

УДК 616.127-005.8

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ И ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОГНОЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**А.А. Иноземцева¹, В.В. Кашгалап¹, Л.А. Гордеева², Е.Н. Усольцева¹,
О.В. Груздева¹, Н.А. Терентьева³, О.Л. Барбараш^{1,3}**¹ ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6² ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН
650029, г. Кемерово, Ленинградский просп., 10³ ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Цель: изучить клиническую значимость полиморфизмов rs670, rs662799, rs4341 генов *APOA1*, *APOA5* и *ACE* соответственно у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Материал и методы. В исследование включены 358 пациентов, поступивших с диагнозом ИМпST в Кемеровский кардиологический диспансер. Пациентам в течение госпитализации проводились коронароангиография, общий анализ крови, электро- и эхокардиография, получали липидограмму крови, для оценки мультифокального атеросклероза – ультразвуковое цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий. На 2–14-е сутки проведен забор крови с последующим генотипированием. Оценивались клинические, лабораторные и инструментальные показатели за период госпитализации. Результаты. Нарушения липидного обмена по данным липидограммы чаще встречались у носителей генотипа CC гена *APOA5*. Генотип GG гена *APOA1* ассоциировался с рецидивом инфаркта миокарда (OR = 2,99, 95 % CI = 1,33–6,73, $p = 0,006$) и другими госпитальными осложнениями (OR = 2,12, 95 % CI = 1,14–3,94, $p = 0,02$), а также с неблагоприятными показателями липидограммы. Найдена связь аллеля D гена *ACE* с утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий (OR = 1,65, 95 % CI = 1,04–2,61). Заключение: некоторые полиморфные варианты генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена и формированием артериальной гипертензии (*ACE*, *APOA1*, *APOA5*), могут быть использованы для уточнения клинической тяжести и госпитального прогноза у пациентов с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетический полиморфизм, липидный обмен, прогноз.

Иноземцева Анастасия Анатольевна – очный аспирант, e-mail: nastya060988@yandex.ru

Кашгалап Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, e-mail: v_kash@mail.ru

Гордеева Людмила Александровна – канд. биол. наук, зав. лабораторией иммуногенетики, e-mail: gorsib@gambler.ru

Усольцева Екатерина Николаевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, e-mail: usen84@yandex.ru

Груздева Ольга Викторовна – канд. мед. наук, зав. лабораторией гомеостаза, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Терентьева Наталья Александровна – студентка 5-го курса, e-mail: queentna@gmail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», e-mail: olb61@mail.ru

© Иноземцева А.А., Кашгалап В.В., Гордеева Л.А., Усольцева Е.Н., Груздева О.В., Терентьева Н.А., Барбараш О.Л., 2015

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и наиболее ее грозное проявление — инфаркт миокарда (ИМ), по-прежнему являются основной причиной смертности как в России, так и в зарубежных странах. В последние десятилетия в связи с огромными успехами, достигнутыми в лечении ИМ, — проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), внедрением тромболизиса на догоспитальном этапе, удалось достичь снижения смертности от первичного ИМ, однако уровень смертности от повторных ИМ остается крайне высоким [1].

Вопросы ранней оценки тяжести и прогноза ИМ крайне актуальны. Известен широкий спектр биомаркеров, отражающих клиническую тяжесть ИМ, часть из них активно используется в рутинной клинической практике (тропонины I и T, С-реактивный белок), другие — активно изучаются (интерлейкины-6, 8, 10, фактор некроза опухоли- α , матриксные металлопротеиназы, мозговой натрийуретический пептид) [2, 3].

Однако все биомаркеры имеют один существенный и главный недостаток — влияние на их концентрацию множества факторов, в том числе применяемой терапии и сопутствующей патологии. В связи с этим все большее внимание привлекают однонуклеотидные генетические полиморфизмы — варианты различных генов, отвечающих за те или иные метаболические процессы, применение которых может рассматриваться с позиции не только оценки риска развития атеросклероза, но и прогноза течения острых сосудистых событий.

Уже через год после «черновой» расшифровки генома человека было известно более 150 генов, полиморфные варианты которых связаны с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [4]. На настоящий момент для ИМ изучается связь с 874 генами, а для ИБС — с 1149.

