

Оценка полиморфизма генов липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности с семейным анамнезом ишемической болезни сердца

Курбанов Р.Д., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Кан Л.Э., Хашимов Ш.У.

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Республика Узбекистан

Цель. Изучить влияние семейного анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) на распределение полиморфизма генов аполипопротеинов (апо) А1, В и Е липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности.

Материал и методы. Обследованы 125 больных узбекской национальности с НС из них I группа (гр.) (n=63) имела отягощенный семейный анамнез и II гр. (n=62) без отягощенного анамнеза. Гр. контроля — 58 здоровых лиц. G-A полиморфизм гена апоА1, —516С/Т полиморфизма гена апоВ, ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена апоЕ и I/D полиморфизм гена АПФ определяли с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»).

Результаты. При изучении распределения «повреждающих» аллелей изучаемых генов среди больных НС в сравнении со здоровыми, выявлена большая распространенность носительства аллели А апоА1 (ОР 3,63, 95% ДИ 1,63–8,04, p=0,002). При сравнительном анализе II гр. с гр. сравнения распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось, тогда как в I гр. отмечалось достоверно

большее накопление аллелей «А» G-A полиморфизма гена апоА1 (ОР 5,99, 95% ДИ 2,52–14,24, p=0,001), аллели «ε4» гена апоЕ (ОР 2,91, 95%, ДИ 1,12–7,62, p=0,044), аллели «D» I/D полиморфизма гена АПФ (ОР 2,88, 95% ДИ 1,33–6,27, p=0,024). При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели — 516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Заключение. Наличие семейного анамнеза ИБС среди лиц узбекской национальности с НС ассоциируется с накоплением «повреждающих» аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена апоА1, «ε4» гена апоЕ, и аллели «D» I/D полиморфизма гена АПФ. При этом не выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели —516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, семейный анамнез ишемической болезни сердца, комплекс интима-медиа.

Поступила 02/04–2012

Принята к публикации 21/02–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (2): 46-51

Lipid transport genetic polymorphism and angiotensin-converting enzyme I/D genetic polymorphism in Uzbek patients with unstable angina and coronary heart disease in family history

Kurbanov R. D., Bekmetova F. M., Shek A. B., Kan L. E., Khashimov Sh. U.
Republican Specialised Centre of Cardiology. Tashkent, Uzbek Republic

Aim. To study the impact of coronary heart disease (CHD) in family history on the genetic polymorphisms of apolipoprotein (apo) A1, B, and E and angiotensin-converting enzyme (ACE) in Uzbek patients with unstable angina (UA).

Material and methods. The study included 125 Uzbek patients with UA. Group I (n=63) had CHD in family history, Group II (n=62) had no CHD in family history, and the control group included 58 healthy individuals. The following genetic polymorphisms were investigated, using the Diatom™ DNA Prep 200 kit (IsoGen Laboratory Ltd.): apoA1 G-A polymorphism; apoB –516C/T polymorphism; apoE ε2/ε3/ε4 polymorphism, and ACE I/D polymorphism.

Results. In UA patients, compared to healthy controls, the prevalence of apoA1 A allele was significantly higher (odds ratio (OR) 3,63; 95% confidence interval (CI) 1,63–8,04; p=0,002). The distribution of the “damaging” alleles was similar in Group II and the control group, while Group I demonstrated a significantly higher prevalence of A alleles of the

apoA1 G-A polymorphism (OR 5,99; 95% CI 2,52–14,24; p=0,001); ε4 allele of the apoE gene (OR 2,91; 95% CI 1,12–7,62; p=0,044); and D allele of the ACE I/D polymorphism (OR 2,88; 95% CI 1,33–6,27; p=0,024). At the same time, there was no marked difference in the distribution of the T allele of the apoB –516C/T polymorphism.

Conclusion. In Uzbek patients with UA, CHD in family history is associated with the higher prevalence of the following “damaging” alleles: A allele (M1-) of the apoA1 G-A polymorphism; ε4 allele of the ApoE gene; and D allele of the ACE I/D polymorphism. There was no significant difference in the distribution of T allele of the apoB –516C/T polymorphism.

