



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

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ

*Республиканский специализированный центр кардиологии,
г. Ташкент, Узбекистан*

Bekmetova F.M., Kahn L.E., Khashimov Sh.U., Trigulova R.Kh., Shek A.B.,
Kurbanov R.D.

CLINICAL VALUE DISTRIBUTION OF POLYMORPHISM OF THE LIPIDTRANSPORT SYSTEMS GENES IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND CORONARY HEART DISEASE IN FAMILY HISTORY

*Republican Specialized Center of Cardiology,
Tashkent, Uzbekistan*

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить распределение полиморфизма генов аполипопротеинов А1, В и Е липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности с семейным анамнезом ИБС и их возможное влияние на клиническое течение и исходы заболевания.

Материал и методы. Обследовано 125 больных узбекской национальности с НС, из которых 63 (I группа) имели отягощенный семейный анамнез, а 62 (II группа) не имели его. Группу контроля составили 58 здоровых лиц. G-A полиморфизм гена аполипопротеина А1 (АпоА1), -516С/Т полиморфизм гена аполипопротеина В (АпоВ), $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ полиморфизм гена аполипопротеина Е (АпоЕ) определяли с использованием набора реагентов Diatom TM DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»).

Результаты. При изучении распределения «повреждающих» аллелей изучаемых генов среди больных НС в сравнении со здоровыми выявлена большая распространённость носитель-

SUMMARY

Aim. To study influence of coronary heart disease (CHD) in family history on distribution of polymorphism apolipoprotein A1, B and E genes of the lipidtransport systems and major adverse cardiac events (MACE) in patients of Uzbek nationality with unstable angina (UA).

Material and methods. There were examined 125 patients of Uzbek nationality with UA. I group (n=63) consisted of patients with burdened family history and II group (n=62) without family history. The control group consisted of 58 healthy persons. The G-A polymorphism of apolipoprotein A1 (APO A1) gene, -516C/T polymorphism of apolipoprotein B (APO B) gene and $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ polymorphism of apolipoprotein E (APO E) gene was determined using reagents Diatom TM DNA Prep 200 (production of LLC « IsoGen Laboratory»).

Results. In studying the distribution of «damaging» alleles of studied genes among the patients with UA in comparison with healthy persons, has been found a more prevalence of A

ства аллели А АпоА1 (ОР 3,63, 95% ДИ 1,63-8,04, P=0,002). При сравнительном анализе II группы с группой контроля распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось, тогда как в I группе отмечалось большее накопление аллелей «А» G-A полиморфизма гена АпоА1 (ОР 5,99, 95% ДИ 2,52-14,24, P=0,001) и аллели «ε4» гена АпоЕ (ОР 2,91, 95%, ДИ 1,12-7,62 P=0,044). При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели -516С/Т полиморфизма гена АпоВ. При годичном наблюдении отмечалась более высокая частота хирургических реваскуляризаций в группе больных с носительством «повреждающих» аллелей (ОР 3,43, 95%, ДИ 1,26-9,31, P=0,02).

Заключение. Наличие семейного анамнеза ИБС среди узбеков с нестабильной стенокардией ассоциируется с накоплением аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена АпоА1 и «ε4» гена АпоЕ. При этом среди носителей «повреждающих» аллелей отмечена более высокая частота хирургических реваскуляризаций в течение года.

Ключевые слова: полиморфизм генов липид-транспортной системы, нестабильная стенокардия, отягощенный семейный анамнез.

allele carriers of the APO A1 (HR 3,63, 95% CI 1,63-8,04, P=0,002). The distribution of «damaging» alleles in comparative analysis of the II group with healthy persons did not differ significantly, whereas in I group had significantly greater accumulation of alleles: «А» G-A polymorphism of APO A1 gene (HR 5,99, 95% CI 2,52-14,24, P=0,001), «ε4» polymorphism of APO E gene (HR 2,91, 95%, CI 1,12-7,62 P=0,044). At the same time there was no difference in the frequency of carriage «Т» allele of -516C / T polymorphism of APO B gene. In patients with carriage of «damaging» alleles it was observed high frequency surgical revascularisations (HR 3,43, 95 %, CI 1,26-9,31, P=0,02) within one year.

Conclusion. Presence of CHD in family history among patients of Uzbek nationality with UA is associated with the accumulation of «damaging» alleles: «А» (M1-) G-A polymorphism of APO A1, «ε4» of APO E gene, and «D» I/D polymorphism of ACE gene. In patients with carriage of «damaging» alleles it was observed high frequency surgical revascularisations within one year.

Key words: polymorphism of the lipidtransport systems genes, unstable angina, family history of coronary heart disease.

