

УДК 616.127-005.8

АССОЦИИИ НЕКОТОРЫХ ВАРИАБЕЛЬНЫХ САЙТОВ ГЕНА APOE С КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

А. А. ИНОЗЕМЦЕВА¹, В. В. КАШТАЛАП¹, Л. А. ГОРДЕЕВА², Е. Н. УСОЛЬЦЕВА¹, О. Л. БАРБАРАШ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Кемерово, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт экологии человека» Сибирского отделения Российской академии наук. Кемерово, Россия*

Цель. Изучить связь генетического полиморфизма rs7412+rs429358 APOE с наличием факторов риска ишемической болезни сердца, нарушений липидного обмена и тяжестью течения инфаркта миокарда.

Материалы и методы. В исследование были включены 358 пациентов, поступивших с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST в Кемеровский кардиологический диспансер (ККД) с января по декабрь 2010 года. Всем пациентам при поступлении проводились коронароангиография (КАГ), общий анализ крови, липидограмма крови, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), для оценки наличия мультифокального атеросклероза – ультразвуковое цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий. На 2–14-е сутки был проведен забор крови с последующим генотипированием полиморфизма rs7412+rs429358 гена APOE. Оценивались анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели в течение госпитализации. Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ STATISTICA 8.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA) и SPSS Statistics 17.0.

Результаты. Наличие аллеля e4 гена APOE коррелировало с неблагоприятными анамнестическими характеристиками, такими как наличие постинфарктного кардиосклероза, предшествующих инфаркту миокарда стенокардии и хронической сердечной недостаточности высоких функциональных классов. Также у носителей аллеля e4 наблюдались более высокие концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови. Наличие тяжелого поражения коронарных артерий (SYNTAX ≥ 23 баллам) ассоциировалось с наличием аллеля e4 (ОШ=2,10; 95 % ДИ=1,26–3,51; $p=0,005$). У пациентов, имеющих аллель e4 гена APOE, чаще встречались признаки мультифокального атеросклероза (ОШ=2,44; 95 % ДИ=1,17–5,12; $p=0,02$), а также чаще наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 % при поступлении в стационар (ОШ=5,25; 95 % ДИ=1,06–27,39; $p=0,04$).

Заключение. Выявлено, что ген APOE ассоциируется не только с нарушениями липидного обмена, но и с клиническими критериями неблагоприятного течения ИМ, что может использоваться для уточнения клинической тяжести ИМ.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, аполипопротеин Е, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, критерии тяжести.

ASSOCIATION GENE APOE WITH CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS OF SEVERITY ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

А. А. INOZEMTSEVA¹, V. V. KASHTALAP¹, L. A. GORDEEVA², E. N. USOLTSEVA¹, O. L. BARBARASH¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia*

² *Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Human Ecology Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Kemerovo, Russia*

Purpose. To evaluate the association between polymorphisms APOE rs7412+rs429358 and traditional risk factors for CHD in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation.

Materials and Methods. 358 patients admitted with STEMI and undergoing diagnosis and treatment at the Kemerovo Cardiology Clinic were included in the study. Blood samples were collected at days 2–14 for genotyping. Clinical and demographic data, laboratory and instrumental findings were assessed. Data analysis was performed using the STATISTICA program (version 8.0; StatSoft, Tulsa, Oklahoma) and SPSS Statistics 17.0.

Results. The carriers of the e4 allele of gene APOE was associated with adverse anamnestic characteristics, such as myocardial infarction in anamnesis, severe chronic heart failure and prior angina. The carriers of the e4 allele had a higher level of LDL and severe coronary arterial sclerotic disease (SYNTAX ≥ 23 score (OR=2.10, 95 % CI=1.26–3.51, $p=0.005$). The carriers of the e4 allele had signs of multifocal atherosclerosis (OR=2.44, 95 % CI=1.17–5.12, $p=0.02$) and reduction of left ventricular ejection fraction less 40 % (OR=5.25, 95 % CI=1.06–27.39, $p=0.04$).

Conclusion. Was demonstrated, that gene *APOE* associated not only with lipid metabolism disorders, but also to the clinical criteria of severe STEMI and can to be used as a marker adverse clinical progression of STEMI.

