проспективное исследование включено 39 спортсменов, 25 здоровых юношей, не занимающихся спортом, и 30 человек с функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы.

Группа спортсменов представлена футболистами клуба «Дружба», баскетболистами команды «Динамо» г. Майкопа ( $n=28$ ) и членами сборной РА по легкой атлетике

(бег на средние дистанции) ( $n=11$ ) 18-25 лет (средний возраст  $22,7\pm 3,85$ ) с различной физической нагрузкой на ССС в условиях тренировочной и соревновательной деятельности. Контингент спортсменов подобран в соответствии с классификацией предложенной В.С. Фарфелем (1975). Квалификация спортсменов: кандидаты в мастера спорта (КМС – 16 человек), мастера спорта (МС – 6), первый взрослый разряд – 18. На момент проведения эксперимента стаж занятия составил не менее 8 лет. Для всех исследованных видов спорта характерны упражнения скоростно-силового характера, относящиеся к максимальной и субмаксимальной мощностям, поскольку их продолжительность, как правило, не превышает 3-5 мин. Работа максимальной мощности длится от 7 до 20 секунд и характеризуется максимально высоким темпом движений.

Контроль представлен случайной выборкой здоровых лиц мужского пола ( $n=25$ ), не занимающихся спортом. Группа сравнения состояла из 30 человек с функциональными отклонениями работы сердечно-сосудистой системы, в частности с начальными этапами атерогенеза.

### Материалы и методы

Распределение Leu 28 Pro полиморфизмов гена APOE исследовано SNP-методом с электрофоретической детекцией результатов и использованием двухпраймерной системы (НПФ «Литех») (табл. 2).

Таблица 2

Использованные праймеры

Ген	Аллели	Символ аллеля	Праймер
APOE	Leu	C	5'-atgccgatgacctgcagaag Cgcctggcagt gtaccaggcc-3'
	Pro	T	5'-atgccgatgacctgcagaag Tgcctggcagt gtaccaggcc-3'

Качество геномной ДНК, выделенной из периферической крови, тестировано на спектрофотометре «NanoDrop 2000с» (Termo Scientific, USA). Результаты исследований обработаны при УФ-облучении (длина волны 310 нм) в трансиллюминаторе «Gel Doc» (Био-Рад) с помощью программы «Quantity One» (Био-Рад).

Содержание холестерина в крови исследовано на полуавтоматическом анализаторе «BS3000P» (Китай) с набором реагентов «Холестерин ФС» ЗАО Диакон ДС (Россия) для референтных значений 3,0-5,2 ммоль/л.

### Статистический анализ экспериментальных данных

Значимые различия ( $p<0,05$ ) вычислены с использованием непараметрического метода Фишера,  $\chi^2$  (кси-квадрата) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йэйтса на непрерывность и расчетом отношения шансов (OR – odds-ratio) 95% доверительного интервала (95% CI). Корреляционный анализ проводили с использованием не параметрического метода Спирмена в программе SPSS Statistics 17.0.

### Результаты исследований

Для определения прогностической значимости Leu28/28Pro полиморфизмов гена APOE в нарушении регуляции липидного обмена и работы сердечно-сосудистой системы проведен сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей в контроле, у спортсменов и в группе сравнения (табл. 3, 4).

Во всех обследованных контингентах преобладает «нормальный» гомозиготный

Leu28Leu генотип и Leu28 полиморфизм. «Мутантная» 28Pro аллель гена APOE выявлена только в гетерозиготном состоянии у спортсменов и в группе сравнения. Статистически значимое превышение частот Leu28Pro генотипа установлено в группе сравнения с атерогенезом коронарных и периферических сосудов в отличие от спортсменов и контроля выявлены достоверно более высокие частоты мутантной 28Pro аллели апо-липопротеина E (табл. 3).