Контактная информация:

Бекметова Феруза Матсапаевна	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС Республиканского Специализированного Центра Кардиологии (РСЦК МЗ РУз). Узбекистан, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел. +998903276814
Кан Лиля Эдиловна	младший научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз
Хашимов Шавкат Уразалиевич	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз
Тригулова Раиса Хусаиновна	д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз
Шек Александр Борисович	д.м.н., зам. директора РСЦК по научной работе, руководитель лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, Тел. +998903219967 E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru
Курбанов Равшанбек Давлатович	д.м.н., профессор, директор РСЦК МЗ РУз E-mail: cardiocenter@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

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 на сегодняшний день сложной задачей, необходимо выделение группы генов с потенциально наибольшим вкладом в патогенез заболевания. Полиморфизм генов, регулирующих транспорт и метаболизм липидов – апополипротеинов А, В и Е играет важную роль в липидном метаболизме и непосредственно может влиять на развитие атеросклероза. Белки апополипротеинов А, В и Е участвуют в создании, секреции, транспорте и связывании макромолекулярных липопротеидных комплексов [1,2,3].

Цель исследования: изучить распределение полиморфизма генов апополипротеинов А1, В и Е липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности с семейным анамнезом ИБС и их возможное влияние на клиническое течение и исходы заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 125 больных узбекской национальности с НС напряжения II В класс (E. Braunwald et al., 1989), с гиперхолестеринемией – холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 100 мг/дл. Группу сравнения составили 58 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ИБС (по данным теста с физической нагрузкой), сопоставимых с больными основной группы по полу, возрасту и не имеющих отягощенного семейного анамнеза ИБС.

Из исследования исключали пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больных с СД 2-го типа, требующих лечения инсулином, с артериальной гипертензией II-III степени (АД > 159/99 мм рт. ст.), гипотонией (АД < 100/60 мм рт. ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими obstructивными заболеваниями лёгких, с хронической сердечной недостаточностью выше I ФК (NYHA), хронической почечной и печёночной недостаточностью.

Для объективной оценки уровня биомаркеров воспаления критериями исключения также являлись: наличие у пациентов острых или обо-

стрения хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение менее 1 месяца после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии.

Семейный анамнез: оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ «Семейный анамнез». Регистрировали наличие у родственников 1 степени родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от инфаркта миокарда или инсульта, перенесенные НМК или инфаркты миокарда, наличие артериальной гипертензии. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного 2-х или более «пораженных» родственников. В исходном периоде проводилась верификация диагноза НС, соответствующая рекомендациям ЕОК (недавняя дестабилизация стабильно протекающей стенокардии, достигающей как минимум III ФК Канадской классификации) [4].

Ультразвуковое исследование сонных артерий – определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе «ALOKA – Multi View» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м]. Ультразвуковое исследование сердца проводили на эхокардиографе «ALOKA – Multi-View» по стандартной методике согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии. Определяли конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ, с оценкой параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Все измерения проводили не менее чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усредняли. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось по стандартной методике на аппарате Cardiolab, (ХАИ, Украина).

Определение липидов 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 (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) – выполняли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛПНП = ХС - ХС\ ЛПВП - ТГ/5$ (мг/дл); коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: $КА = (ХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$ (от.ед). Концентрация вч-С-реактивного (С-РБ) белка определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением

на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Нижняя граница определения составляла 0,20 мг/л. Кровь для исследования С-РБ была взята натощак.

Содержание аполипопротеинов А-1, В определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания), с помощью метода иммунотурбидиметрии с использованием моноспецифических антител к человеческому апо-В. Рассчитывали соотношение апо-В/апо-А. Значение коэффициента считали нормальным при величине соотношения $<1,0$. Определение концентрации Лп (а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических антител к Лп (а) человека. Уровень липопротеина (а) принимали за повышенный свыше 30 мг/дл.

Конечными точками при годовичном наблюдении в исследовании были: повторная госпитализация вследствие дестабилизации стенокардии, выполненные хирургические вмешательства (АКШ и ЧКВ со стентированием), фатальный и нефатальный ИМ, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

Произведено генотипирование 183 образцов цельной крови по заказу лаборатории ИБС РЦК МЗ РУз. Для исследования было выбрано 3 гена-кандидата, полиморфные варианты которых согласно международным базам данных ассоциируются с ИБС.

Выделение геномной ДНК. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom TM DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Проведение полимеразноцепной реакции (ПЦР): генотипирование генов РААС методом ПЦР проводили в

лаборатории функциональной геномики человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АН РУз с использованием термоджиплера PCR Systems 2700 («Applied Biosystems», США) и в лаборатории АГ и МГИ РЦК на термоджиплере GeneAmp PCR Systems 9700 («Applied Biosystems», США).