Key words: unstable angina, angiotensin-converting enzyme genetic polymorphism, coronary heart disease in family history, intima-media thickness.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (2): 46-51

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +998971548568

E-mail: kanlilia@mail.ru

[Курбанов Р. Д. — д.м.н., профессор, директор, Бекметова Ф. М. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ИБС, Шек А. Б. — д.м.н., зам. директора, Кан Л. Э.* — стажёр-исследователь лаборатории ИБС, Хашимов Ш. У. — м.н.с. лаборатории ИБС].

Известно, что в развитии ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с фенотипическими факторами внешней среды важную роль играет генетическая предрасположенность к заболеванию. Так как проведение одновременного анализа всех генов-кандидатов представляется в настоящее время сложной задачей, необходимо выделение группы (гр.) генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания. Полиморфизм генов, регулирующих транспорт и метаболизм липидов — апополипротеинов (апо) А, В и Е играет важную роль в липидном метаболизме и непосредственно может влиять на развитие атеросклероза. Белки апо А, В и Е участвуют в создании, секреции, транспорте и связывании макромолекулярных липопротеидных комплексов [1–3]. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) — ключевой фермент ренин-ангиотензиновой системы (РАС), играющей важную роль в регуляции гемодинамики и артериального давления (АД), контроле водно-солевого обмена и клеточного роста.

Цель исследования — изучить влияние семейного анамнеза ИБС на распределение полиморфизма генов апо А1, В и Е липид-транспортной системы и I/D полиморфизма гена АПФ у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности.

Материал и методы

Обследованы 125 больных узбекской национальности, с НС ПВ класс (Braunwald E, et al., 1989), с гиперхолестеринемией (ГХС) — холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) >100 мг/дл. Гр. сравнения (ГС) составили 58 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ишемической болезни сердца (ИБС) по данным теста с физической нагрузкой (ФН), сопоставимых с больными по полу и возрасту, не имеющих отягощенного семейного анамнеза ИБС.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 мес., больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией (АГ) 2–3 степени (ст) (АД $>159/99$ мм рт.ст.), гипотонией (АД $<100/60$ мм рт.ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) $>I$ функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), хронической почечной и печеночной недостаточностью.

Для объективной оценки уровня биомаркеров воспаления, критериями исключения также являлись: наличие у пациентов острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение <1 мес. после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии.

Оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ “Семейный анамнез”. Регистрировали наличие

у родственников 1 ст родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от ИМ или инсульта (МИ), перенесенные нарушения мозгового кровообращения (НМК) или ИМ, наличие АГ. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного ≥ 2 пораженных родственников.

В исходном периоде проводилась верификация диагноза НС на основании: жалоб — характерной динамики болевого синдрома на фоне проводимой терапии; анамнеза — наличия стенокардии или ИМ в анамнезе (давность не <3 мес.); динамики ЭКГ — преходящая ST-депрессия >1 мм, отсутствие элевации ST; отсутствия повышения тропонина I (TpI); суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру; эхокардиографии (ЭхоКГ) — выявление признаков локального нарушения сократимости: гипокинезия, дискинезия; оценка глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА) — определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) общей СА (ОСА) путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе «ALOKA — Multi View» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м]. УЗИ сердца проводили на эхокардиографе «ALOKA — Multi-View» по стандартной методике согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии определяли: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры и объемы (КДР, КСР, КДО, КСО) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу. Все измерения проводили не менее чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усредняли.

Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ выполнялось с целью верификации диагноза у больных НС по стандартной методике на аппарате Cardiolab, (ХАИ, Украина).