Известно, что метаболизм липидов и его патологические изменения лежат в основе развития ИБС и ИМ. Роль аполипопротеидов в липидном обмене достаточно велика, условно можно выделить три ее варианта: способствуют солиubilизации эфиров холестерина и триглицеридов, взаимодействуя с фосфолипидами; регулируют реакции липидов липопротеидов с ферментами, такими как лецитин-холестеролацилтрансфераза (ЛХАТ), липопротеидлипаза и печеночная липаза; связываются с рецепторами на поверхности клеток, определяя, таким образом, места захвата и скорость дегградации других компонентов липопротеидов, в частности холестерина [5]. Поэтому изучение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, кодирующих различные апобелки, является перспективным.

Одним из наиболее изученных генов сердечно-сосудистых заболеваний является ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (ACE). Для него показаны ассоциации не только с артериальной гипертензией, но и с целым рядом других сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ИМ, инсульт, тромбозы глубоких вен и др. Только изучению полиморфного варианта I/D в 16-м интроне гена посвящено более 1000 работ. В то же время данные о возможности использования данного полиморфного варианта для оценки тяжести и прогноза ИМ единичны и мало изучены.

Цель данного исследования — изучение клинической и прогностической значимости полиморфизмов генов *APOA1* (-75 G>A, rs670), *APOA5* (с.-1131 T>C, rs662799) и *ACE* (rs4341) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 358 пациентов, поступивших в Кемеровский кардиологический диспансер, из них 242 (67,2 %) мужчины и 116 (32,8 %) женщины, средний возраст для женщин составил $66,5 \pm 10,2$ года, для мужчин — $59,2 \pm 10,6$ года.

Критериями включения были: 1) установленный согласно критериям ВНОК (2007) диагноз ИМпST давностью до 12 ч от начала заболевания; 2) подписанное больным информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям исключения относились: 1) сопутствующиеотягощающие 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 300 (84 %) пациентам проводилась коронароангиография (КАГ), в том числе 87 % — в течение первых 12 ч, для оценки характера поражения коронарного русла и выявления инфарктзависимой артерии по стандартной методике Джадкинса на ангиографических установках Coroscor 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 антиаритмики, блокаторы кальциевых каналов, диуретики.

Для определения сократительной способности миокарда 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), оценивалась толщина комплекса интима-медиа, а также наличие и степень стенозов сонных артерий.

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам в течение госпитализации проведен общий анализ крови, составлялась липидограмма (общий холестерин и его фракции, белки АРОА и АРОВ), на 2–14-е сутки проводилось генотипирование. ДНК из лимфоцитов периферической крови выделяли с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Образцы ДНК хранили при температуре –20 °С.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных инфарктом миокарда

Показатель	N (%)
Артериальная гипертензия	266 (73,9)
Постинфарктный кардиосклероз	74 (20,6)
Стенокардия в анамнезе	208 (57,8)
Избыточная масса тела	144 (40)
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе	44 (12,2)
Курение в анамнезе	186 (51,6)
Хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов в анамнезе	32 (8,9)
Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторные ишемические атаки в анамнезе	28 (7,8)
Фибрилляция предсердий в анамнезе	38 (10,6)
Семейный анамнез ИБС	138 (38,3)
Наличие мультифокального атеросклероза	140 (38,9)
Фракция выброса левого желудочка ниже 40 % на момент поступления в стационар	56 (15,6)

Для молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799) и *ACE* (rs4341) использовали тест-системы, разработанные в ИХБФМ СО РАН (г. Новосибирск). Амплификацию проводили с помощью системы детекции ПЦР в режиме реального времени (Real-time) – CFX96 (Bio-Rad, США) и программируемого термоциклера НПФ «ДНК-технология» (Россия). Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл.

Типирование полиморфизма гена *APOA1* (–75 G>A) осуществляли с помощью ПЦР/ПДРФ (полиморфизма длин рестрикционных фрагментов). Для амплификации фрагмента 183 н.п. 5'-регуляторной области гена *APOA1* были использованы праймеры: 5'-AGCTGGGGAGCCAGAGTGAC-3' (прямой) и 5'-GAACTCTTAAGTTCCACATTGCCA-3' (обратный). Амплификацию проводили при следующих условиях: денатурация (95 °С, 3'), 38 циклов в режиме 94 °С – 7"; 60 °С – 7"; 72 °С – 20", заключительный синтез (72 °С, 2'). Для идентификации аллелей гена *APOA1* ПЦР продукты гидролизуют при 37 °С в течение 16 ч эндонуклеазой рестрикции *MspI* (ООО «СибЭнзим, г. Новосибирск). Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7%-м полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия. Аллель –75А идентифицировали при наличии фрагмента длиной 162 н.п., а аллель –75G – при наличии фрагмента длиной 114 н.п.

