

HindIII полиморфизм гена липопротеинлипазы у больных с острым коронарным синдромом

Р.Т. Сайгитов¹, М.Г. Глезер^{1,2}, Н.А. Малыгина³

¹Городская клиническая больница № 59 г. Москвы; ²НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; ³Российский научно-исследовательский институт геронтологии. Москва, Россия

HindIII polymorphism of lipoprotein lipase gene in patients with acute coronary syndrome

R.T. Saygitov¹, M.G. Glezer^{1,2}, N.A. Malygina³

¹Moscow City Clinical Hospital № 59; ²Research Center, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ³Russian Research Institute of Gerontology. Moscow, Russia

Цель. Изучить роль HindIII полиморфизма гена липопротеинлипазы (ЛПЛ) в прогнозе госпитального и постгоспитального развития острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование включены 423 пациента с ОКС. HindIII полиморфизм гена ЛПЛ проанализирован у 382 больных с подтвержденным инфарктом миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардией (НС). Учитывались госпитальные и постгоспитальные (годовые) исходы ОКС.

Результаты. Частота генотипов H^{+/+}, H^{+/-} и H^{-/-} гена ЛПЛ в группе больных ИМ с подъемом ST (ИМ ↑ ST) была сопоставима с таковой в группе с ИМ без подъема ST (ИМ ↓ ST) и с НС. Вместе с тем, среди больных < 65 лет распределение генотипов в группе с ИМ ↑ ST отличалось от такового у больных НС (df=2, p=0,017), главным образом, за счет высокой частоты H^{+/+} генотипа (77 % и 42 % соответственно). Распределение генотипов у больных ИМ ↓ ST носило промежуточный характер. Госпитальная и постгоспитальная летальность, также как и частота нефатальных осложнений ОКС в генотипических группах не различались. Вместе с тем, риск летального события, рассчитанный с помощью шкалы госпитального риска, был выше у носителей H^{+/+} генотипа пожилого возраста. Возрастное увеличение частоты постгоспитальных случаев смерти было характерно только для носителей H^{+/+} генотипа (в течение каждые 5 лет скорректированный риск смерти от сердечно-сосудистой причины увеличивался в 2,89 (1,23;6,76) раза. У носителей H⁻ аллеля подобной тенденции отмечено не было.

Заключение. Генотип H^{+/+} гена ЛПЛ ассоциирован с развитием ИМ ↑ ST, но только в возрасте < 65 лет. В пожилом возрасте носители данного генотипа характеризуются сравнительно высоким риском смерти, как в стационаре, так и в течение года постгоспитального наблюдения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, HindIII полиморфизм, ген липопротеинлипазы, прогноз.

Aim. To study the role of lipoprotein lipase (LPL) gene HindIII polymorphism in hospital and post-hospital prognosis of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study included 423 ACS patients. In 382 participants with verified myocardial infarction (MI) and unstable angina (UA), LPL gene HindIII polymorphism was analyzed. Hospital and post-hospital (one-year) ACS outcomes were registered.

Results. The prevalence of LPL gene H^{+/+}, H^{+/-} and H^{-/-} genotypes was similar among patients with MI and ST segment elevation (ST-MI) and participants with MI, UA and no ST segment elevation (non-ST-MI). At the same time, among those under 65 years, genotype patterns were different in ST-MI vs. UA patients (df=2, p=0,017), mostly due to high prevalence of H^{+/+} genotype (77 % and 42 %, respectively). Genotype distribution in non-ST-MI patients could be described as intermediate. Hospital and post-hospital lethality, as well as non-fatal ACS complication rate, was similar in different genotype groups. Lethality risk, calculated by hospital risk scale, was higher in elderly H^{+/+} carriers. Age-related increase in post-hospital lethality was typical only for H^{+/+} carriers (for every 5 years, adjusted risk of cardiovascular death increased by 2,89 (1,23; 6,76) times). No similar tendency was observed for H⁻ carriers.

