

## ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И РИСК РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА AV

*О.И. Игнатъева<sup>1</sup>, Н.В. Морошкина<sup>2</sup>, В.Л. Степанова<sup>2</sup>,  
М.И. Бадмаева<sup>1</sup>, В.И. Ларионова<sup>2</sup>, О.А. Беркович<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

*Игнатъева Ольга Игоревна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой, ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) Минздрава России; *Морошкина Надежда Викторовна* — кандидат медицинских наук, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (ФМИЦ им. В.А. Алмазова) Минздрава России; *Степанова Валентина Леонидовна* — врач-эндокринолог клинично-диагностического центра ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Бадмаева Мария Ивановна* — кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Ларионова Валентина Ильинична* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник института экспериментальной медицины ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Беркович Ольга Александровна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Контактная информация:** ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: cardiol@list.ru (Игнатъева Ольга Игоревна).

### Резюме

Нарушения липидного обмена, в частности гипертриглицеридемия, являются фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Носительство определенных генотипов гена аполипопротеина AV ассоциируется с различными уровнями триглицеридов (ТГ). Данные работ о связи S19W полиморфизма гена аполипопротеина AV с увеличением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) противоречивы. В связи с этим в данном исследовании была проанализирована встречаемость S и W аллелей и распределение S19S, S19W и W19W генотипов гена аполипопротеина AV у больных ИБС, перенесших ИМ в различном возрасте, и у здоровых мужчин, жителей Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** В исследование были включены 406 мужчин, жителей Санкт-Петербурга. Первую группу составили 194 пациента, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, средний возраст  $44,3 \pm 0,4$  года. Во вторую группу были включены 95 мужчин в возрасте от 60 до 84 лет (в среднем  $71,5 \pm 0,6$  года), у которых ИМ развился в возрасте старше 60 лет. Третью группу составили 117 практически здоровых мужчин сопоставимого с первой группой возраста ( $42,7 \pm 0,4$  и  $44,3 \pm 0,4$  года соответственно;  $p > 0,05$ ). У всех мужчин определялись показатели липидного спектра сыворотки крови и идентифицировался S19W полиморфизм гена аполипопротеина AV. **Результаты.** У больных, перенесших ИМ до 45 лет, уровни ОХС, ХС ЛПОНП и ТГ были достоверно выше, а величина ХС ЛПВП — достоверно ниже по сравнению с этими показателями у здоровых мужчин и больных, перенесших ИМ после 60 лет. Среди больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, было достоверно больше носителей S19W генотипа, чем среди здоровых мужчин ( $p < 0,05$ , OR = 5,4 (1,58 ÷ 18,23)). **Заключение.** Носительство S19W генотипа гена аполипопротеина AV ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда у мужчин

молодого возраста. Показатели липидного спектра сыворотки крови не различаются у мужчин, перенесших инфаркт миокарда, носителей S19S и S19W генотипов гена аполипопротеина AV.

**Ключевые слова:** метаболизм липидов, инфаркт миокарда, аполипопротеин AV, S19W полиморфизм, полиморфизм генов.

## LIPID PROFILE AND RISK OF MYOCARDIAL INFARCTION IN YOUNG MEN CARRIERS OF DIFFERENT GENOTYPES OF THE APOLIPOPROTEIN AV GENE

*O.I. Ignatieva<sup>1</sup>, N.V. Moroshkina<sup>2</sup>, V.L. Stepanova<sup>2</sup>,  
M.I. Badmaeva<sup>1</sup>, V.I. Larionova<sup>2</sup>, O.A. Berkovich<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Pavlov First Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia*

<sup>2</sup>*Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Pavlov First Saint-Petersburg State University, 6/8 L. Tolstogo st., Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: cardiol@list.ru (Olga I. Ignatieva — PhD, assistant professor of department of faculty therapy with course of endocrinology, cardiology and functional diagnostics n.a. G.F. Lang with clinic).

### Abstract

Lipid abnormalities, particularly hypertriglyceridemia, are risk factors for coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction (MI). Carriage of certain genotypes of the apolipoprotein AV gene is associated with different levels of triglycerides (TG). The data of studies on the relationship S19W polymorphism of the apolipoprotein AV gene with an increased risk of myocardial infarction (MI) are contradictory. In this regard, in this study occurrence of S and W alleles and distribution S19S, S19W and W19W apolipoprotein AV gene genotypes in patients with CHD, after MI at different age, and in healthy men, residents of St. Petersburg, was analyzed.