Типирование полиморфизма гена *APOA5* (с. –1131 T>C) осуществляли методом аллель-специфичной Real-time ПЦР с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR GreenI и анализом кривых плавления. Для амплификации использовали специфические праймеры: ApoA5-1131-AS-T: 5'-CAGGACCTGGAGCGAAAGTA-3' и ApoA5-1131-AS-C: 5'-CAGGACCTGGAGCGAAAGTG-3', а также общий праймер ApoA5-RT-R1: 5'-GGAGTGGGTGTGTCATCAGAG-3'. Амплификацию проводили 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 5" при 72 °С, заключительный синтез 10" при 77 °С (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции SYBR GreenI). Ожидаемая температура плавления продуктов амплификации для гена *APOA5* (с.–1131 T>C) составила 85 °С.

Типирование полиморфизма гена *ACE* rs4341 проводили методом TaqMan Real-time ПЦР. Для определения аллельных вариантов гена *ACE* использовали метод, предложенный Tanaka et al.

[6], для генотипирования данного полиморфного локуса в формате «Real-time». Сущность метода заключается в определении с помощью Taq-man зондов однонуклеотидного полиморфного локуса rs 4341, который находится в полном неравновесии по сцеплению ($LD = 1$) с аллельными вариантами полиморфизма. Данные по неравновесию подтверждены для европеоидной популяции (Glenn et al.) [7]. Каждый образец был амплифицирован с помощью пары праймеров и зондов: 5'-CCCTTACAAGCAGAGGTGA-3' (прямой) и 5'-ATGCCATAACAGGTCTTCA-3' (обратный); ACE-RT-G(I): 5'-FAM- agctcaaggcattcaaac-BHQ -3' и ACE-RT-C(D): 5'-R6G-agctcaaggcattcaaac-BHQ -3'. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96 °C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96 °C – 8", отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60 °C – 35" (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G).

В течение периода госпитализации проводились регистрация и анализ осложнений. Госпитальная смерть зарегистрирована у 44 (12,2 %), рецидив инфаркта миокарда у 38 (10,6 %), ранняя постинфарктная стенокардия возникла у 18 (5 %), острая сердечная недостаточность II–IV класса Killip развилась у 74 (20,6 %), высокий риск по шкале TIMI (6 баллов и выше) отмечен у 86 (23,9 %) пациентов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA), а также с использованием генетических калькуляторов (ГЕНЭКСПЕРТ) с построением мультипликативной, общей и аддитивной моделей наследования. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия Манна–Уитни. Три и более независимые группы сравнивались при помощи рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

На первом этапе проводилась оценка соблюдения равновесия Харди–Вайнберга (РХВ), для групп в целом РХВ соблюдено, при разделении

на две группы (с наличием и отсутствием анализируемого признака) РХВ в группе с патологией нарушалось. Поскольку данная группа является селективной выборкой из популяции по конкретному признаку, то нарушение РХВ может свидетельствовать о вероятной взаимосвязи одного из аллельных вариантов с заболеванием.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе частот распределения генотипов и аллелей гена *APOA5* в группах пациентов с высоким классом острой сердечной недостаточности по Killip (II и выше), с большим количеством баллов по TIMI (6 и выше), с наличием госпитальных осложнений, таких как смерть, ранняя постинфарктная стенокардия, отек легких, рецидив ИМ, и без этих признаков нами не было найдено различий по частотам распределения аллелей и генотипов.

При анализе показателей липидного обмена достоверных различий в частотах вариантов гена *APOA5* у пациентов с нормо- и гиперлипидемией выявлено не было, но при анализе показателей липидограммы найден ряд достоверных различий.