Conclusion. LPL gene H^{+/+} genotype was associated with ST-MI, but only in those under 65 years. Elderly carriers of this genotype had relatively high risk of hospital and post-hospital death.

Key words: Acute coronary syndrome, HindIII polymorphism, lipoprotein lipase gene, prognosis.

По общепризнанному убеждению, в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний лежит взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Выделить весь спектр возможных причин, а также весь каскад событий, приводящих к развитию патологического состояния сердечно-сосудистой системы, на сегодняшний день, не представляется возможным. В то же время распространение получили исследования отдельных генов, их структуры, функциональной значимости и роли в развитии широко распространенных заболеваний. В их числе ген липопротеинлипазы (ЛПЛ) – ключевого фермента метаболизма триглицерид-насыщенных хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

Описаны ~ 100 мутаций в промоторной зоне и экзонах гена ЛПЛ, а также около десятка полиморфных сайтов, локализованных как в кодирующей области, так и в интронах гена. Все мутации в гене ЛПЛ ведут к заметному снижению или к полной потере функциональной активности фермента с развитием гиперлипидемии I типа. Аналогичный по направленности, но меньший по силе, эффект определяют и некоторые полиморфные варианты гена, в числе которых и *HindIII* полиморфизм. Указанный полиморфизм определяется отсутствием (Н⁻ аллель) или наличием (Н⁺ аллель) сайта рестрикции для рестриктазы *HindIII* в интроне 8 гена ЛПЛ [1]. При этом активность ЛПЛ у носителей Н⁺ аллеля на 9–10 % ниже той, что отмечается у носителей Н⁻ аллеля [2,3]. Как следствие, у лиц с Н⁺ аллелем регистрируются более низкие значения липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и, напротив, высокий уровень триглицеридов (ТГ) [4–6]. В результате, именно у носителей Н⁺ аллеля гена ЛПЛ отмечается более высокий риск атеросклеротического повреждения сосудов. Уже в первых исследованиях данного

полиморфного маркера была отмечена высокая частота носителей Н⁺ аллеля среди больных с тяжелым коронарным атеросклерозом [7]; продемонстрирована ассоциация данного аллеля с развитием инфаркта миокарда (ИМ) [6,8], риск возникновения которого у пациентов с Н^{+/+} и Н^{+/-} генотипами превосходит таковой у носителей Н^{-/-} генотипа в 2,1 и 1,7 раза, соответственно [9]. Значимость *HindIII* полиморфизма в качестве компонента генетической предрасположенности к развитию ИМ подтверждается при анализе семейных случаев данного заболевания. Высокая частота носителей Н^{+/+} генотипа, также как и низкая частота Н⁻ аллеля (гаплотипа Н⁻/X447) была отмечена у детей отцов, перенесших ИМ [10,11]. Ассоциация *HindIII* полиморфизма с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) была подтверждена в мета-анализе, включавшем результаты 14 исследований [12]. Изучение 15 тыс. типированных пациентов показало, что у носителей Н⁻ аллеля гена ЛПЛ риск развития ИБС почти на 20 % ниже такового у носителей Н⁺ аллеля.

Следует отметить, что в большом числе исследований наличие ассоциации *HindIII* полиморфизма с уровнем липидов и развитием атеросклероза не находит подтверждения. В числе наиболее вероятных причин подобных противоречий можно указать на значительную гетерогенность (по полу, возрасту, тяжести анализируемой патологии) исследуемых выборок [8]. В частности, значимая ассоциация *HindIII* полиморфизма с уровнем атерогенных липидов и риском развития ИМ наблюдается преимущественно у мужчин, а также у женщин, но только в постменопаузе [13,14]. В исследовании (n=683) при анализе липидного профиля после 8 дней диеты и умеренной физической нагрузки (ФН) было показано, что *HindIII* полиморфизм ассоциировал только с уровнем общего холестерина