The study included 406 men, residents of St. Petersburg. The first group consisted of 194 patients after MI under the age of 45 years, mean age  $44,3 \pm 0,4$  years old. The second group included 95 men aged 60 to 84 years (mean age  $71,5 \pm 0,6$  years old), in which MI developed over the age of 60. The third group consisted of 117 apparently healthy men of comparable age from the first group ( $42,7 \pm 0,4$  and  $44,3 \pm 0,4$  y.o., respectively;  $p > 0,05$ ). All the men were determined with lipid profile of blood serum and identified with S19W polymorphism apo AV gene.

In patients after MI under age of 45 years, the levels of TC, TG and VLDL were significantly higher, and the value of HDL-C was significantly lower compared with those in healthy men and in patients after MI over the age of 60 years. Among MI patients under age of 45 years were significantly more carriers of S19W genotype than among healthy men ( $p < 0,05$ , OR = 5,4 (1,58 ÷ 18,23)).

Carriage of S19W apolipoprotein AV genotype is associated with increased risk of myocardial infarction in young men. Lipid profile of blood serum do not differ in men with myocardial infarction — S19S carriers and S19W genotype apolipoprotein AV gene.

**Keywords:** Lipid metabolism, myocardial infarction, apolipoprotein AV, S19W polymorphism.

*Статья поступила в редакцию 20.03.14 и принята к печати 02.04.14.*

### Введение

Высокие уровни триглицеридов (ТГ) плазмы крови являются фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) [1–4]. Известно, что плазменные уровни ТГ зависят от характера питания, курения, веса тела и генетических факторов [5].

Важная роль в регуляции метаболизма богатых триглицеридами липопротеинов и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) принадлежит генам, входящим в состав генного кластера аполипопротеинов apoI/apoCIII/apoAIV/apoAV [6]. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов данного кластера с нарушениями липидно-

го метаболизма является предметом исследований на протяжении последних двух десятилетий [7–9]. Большинство работ посвящено изучению генов аполипопротеинов AI, CIII и AIV. Наименее изучен недавно открытый ген аполипопротеина AV, участвующий в регуляции метаболизма триглицерид-содержащих частиц [10]. Имеются данные о взаимосвязи S19W полиморфизма гена аполипопротеина AV с увеличением риска развития гипертриглицеридемии [11, 12].

В связи с тем, что носительство определенных генотипов гена аполипопротеина AV ассоциируется с различными уровнями ТГ, можно предположить, что носительство различных генотипов данного гена будет увеличивать и риск развития ИМ. Однако влияние данного гена на риск развития инфаркта миокарда в настоящее время не доказано. Результаты работ, посвященных этой проблеме, достаточно противоречивы. Так, в ряде работ была установлена связь S19W полиморфизма гена аполипопротеина AV с увеличением риска развития ИМ [13–15], в работах других авторов этой связи обнаружено не было [16–19].

В связи с этим в данном исследовании была проанализирована встречаемость S и W аллелей и распределение S19S, S19W и W19W генотипов гена аполипопротеина AV у больных ИБС, перенесших ИМ в различном возрасте, и у здоровых мужчин, жителей Санкт-Петербурга.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова) Минздрава России.

Лабораторные исследования выполнялись в Центральной клинико-диагностической лаборатории СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Молекулярно-генетическое исследование проводилось в Лаборатории молекулярной диагностики с расширенной группой молекулярной кардиологии государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации».

В исследование были включены 406 мужчин, жителей Санкт-Петербурга. Первую группу составили 194 пациента, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. На момент обследования их возраст варьировал от 31 года до 54 лет ( $44,3 \pm 0,4$  года). Первый ИМ

они перенесли в возрасте от 26 до 45 лет (в среднем  $40,4 \pm 0,3$  года).

Во вторую группу были включены 95 мужчин в возрасте от 60 до 84 лет (в среднем  $71,5 \pm 0,6$  года), у которых ИМ развился в возрасте старше 60 лет. Средний возраст больных в момент развития первого ИМ в этой группе составил  $66,4 \pm 0,6$  года.

Третью группу составили 117 практически здоровых мужчин сопоставимого с первой группой возраста ( $42,7 \pm 0,4$  и  $44,3 \pm 0,4$  года соответственно;  $p > 0,05$ ).