Определение липидного спектра крови. Забор крови осуществляли на следующий день после поступления пациентов в стационар в утренние часы, после 12-часового голодания, из локтевой вены, в горизонтальном положении больного. Определение липидов крови — общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ) выполняли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

Концентрация ХС ЛНП определялась по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/5 \text{ (мг/дл)};$$

Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле:

$$\text{КА} = (\text{ХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП} \text{ (от.ед.)}.$$

За норму ОХС принимали его содержание в сыворотке крови <200 мг/дл, ХС ЛВП >40 мг/дл, ТГ <150 мг/дл.

Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Нижняя граница определения составляла 0,20 мг/л. Кровь для исследования СРБ была взята натощак.

Содержание апоА1, В определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания), с помощью метода иммунотурбидиметрии, с использованием моноспецифических антител к человеческому апоВ.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных ($M \pm SD$, n%)

Показатели	ОГ (n=125)	ГК (n=58)
Возраст	54,8 \pm 9,5	53,6 \pm 11,3
Пол (муж/жен), n (%)	71/54 (56,8%/43,2%)	30/28 (51,7%/48,3%)
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	63 (50,4%)	0
СД, n (%)	26 (20,8%)	0
ЧСС, уд/мин	78,2 \pm 12,6***	68,6 \pm 5,9
САД, мм рт.ст.	136,0 \pm 21,4***	120,7 \pm 8,1
ДАД, мм рт.ст.	86,5 \pm 11,7***	77,2 \pm 5,2

Примечание: *** — $p < 0,001$, достоверность различий относительно ГК; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

Таблица 2

Сравнительная оценка исходных клинико-гемодинамических и биохимических показателей в исследуемых гр. больных НС в зависимости от семейного анамнеза ($M \pm SD$, n (%))

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом (I гр.)	Больные без семейного анамнеза (II гр.)
n	63 (50,4%)	62 (49,6%)
Возраст	53,1 \pm 10,3	56,4 \pm 8,4
Пол (муж/жен)	36/27 (57,1%/42,9%)	35/27 (56,5%/43,5%)
Длительность ИБС, лет	5,6 \pm 4,2	5,5 \pm 4,5
Гипертоническая болезнь	60 (95,2%)	55 (88,7%)
ИМ в анамнезе	26 (41,3%)	24 (38,7%)
СД	14 (22,2%)	12 (19,4%)
В анамнезе ОНМК	5 (7,9%)	2 (3,2%)
Частота приступов стенокардии, за 1 нед	29,1 \pm 9,1	28,2 \pm 7,5
Количество потребляемого нитроглицерина, за 1 нед	20,3 \pm 8,0	20,1 \pm 5,2
ЧСС, уд/мин	78,1 \pm 12,8	78,2 \pm 12,4
САД, мм Нг	136,5 \pm 19,5	135,9 \pm 23,4
ДАД мм Нг	86,4 \pm 11,3	86,6 \pm 12,2
КДО ЛЖ, мл	140,5 \pm 30,9	149,4 \pm 30,5
КСО ЛЖ, мл	53,4 \pm 23,8	58,5 \pm 21,8
ФВ ЛЖ, %	62,7 \pm 9,2	61,8 \pm 8,3
ТКИМ прав СА	1,02 \pm 0,22	0,96 \pm 0,20
ТКИМ лев СА	1,02 \pm 0,23*	0,93 \pm 0,22

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий относительно гр. больных без отягощенного семейного анамнеза; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ.

Таблица 3

Сравнительная оценка исходных показателей липидного обмена, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых гр. больных НС в зависимости от семейного анамнеза ($M \pm SD$)

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом, n=63	Больные без семейного анамнеза, n=62
ОХС, мг/дл	218,2 \pm 49,1	217,4 \pm 38,0
ТГ, мг/дл	193,7 \pm 79,8	196,5 \pm 95,3
ХС ЛНП, мг/дл	141,0 \pm 41,3	139,5 \pm 36,2
ХС ЛВП, мг/дл	38,1 \pm 9,0	38,9 \pm 8,7
ХС ЛОНП, мг/дл	39,6 \pm 16,8	42,2 \pm 22,0
КА, отн.ед.	4,9 \pm 1,6	4,7 \pm 1,3
апоА, мг/дл	131,1 \pm 41,0	126,2 \pm 26,1
апоВ, мг/дл	102,0 \pm 28,4	99,5 \pm 27,8
апоВ/апоА, ед	0,8 \pm 0,3	0,8 \pm 0,3
ЛП (а), мг/дл	35,6 \pm 18,7	39,1 \pm 14,2
вчСРБ, г/л	12,0 \pm 10,8 *	8,2 \pm 8,4

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий относительно гр. больных без отягощенного семейного анамнеза.