Таблица 1

Общая характеристика больных с Н^{+/+}, Н^{+/-} и Н^{-/-} генотипами гена ЛПЛ

Показатели	Генотип гена ЛПЛ			p (df=2)
	Н ^{+/+} n=192	Н ^{+/-} n=168	Н ^{-/-} n=22	
Возраст, годы	69 (59;76)	69 (62;75)	71 (64;77)	0,636
Мужчины, абс. (%)	93 (48)	96 (57)	13 (59)	0,214
В анамнезе:				
АГ, абс. (%)	170 (89)	148 (88)	19 (86)	0,954
ИБС, абс. (%)	163 (85)	138 (82)	17 (77)	0,582
Аритмия, абс. (%)	29 (15)	39 (23)	7 (32)	0,052
ХСН, абс. (%)	26 (14)	29 (17)	6 (27)	0,207
СД 2-го типа, абс. (%)	37 (19)	27 (16)	7 (32)	0,191
ИМ, абс. (%)	91 (47)	88 (52)	8 (36)	0,305
Инсульт, абс. (%)	21 (11)	22 (13)	1 (5)	0,467
Курение (n=223), абс. (%)	46 (38)	27 (26)	4 (36)	0,153
Наследственность (n=164), абс. (%)	20 (23)	20 (26)	2 (29)	0,861
Структура ОКС:				
ИМ ↑ ST, абс. (%)	43 (22)	29 (17)	5 (23)	0,537
ИМ ↓ ST, абс. (%)	70 (37)	56 (33)	8 (36)	df=4
НС, абс. (%)	78 (41)	83 (49)	9 (41)	

Примечание: аритмия – любые нарушения ритма сердца в анамнезе; наследственность – случаи внезапной смерти, ИМ и/или инсульта у родственников первой степени родства в возрасте < 65 лет.

Таблица 2

Распределение генотипов гена ЛПЛ в группе больных ИМ и НС. Возрастной анализ

Возраст	Вариант ОКС	Генотипы гена ЛПЛ, абс (%)			p* (df=2)
		H ^{+/+}	H ^{+/-}	H ^{-/-}	
<65 лет	ИМ ↑ ST, n=22	17 (77)	5 (23)	-	0,017
	ИМ ↓ ST, n=52	28 (54)	19 (36)	5 (10)	
	НС, n=66	28 (42)	36 (55)	2 (3)	
≥65 лет	ИМ ↑ ST, n=55	26 (47)	24 (44)	5 (9)	0,865
	ИМ ↓ ST, n=82	42 (51)	37 (45)	3 (4)	
	НС, n=104	50 (48)	47 (45)	7 (7)	

Примечание. * при сравнении с распределением генотипов в группе больных НС.

(ОКС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), причем эффект был зафиксирован только у женщин [15]. Не исключено, что эффект H^{+/+} генотипа может быть ограничен случаями ожирения [16], быть более выраженным у курильщиков [17,18], у пациентов с нормогликемией [5], у лиц определенной этнической принадлежности [19].

Целью настоящего исследования явилось изучение *HindIII* полиморфизма гена ЛПЛ у больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), с оценкой его роли в прогнозе развития данного состояния.

Материал и методы

Исследование *HindIII* полиморфизма гена ЛПЛ проведено у 423 больных, госпитализированных с ОКС, включенных в сплошное, проспективное исследование, проведенное на базе отделения кардиореанимации ГКБ № 59 с 1.05.2003 по 31.12.2003 (всего включено 1035 пациентов) [20]. Критериями включения в исследование являлись клинические признаки или симптомы, которые позволяли подозревать ИМ или нестабильную стенокардию (НС) в момент госпитализации. Ограничения по возрасту, срокам госпитализации и иным признакам не вводились. В качестве клинических вариантов ОКС рассматривались: ИМ с подъемом сегмента ST ≥0,5 мм (ИМ ↑ ST), без подъема сегмента ST (ИМ ↓ ST) и НС. Случаи, когда факт острой ишемии миокарда, как причины госпитализации, в ходе наблюдения был отвергнут – “другой” сердечный/несердечный диагноз (n=41), в рамках данной публикации не рассматривались. Этнический состав исследованной выборки не анализи-

ровался, все пациенты – жители г. Москвы и Московской области.