Key words: genetic polymorphism, apolipoprotein E, myocardial infarction, coronary artery disease, criteria of severity.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смертности как во всем мире, так и в России. Смертность от ИБС в Российской Федерации составляет 412,2 случая на 100 тыс. населения, при этом, по данным эпидемиологических исследований, 25 % пациентов умирает от острого инфаркта миокарда (ИМ) (по данным официальной статистики смертность от ИМ составляет 48 случаев на 100 тыс. населения, то есть 10 % в структуре смертности от ИБС) [1]. В связи с созданием и развитием палат интенсивной терапии, проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), догоспитального тромболизиса, успехами реанимации удалось добиться снижения показателей смертности от первичного ИМ, однако смертность от повторного ИМ в РФ остается на очень высоком уровне [2]. Это, безусловно, свидетельствует о низком уровне развития вторичной профилактики.

Широко распространенные традиционные методы инструментальной и лабораторной оценки клинической тяжести ИМ и прогноза в постинфарктном периоде не дали желаемого результата [3–5]. По-прежнему не найден «идеальный» маркер тяжелого течения ИМ, обладающий и высокой чувствительностью, и высокой специфичностью, при этом стабильный с течением времени и не зависящий от внешних воздействий и коморбидного фона. Учитывая эти критерии, все большее внимание привлекают однонуклеотидные замены – это такие замены в структуре гена одного нуклеотида на другой, которые приводят к изменению последовательности аминокислот и, соответственно, к синтезу белка с измененной структурой и функцией [6]. Все эти нарушения могут приводить к развитию мультифакторального заболевания и являться маркером его неблагоприятного течения. При этом данные изменения стабильны, они не исчезают с течением времени, и принимаемая терапия не оказывает влияния на их наличие.

На настоящий момент известно, что в основе развития ИБС лежит атеросклероз. В последнее время, помимо изучения традиционных параметров липидного обмена, таких как концентрации липопротеинов высокой и низкой плотности и триглицеридов, активно исследуются тонкие показатели, такие как аполипопротеины A1, A5, E, B, липопротеинлипаза, белок-переносчик эфиров холестерина.

Аполипопротеин E (АпоЕ) представляет собой белок, состоящий из 299 аминокислот. Одна из функций АпоЕ – направление остатков хиломикронов в печень через E-рецепторы, то есть он является лигандом для рецепторов ЛПНП клеток печени. Белок АпоЕ также участвует в процессе откачки избытков холестерина из клеток печени, макрофагов и клеток нервной системы. При «аварийной» откачке печень синтезирует особые липопротеины очень низкой плотности, обогащенные АпоЕ и эфирами холестерина, а также частицы липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), одним из основных белков которых при этом является АпоЕ.

Ген *APOE* локализован в 19-й хромосоме и имеет несколько полиморфных сайтов как в промоторной части, так и в экзонах. Самый изученный из них – полиморфизм в позициях 3937C/T и 4075C/T. В зависимости от комбинации замен в этих двух позициях различают аллели *e2*, *e3* и *e4*. Замена нуклеотидов приводит к замене аминокислот в положениях 112 и 158 аминокислотной последовательности белка, что, в свою очередь, способствует изменению сродства АпоЕ с рецепторами [7]. Последнее обстоятельство влияет на уровень холестерина и других показателей липидного обмена в плазме крови.

В многочисленных работах отечественных и зарубежных исследователей показана связь аллеля *e4* гена *APOE* с неблагоприятными изменениями липидограммы – гипертриглицеридемией, повышением концентрации липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности и снижением уровня ЛПВП [8–11].

В ряде исследований показана достоверная связь аллеля *e4* гена *APOE* с развитием ИБС и ИМ [12–15]. Однако в ряде работ получены обратные данные: так, в исследовании Т. J. Maxwell с соавторами [16] у носителей аллеля *e2* гена *APOE* найдена связь с повышением уровня триглицеридов (ТГ) и общего холестерина крови, тогда как у носителей аллеля *e4* данных связей не обнаружено. Учитывая все вышеизложенное, целью настоящего исследования было изучить связь вариативных сайтов rs7412 и rs429358 гена *APOE* с наличием факторов риска ИБС, нарушениями липидного обмена и тяжелым клиническим течением ИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 358 пациентов, поступивших в Кемеровский кардиологический

диспансер (ККД) с января по декабрь 2010 года, из них 242 (67,2 %) мужчины и 116 (32,8 %) женщин, средний возраст составил 61,8±11,1 года.