Диагноз ИМ у всех больных был верифицирован на основании клинических, анамнестических и эхокардиографических данных, закономерных изменений электрокардиограммы, лабораторных показателей. Больные включались в исследование не ранее чем через полгода после развития ИМ.

Исследование показателей липидного спектра крови выполнено у всех обследованных. Для получения биообразцов забор крови проводился утром, после 12-часового голодания. После отделения форменных элементов сыворотка могла храниться не более 3 дней при температуре  $+4^\circ\text{C}$ .

Концентрации общего холестерина (ОХС) и ТГ определялись в сыворотке крови ферментным методом с использованием реактивов «Vital» (Россия) на анализаторе «Synchron CX4PRO» (Beckman, США), единицы измерения — ммоль/л.

Концентрация холестерина ХС ЛПВП определялась в сыворотке крови ферментным методом реактивами фирмы «Cormay» (Германия) на приборе «Livia» (Cormay, Германия), единицы измерения — ммоль/л. Использовались контрольные материалы фирмы «Bio-Rad» (США).

Расчет концентрации холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) проводился по формуле:  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/2,18$ , ммоль/л [20].

Расчет концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) проводился по формуле:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$ , ммоль/л [21].

Для выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови использовали модифицированный метод Канкеля [22, 23].

Для идентификации S19W полиморфизма гена apo AV использовали методику, предложенную P.J. Talmud с соавт. (2002) [24]. Она заключается в проведении ПЦР с праймером, в котором был заменен один нуклеотид 3N (mismatch-праймер) таким образом, чтобы в ПЦР-продукте, содержащем нуклеотидную замену G на A, образовывался сайт рестрикции для эндонуклеазы TaqI («Сибэнзим»).

Были использованы следующие праймеры:

F — 5' GGC TCT TCT TTC AGG TGG GTC TCC G 3'

R — 5' GCC TTT CCG TGC CTG GGT GGT 3'

30 циклов амплификации проводились в объеме 20 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкг геномной ДНК, 250 пкмоль каждого праймера, 10 mM Tris-HCl pH 8,4, 1,5 mM, MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 0,2 mM каждого dNTP и одну единицу Taq полимеразы.

ПЦР включала в себя денатурацию при 96°C в течение 30 секунд, отжиг — 30 секунд при 63°C и синтез — 30 секунд при 72°C. Длина фрагмента, нарабатываемого в результате ПЦР, — 157 п. н.

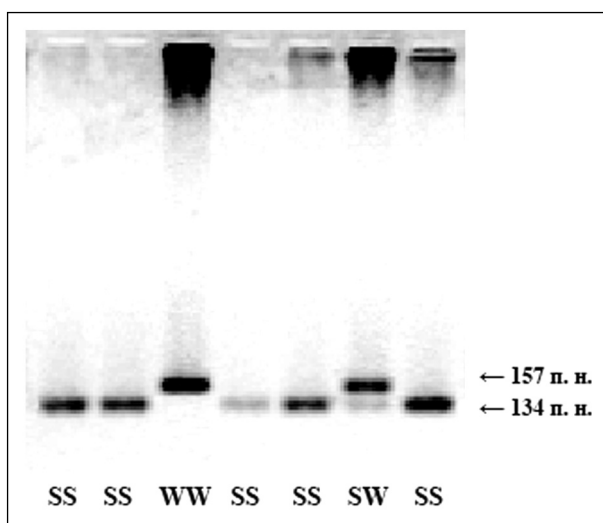
После электрофореза в 2 % агарозном геле продуктов, образовавшихся после рестрикции 1U TaqI, выявлялись следующие генотипы аро AV (Рис. 1):

SS 134 п.н. и 23 п.н.;

SW — 157 п.н., 134 п.н., 23 п.н.;

WW — 157 п.н.

**Рисунок 1. Анализ S19W полиморфизма гена аполиipoproteина AV. Электрофорез в 2,5 % агарозном геле**



Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 9). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрат, Колмогорова-Смирнова, Крускалла-Уоллиса и модуля ANOVA. Оценка отношения рисков возникновения инфаркта проводилась по стандартной методике эпидемиологии и доказательной медицины. Критерием статистической

достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ . Устойчивость формулируемых выводов обеспечивалась идентичностью результатов, получаемых по всему комплексу применяемых критериев, с указанием в случае выявления достоверных различий самого близкого к пороговому значению  $P$ .