Эпизоды кардиоваскулярных осложнений ОКС: кардиальная смерть, нефатальный ИМ или инсульт, регистрировались в течение всего срока госпитализации. Постгоспитальные исходы ОКС определены в течение 1 года у 282 больных и выяснялись в телефонном интервью больных или их родственников, а также с использованием данных амбулаторно-кардиологического отделения ГКБ № 59.

Взятие крови (v=10 мл, консервант 0,5М ЭДТА) производилось в момент госпитализации больного в стационар с последующим замораживанием и хранением при -20°С. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществляли солевым методом [21] в собственной модификации. Детекцию полиморфных вариантов гена ЛПЛ проводили с помощью полимеразной цепной реакции и последующей рестрикции амплифицированных фрагментов по методике [5]. В работе использованы олигонуклеотидные праймеры (Синтол, Россия), ДНК-полимераза Taq (Диалат-ЛТД, Россия), рестриктаза *HindIII* (Fermentas, Литва).

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с помощью программы SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). Сравнение количественных переменных, представленных в виде медианы, 25 и 75 процентиля, осуществлялось по методу Крускала-Уоллеса (сравнение более двух независимых выборок одновременно, df ≥2). Для оценки различий дискретных величин использован критерий Пирсона χ² для произвольной таблицы сопряженности (df ≥2 при сравнении 3 и более групп одновременно) с введением поправки на непрерывность (по Йейтсу) при анализе частотной таблицы 2•2. Влияние переменной на вероятность клинического события опре-

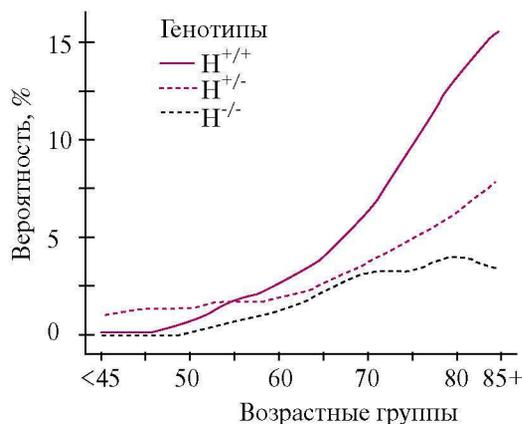


Рис. 1 Прогнозируемый риск летального события в стационаре у пациентов с полиморфными вариантами гена ЛПЛ.

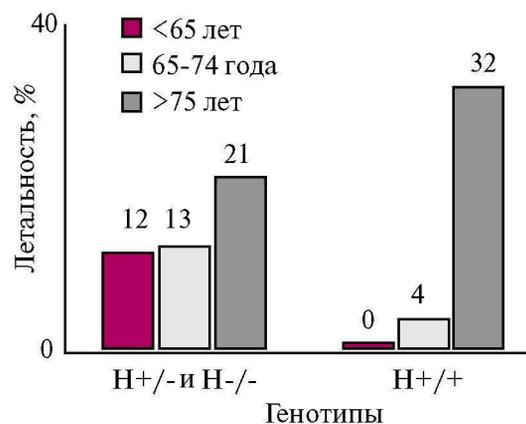


Рис. 2 Частота случаев смерти от сердечно-сосудистых причин у носителей H^{+/+} и H^{+/-}/H^{-/-} генотипов гена ЛПЛ.