Критерии включения:

1) установленный согласно критериям ВНОК (2007) диагноз ИМ с подъемом сегмента ST давностью до 12 часов от начала заболевания;

2) подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения:

1) сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания);

2) ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации – ЧКВ или коронарного шунтирования);

3) отказ пациентов от участия в генетическом исследовании.

Все пациенты участвовали в исследовании добровольно и были полностью информированы о его дизайне и целях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

При поступлении в стационар большинству пациентов (83,2 %) проводилась коронароангиография (КАГ) для оценки характера поражения коронарного русла и выявления инфарктзависимой артерии по стандартной методике Джадкинса на ангиографических установках Corgoscor фирмы Siemens (ФРГ) и Innova-3100. Большинству больных – 240 (66,7 %) проведена реперфузия путем ЧКВ. Пациенты в течение госпитализации получали стандартную терапию ИБС: бета-блокаторы – 340 (95 %) пациентов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 308 (83,8 %), статины – 98 (27,4 %), двойную антиагрегантную терапию получали 344 (96,1 %) пациента. Также по показаниям пациенты получали антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

В течение первых трех суток госпитализации пациентам проводилась эхокардиография на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard).

Для оценки наличия мультифокального атеросклероза всем пациентам на госпитальном этапе проводилось ультразвуковое цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на ультразвуковом диагностическом комплексе Vivid 7 Dimension, General Electric, (США), оценивались толщина комплекса интима-медиа, а также наличие и степень стенозов сонных артерий. Клинико-

анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных с инфарктом миокарда, n (%)

Показатель	Количество пациентов
ПИКС	74 (21)
Стенокардия в анамнезе	208 (58)
ХСН III–IV ФК до развития ИМ	32 (9)
ОНМК в анамнезе	28 (8)
Ранее выявленный периферический атеросклероз	36 (10)
ЧКВ в анамнезе	22 (6)
АКШ в анамнезе	2 (1)
Артериальная гипертензия	266 (74,3)
Гиперхолестеринемия	202 (56,4)
Семейный анамнез ИБС	138 (38,6)
Сахарный диабет	44 (12,3)
Заболевания/состояния	358 (100 %)
Избыточная масса тела (ИМТ ≥25,0 кг/м²)	144 (40,2)
Курение в настоящее время	126 (35,2)

На госпитальном этапе проводилась оценка конечных точек. Ими являлись: рецидив ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ранняя постинфарктная стенокардия, смерть. Рецидив острого ИМ произошел у 38 (10,6 %) больных, ранняя постинфарктная стенокардия зарегистрирована у 18 (5,0 %), ОНМК – у 8 (2,2 %) пациентов. Летальные исходы зафиксированы у 50 (14,0 %) пациентов.

Всем пациентам в течение госпитализации были проведены общий анализ крови, липидограмма (общий холестерин и его фракции, АРОА и АРОВ белки), на 2–14-е сутки проводилось генотипирование. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Образцы ДНК хранили при температуре -20 °С. Изучение структуры переменных сайтов rs7412 и rs429358 проводили методом полимеразной цепной реакции при следующих условиях: начальная денатурация 3’ при 95 °С, 48 циклов в режиме: денатурация 5’’ при 95 °С, отжиг праймеров 5’’ при 64 °С, элонгация 30’’ при 72 °С, заключительный синтез 10’’ при 85 °С (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции SYBR Green I). Ожидаемая температура плавления продуктов амплификации составила 90 °С. Статистическая обработка результатов ис-

следования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 8.0 for Windows фирмы StatSoft (США), SPSS 17.0, для расчета отношения шансов использовался онлайн-калькулятор (www.biometrika.tomsk.ru). Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни, три и более – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса, для трех и более независимых групп – критерия хи-квадрат Пирсона. При сравнении данных рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95 %-ный доверительный интервал (ДИ). При построении прогностических моделей использовался регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

В группах пациентов с наличием и отсутствием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), предшествующих стенокардии, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III и IV ФК были получены различия в распределении аллелей. У пациентов с наличием в анамнезе перенесенного ранее ИМ частота выявления аллеля $e4$ гена $APOE$

оказалась в два раза выше, чем аллелей $e2$ и $e3$ (ОШ=2,16; 95 % ДИ=1,28–3,63; $p=0,004$). Аллель $e4$ также был связан с наличием предшествующей стенокардии (ОШ=2,38; 95 % ДИ=1,40–4,09; $p=0,002$). Распределение аллелей представлено на рисунке 1. У пациентов с тяжелой ХСН – III и IV ФК по NYHA в анамнезе преобладал генотип $e4/e4$ (ОШ=7,62; 95 % ДИ=1,69–33,07; $p=0,004$).