### Результаты и их обсуждение

При анализе традиционных факторов риска ИБС в группах обследованных мужчин, установлено, что среди мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, было больше пациентов с ожирением, чем в группе здоровых мужчин (63,4 % и 41,0 %, соответственно;  $p < 0,05$ ). Средние значения ИМТ были больше в группе мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, чем в группе здоровых мужчин ( $24,9 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup> и  $26,5 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,001$ ).

Более половины мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, курили (63,4 %). При расчете отношения шансов оказалось, что курение ассоциировалось с увеличением риска развития ИМ у мужчин молодого возраста в 3,38 раза ( $OR = 3,38$  ( $1,36 \div 8,39$ ),  $p < 0,05$ ).

Среди мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, было больше больных с СД 2-го типа и гипертонической болезнью, чем в группе мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте (15,8 % и 3,6 %; 86,3 % и 48,9 % соответственно;  $p_1 < 0,05$  и  $p_2 < 0,05$ ).

В группе мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, 70,2 % больных перенесли 1 ИМ, 29,8 % — 2 и более ИМ. Среди больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, 72,3 % пациентов перенесли 1 ИМ, 27,7 % больных — более 1 ИМ. Таким образом, группы больных, перенесших ИМ в различном возрасте, достоверно не различались по количеству перенесенных ИМ.

В результате катамнестического наблюдения через 3 года в группе больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, умерло 27 пациентов (13,9 %). В группе больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте после 60 лет, умерло 9 пациентов (9,5 %) ( $p \gg 0,05$ ).

Тяжесть функциональных классов сердечной недостаточности в группах больных ИБС различного возраста достоверно различалась и была более выражена у больных, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет ( $p < 0,001$ ). У больных, перенесших ИМ в пожилом возрасте, достоверно чаще, чем у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, отмечались признаки сердечной недостаточности (СН) разных функциональных классов (ФК) (94,7 % и 73,4 % соответственно,  $\chi^2 = 29,48$ ,

$p < 0,001$ ). При этом пациенты с II ФК СН после перенесенного ИМ выявлялись достоверно чаще среди больных, перенесших ИМ после 60 лет, чем среди больных, перенесших ИМ до 45 лет (50,5 % и 38,2 % соответственно,  $\chi^2 = 29,48$ ,  $p < 0,001$ ). Распределение по другим ФК СН в обеих группах больных ИБС достоверно не различалось (Рис. 2).

В группе больных ИБС, перенесших ИМ до 45 лет, у 77 пациентов (42,1 %) на момент обследования имелись клинические проявления стенокардии напряжения различных ФК.

Показатели липидограмм в обследуемых группах представлены в Таблице 1.

У больных, перенесших ИМ до 45 лет, уровни ОХС, ХС ЛПОНП и ТГ были достоверно выше, а величина ХС ЛПВП — достоверно ниже по сравнению с этими показателями у здоровых мужчин (Табл. 1).

У больных, перенесших ИМ до 45 лет, выявлялись достоверно более высокие концентрации ОХС, ХС ЛПОНП и ТГ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно) и более низкий средний уровень ХС ЛПВП ( $p < 0,001$ ) по сравнению с этими показателями у больных, перенесших ИМ после 60 лет.

Таким образом, у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, были выявлены более значимые нарушения липидного обмена, чем у здоровых обследованных мужчин и больных, перенесших ИМ в возрасте после 60 лет.

S19W полиморфизм гена apo AV был определен у 204 больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, у 95 пациентов, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, и у 113 здоровых мужчин. Распределение генотипов S19S, S19W и W19W и встречаемости аллелей S и W гена apo AV представлены в Таблице 2. Среди больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, было достоверно больше носителей S19W генотипа, чем среди здоровых

мужчин ( $p < 0,05$ , OR = 5,4 (1,58 ÷ 18,23), Табл. 2). Встречаемость носителей S19W генотипа гена apo AV среди мужчин, перенесших ИМ до 45 лет, составила 12,6 %. Эти данные совпадают с результатами работы J.A. Hubacek и соавторов (2004). Ding Y. и соавторы (2012), проанализировали встречаемость 19W аллеля гена аполипопротеина AV у больных, перенесших острый коронарный синдром, и установили, что встречаемость этого аллеля у больных составила 9,8 %, и была достоверно больше, чем у здоровых людей.