Постгоспитальная 1-летняя летальность среди больных с $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ генотипами гена ЛПЛ

Генотип гена ЛПЛ	Частота летальных исходов, абс. (%)			
	Все случаи	От ССП	После ИМ	После НС
$H^{+/+}$	18 (12,2)	14 (9,9)	8 (10,3)	6 (9,4)
$H^{+/-}$	18 (14,6)	18 (14,6)	11 (20,8)	7 (10,0)
$H^{-/-}$	2 (16,7)	2 (16,7)	2 (28,6)	-
p (df=2)	0,804	0,445	0,156	0,759

Примечание: ССП – случаи смерти от сердечно-сосудистых причин.

делялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95 % доверительным интервалом (ДИ), рассчитанными методом бинарной логистической регрессии для госпитальных событий, а также Соx регрессионным анализом для событий, зафиксированных в ходе постгоспитального наблюдения. Для вычисления вероятности летального исхода ОКС использована шкала госпитального риска, представленная зарегистрированными при поступлении факторами риска (ФР): возраст, класс Killip T, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, уровень мочевины и глюкозы крови, диагностическое повышение креатинфосфокиназы (КФК)/КФК-МВ, элевация сегмента ST в боковых, переднебоковых и нижних отведениях, депрессия ST любой локализации [22].

Результаты

Генотипы $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ в общей группе больных с ОКС встречались с частотой 50 %, 44 % и 6 %, соответственно. Указанные генотипические группы были сопоставимы по полу и возрасту, а также большинству изученных клинико-демографических показателей (таблица 1). Исключение составило относительно частое анамнестическое указание на аритмию у пациентов с H^{-} аллелем гена ЛПЛ (df=2, $p=0,052$). Не было зафиксировано различий в структуре ОКС.

В группе больных ИМ \uparrow ST генотипы $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ гена ЛПЛ встречались с частотой 56 %, 38 % и 6 % соответственно, что было сопоставимо с распределением генотипов в группе больных ИМ \downarrow ST – 52 %, 42 % и 6 % соответственно (df=2, $p=0,841$) и НС – 46 %, 49 % и 5 % соответственно (df=2, $p=0,264$). Вместе с тем, среди больных < 65 лет распределение генотипов в группах сравнения было неодинаковым, характеризуясь высокой частотой $H^{+/+}$ генотипа в группе пациентов с ИМ \uparrow ST (таблица 2). При этом риск возникновения ИМ (а не НС) без учета его клинического варианта у пациентов с $H^{+/+}$ генотипом этой возрастной группы в 2,15 (1,10;4,22) раза ($p=0,026$) превышал таковой у больных, носителей H^{-} аллеля ($H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ генотипы). При коррекции с учетом пола, возраста, наличия АГ, ИБС, аритмии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), диабета (СД), ИМ и инсульта в анамнезе величина риска практически не изменилась – ОШ составило 2,38 (1,08;5,26) ($p=0,032$).

Госпитальная летальность среди носителей $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ генотипов составила 3,3 %, 1,6 %

и 8,0 %; 6,1 %, 3,5 % и 7,7 % – в группе больных с подтвержденным ИМ (df=2, $p>0,05$). Нефатальные осложнения ОКС – рецидив/повторный ИМ или инсульт, были зарегистрированы у 9,2 %, 6,0 % и 8,7 % больных, соответственно (df=2, $p>0,05$). Вместе с тем, риск летального события – интегральный показатель тяжести состояния, рассчитанный с помощью шкалы госпитального риска, в генотипических группах был сопоставим только в возрастной группе пациентов < 65 лет. У пожилых, особенно у пациентов > 75 лет, максимальные значения риска летального события были отмечены у носителей $H^{+/+}$ генотипа гена ЛПЛ (рисунок 1).