Таблица 4

Распределение полиморфизма генов апоА1, В и Е, регулирующих липидный обмен, и I/D полиморфизма гена АПФ у больных НС узбекской национальности в зависимости от семейного анамнеза

Гены	«Повреждающие» аллели	Больные НС (n=125)	Семейный анамнез (n=63)	Без семейного анамнеза (n=62)	Здоровые (n=58)
апоА1	А-носители против GG	50/75 ОР 3,63 95% ДИ 1,63–8,04 p=0,002	33/30 ОР 5,99 95% ДИ 2,52–14,24 p=0,001	17/45 ОР 2,06 95% ДИ 0,83–5,08 НД	9/49
апоВ	Т-носители против CC	50/75 ОР 0,88 95% ДИ 0,46–1,65 НД	25/38 ОР 0,87 95% ДИ 0,42–1,79 НД	25/37 ОР 0,89 95% ДИ 0,43–1,84 НД	25/33
апоЕ	ε4-носители против не-ε4	28/97 ОР 2,10 95% ДИ 0,86–5,2 НД	18/45 ОР 2,91 95% ДИ 1,12–7,62 p=0,044	10/52 ОР 1,40 95% ДИ 0,50–3,97 НД	7/51
I/D АПФ	D-носители против II	83/42 ОР 1,30 95% ДИ 0,68–2,47 НД	49/14 ОР 2,88, 95% ДИ 1,33–6,27, p=0,024	34/28 ОР 0,80 95% ДИ 0,39–1,65 НД	33/25

Рассчитывали соотношение апоВ/апоА. Значение коэффициента считали нормальным при величине соотношения <1,0.

Определение концентрации липопротеина (а) [Лп (а)] (мг/дл) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических антител к Лп (а) человека. Уровень ЛП (а) принимали за повышенный >30 мг/дл.

Произведено генотипирование 183 образцов цельной крови, по заказу лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз. Для исследования были выбраны 4 гена-кандидата, полиморфные варианты которых согласно международным базам данных ассоциируются с ИБС.

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Генотипирование генов РАС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в лаборатории функциональной геномики человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз с использованием термоциклера PCR Systems 2700 («Applied Biosystems», США) и в лаборатории АГ и МГИ РСЦК на термоциклере GeneAmp PCR Systems 9700 («Applied Biosystems», США).

Для генотипирования полиморфных маркеров генов использовались следующие пары праймеров:

G-A полиморфизм гена апоА 1

5' GGGACAGAGCTGATCCTTGAACCTCTTAAG –3' (прямой праймер)

5' – TTAGGGGACACCTAGCCCTCAGGAAGAGCA –3' (обратный праймер)

–516C/T полиморфизм гена апоВ использовалась следующая последовательность праймеров (Sposito, 2004):

5' – GCT GGG GTT TCT TGA AGA CA – 3' (прямой праймер)

5' – CAA GCG TCT TCA GTG CTC TG – 3' (обратный праймер)

ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена апоЕ

Upstream primer = 5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCA3'

Downstream primer = 5'ACAGAATTCGCCCCGGCC TGGTACACTGCCA3'.

I/D полиморфизм гена АПФ

ACE1 5'- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TC – 3'

ACE2 5'- GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T – 3'

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel, и пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 . За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости). Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах (гр) вычисляли отношение шансов (odds ratio – OR) с определением доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для OR не включал в себя единицу. Под выживаемостью понимали вероятность отсутствия неблагоприятного исхода в течение 12 мес. после НС.