Для генотипирования полиморфных маркеров генов использовались следующие пары праймеров:

• **G-A полиморфизм гена ApoA 1:**

5'-AGGGACAGAGCTGATCCTTGAACCTTAAG-3' (прямой праймер)

5'-TTAGGGGACACCTAGCCCTCAGGAAGAGCA-3' (обратный праймер)

• **-516C/T полиморфизм гена ApoB 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 ApoE:**

Upstream primer =

5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGGCGCA3'

Downstream primer=5'ACAGAATTCGCCCCGGCCTG GTACACTGCCA3'

Статистическая обработка результатов исследований:

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 измере-

Табл. 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных ($M \pm SD$, n %)

Показатели	Больные НС (n=125)	Здоровые (n=58)
Возраст	54,8±9,5	53,6±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
Сахарный диабет, n(%)	26 (20,8 %)	0
ЧСС, уд/мин	78,2±12,6***	68,6±5,9
САД, мм Hg	136,0±21,4***	120,7±8,1
ДАД мм Hg	86,5±11,7***	77,2±5,2

Примечание: *** - $P < 0,001$ – достоверность различий относительно группы здоровых лиц.

ний 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 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 месяцев после НС.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных 183 лиц узбекской национальности в основную группу вошли 125 больных с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией II B класс (Braunwald E. et al., 1989), в группу контроля – 58 здоровых лиц (табл. 1). В группе нестабильной стенокардии 63 (50,4%) больных имели отягощенный семейный анамнез (табл. 1).

125 больных с НС были разделены на две группы: I группа (n=63) имела отягощенный семейный анамнез ИБС и II группа (n=62) без отягощенного семейного анамнеза. При сравнительном анализе обе группы больных не отличались по исходным клинико-гемодинамическим показателям (табл. 2,3), однако, в I группе отмечались более высокие значения КИМ сонных артерий.

Также изучаемые группы не отличались по исходным значениям биохимических показателей, хотя уровень вч-С-РБ был несколько выше в I группе ($P < 0,05$) (табл. 3).

Табл. 2. Сравнительная оценка исходных клинико-гемодинамических и биохимических показателей в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией в зависимости от семейного анамнеза (M $\pm$ SD, n(%))

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом, (I группа)	Больные без семейного анамнеза, (II группа)
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%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	26 (41,3%)	24 (38,7%)
Сахарный диабет	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
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	78,1 $\pm$ 12,8	78,2 $\pm$ 12,4
Систолическое АД, мм Hg	136,5 $\pm$ 19,5	135,9 $\pm$ 23,4
Диастолическое АД мм Hg	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
КИМ прав.	1,02 $\pm$ 0,22	0,96 $\pm$ 0,20
КИМ лев.	1,02 $\pm$ 0,23*	0,93 $\pm$ 0,22

Примечание: * - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно группы больных без отягощенного семейного анамнеза.

Табл. 3. Сравнительная оценка исходных показателей липидного обмена, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией в зависимости от семейного анамнеза (M±SD)

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом, n=63	Больные без семейного анамнеза, n=62
Общий ХС, мг/дл	218,2±49,1	217,4±38,0
ТГ, мг/дл	193,7±79,8	196,5±95,3
ХС ЛПНП, мг/дл	141,0±41,3	139,5±36,2
ХС ЛПВП, мг/дл	38,1±9,0	38,9±8,7
ХС ЛПОНП, мг/дл	39,6±16,8	42,2±22,0
КА, отн.ед.	4,9±1,6	4,7±1,3
Апо А, мг/дл	131,1±41,0	126,2±26,1
Апо В, мг/дл	102,0±28,4	99,5±27,8
АпоВ/АпоА, ед	0,8±0,3	0,8±0,3
ЛП (а), мг/дл	35,6±18,7	39,1±14,2
вЧС-РБ, г/л	12,0±10,8 *	8,2±8,4

Примечание: * - $P < 0,05$ – достоверность различий относительно группы больных без отягощенного семейного анамнеза.

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 более частой встречаемости аллели ε4 гена АпоЕ среди больных (табл. 4). При раздельном сравнении изучаемых групп оказалось, что во II группе распределение «повреждающих» аллелей достовер-

но не различалось с группой здоровых лиц, тогда как в I группе отмечалось достоверно большее накопление аллелей: «А» G-A полиморфизма гена АпоА1, «ε4» гена АпоЕ. При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели -516C/T полиморфизма гена АпоВ.