При анализе частот выявления различных генотипов гена $APOE$ в зависимости от наличия или отсутствия других факторов риска, таких как мужской пол, возраст старше 65 лет, курение, АГ в анамнезе, наличие ИБС у близких родственников, гиперхолестеринемия в анамнезе и наличие СД, значимых различий в распространенности генотипов и аллелей выявлено не было.

При анализе клинической тяжести ИМ у пациентов с наличием низкой ФВ ЛЖ на момент поступления, тяжелого поражения коронарных и некоронарных артерий выявлены различия в распределении генотипов и аллелей. Выявлено, что у пациентов с критическим снижением ФВ ЛЖ (ниже 40 %) на момент поступления в стационар в пять раз чаще встречался генотип $e4/e4$ полиморфизма rs429358+rs7412 гена $APOE$ против генотипов $e2/e2$ и $e2/e3$ (ОШ=5,25; 95 % ДИ=1,06–27,39; $p=0,04$). Кроме того, этот генотип оказался маркером более тяжелого коронарного и некоронарного атеросклероза. Так, стенозы экстракраниальных артерий более 30 %, оцененные с помощью ультразвуковой доплерографии, выявлялись у носителей аллеля $e4$ практически в 2,5 раза чаще, чем у носителей аллеля $e2$ (ОШ=2,44; 95 % ДИ=1,17–5,12; $p=0,02$) (рис. 2).

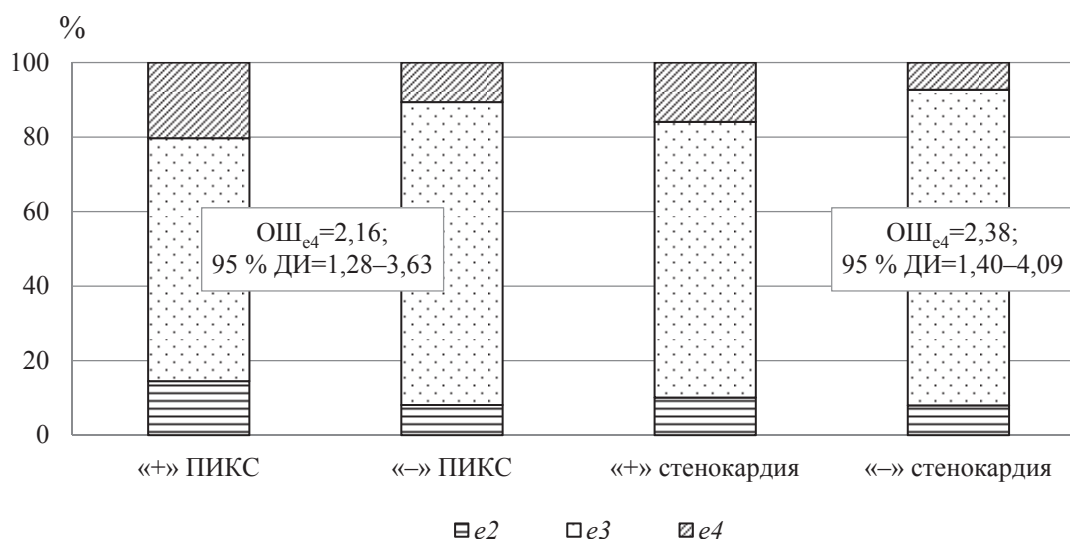


Рис. 1. Распределение аллелей гена $APOE$ в зависимости от наличия ПИКС и клиники предшествующей стенокардии

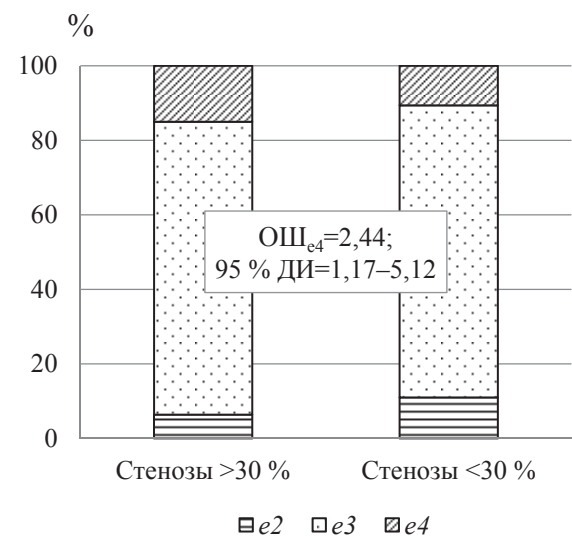


Рис. 2. Распределение аллелей гена APOE в зависимости от наличия стенозов экстракраниальных артерий