Постгоспитальные исходы в течение 1 года наблюдения были проанализированы у 282 больных (74 % от общего числа больных, включенных в генетическое исследование). Распределение генотипов гена ЛПЛ в этой группе (52 %, 44 % и 4 % носителей $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ генотипов) не отличалось от такового в общей группе исследованных больных. Всего за весь период наблюдения было зарегистрировано 38 случаев смерти (летальность 13,5 %), из которых 34 (89,5 %) случая – от сердечно-сосудистых причин. Частота указанного события в группах больных с различными полиморфными вариантами гена ЛПЛ, в т.ч. после перенесенного ИМ, была одинаковой (таблица 3).

Нефатальные сердечно-сосудистые события (ИМ, инсульт, НС) в течение года наблюдения были зарегистрированы у 18 (14,5 %), 22 (21,4 %) и 2 (20,0 %) больных с $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ генотипами, соответственно (df=2, $p=0,398$). Хотя бы одно из сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт или НС) развилось у 32 (22,5 %), 40 (32,5 %) и 4 (33,3 %) больных, соответственно (df=2, $p=0,172$).

Анализ постгоспитальной летальности показал, что смерть от сердечно-сосудистой причины наступила у 12,0 % больных с аллелью H^{-} (генотипы $H^{+/-}$ или $H^{-/-}$) гена ЛПЛ < 65 лет, тогда как среди носителей $H^{+/+}$ генотипа этой возрастной группы не было отмечено ни одного случая смерти ($p=0,029$). Вместе с тем, среди носителей H^{-} аллеля возрастное увеличение частоты летальных исходов не наблюдалось (тренд $p=0,440$, df=2). Напротив, у носителей $H^{+/+}$ генотипа данное увеличение закономерно достигало максимальных значений в группе больных > 75 лет (тренд $p<0,001$, df=2) (рисунок 2). При этом

на каждые 5 лет (в диапазоне 45–85 лет) у больных с генотипом $H^{+/+}$ риск смерти от сердечно-сосудистой причины увеличивался в среднем в 2,08 (1,44;3,00) раза ($p < 0,001$), у больных с H^{-} аллелью в 1,15 (0,92;1,44) раза ($p = 0,212$). При коррекции с учетом пола, наличия в анамнезе АГ, ИБС, случаев ИМ, аритмии, ХСН, инсульта, СД 2 типа, а также факторов госпитального риска (раздел “Материалы и методы”) среднее увеличение риска на каждые 5 лет у носителей $H^{+/+}$ генотипа составило уже 2,89 (1,23;6,76) ($p = 0,015$). У носителей H^{-} аллеля гена ЛПЛ подобная тенденция отсутствовала – ОШ составило 0,96 (0,72;1,29) ($p = 0,785$).

Обсуждение

Анализ *HindIII* полиморфизма гена ЛПЛ, проведенный в рамках настоящего исследования, показал, что различия в распределении генотипов $H^{+/+}$, $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ у больных ИМ и НС отмечены только среди пациентов < 65 лет. При этом частота $H^{+/+}$ генотипа была максимальна среди больных ИМ ↑ ST (77 % vs с 41 % у больных НС), а риск развития данного заболевания у носителей $H^{+/+}$ генотипа более чем вдвое превосходил аналогичный у носителей H^{-} аллеля гена ЛПЛ. Интересно, что связь $H^{+/+}$ генотипа с риском развития ИМ не зависела от предшествующего кардиоваскулярного анамнеза и пола пациентов. У пожилых пациентов подобные различия отмечены не были. Важно подчеркнуть, что высокий риск возникновения ИМ у молодых был отмечен и при изучении других полиморфных маркеров – ID полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента [23], G20210A полиморфизма гена протромбина [24], C480T полиморфизма гена печеночной липазы [25]. Указанные наблюдения соответствуют результатам семейных, а также близнецовых исследований, свидетельствующих о корреляции генетической опосредованного риска основных сердечно-сосудистых событий с возрастом их возникновения [26, 27]. Причем практически во всех случаях было продемонстрировано, что корреляция является отрицательной, т. е. чем раньше возникает событие, тем заметнее роль генетической компоненты. Лишь в отдельных исследованиях продемонстрирован прямо противоположный эффект. Было показано, что -174C полиморфизм гена интерлейкина-6 ассоциирован с риском развития ИМ только у пожилых (ОШ 2,9) [28].