Частота W19 аллеля для мужчин, перенесших ИМ до 45 лет, была 0,01, для мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет — 0,04, для здоровых мужчин — 0,03.

Согласно результатам мета-анализа, проведенного Z. Zhang и соавторами (2011) [25], встречаемость W19 аллеля гена аполипопротеина AV в различных этнических группах колеблется от 0,048 до 0,072 у здоровых людей и от 0,047 до 0,087 — у больных. У детей 6–8 лет, жителей Испании, встречаемость W19 аллеля гена аполипопротеина AV была 0,07 [26].

Таким образом, частота W19 аллеля гена аполипопротеина AV, у мужчин, перенесших ИМ в различном возрасте, и у здоровых мужчин, практически не отличалась от результатов, полученных другими исследователями. Вместе с тем, по данным D. Evans (2011) и соавторов [27] у пациентов с гипертриглицеридемией, носителей  $\epsilon 2\epsilon 2$  генотипа гена аполипопротеина E, встречаемость 19W аллеля гена аполипопротеина AV, была несколько больше, составив 0,10 у больных с атеросклеротическими бляшками в общей сонной артерии и 0,14 — у больных без бляшек в общей сонной артерии. P. Perez-Martinez и соавторы (2009) [28] не обнаружили различий в распределении S19S, S19W и W19W генотипов гена аполипопротеина AV, обследовав пациентов

**Рисунок 2. Распределение больных, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 45 и старше 60 лет, по функциональным классам сердечной недостаточности (в %) (ФК — функциональный класс сердечной недостаточности)**

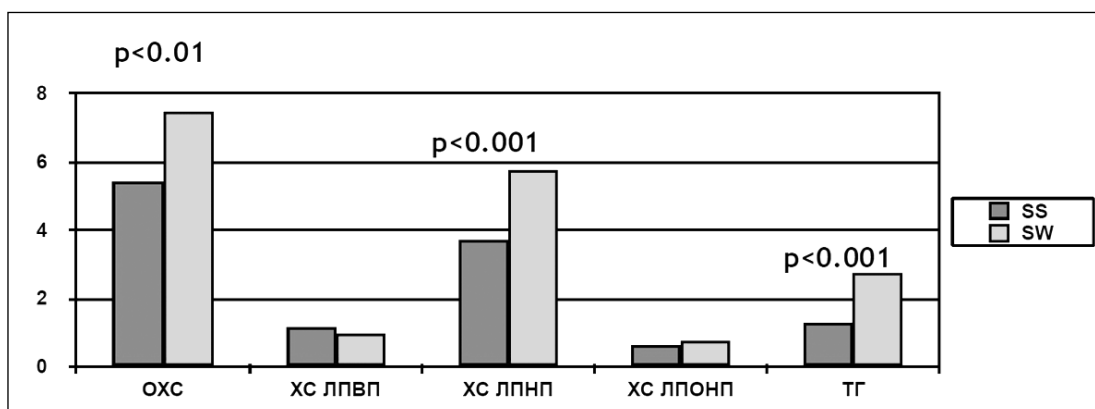


Таблица 1

**ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ  
У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
И У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН (M ± m)**

Группы обследованных	Показатели липидного спектра крови, ммоль/л				
	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	ТГ
Здоровые (n = 103)	5,44 ± 0,12	1,12 ± 0,03	3,73 ± 0,11	0,60 ± 0,03	1,34 ± 0,08
ИБС < 45 лет (n = 197)	5,85 ± 0,13	1,00 ± 0,03	3,80 ± 0,12	1,07 ± 0,07	2,22 ± 0,10
ИБС > 60 лет (n = 94)	5,26 ± 0,13	1,16 ± 0,02	3,33 ± 0,12	0,69 ± 0,05	1,38 ± 0,06
p <sub>0-1</sub>	< 0,05	< 0,01	>> 0,05	< 0,001	< 0,001
p <sub>1-2</sub>	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001

**Примечание:** p<sub>0-1</sub> — вероятности различий при сравнении показателей липидного обмена у лиц контрольной группы и больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет; p<sub>1-2</sub> — вероятности различий при сравнении показателей липидного обмена у больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет и старше 60 лет.