Тяжелое поражение КА – 23 балла и выше по шкале SYNTAX также чаще встречалось у носителей аллеля *e4* против носителей аллелей *e2* и *e3* (ОШ=2,10; 95 % ДИ=1,26–3,51; $p=0,005$) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение аллелей гена APOE в зависимости от наличия тяжелого поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX		
Генотипы/аллели	SYNTAX – 23 балла и более, n (%)	
	наличие	отсутствие
e2	22 (10,0)	36 (9,6)
e3	158 (71,8)	304 (80,9)
e4	40 (18,2)	36 (9,5)
Всего	220 (100)	376 (100)
X ² ; d(f)=2; p	9,55; <0,01	

При сравнении различных генотипов в числовом выражении шкалы SYNTAX у носителей генотипа *e4/e4* количество баллов составило 34,5 [22,5; 53,0] и было достоверно выше по сравнению с носителями как генотипа *e2/e2* – 17,3 [5,0; 30,5], $p=0,02$, так и генотипа *e3/e3* – 20,1 [2,0; 67,0], $p=0,0001$.

При оценке других критериев тяжести ИМ, госпитального прогноза с помощью шкалы TIMI, а также развития госпитальных осложнений не было выявлено значимых различий между носителями разных генотипов и аллелей.

Не выявлено различий в средних концентрациях общего холестерина, ЛПВП, ТГ, АпоА, АпоВ, АпоЕ у носителей различных генотипов гена APOE. Вместе с тем различия в концентрациях ЛПНП были значимыми ($p=0,008$): при попарном

сравнении гомозигот найдено, что у носителей генотипа *e4/e4* гена APOE уровень ЛПНП был выше – 4,17 [3,19; 4,86], чем у носителей генотипа *e3/e3* – 3,23 [0,48; 6,90] $p=0,01$ (рис. 3).

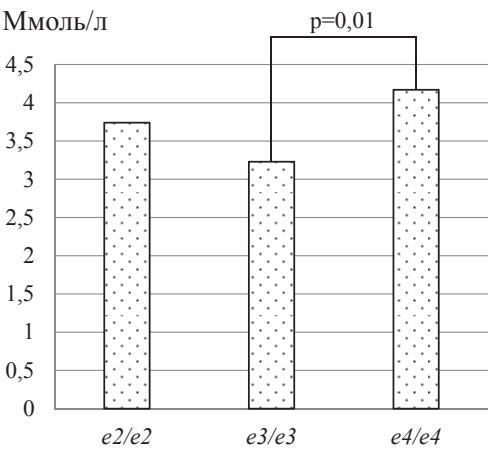


Рис. 3. Концентрация ЛПНП на 1–3-е сутки ИМ в зависимости от генотипа APOE

В настоящем исследовании выявлена связь аллеля *e4* гена APOE с неблагоприятными изменениями липидного спектра крови. Данный факт подтверждается результатами проведенных ранее работ. Так, в исследовании М. Ну с соавторами [9] найдено, что у носителей аллеля *e4* гена APOE концентрация ЛПНП крови была выше, чем у носителей других аллелей. Н. Huang с соавторами [11] подтвердили ассоциацию аллеля *e4* гена APOE с высокими уровнями не только ЛПНП, но и ТГ. Наличие триглицеридемии у носителей аллеля *e4* гена APOE отмечено также в исследованиях М. J. Lee с соавторами [10] и R. Tischo с соавторами [8]. С другой стороны, в ряде работ найдена связь аллеля *e2* гена APOE с высоким уровнем ТГ. Так, в исследовании Т. J. Maxwell с соавторами [16] у носителей аллеля *e2* гена APOE найдена связь с повышением уровня ТГ и общего холестерина крови, тогда как у носителей аллеля *e4* данных связей не обнаружено. В исследовании М. Eto и М. Saito [17] найдено, что генотип *e2/e2* связан с повышением уровня ТГ, общего холестерина крови, а также с развитием гиперлиппротеинемии III типа. Рядом исследователей вообще не выявлено связей между параметрами липидного обмена и различными генотипами и аллелями генетического полиморфизма rs429358 и rs7412 гена APOE [18, 19].