На рис. 1 представлены различия в медианах концентраций триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов-носителей различных генотипов гена *APOA5*. Выяснилось, что у носителей генотипа СС уровень ТГ оказался на 18 % выше ($p = 0,008$), чем у носителей генотипа ТТ, а концентрация ЛПВП, наоборот, на 14 % ниже ($p = 0,0005$), достоверных различий с генотипом ТС найдено не было.

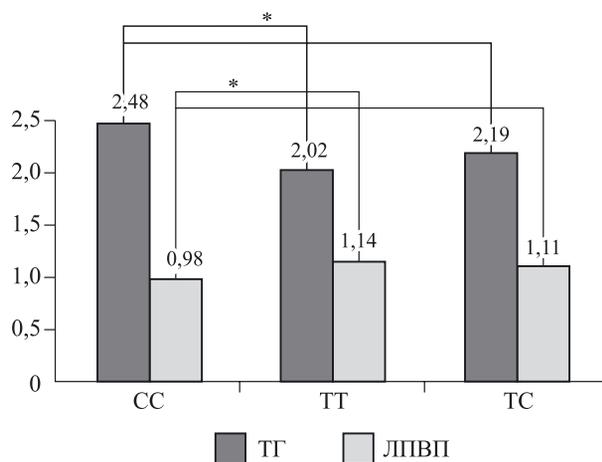


Рис. 1. Концентрация триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у пациентов-носителей различных генотипов гена *APOA5*.
* – $p < 0,01$

Таблица 2

Частоты распределения генотипов и аллелей гена *APOA1* у пациентов с ИМ и наличием осложнений

Генотип/ аллель	Рецидив ИМ (n=358)		Госпитальные осложнения (n=358)	
	+	-	+	-
GG	30 (78,9 %)	178 (55,6 %)	42 (72,4 %)	166 (55,3 %)
GA	8 (21,1 %)	110 (34,4 %)	14 (24,1 %)	104 (34,7 %)
AA	0 (0 %)	32 (10 %)	2 (3,5 %)	30 (10,0 %)
Всего:	38 (100 %)	320 (100 %)	58 (100 %)	300 (100 %)
$X^2; d(f) = 2;$ P -value	14,98; <0,01		6,41; <0,05	
G	68 (89,5 %)	446 (71,9 %)	98 (84,5 %)	436 (72,7 %)
A	8 (10,5 %)	174 (28,1 %)	18 (15,5 %)	164 (27,3 %)
Всего:	76 (100 %)	620 (100 %)	116 (100 %)	600 (100 %)
$X^2; d(f)=1;$ P -value	9,95; 0,02		14,3; <0,01	

Достоверно различались частоты встречаемости генотипов и аллелей гена *APOA1* при развитии госпитальных осложнений как в общем (госпитальная смерть, рецидив инфаркта миокарда, ранняя постинфарктная стенокардия, отек легких), так и, в частности, рецидива ИМ. Данные распределения частот представлены в табл. 2.

При оценке других показателей, таких как высокий класс Killip, большое количество баллов по шкале TIMI, различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов получено не было.

Кроме того, доказано, что носители генотипа GG гена *APOA1* имеют неблагоприятный прогноз течения инфаркта миокарда. Рецидив инфаркта миокарда у них развивается чаще в 3 раза (ОШ = 2,99, 95 % ДИ = 1,33–6,73, $p = 0,006$), а риск развития других госпитальных осложнений, например, таких как ранняя постинфарктная стенокардия, отек легких, госпитальная смерть, выше в 2,12 раза (ОШ = 2,12, 95 % ДИ = 1,14–3,94, $p = 0,02$).

Генотип GG гена *APOA1* также ассоциировался с неблагоприятными изменениями липидного спектра крови. На рис. 2 представлены различия в медианах концентраций ТГ у пациентов-носителей различных генотипов гена *APOA1*. Выяснилось, что у носителей генотипа GG уровень ТГ оказался на 17 % выше ($p = 0,02$), чем у носителей генотипа AA.