Таблица 3

Частоты генотипов и Leu28/28Pro аллелей гена APOE у обследуемых контингентов

Аллели/генотипы	Частоты генотипов и аллелей		
	Спортсмены (n=39)	Группа сравнения (n=30)	Контроль (n=25)
Генотипы			
Leu28Leu	0,923	0,733	1,00
Leu28Pro	0,077	0,263	0
Pro28Pro	0	0	0
$p$	$p^*=0,03$		$p^{**}=0,005$
OR CI (95%)	4,36 (0,94-88,5)		19,27 (0,92-115)
Аллели			
Leu28	0,962	0,866	1,000
28Pro	0,038	0,134	0
$p$	$p^*=0,04$		$p^{**}=0,007$
OR CI (95%)	3,85 (0,94-88,5)		16,35 (0,92-115)

Примечание:  $p$  – достоверность различий в частотах генотипов и аллелей:

\* – у спортсменов и группы сравнения;

\*\* – у контроля и группы сравнения.

Для оценки риска возможных функциональных отклонений ССС в условиях интенсивных физических нагрузок у высококвалифицированных спортсменов в зависимости от спортивной специализации проанализировано частотное распределение генотипов и Leu28Pro аллелей APOE, ассоциированных с атерогенезом (табл. 4).

Таблица 4

Частоты генотипов и Leu28/28Pro аллелей гена APOE в группах футболистов, баскетболистов и легкоатлетов

Аллели / генотипы	Частоты генотипов и аллелей					*
	Контроль (n=25)	Все (n=39)	Футболисты (n=19)	Баскетболисты (n=9)	Легкоатлеты (n=11)	
Генотипы						
Leu28Leu	1,00	92,3%	100%	100%	72,7%	$p<0,05$
Leu28Pro	0	7,7%	0	0	27,3%	
Pro28Pro	0	0	0	0	0	
Аллели						**
Leu28	1,00	0,962	1,000	1,000	0,864	$p<0,05$
28Pro	0	0,038	0	0	0,136	

Примечание:  $p$  – достоверность различий:

\* – в частотах генотипов;

\*\* – в частотах аллелей.

Во всех обследованных контингентах преобладает «нормальный» гомозиготный Leu28Leu генотип и Leu28 полиморфизм. У футболистов и баскетболистов отсутствует 28P аллель и Leu28Pro генотип гена APOE. В группе легкоатлетов прогностически неблагоприятный гетерозиготный Leu28Pro генотип, ассоциированный с повышенным риском нарушения липидного обмена (OR=3,85; CI (0,94-88,5)), отмечен в 27,3% случаев (табл. 3). В условиях интенсивных физических нагрузок наследственная предрасположенность к атерогенезу у этих спортсменов в сочетании с другими факторами риска может вызвать срыв физиологической адаптации организма и развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Статистически значимых различий по распределению 28Pro полиморфизма гена APOE в зависимости от этнической принадлежности (адыгов и русских) обследованных высококвалифицированных спортсменов, доноров, больных не выявлено (данные не представлены).

Для исследования ассоциации полиморфизма гена APOE с уровнем холестерина крови и, как следствие – нарушением липидного обмена и атерогенезом, нами проведен корреляционный анализ в обследуемых группах (табл. 5).

Таблица 5

Корреляция генотипов APOE с уровнем холестерина крови

Контингенты обследованных	Холестерин ммоль/л	$p'$	Генотипы			$p'$	$r$
			Leu28Leu	Leu28Pro	Pro28Pro		
Группа сравнения ( $n=30$ )	6,02±2,3		0,723	0,273	0	–	0,78**
Контроль ( $n=10$ )	4,6±0,76	0,05	1,00	0	0	0,03	0,00
Спортсмены ( $n=23$ )	3,8±0,84	0,01	0,870	0,130	0	0,05	0,15
Легкая атлетика ( $n=6$ )	4,8±0,75	0,05	0,500	0,500	0	0,53	0,23
Баскетбол ( $n=7$ )	4,4±0,52	0,05	1,00	0	0	0,03	0,00
Футбол ( $n=10$ )	3,5±0,80	0,01	1,00	0	0	0,03	0,00

Примечание: \*\* – значимые корреляционные зависимости ( $p \leq 0,01$ );

$p'$  – статистическое сравнение результатов между группой сравнения, контролем и спортсменами.