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ S19S, S19W И W19W И ВСТРЕЧАЕМОСТИ S И W АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА  
АПОЛИПОПРОТЕИНА AV У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,  
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТЕ, И У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН**

Группы обследованных	Генотип					Встречаемость аллеля	
	SS	SW	WW	SS + SW	WW + SW	S	W
ИМ < 45 лет (n = 191)	166 (86,9 %)	24 (12,6 %)	1 (0,5 %)	190 (99,5 %)	25 (13,1 %)	0,99	0,01
ИМ > 60 лет (n = 95)	87 (91,6 %)	8 (8,4 %)	0 (0,0 %)	95 (100,0 %)	8 (8,4 %)	0,96	0,04
Группа сравнения (n = 110)	107 (97,3 %)	3 (2,7 %)	0 (0,0 %)	110 (100,0 %)	3 (2,7 %)	0,97	0,03
Все больные ИБС (n = 286)	253 (88,5 %)	32 (11,2 %)	1 (0,3 %)	285 (99,7 %)	34 (11,8 %)	0,94	0,06
p <sub>0-1</sub>	>> 0,05	< 0,05	> 0,05	>> 0,05	< 0,05	>> 0,05	
p <sub>1-2</sub>	>> 0,05						
p <sub>0-2</sub>	>> 0,05						

**Примечание:** p<sub>0-1</sub> — вероятность различий при сравнении группы больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, с группой здоровых мужчин; p<sub>1-2</sub> — вероятность различий при сравнении групп больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте до 45 и старше 60 лет; p<sub>0-2</sub> — вероятность различий при сравнении группы здоровых мужчин с группой больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет.

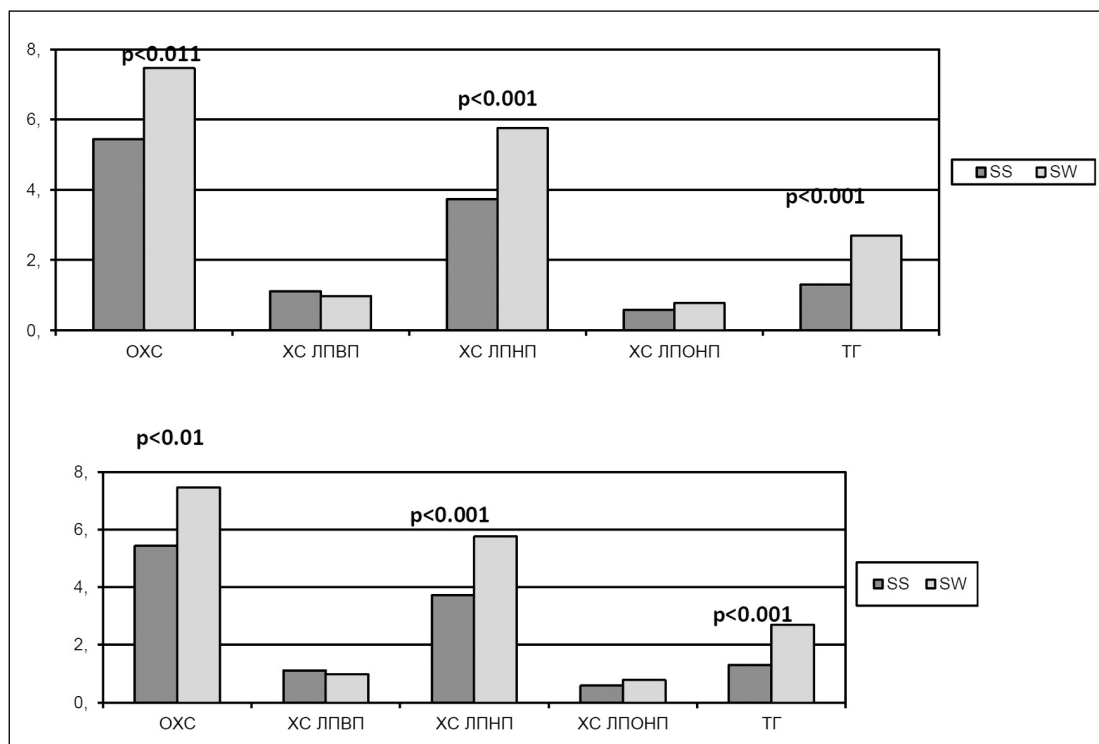
из 8 популяций Америки, Азии и Европы.