В рамках проведения настоящего исследования найдена связь аллеля *e4* с наличием клиники предшествующих ИМ стенокардии, ХСН высокого ФК в анамнезе, а также с развитием повторного, а не первичного ИМ. Все это косвенно указывает на менее благоприятное течение ИБС. В ранее про-

веденных исследованиях аллель *e4* показал связь с семейным анамнезом ИБС, с развитием ССЗ [12], ИМ [20].

Кроме того, Т. В. Grammer с соавторами [15] была выявлена связь аллеля *e4* гена *APOE* с развитием ИБС, данная связь подтверждается и в метаанализе 40 исследований, проведенном Y. W. Yin с соавторами [14], с сопоставлением 4 564 пациентов с ИБС и 3 985 лиц контрольной группы. В настоящем исследовании найдено, что у носителей аллеля *e4* гена *APOE* чаще наблюдались критическое снижение ФВ ЛЖ менее 40 % при поступлении в стационар, признаки мультифокального атеросклероза, в частности, стенозы экстракраниальных артерий более 30 %. Поражение коронарных артерий по шкале SYNTAX было также тяжелее у носителей аллеля *e4* гена *APOE*. Необходимо отметить, что связь аллеля *e4* с более тяжелым атеросклеротическим поражением как коронарных, так и экстракраниальных артерий выявлена впервые. В исследовании Р. Tuunela с соавторами [13] найдена ассоциация аллеля *e4* гена *APOE* с развитием ИМ в более молодом возрасте и с фатальным исходом.

В настоящем исследовании не было найдено ассоциации гена *APOE* с неблагоприятным госпитальным прогнозом. Однако следует учитывать, что это достаточно короткий период, для фенотипической реализации неблагоприятного генотипа нужен более длительный временной промежуток наблюдения, в связи с чем требуется мониторинг конечных точек в отдаленном постинфарктном периоде, а наличие связей аллеля *e4* с клиническими характеристиками тяжести ИМ говорит о том, что следует ожидать фенотипических проявлений в отдаленном периоде.

Заключение

Полиморфный вариант rs7412+rs429358 гена *APOE* ассоциируется не только с нарушениями липидного обмена, но и с клиническими критериями неблагоприятного течения ИМ, что может быть использовано для уточнения клинической тяжести.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.; 2009.
2. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. Москва; 2009.
3. Гарганеева А. А., Округин С. А., Ефимова Е. В., Борель К. Н. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда. Сердце. 2013; 1: 37–41.

Garganeeva A. A., Okrugin S. A., Efimova E. V., Borel K. N. Registr ostrogo infarkta miokarda kak informacionnaya populyatsionnaya sistema ocenki epidemiologicheskoi situatsii i medicinskoj pomoshi bolnim ostrim infarktom miokarda. Serdce. 2013; 1: 37–41.

3. Барбараш О. Л., Карташян Э. С., Кашталов В. В., Бернс С. А., Ганюков В. И., Евтушенко С. А. и др. Распространенность и клинко-прогностическая значимость «непораженных» коронарных артерий у больных с острым коронарным синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 1: 47–52.

Barbarash O. L., Kartashyan E. S., Kashtalap V. V., Berns S. A., Ganyukov V. I., Evtushenko S. A. et al. Prevalence and clinical and prognostic value of «intact» coronary arteries in patients with acute coronary syndrome. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 1: 47–52. [In Russ.].

4. Хурс Е. М., Поддубная А. В. Эхокардиография в диагностике структурно-функционального состояния и ремоделирования сердца. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010; 1: 89–100.

Khurs E. M., Poddubnaya A. V. Echocardiography in the Diagnosis of a Structural and Functional Cardiac State and Cardiac Remodeling. Ultrasound and functional diagnostics. 2010; 1: 89–100. [In Russ.].

5. Peterson E. D., Shaw L. J., Califf R. M. Clinical Guideline: Part II: Risk stratification after myocardial infarction. Ann. Intern. Med. 1997; 126: 561–582. PMID: 9092324.

6. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.; 1999.