Результаты

Среди обследованных 183 лиц узбекской национальности в основную гр. (ОГ) вошли 125 больных

НС (прогрессирующей) II В класс (Braunwald E, et al., 1989), в гр. контроля (ГК) — 58 здоровых лиц (таблица 1). В гр. НС 63 (50,4%) больных имели отягощенный семейный анамнез (таблица 1).

125 больных НС были разделены на две гр.: I гр. (n=63) имела отягощенный семейный анамнез ИБС и II гр. (n=62) без отягощенного семейного анамнеза. При сравнительном анализе обе гр. больных не отличались по исходным клинико-гемодинамическим и биохимическим показателям (таблицы 2, 3), однако в I гр. отмечались более высокие значения ТКИМ СА и вчСРБ.

При изучении распределения повреждающих аллелей изучаемых генов в целом среди больных НС в сравнении со здоровыми лицами была выявлена большая распространенность носительства аллели А гена апоА1, а также тенденция к большей частоте распространения аллели ε4 гена апоЕ среди больных (таблица 4). При раздельном сравнении изучаемых гр. оказалось, что во II гр. распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось с гр. здоровых лиц, тогда как в I гр. отмечалось достоверно большее накопление аллелей: «А» G-A полиморфизма гена апоА 1, «ε4» гена апоЕ, заметное преобладание аллели «D» I/D полиморфизма гена АПФ. При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели -516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Обсуждение

Особенностью настоящего исследования являлось сравнение распределения аллелей изучаемых генов у больных в зависимости от семейного анамнеза ИБС. Это позволило сравнить распространенность генетических маркеров среди лиц, у которых, возможно, преобладающим являлось влияние «фенотипических» факторов внешней среды с «камертоном» гр. больных, у которых решающий вклад могли вносить генетические факторы. Оказалось несколько неожиданным преобладание аллели «А» гена апоА1 у больных НС узбекской национальности в сравнении со здоровыми лицами. В некоторых сообщениях накопление «А» аллели сопровождалось повышением уровня ХС ЛВП и апоА1 с ожиданием снижения риска ИБС [4, 5], однако в других это не подтвердилось [6, 7], и даже указывалось на обратную связь [8]. У женщин-носителей А аллеля была обнаружена взаимосвязь между генотипом и диетой, зависящая от АпоА1 G-A полиморфизма: повышенное потребление полиненасыщенных жирных кислот ассоциировалось с повышением концентрации ЛВП у женщин с А-аллелью, тогда как у женщин с G/G генотипом наблюдался противоположный эффект. В некоторых исследованиях было обнаружено, что носительство А-аллели (M1-) в промотерном

регионе гена апоА1 ассоциируется с достоверным повышением концентрации ЛП (а), независимо от пола и наличия СД [9,10]. Также в некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что А аллель связана со снижением транскрипции апоА1, который, как известно, имеет антиатерогенное значение. В исследовании [11] указывается на значительное повышение частоты распространения А-аллели (M1-) в промотерном регионе гена апоА1 у пациентов с НС ($p<0,05$) и, особенно, острым ИМ ($p=0,009$), вне связи с другими факторами риска (ФР). Результаты настоящего исследования среди лиц узбекской национальности, больных НС подтверждают эти сообщения и позволяют предположить, что неоднородность литературных данных, возможно, связана с различным представительством пациентов с семейным анамнезом ИБС в приведенных исследованиях.

Среди генов-кандидатов, рассматриваемых вовлеченными в риск развития ИБС, важное место занимает ген кодирующий апоЕ [12]. Роль полиморфизма гена апоЕ в возникновении и прогрессировании ИБС подтверждена результатами исследований, в которых выявлена связь аллеля ε4 с показателями заболеваемости и смертности от ИБС. В субисследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), было показано, что ε4-носительство встречалось у 36,5%, тогда как не-ε4 носителями были 63,5% обследованных пациентов, перенесших ИМ [13]. При этом принимавшие плацебо ε4-носители имели почти вдвое более высокий риск смертности, относительно не-ε4-носителей (15,7% и 9%; RR 1,8, 95% ДИ: 1,1–3,1). В то же время в аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в рамках GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico — Prevenzione) в Италии, среди пациентов, перенесших ИМ, было всего 16,8% ε4-носителей, а 83,2% оказались не-ε4 носителями. При этом было показано, что ε4-аллель является детерминантой положительного ответа на терапию правастатином в отношении выживаемости [14].