Таким образом, по полученным нами данным, носительство S19W генотипа гена апополипротеина AV ассоциировалось с увеличением риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, хотя в мета-анализе, в который было включено 5 основных исследований, посвященных изучению связи S19W полиморфизма гена апополипротеина AV с риском развития ИМ и ИБС, было установлено, что носительство 19W аллеля гена apo AV не увеличивало риск развития ИМ (25).

Возможно, отсутствие связи S19W полиморфизма гена апополипротеина AV с риском развития ИМ и ИБС, обусловлено тем, что в этот мета-анализ были включены больные и здоровые различного пола и возраста, относящиеся к различным этническим группам. В частности, G.R. Chandak и соавторы в 2006 году доказали, что встречаемость 19W аллеля гена апополипротеина AV в индийской популяции отличается от частоты этого аллеля у англичан (p=0,0015) [5].

При сравнении показателей липидного спектра

Рисунок 3. Показатели липидного обмена у здоровых мужчин — носителей S19S и S19W генотипов гена аполипопротеина AV



сыворотки крови у мужчин, перенесших ИМ в разном возрасте, носителей различных генотипов гена аполипопротеина AV, достоверных различий выявлено не было. Вместе с тем, у здоровых мужчин — носителей S19W генотипа гена аполипопротеина AV уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были выше, чем у носителей S19S генотипа гена аполипопротеина AV (Рис. 3).

G.R. Chandak и соавторы в 2006 году установили, что у европейцев носительство 19W аллеля гена аполипопротеина AV ассоциируется с более высокими уровнями триглицеридов, а у индусов — нет [5]. M.O. Söter и соавторы (2012) [29] обнаружили связь носительства S19W генотипа гена аполипопротеина AV с гипертриглицеридемией только в группе больных сахарным диабетом 2 типа. У здоровых людей подобной связи они не выявили.

E. Gesteiro и соавторы (2011) [30], обследовав 69 новорожденных в одном из госпиталей Испании, установили, что носители 19W аллеля гена аполипопротеина AV имели меньший вес при рождении, более низкие уровни инсулина, НОМА-R и аполипопротеина В, но более высокий уровень окисленных ЛПНП, чем S19S гомозиготы. Уровни ОХС, ХСЛПНП, ХСЛПОНП и ТГ у носителей различных генотипов гена аполипопротеина AV были сопоставимы.

Кроме того, в настоящее время выявлены гендерные различия в показателях липидного спектра

у носителей различных генотипов гена аполипопротеина AV. Так, при обследовании 964 детей 6–8-летнего возраста, жителей Испании, связь между носительством 19W аллеля гена аполипопротеина AV и гипертриглицеридемией была выявлена только у девочек (Guardiola M. et al., 2010).

По-видимому, не только встречаемость S19 и W19 аллелей гена аполипопротеина AV, но и влияние этого полиморфизма на показатели липидного спектра различны у людей разного пола и этнической принадлежности.

### Заключение

Носительство S19W генотипа гена аполипопротеина AV ассоциируется с увеличением риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста. Показатели липидного спектра сыворотки крови не различаются у мужчин, перенесших инфаркт миокарда — носителей S19S и S19W генотипов гена аполипопротеина AV.

### Литература

1. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of populationbased prospective studies // *J. Cardiovasc. Risk.* — 1996. — № 3. — P. 213–219.
2. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — № 86. — P. 943–949.