В группе сравнения выявлено статистически значимое превышение холестерина крови (табл. 5), при этом у лиц с гетерозиготным Leu28Pro генотипом APOE по сравнению с «гомозиготным» Leu28Leu отмечено повышение содержания холестерина (>7,5 ммоль/л). По результатам корреляционного анализа впервые в России нами установлена положительная ассоциация ( $r=0,78$ ) между показателем холестерина и генотипом Leu28Pro в группе сравнения (табл. 5).

### Обсуждение

Выявление в группе легкоатлетов достоверно более высоких частот 28Pro (0,136) полиморфизма, ассоциированного с нарушением липидного обмена, является прогностически неблагоприятным фактором риска развития атерогенеза и, как следствие, нарушения в работе сердечно-сосудистой системы в условиях интенсивных физических нагрузок у этих спортсменов (OR=3,85; CI (0,94-88,5)).

Полученные данные в сочетании с дополнительными инструментальными исследованиями функционального состояния ССС могут иметь важное значение в спортивной медицине в плане донозологической диагностики сердечно-сосудистых патологий.

---

## Выводы

1. Носительство Leu28Pro генотипа и 28Pro полиморфизма гена APOE является прогностически неблагоприятным фактором наследственной предрасположенности к нарушению липидного обмена, атерогенезу и, как следствие, повышения риска развития сердечно-сосудистых патологий.

2. 28Pro полиморфизм гена APOE может быть использован в спортивной медицине как специфический маркер для донозологической диагностики срыва адаптации ССС в условиях соревновательного и тренировочного процесса.

### Примечания:

1. Генетические маркеры физической работоспособности человека / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. 2000. № 12. С. 34-36.
2. Гены-маркеры предрасположенности к скоростно-силовым видам спорта / В.А. Рогозкин [и др.] // Теория и практика физической культуры. 2005. № 1. С. 2-4.
3. Ахметов И.И. Молекулярная генетика спорта: монография. М.: Сов. спорт, 2009. 268 с.
4. Human gene for physical performance / H.E. Montgomery [et al.] // Nature. 1998. No. 393. P. 221-222.
5. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2005 Update / T. Rankinen [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. 2006. No. 38 (11). P. 1863-1888.
6. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2004 update / B. Wolfarth [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. 2005. No. 37 (6). P. 881-903.
7. Характеристика функционально-адаптивного состояния организма юных футболистов и баскетболистов 10-15 лет в динамике тренировочного процесса / А.А. Кузьмин [и др.] // Валеология. 2009. № 1. С. 29-36.
8. Шаханова А.В., Петрова Т.Г., Гречишкина С.С. Состояние сердечно-сосудистой системы и нейрофизиологического статуса студентов, занимавшихся футболом в спортивных секциях // Вестник Адыгейского государственного университета. Сер. Естественно-математические и технические науки. 2011. Вып. 3 (86). С. 55-65. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
9. Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels / P. de Knijff [et al.] // Hum. Mutat. 1994. No. 4. P. 178-194.
10. Lack of association of apolipoprotein E po-