Представленные наблюдения позволяют связать генетическую предрасположенность к развитию ИМ не только с фактом события, но и с возрастом его возникновения. В практическом смысле речь идет об определении групп риска раннего (<55–65 лет) развития, главным образом, КФК/КФК-МВ позитивного ИМ [23] или, как было показано в настоящем исследовании, с ИМ ↑ ST.

Известно, что для носителей $H^{+/+}$ генотипа характерен более низкий уровень ЛВП и, напротив, высокий уровень ТГ [4–6], что связано с относительно низкой активностью у таких людей ЛПЛ [2,3]. Последнее, вероятно, и определяет умеренную ассоциацию H^{+} аллеля с уровнем липидов (аллель определяет до 5–8 % дисперсии признака). Тем не менее, персистенция даже такого фенотипического различия способна увеличить вероятность развития ИМ, что и было показано в настоящем, а также в ряде других исследований [6,8,9]. Отдаленным следствием этого, по всей видимости, является высокий риск летального события, зарегистрированный в группе больных старческого (>75 лет) возраста, носителей $H^{+/+}$ генотипа гена ЛПЛ. Причем риск смерти у носителей данного генотипа не зависел от клинического варианта ОКС, тогда как в группе носителей H^{-} аллеля летальные события возникали, главным образом, после перенесенного ИМ. И если риск смерти после ИМ, скорее всего, определяется именно фактом его развития, то после НС или других относительно благоприятных вариантов ИБС – интенсивностью атерогенеза, проявления которого наиболее заметны именно у носителей $H^{+/+}$ генотипа [7,29]. Отсутствие возрастного тренда увеличения частоты летальных событий у носителей H^{-} аллеля, вероятно, также является следствием относительно благоприятного профиля липидов периферической крови. В противном случае, следовало бы ожидать кумулятивный эффект, связанный с прогрессированием атеросклероза и проявляющийся возрастным увеличением показателей летальности, что наблюдали в группе носителей $H^{+/+}$ генотипа.

Таким образом, генотип $H^{+/+}$ гена ЛПЛ ассоциировал с развитием ИМ ↑ ST, но только в возрасте < 65 лет. В пожилом возрасте носители данного генотипа характеризуются сравнительно высоким риском смерти. Напротив, генотипы $H^{+/-}$ и $H^{-/-}$ гена ЛПЛ характеризуются как протективные.