За весь период наблюдения конечных точек достигли 60 (48,0 %) из 125 обследованных больных с нестабильной стенокардией, благоприят-

Табл. 4. Распределение полиморфизма генов аполипопротеинов А1, В и Е регулирующих липидный обмен – и I/D полиморфизма гена АПФ у больных нестабильной стенокардией 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
Апо В	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
Апо Е	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

Табл. 5. Сравнение влияния «повреждающих» аллелей генов липидтранспортной системы на конечные точки у больных нестабильной стенокардией

Ген	Неблагопр/благопр		ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Апо Е	е4-носители 18/10	Не-е4 42/55	2,36	0,986-5,633	3,04	0,081
Апо В	Т-носители 25/25	Не-Т 35/40	1,42	0,691-2,916	0,033	0,855
Апо А	А-носители 29/21	Не-А 31/44	1,96	0,949-4,050	2,704	0,10

ный исход заболевания наблюдался у 65 (52,0 %) пациентов. На фоне проводимой гиполипидемической терапии в течение 1 года не было выявлено достоверных различий в частоте конечных точек у больных стенокардией в зависимости от носительства «повреждающих» аллелей генов липидтранспортной системы: Апо Е, Апо В, Апо А по отдельности. Однако при этом отмечалась тенденция к более высокой частоте событий у носителей е4-аллели гена Апо Е ($p=0,081$) и А-аллели ($p=0,10$) гена Апо А (табл. 5).

При сравнении конечных точек была выявлена тенденция к более высокой частоте хирургических реваскуляризации в группе носителей е4-аллели гена Апо Е ($p=0,12$) и среди больных носителей А-аллели гена Апо А. Учитывая, что распространённость А-аллели гена Апо А была достоверно выше среди больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами, а е4-аллель гена Апо Е преобладала среди больных с семейным

анамнезом заболевания, в одну группу выделили пациентов с носительством повреждающих аллелей е4 гена Апо Е и А гена Апо А для сравнения с группой больных, не имеющих «повреждающей» аллели (табл. 6). Как видно из табл. 6, носителей повреждающих аллелей оказалось меньше (67), чем 28+50 (е4+А), за счёт того, что в число лиц носителей 2 аллелей попали 11 больных с носительством е4+А. Ещё 2 больных имели 2 повреждающие аллели ввиду генотипа А+А. Обе группы существенно не отличались по количеству повторных дестабилизаций, однако, при этом частота хирургических реваскуляризации в группе больных, носителей «повреждающей» аллели наблюдалась у 19 из 67 обследованных (28,4%), тогда как у больных без носительства лишь в 6 случаях из 58 (10,4%), $p=0,02$. Общее количество сердечно-сосудистых событий также оказалось несколько выше в группе носителей «повреждающей» аллели 56,7% против 37,9% у не носителей,

Табл. 6. Сравнение влияния носительства 1 и более «повреждающих» аллелей генов липидтранспортной системы на конечные точки у больных нестабильной стенокардией

Исходы	Неблагопр/благопр		ОШ	95% ДИ	χ^2	p
	1-2 аллели: Е4, А, Е4+А, А+А (n=67)	0: GG, CC (n=58)				
Повторная дестабилизация	17/50 (25,4%)	15/43 (25,9%)	0,98	0,44-2,90	0,02	0,89
ЧКВ со стентированием	13/54 (19,4%)	3/55 (5,2%)	4,41	1,19-16,4	4,44	0,04
АКШ	6/61 (9,0%)	3/55 (5,2%)	1,80	0,43-7,56	0,22	0,64
Всего: хирургические реваскуляризации	19/48 (28,4%)	6/52 (10,4%)	3,43	1,26-9,31	5,23	0,02
Нефатальный ОИМ	2/65 (3,0%)	1/57 (1,7%)	1,75	0,16-19,9	0,02	0,90
Всего: конечные точки	38/29 (56,7%)	22/36 (37,9%)	2,14	1,05-4,40	3,68	0,06

однако, различие носило недостоверный характер ($p=0,06$).

Как уже отмечалось выше, среди обследованных оказалось 13 больных с носительством 2 «повреждающих» аллелей: 11 больных с носительством $e4+A$ и 2 больных с генотипом $A+A$ (табл. 7). При сравнении частоты конечных точек у носителей 2 «повреждающих» аллелей по сравнению с другими обследованными оказалась выше частота повторных госпитализаций 38,5% против 24,1%, реваскуляризации – 38,5% и 17,9%, общее количество конечных точек – 76,9% и 44,6%, однако, во всех случаях различия носили недостоверный характер.