Klimov A. N., Nikulicheva N. G. Obmen lipidov i lipoproteinov i ego narusheniya. St. Petersburg; 1999.

7. Singh P. P., Singh M., Mastana S. S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. Ann. Hum. Biol. 2006; 33: 279–308. PMID: 17092867.

8. Tisko R., Sopkova Z., Habalova V., Dorkova Z., Slaba E., Javorsky M. et al. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea. Eur. Respir. J. 2014; 43: 1097–1105. DOI: 10.1183/09031936.00098513.

9. Hu M., Mak V. W., Tomlinson B. Polymorphisms in apolipoprotein E and apolipoprotein A-V do not influence the lipid response to rosuvastatin but are associated with baseline lipid levels in Chinese patients with hyperlipidemia. J. Clin. Lipidol. 2012; 6: 585–592. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.02.005.

10. Lee M. J., Chien K. L., Chen M. F., Stephenson D. A., Su T. C. Overweight modulates APOE and APOA5 alleles on the risk of severe hypertriglyceridemia. Clin. Chim. Acta. 2013; 1: 31–35. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.054.

11. Huang H., Liu J., Feng Y., Chen W. The distribution of apolipoprotein E gene polymorphism in Chinese civil air-crews, and a possible risk factor to their overweight and dyslipidemia is cumulative flight time. Clin. Chim. Acta. 2013; 1: 36–40. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.049.

12. Топчиева Л. В., Рендаков Н. Л., Коломейчук С. Н., Гуров Э. В., Корнева В. А., Малышева И. Е. Роль полиморфных вариантов гена *APOE* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Республики Карелия. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер.: Естественные и технические науки. 2011; 4: 54–57.

Topchieva L. V., Rendakov N. L., Kolomeichuk S. N., Gurov E. V., Korneeva V. A., Malysheva I. E. Role polymorphnih variantov gena *APOE* v razvitii serdechno-sosydistih zabolevanii u gitelei Respubliki Karelia. Uchenie zapiski Petroza-

vodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser: Estestvennie i tehicheskie nauki. 2011; 4: 54–57.

13. Tynnelä P., Goebeler S., Ilveskoski E., Mikkelsen J., Perola M., Lehtimäki T. et al. Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction – Helsinki Sudden Death Study. *Ann. Med.* 2013; 45: 213–219. DOI: 10.3109/07853890.2012.727021.

14. Yin Y. W., Sun Q. Q., Zhang B. B., Hu A. M., Liu H. L., Wang Q. et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies. *PLoS One.* 2013; 8: 233–241. DOI: 10.1371/journal.pone.0066924.

15. Grammer T. B., Hoffmann M. M., Scharnagl H., Kleber M. E., Silbernagel G., Pilz S. et al. Smoking, apolipoprotein E genotypes, and mortality (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 1298–1305. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu001.

16. Maxwell T. J., Ballantyne C. M., Cheverud J. M., Guild C. S., Ndumele C. E., Boerwinkle E. APOE modulates the correlation between triglycerides, cholesterol, and CHD through pleiotropy, and gene-by-gene interactions. *Genetics.* 2013; 195: 1397–1405. DOI: 10.1534/genetics.113.157719.

17. Eto M., Saito M. Familial type III hyperlipoproteinemia. *Nihon Rinsho.* 2013; 71: 1590–1594.

18. Mahfouz R. A., Charafeddine K. M., Tanios R. F., Karaky N. M., Abdul Khalik R. N., Daher R. T. Apolipoprotein E gene polymorphisms in Lebanese with hypercholesterolemia. *Gene.* 2013; 10: 84–88. DOI: 10.1016/j.gene.2013.03.019.

19. Evans D., Beil F. U., Aberle J. Resequencing the APOE gene reveals that rare mutations are not significant contributory factors in the development of type III hyperlipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 7: 671–674. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.05.003.

20. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A. et al. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction. *PloS One.* 2014; 9: 374–383. DOI: 10.1371/journal.pone.0104608.

Статья поступила 17.03.2016

Для корреспонденции:

Иноземцева Анастасия Анатольевна

Адрес: 650002, Кемерово,

Сосновый бульвар, 6

Тел.: +7-905-969-95-11

E-mail: nastya060988@yandex.ru

For correspondence:

Inozemtseva Anastasia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel.: +7-905-969-95-11

E-mail: nastya060988@yandex.ru