3. Forrester J.S. Triglycerides: risk factor or fellow traveler? // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2001. — № 16. — P. 261–264.
4. Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2005. — № 20. — P. 182–188.
5. Chandak G.R., Ward K.J., Yajnik C.S. et al. Triglyceride associated polymorphisms of the APOA5 gene have very different allele frequencies in Pune, India, compared to Europeans // *BMC Med. Genet.* — 2006. — № 7. — P. 76.
6. Hamon S.C., Kardina S.L., Boerwinkle E. et al. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the ApoA1/CIII/AIV/AV gene cluster // *Hum. Hered.* — 2006. — Vol. 61, № 2. — P. 87–96.
7. Karathanasis S. Apolipoprotein multigene family: tandem organization of human apolipoprotein AI, CIII, and AIV genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1985. — Vol. 82, № 19. — P. 6374–6378.
8. Groenendijk M., Cantor R.M., Funke H. et al. Two newly identified SNPs in the APO AI-CIII intergenic region are strongly associated with familial combined hyperlipidaemia // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 31, № 10. — P. 852–859.
9. Delgado-Lista J., Perez-Jimenez F., Ruano J. et al. Effects of variations in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster on different parameters of postprandial lipid metabolism in healthy young men // *J. Lipid. Res.* — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 63–73.
10. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A. et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing // *Science.* — 2001. — Vol. 294, № 5540. — P. 169–173.
11. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A. et al. Two independent apolipoprotein AV haplotypes influence human plasma triglyceride levels // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11, № 24. — P. 3031–3038.
12. Henneman P., Schaap F.G., Havekes L.M. et al. Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 193, № 1. — P. 129–134.
13. Lai C.Q., Demissie S., Cupples L.A. et al. Influence of the APOA5 locus on plasma triglyceride, lipoprotein subclasses, and CVD risk in the Framingham Heart Study // *J. Lipid Res.* — 2004. — Vol. 45. — P. 2096–2105.
14. Talmud P.J., Martin S., Taskinen M.-R. Apo AV gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression coronary heart disease: results from the LOCAT study // *J. Lip. Res.* — 2004. — Vol. 45. — P. 750–756.
15. Ding Y., Zhu M.A., Wang Z.X. et al. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein APOA1-C3-A5 gene cluster with acute coronary syndrome // *Biomed. Biotechnol.* — 2012. — 509420.
16. Hubacek J.A., Skodova Z., Adamkova V. et al. The influence of APOAV polymorphisms (T-1131 > C and S19 > W) on plasma triglyceride levels and risk of myocardial infarction // *Clin. Genet.* — 2004. — Vol. 65. — P. 126–130.
17. Dallongeville J., Cottel D., Montaye M. et al. Impact of APOA5/A4/C3 genetic polymorphisms on lipid variables and cardiovascular disease risk in French men // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 106. — P. 152–156.
18. Martinelli N., Trabetti E., Bassi A. et al. The -1131 T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study // *Atherosclerosis.* — 2007. — Vol. 191. — P. 409–417.
19. Prochaska C.L., Picheth G., Anghebem-Oliveira M.I. The polymorphisms -1131T>C and the S19W of the APOA5 gene are not associated with coronary artery disease in a Brazilian population // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2010. — Vol. 48. — P. 419–422.
20. Климов А.Н., Ганелина И.Е. Фенотипирование гиперлипидемий // М.: Медицина, 1975. — С. 47.
21. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* — 1972. — Vol. 18, № 6. — P. 499–502.
22. Kunkel L.M., Smith K.D., Boyer S.H. et al. Analysis of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1977. — Vol. 74, № 3. — P. 1245–1249.
23. Lahiri D.K., Bye S., Nurberger J.I. et al. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested // *J. Biochem. Biophys. Methods.* — 1992. — Vol. 25, № 4. — P. 193–205.
24. Talmud P.J., Hawe E., Martin S. et al. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11, № 24. — P. 3039–3046.
25. Zhang Z., Peng B., Gong R. et al. Apolipoprotein A5 polymorphisms and risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *BioScience Trends.* — 2011. — Vol. 5, № 4. — P. 165–172.
26. Guardiola M., Ribalta J., Gómez-Coronado D. et al. The apolipoprotein A5 (APOA5) gene predisposes Caucasian children to elevated triglycerides and vitamin E (Four Provinces Study) // *Atherosclerosis.* — 2010. — Vol. 212, № 2. — P. 543–547.
27. Evans D., Bode A., von der Lippe G. et al. Cerebrovascular atherosclerosis in type III hyperlipidemia is modulated by variation in the apolipoprotein A5 gene // *Eur. J. Med. Res.* — 2011. — Vol. 16. — P. 79–84.
28. Perez-Martinez P., Corella D., Shen J. et al. Association between glucokinase protein (GCKR) and apolipoprotein A5 (APOA5) gene polymorphisms and triacylglycerol concentrations in fasting, postprandial, and fenofibrate-treated states // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89. — P. 391–399.
29. Sôter M.O., Gomes K.B., Fernandes A.P. et al. -1131T > C and S19W polymorphisms in APOA5 gene and lipid levels in type 2 diabetic patients // *Mol. Biol. Rep.* — 2012. — Vol. 39, № 7. — P. 7541–7548.
30. Gesteiro E., Bastida S., Vázquez-Velasco M. et al. Effects of APOA5 S19W polymorphism on growth, insulin sensitivity and lipoproteins in normoweight neonates // *Eur. J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 170, № 12. — P. 1551–1558.