Ангиотензиноген и АПФ являются ключевыми элементами РАС и вносят большой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным [14] D/D генотип является независимым ФР развития ИМ у больных, у которых отсутствуют «классические» ФР ИБС. В исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) по данным 2-летнего наблюдения за 782 мужчинами со стабильной стенокардией, получавших терапию правастатином, частота развития ИМ оказалась достоверно выше среди больных с генотипом D/D гена АПФ и у пациентов имеющих одновременно

генотип D/D гена АПФ и генотип С/С гена рецептора ангиотензина II [15]. Результаты настоящего исследования показали, что среди больных НС отмечается накопление повреждающих аллелей белков липид-транспортной и РАС, в большей степени, выраженные у больных с семейным анамнезом ИБС.

Заключение

Наличие семейного анамнеза ИБС среди узбеков с НС ассоциируется с накоплением аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена апоА 1, «ε4» гена апоЕ, и аллеля «D» I/D полиморфизма гена АПФ. При этом не выявлено различий в частоте носительства «Т» аллеля –516С/Т полиморфизма гена апоВ.

Литература

1. Van't Hooft FM, Jormsjö S, Lundahl B, et al. A functional polymorphism in the apolipoprotein B promoter that influences the level of plasma low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1999; 40: 1686–94.
2. Zou Yangchun, Hu Dayi, Yang Xinchun, et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. *Chinese Medical J* 2003; 116: 5: 665–8.
3. Gerdes LU, Jeune B, Ranberg KA, et al. Estimation of apolipoprotein E genotype specific relative mortality from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: Apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene» *Genetic Epidemiol* 2000; 19: 202–10.
4. Jeenah M, Kessling A, Miller N, Humphries SE. G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein A1 gene is associated with elevated serum apolipoprotein A1 and high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med* 1990; 7: 233–41.
5. Pagani F, Sidoli A, Giudici GA, et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism: association with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990; 31: 1371–7.
6. Civeira F, Pocovi M, Cenarro A, et al. Adenine for guanine substitution –78 base pairs to the apolipoprotein (APO) A-I gene: relation with high-density lipoprotein cholesterol and apoA-I concentrations. *Clin Genet* 1993; 44: 307–12.
7. Wang XL, Liu SX, McCredie RM, Wilcken DEL. Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein A1 gene and severity of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1996; 98: 372–7.
8. Matsunaga A, Sasaki J, Mori T, et al. Apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5: 269–75.
9. Ali I Albahrani, Jannete Usher J, Mohammed Alkindi, et al. Apolipoprotein A1-75 G/A (M1-) polymorphism and Lipoprotein (a) Anti- versus Pro-Atherogenic properties. *Lipids in Health and Disease* 2007; 6: 19.
10. Heng CK, Low PS, Saha N. Variations in the promoter region of the apolipoprotein A-1 gene influence plasma lipoprotein (a) levels in Asian Indian neonates from Singapore. *Pediatr Res* 2001; 49: 514–8.
11. Requero JR, Cubero GI, Batalla A, et al. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms and risk of early Coronary disease. *Cardiology* 1998; 90: 231–5.
12. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease *Ann Int Med* 2004; 141: 2: 137–47.
13. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study *Circulation* 2000; 101: 1366–71.
14. Chiodini BD, Franzosi MG, Barlera S, et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study. *Eur Heart J* 2007; 28: 16: 1977–83.
15. Van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, et al. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischaemic events XX Congress of the European society of Cardiology 2001; Abstract: 386.