### References:

1. Genetic markers of physical efficiency of a person / V.A. Rogozkin [etc.] // Theory and practice of physical culture. 2000. No. 12. P. 34-36.
2. Marker genes of predisposition to high-speed and power types of sports / V.A. Rogozkin [etc.] // Theory and practice of physical culture. 2005. No. 1. P. 2-4.
3. Akhmetov I.I. Molecular genetics of sports: a monograph. M.: Sov. sports, 2009. 268 pp.
4. Human gene for physical performance / H.E. Montgomery [et al.] // Nature. 1998. No. 393. P. 221-222.
5. The Human Gene Map for Performance and Health-Related Fitness Phenotypes: The 2005 Update / T. Rankinen [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. 2006. No. 38 (11). P. 1863-1888.
6. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2004 update / B. Wolfarth [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. 2005. No. 37 (6). P. 881-903.
7. The characteristic of a functional and adaptive condition of an organism of young football players and basketball players of 10-15 years in the dynamics of a training process / A.A. Kuzmin [etc.] // Valeology. 2009. No. 1. P. 29-36.
8. Shakhanova A.V., Petrova T.G., Grechishkina S.S. Condition of cardiovascular system and neurophysiological status of students attending the football class // The Bulletin of the Adyghe State University. Series Natural-Mathematical and Technical Sciences. 2011. Iss. 3 (86). P. 55-65. URL: <http://vestnik.adygnet.ru>
9. Genetic heterogeneity of apolipoprotein E and its influence on plasma lipid and lipoprotein levels / P. de Knijff [et al.] // Hum. Mutat. 1994. No. 4. P. 178-194.
10. Lack of association of apolipoprotein E po-

- 
- lymphism with plasma Lp(a) levels in the Chinese / O.K. Heng [et al.] // *Clin. Genetics*. 1995. No. 48. P. 120-153.
11. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors / M.S. Brown [et al.] // *Science*. 1981. No. 212. P. 628-635.
  12. Apolipoprotein E alleles in severe hypertriglyceridaemia / R.E. Gregg [et al.] // *Lancet*. 1983. Vol. I. P. 321-353.
  13. A racial difference in apolipoprotein E allele frequencies between the Japanese and Caucasian populations / M. Eto [et al.] // *Clin. Genet*. 1986. No. 30. P. 422-427.
  14. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage / M.A. Perical-Vance [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. 1991. No. 48. P. 1034-1050.
  15. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis / G. Utennan [et al.] // *Arteriosclerosis*. 1995. No. 183. P. 173.
  16. Effects of a Frequent Apolipoprotein E Isoform, ApoE4Freiburg (Leu28→Pro), on Lipoproteins and the Prevalence of Coronary Artery Disease in Whites / M. Orth [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999. No. 19. P. 1306-1315.
  17. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
  18. Нгуен Тхи Чанг. Особенности развития окислительного стресса и генетические маркеры предрасположенности к ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста Ростовской области: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ростов н/Д, 2012. 22 с.
11. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors / M.S. Brown [et al.] // *Science*. 1981. No. 212. P. 628-635.
  12. Apolipoprotein E alleles in severe hypertriglyceridaemia / R.E. Gregg [et al.] // *Lancet*. 1983. Vol. I. P. 321-353.
  13. A racial difference in apolipoprotein E allele frequencies between the Japanese and Caucasian populations / M. Eto [et al.] // *Clin. Genet*. 1986. No. 30. P. 422-427.
  14. Linkage studies in familial Alzheimer's disease: evidence for chromosome 19 linkage / M.A. Perical-Vance [et al.] // *Am. J. Hum. Genet*. 1991. No. 48. P. 1034-1050.
  15. Genetic control of human apolipoprotein E polymorphism: comparison of one- and two-dimensional techniques of isoprotein analysis / G. Utennan [et al.] // *Arteriosclerosis*. 1995. No. 183. P. 173.
  16. Effects of a Frequent Apolipoprotein E Isoform, ApoE4Freiburg (Leu28→Pro), on Lipoproteins and the Prevalence of Coronary Artery Disease in Whites / M. Orth [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1999. No. 19. P. 1306-1315.
  17. [Electronic resource]. URL: <http://www.hugenavigator.net/HuGENavigator/>
  18. Nguyen Thi Chung. Features of development of oxidative stress and genetic markers of predisposition to ischemic heart disease of elderly and old-aged people of the Rostov region: Diss. abstract for the Cand. of Biology degree. Rostov-on-Don, 2012. 22 pp.