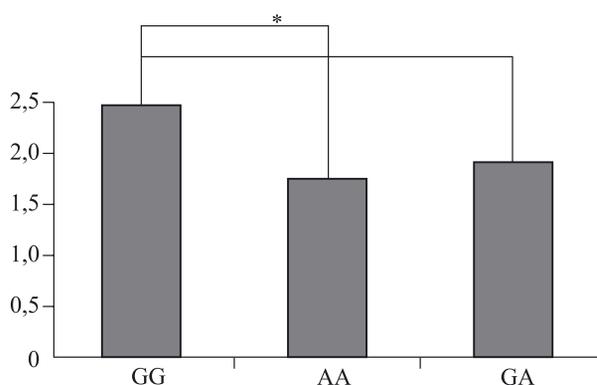


Рис. 2. Зависимость концентрации ТГ крови от различных генотипов гена *APOA1*. * – $p < 0,01$

При изучении клинической значимости гена *ACE* полиморфизм rs4341 для большинства анализируемых клинических характеристик не показал различий по аллелям и генотипам, что, скорее всего, связано с относительно небольшой выборкой. Однако между группами пациентов с утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) и нормальной толщиной КИМ различия по генотипам были получены, по аллелям достоверных различий получено не было. Результаты представлены в табл. 3.

Выявлено, что у носителей генотипа II и ID гена *ACE* реже наблюдалось утолщение КИМ, таким образом аллель I обладает протективным

Таблица 3

Частоты распределения генотипов и аллелей гена *ACE* у пациентов с ИМ с различной толщиной КИМ

Генотип/ аллель	Утолщение КИМ (n = 358)	
	+	-
II	130 (54,2 %)	78 (66,1 %)
ID	86 (35,8 %)	32 (27,1 %)
DD	24 (10 %)	8 (6,8 %)
Всего:	240 (100 %)	118 (100 %)
$X^2; d(f) = 2;$ P -value	4,26; >0,05	
I	346 (72,1 %)	188 (79,7 %)
D	134 (27,9 %)	48 (20,3 %)
Всего:	480 (100 %)	236 (100 %)
$X^2; d(f)=1;$ P -value	4,79; 0,03	

эффектом (ОШ = 0,39, 95 % ДИ = 0,21–0,71, $p = 0,002$). Достоверных различий в показателях липидного спектра у пациентов с различными генотипами гена *ACE* найдено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неблагоприятный прогноз для развития дислипидемии, связанный с аллелем С гена *APOA5*, подтверждается в ранее опубликованных исследованиях. Так, в исследовании Yin Rui-Xing et al. (2011) у 1030 человек без диагностированного атеросклероза, сахарного диабета и ИБС [8] достоверно найдена ассоциация наличия аллеля 1131С гена *APOA5* с более высоким уровнем ТГ и значительным снижением уровня ЛПВП. В метаанализе 37 исследований (2010) с участием 37 859 человек, проведенном Tongfeng Zhao et al. [9], подтверждены те же связи.

Данные о влиянии различных генотипов генетического полиморфизма –1131 Т>С гена *APOA5* на клиническую составляющую крайне противоречивы. С одной стороны, в исследовании Ding Yan et al. [10], в которое вошли 229 человек с ИБС, показана связь между наличием полиморфизма –1131 Т>С минорного аллеля гена *APOA5* и развитием острого коронарного синдрома. С другой стороны, в исследовании K. Lee et al. [11] влияние гена *APOA5* на показатели липидограммы подтверждается, а связь с развитием ИБС отсутствует. Однако исследований, изучающих влияние гена *APOA5* на показатели липидного спектра у пациентов с ИБС, крайне мало, а изучающих риск развития осложненного течения ИМ в зависимости от различных генотипов гена *APOA5* практически нет.

Отсутствие прямой взаимосвязи между различными генотипами *APOA5* и различными показателями клинической тяжести пациентов с ИМ в данном исследовании можно объяснить, во-первых, малой выборкой, во-вторых, тем, что влияние генетического полиморфизма происходит опосредованно через нарушение липидного обмена, что нами и было найдено, а эти изменения реализуются с течением времени, т.е. не только в госпитальный период.