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 группой больных, у которых решающий вклад могли вносить генетические факторы. Для нас оказалось несколько неожиданным преобладание аллели «А» гена АпоА1 у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности в сравнении со здоровыми лицами. В некоторых сообщениях накопление «А» аллели сопровождалось повышением уровня ХС ЛПВП и АпоА1 с ожи-

данием 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 ЛПВП 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 промоутерном регионе гена АпоА1 ассоциируется с достоверным повышением концентрации липопротеина (а) независимо от пола и наличия сахарного диабета [9,10]. Также в некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что А аллель связана со снижением транскрипции липопротеина-А1, который, как известно, имеет антиатерогенное значение. В исследовании Requero J.R. et al. указывается на значительное повышение частоты встречаемости А-аллели (M1-) в промоутерном регионе гена АпоА1 у пациентов с нестабильной стенокардией ($P<0,05$) и, особенно, острым инфарктом миокарда ($P=0,009$), вне связи с другими факторами риска [11]. Результаты нашего исследования среди лиц узбекской национальности, больных нестабильной стенокардией, подтверждают эти сообщения и позволяют предположить, что неоднородность литературных данных, возможно, связана с различным представлением пациентов с семейным анамнезом ИБС в приведенных исследованиях.

Табл. 7. Сравнение влияния носительства 2 «повреждающих» аллелей генов липидтранспортной системы на конечные точки у больных нестабильной стенокардией

Исходы	Неблагопр/благопр		ОШ	95% ДИ	χ^2	p
	2 аллели: E4+A, A+A (n=13)	0-1: GG, CC, e4, A (n=112)				
Повторная дестабилизация	5/8 38,5%	27/85 24,1%	1,97	0,59-6,52	0,62	0,43
ЧКВ со стентированием	2/11 15,4%	14/98 12,5%	1,27	0,26-6,35	0,02	0,89
АКШ	3/10 23,1%	6/106 5,4%	5,3	1,15-24,5	3,14	0,08
Всего: хирургические реваскуляризации	5/8 38,5%	20/92 17,9%	2,88	0,85-9,71	1,94	0,16
Нефатальный ОИМ	0/13 -	3/109 2,7%	-	-	-	-
Всего: конечные точки	10/3 76,9%	50/62 44,6%	4,13	1,08-15,8	3,66	0,06

Среди генов-кандидатов, рассматриваемых вовлечёнными в риск развития ИБС, важное место занимает ген, кодирующий аполипопротеин Е [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 суб-исследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S, было показано, что ε4-носительство встречалось у 36,5%, тогда как не-ε4 носителями были 63,5% обследованных пациентов, перенесших инфаркт миокарда [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% CI: 1,1 – 3,1). В то же время в аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в рамках GISSI-Prevenzione в Италии, среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было всего лишь 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]. Результаты настоящего исследования подтвердили, что среди больных нестабильной стенокардией отмечается накопление «повреждающих» аллелей белков липидтранспортной системы, особенно у больных с семейным анамнезом ИБС. При годичном наблюдении отмечалась более высокая частота хирургических реваскуляризаций в группе больных с носительством «повреждающих» аллелей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие семейного анамнеза ИБС среди узбеков с нестабильной стенокардией ассоциируется с накоплением аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена АпоА 1 и «ε4» гена АпоЕ. При этом среди носителей «повреждающих» аллелей отмечена более высокая частота хирургических реваскуляризаций в течение года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van't Hooft, F. M., S. Jormsjö, B. Lundahl, P. Tornvall, P. Eriksson, and A. Hamsten. A functional polymorphism in the apolipoprotein B promoter that influences the level of plasma low density lipoprotein. *J. Lipid Res* 1999; 40:1686-1694.
2. Zou Yangchun, Hu Dayi, Yang Xinchun et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. *Chinese Medical Journal* 2003; 116:5: 665-668.
3. Gerdes L.U., Jeune B., Ranberg K.A. 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;19:202-210.
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;7:233-241.
5. Pagani F., Sidoli A., Giudici G.A. et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism: association with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990;31:1371-1377.
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;44:307-312.
7. Wang X.L., Liu S.X., McCredie R.M., Wilcken DEL. Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein A1 gene and severity of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1996;98:372-377.
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;5:269-275.
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 C.K., Low P.S., 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;49:514-518.
11. Requero J.R., Cubero G.I., Batalla A. et al. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms and risk of early Coronary disease *Cardiology* 1998; 90: 231-235.
12. Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease *Ann. Int. Med.* 2004;141:2:137-147.
13. Gerdes L.U., 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;101:1366-1371.
14. Chiodini B.D., Franzosi M. G., Barlera S., et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study.