Литература

1. Heinzmann C, Ladias J, Antonarakis S, et al. RFLP for the human lipoprotein lipase (LPL) gene: HindIII. *Nucleic Acids Res* 1987; 15: 6763.
2. Schneider J, Kreuzer J, Hamann A, et al. The proline 12 alanine substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with lower lipoprotein lipase activity in vivo. *Diabetes* 2002; 51(3): 867–70.
3. Hallman DM, Groenemeijer BE, Jukema JW, et al. Analysis of lipoprotein lipase haplotypes reveals associations not apparent from analysis of the constituent loci. *Ann Hum Genet* 1999; 63(6): 499–510.
4. Chamberlain JC, Thorn JA, Oka K, et al. DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene: associations in normal and hypertriglyceridaemic subjects. *Atherosclerosis* 1989; 79: 85–91.
5. Ahn YI, Kamboh MI, Hamman RF, et al. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related to cardiovascular disease. *J Lipid Res* 1993; 34: 421–8.
6. Peacock RE, Hamsten A, Nilsson-Ehle P, et al. Associations between lipoprotein lipase gene polymorphisms and plasma correlations of lipids, lipoproteins and lipase activities in young myocardial infarction survivors and age-matched healthy individuals from Sweden. *Atherosclerosis* 1992; 97: 171–85.
7. Mattu RK, Needham EW, Morgan R, et al. DNA variants at the LPL gene locus associate with angiographically defined severity of atherosclerosis and serum lipoprotein levels in a Welsh population. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(7): 1090–7.
8. Gambino R, Scaglione L, Alemanno N, et al. Human lipoprotein lipase HindIII polymorphism in young patients with myocardial infarction. *Metabolism* 1999; 48(9): 1157–61.
9. Jemaa R, Fumeron F, Poirier O, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphisms: associations with myocardial infarction and lipoprotein levels, the ECTIM study. *J Lipid Res* 1995; 36(10): 2141–6.
10. Gerdes C, Gerdes LU, Hansen PS, et al. Polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with plasma lipid concentrations in 40-year-old Danish men. *Circulation* 1995; 92(7): 1765–9.
11. Humphries SE, Nicaud V, Margalef J, et al. Lipoprotein lipase gene variation is associated with a paternal history of premature coronary artery disease and fasting and postprandial plasma triglycerides: the European Atherosclerosis Research Study (EARS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 526–34.
12. Hokanson JE. Lipoprotein lipase gene variants and risk of coronary disease: a quantitative analysis of population-based studies. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27(1): 24–34.
13. Holmer SR, Hengstenberg C, Mayer B, et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism, cholesterol subfractions and myocardial infarction in large samples of the general population. *Cardiovasc Res* 2000; 47(4): 806–12.
14. Hengstenberg C, Brockel U, Holmer S, et al. Genetic factors in myocardial infarction—Results from a candidate gene and a genome-wide approach between beta blockers. *Herz* 2002; 27(7): 649–61.
15. Larson I, Hoffmann MM, Ordovas JM, et al. The lipoprotein lipase HindIII polymorphism: association with total cholesterol and LDL-cholesterol, but not with HDL and triglycerides in 342 females. *Clin Chem* 1999; 45(7): 963–8.
16. Senti M, Bosch M, Aubo C, et al. Relationship of abdominal adiposity and dyslipemic status in women with a common mutation in the lipoprotein lipase gene. *Atherosclerosis* 2000; 150(1): 135–41.
17. Senti M, Elosua R, Tomas M, et al. Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol in men. *Hum Genet* 2001; 109(4): 385–92.
18. Corella D, Guillen M, Saiz C, et al. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J Lipid Res* 2002; 43(3): 416–27.
19. Hall S, Talmud PJ, Cook DG, et al. Frequency and allelic association of common variants in the lipoprotein lipase gene in different ethnic groups: the Wandsworth Heart and Stroke Study. *Genet Epidemiol* 2000; 18(3): 203–16.
20. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. и др. Особенности прогнозирования при остром коронарном синдроме у мужчин и женщин. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(1): 63–70.
21. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
22. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. и др. Прогнозирование госпитальных исходов при остром коронарном синдроме. *РКЖ* 2006; 2: 42–50.
23. Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г., Семенов Д.П. и др. ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(8): 34–41.
24. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype-specific meta-analysis of 12 034 subjects. *Heart* 2004; 90: 82–6.
25. Fan YM, Lehtimaki T, Rontu R, et al. Age-dependent association between hepatic lipase gene C-480T polymorphism and the risk of pre-hospital sudden cardiac death: The Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis* 2007; 192(2): 421–7.
26. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med* 1994; 330: 1041–6.
27. Sesso HD, Lee I-M, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; 104: 393–8.
28. Chiappelli M, Tampieri C, Tumini E, et al. Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int J Immunogenet* 2005; 32(6): 349–53.
29. Thorn JA, Chamberlain JC, Alcolado JC, et al. Lipoprotein and hepatic lipase gene variants in coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1990; 85: 55–60.

Поступила 09/11–2007