Анализ липидного спектра в зависимости от различных генотипов гена *APOA1* исследовался и ранее. Так, в исследовании Kuo-Liong Chien et al. [12] при оценке уровня ТГ и ЛПВП в зависимости от различных генотипов в кластере генов *APOA1/C3/A4/A5* у 823 жителей Тайвана доказано, что генотип АА гена *APOA1* –75G>А является более благоприятным и связан с низким соотношением ТГ/ЛПВП по сравнению с генотипом GG. Данные при оценке влияния полиморфизма на клиническую составляющую

немногочисленны и крайне противоречивы. С одной стороны, у пациентов с нестабильной стенокардией и отягощенным семейным анамнезом в исследовании Ф.М. Бекметовой с соавт. [13] найдено, что наличие аллеля А –75G>А полиморфизма гена *APOA1* и E4 полиморфизма гена *APOE* связано с семейным анамнезом ИБС и более высокой частотой хирургических реваскуляризований. С другой стороны, в исследовании В.В. Мирошниковой с соавт. [14] у 406 жителей Санкт-Петербурга полиморфизм –75 G>А вообще не показал достоверной корреляции с концентрацией ЛПВП в плазме крови и с развитием атеросклероза.

Анализ литературы подтверждает наличие связи между аллелем D гена *ACE* и развитием ИБС. В исследовании Н.А. Малыгиной с соавт. [15] у пациентов разных возрастных групп с разными вариантами течения ИБС было найдено, что у лиц с генотипом DD чаще развивается инфаркт миокарда, а также жизнеугрожающие нарушения ритма после инфаркта миокарда и тяжелая сердечная недостаточность. По данным многоцентрового двухлетнего исследования REGRESS инфаркт миокарда развивался чаще у лиц-носителей генотипа DD [16]. В исследовании M. Naga et al. [17] у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда выявлено, что 5-летняя выживаемость ниже у лиц-носителей аллеля D гена *ACE*, однако связь гена *ACE* с мультифокальным атеросклерозом практически не изучалась. Исследований, подтверждающих влияние различных генотипов гена *ACE* на липидный спектр, ограниченное количество, что вполне объяснимо, так как точка приложения у ангиотензинпревращающего фермента не имеет прямого влияния на липидный обмен, однако процесс атеросклероза многогранен, а атеросклероз и артериальная гипертензия тесно связаны и взаимно влияют на прогрессирование друг друга. Так, повышенное артериальное давление и, как следствие этого, хроническое напряжение сосудистой стенки с более ранними дистрофическими изменениями приводят к быстрому прогрессированию атеросклероза и более раннему развитию его осложнений. Таким образом, опосредованное воздействие изменений в гене *ACE* может проявиться и в отдаленном периоде, что, безусловно, необходимо изучать в дальнейшем.

В настоящем исследовании найдена не только взаимосвязь между различными полиморфизмами генов липидных нарушений и артериальной гипертензии и неблагоприятными изменениями липидограммы у пациентов с ИМ, но и ряд неблагоприятных генотипов, в частности

генотипа GG гена *APOA1*, аллеля D гена *ACE*, с точки зрения развития осложнений ИМ. По нашему мнению, в последующем определение «неблагоприятных» генотипов может являться одним из критериев для комплексной оценки прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоторые полиморфные варианты генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена и формированием артериальной гипертензии (*ACE*, *APOA1*, *APOA5*), могут быть использованы для уточнения клинической тяжести и госпитального прогноза у пациентов с инфарктом миокарда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. С. 37–41.
2. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Веремеев А.В., Барбараш Л.С. Клиническая и прогностическая значимость интерлейкина-12 у пациентов с инфарктом миокарда // Мед. иммунология. 2011. № 2-3. С. 219–226.
3. Кратнов А.Е., Углов Е.С., Кратнов А.А. Метаболическая активность нейтрофилов, уровень провоспалительных цитокинов и эндотелиальная дисфункция у больных со смертельным исходом ишемической болезни сердца // Клиническая медицина. 2010. № 2. С. 63–67.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертензивной болезни // Артериальная гипертензия. 2002. Т. 4, № 3. С. 22–29.
5. Brown V.G., Zhao X.Q., Sacco D.E. et al. Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical event coronary disease // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 1781–1791.
6. Chihiro Tanaka, Kei Kamide, Shin Takiuchi, Yoshikazu Miwa, Masayoshi Yoshii, Yuhei Kawano et al. An alternative Fast and Convenient Genotyping Method for the Screening of Angiotensin Converting Enzyme Gene Polymorphisms // Hypertens. Res. 2003. Vol. 26. P. 301–306.
7. Kimberly L. Glenn, Zhi-Qiang Du, Joey C. Eisenmann, Max F. Rothchild. An alternative method for genotyping of the ACE I/D Polymorphism // Mol. Biol. Rep. 2009. Vol. 36. P. 1305–1310.
8. Yin Rui-Xing, Yi-Yang Li, Chao-Qiang Lai. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels // Lipids in Health and Disease. 2011. Vol. 10. P. 1–16.
9. Tongfeng Zhao, Jiangpei Zhao. Association of the apolipoprotein A5 gene –1131 T>C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects // BMC Medical Genetic. 2010. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/120>
10. Yan Ding, Ming An Zhu, Zhi Xiao Wang, Jing Bo Feng, Dong Sheng Li. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein APOA1-C3-A5 Gene cluster with acute coronary syndrome // J. Biomed. Biotech. 2012. Vol. 56. P. 426–433.
11. Lee K., Ayyobi A., Frohlich J. APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but not a risk factor for coronary artery disease // Atherosclerosis. 2004. N 1. P. 165–172.
12. Kuo-Liong Chien, Ming-Fong Chen, Hsiu-Ching Hsu, Ta-Chen Su, Wei-Tien Chang, Chii-Ming Lee et al. Genetic association study of APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population // Clin. Chim. Acta. 2008. Vol. 388. P. 78–83.
13. Бекметова Ф.М., Хан 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 // Евразийский кардиол. журн. 2013. № 2. С. 51–61.
14. Мирошникова В.В., Родыгина Т.И., Демина Е.П., Курьянов П.С., Уразгильдеева С.А., Гуревич В.С. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга // Экологическая генетика человека. 2010. Т. 8, № 2. С. 24–28.
15. Мальгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А., Мелентьев А.С., Вершинин А.А., Серова Л.Д. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп // Рос. кардиол. журн. 2009. № 4. С. 68–72.
16. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Zwinderman A.H., R.H.Henning, Jukema J.W., Kastelein J.J.P. et al. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischaemic events // XX Congress of the European society of Cardiology. 2001. P. 382–386.
17. Hara M., Sakata Y., Nakatani D., Suna S., Usami M., Matsumoto S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and 5-year mortality in survivors of acute myocardial infarction: a report from the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study // Int. Heart J. 2014. Vol. 55, N 3. P.190–196.

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS ASSOCIATED WITH LIPID DISORDERS AND ARTERIAL HYPERTENSION IN THE ASSESSMENT OF CLINICAL SEVERITY AND IN-HOSPITAL PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

**A.A. Inozemtseva¹, V.V. Kashtalap¹, L.A. Gordeeva², E.N. Usoltseva¹,
O.V. Gruzdeva¹, N.A. Terenteva³, O.L. Barbarash^{1,3}**

¹ FSBI «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»
650002, Kemerovo, Sosnovyi bulvar, 6

² FSBI «Institute of Human Ecology» SB RAS
650029, Kemerovo, Leningradski av., 10

³ Kemerovo State Medical Academy
650029, Kemerovo, Voroshilov str., 22A

Objective: To study the clinical and prognostic significance of gene polymorphisms *APOA1* rs670, *APOA5* rs662799 and *ACE* rs4341 in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. **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 the genetic calculators (GeneXpert) with the construction of different inheritance models. **Results:** The carriers of the CC genotype of gene *APOA5* demonstrated significantly higher triglyceride levels, whereas the level of high density lipoprotein cholesterol was lower in the carriers of the CC-genotype. The carriers of the GG genotype had a 3-fold increased risk of recurrent myocardial infarction (OR = 2.99, 95 % CI = 1.33–6.73, $p = 0.006$), and a 2.12-fold increased risk of early post-infarction angina, pulmonary edema and in-hospital death (OR = 2.12, 95 % CI = 1.14–3.94, $p = 0.02$). Allele D of gene *ACE* was associated with thickening intima-media complex of carotid arteries (OR = 1,65, 95 % CI = 1,04–2,61, $p = 0,03$). **Conclusion:** The polymorphic variants of genes associated with lipid metabolism disorders (*APOA1*, *APOA5*) and arterial hypertension (*ACE*) may be used to assess the clinical severity and in-hospital prognosis in patients with myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, genetic polymorphism, prognosis, lipid metabolism, prognosis.

Статья поступила 7 мая 2015 г.,
после доработки 23 октября 2015 г.