

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

Калюжная Ольга Викторовна

**ВКЛАД ГЕНОВ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ В
ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА
У ПОДРОСТКОВ
С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научные руководители:

д.м.н., чл.-корр. РАН,

профессор *Л.И. Колесникова*;

д.м.н. *Т.А. Баирова*

ИРКУТСК - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Эссенциальная артериальная гипертензия в подростковом возрасте	14
1.2. Липиды крови и липидтранспортная система	17
1.3. Дислипидемия: определение, классификация, современные взгляды на патогенез	21
1.4. Дислипидемия и артериальная гипертензия	23
1.5. Гены белков липидтранспортной системы и сердечно-сосудистых патологии	24
<i>1.5.1. Белок аполипопротеин A1, аллельные полиморфизмы гена ApoA1 (G-75A и C+83T)</i>	24
<i>1.5.2. Аполипопротеин B, инсерционно-делеционный полиморфизм гена ApoB (Ins/Del)</i>	26
<i>1.5.3. Аполипопротеин C3, аллельный полиморфизм S1/S2 гена ApoC3</i>	27
<i>1.5.4. Аполипопротеин E, аллельные полиморфизмы $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена ApoE</i>	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Характеристика исследуемых групп	30
2.2. Биохимический анализ липидного спектра крови	32
2.3. Выделение геномной ДНК из периферической крови	33
2.4. Определение аллельных полиморфизмов генов аполипопротеинов	34
2.5. Статистические методы анализа	36
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	40
3.1. Сравнение липидного спектра крови в группе подростков с эссенциальной артериальной гипертензией и дислипидемией с контрольной группой	40
3.2. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА A1 И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ	

ГИПЕРТЕНЗИИ	41
<i>3.2.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов G-75A и C+83T гена ApoA1 в исследуемых группах</i>	41
<i>3.2.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов генов ApoA1 (G-75A и C+83T)</i>	45
3.3. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА В И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	51
<i>3.3.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта Ins/Del гена ApoB в исследуемых группах</i>	51
<i>3.3.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма Ins/Del гена ApoB</i>	54
3.4. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА С3 И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	59
<i>3.4.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта S1/S2 гена ApoC3 в исследуемых группах</i>	59
<i>3.4.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма S1/S2 гена ApoC3</i>	61
3.5. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	65
<i>3.5.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта ε2/ε3/ε4 гена ApoE в исследуемых группах.</i>	65
<i>3.5.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма ε2/ε3/ε4 гена ApoE</i>	67
3.6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	71

3.7. АНАЛИЗ МЕЖГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИМОРНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ <i>ApoA1</i> (<i>G-75A</i> и <i>C+83T</i>), <i>ApoB</i> <i>Ins/Del</i> , <i>ApoC3</i> <i>S1/S2</i> и <i>ApoE</i> $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ В ГРУППАХ ПОДРОСТКОВ С ЭСЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ApoA1* – ген, кодирующий аполипопротеин А1
ApoB – ген, кодирующий аполипопротеин В 100
ApoC3 – ген, кодирующий аполипопротеин С3
ApoE – ген, кодирующий аполипопротеин Е
Arg - аргинин
Bal. Acc. – Balanced Accuracy сбалансированная точность
CI – доверительный интервал
CV - Cross-Validation (коэффициент перекрестной проверки)
Cys - цистеин
MDR – Multifactor-Dimensionality Reduction
OR – отношение шансов
Pre. Err. - Prediction Error (ошибка предсказания)
Se – Sensitivity (чувствительность)
SNP – Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)
Sp – Specificity (специфичность)
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ApoE – белок аполипопротеин Е
ГТГ - гипертриглицеридемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КГ - контрольная группа
ЛПЛ - липопротеинлипаза
МС – метаболический синдром
п.н. – пары нуклеотидов
ПААГ – полиакриламидный гель
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЦР-ПДРФ - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов ПЦР

САД – систолическое артериальное давление

СОД - супероксиддисмутаза

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ОХС – общий холестерин

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ЭАГ - эссенциальная артериальная гипертензия

ЭДТА - этилендиаминтетрауксусной кислоты динатриевая соль

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

На протяжении последних лет в России остается стабильно высокой доля смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в структуре общей смертности и заболеваемости. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в 2014 году она составила 49,9% от общей смертности населения или 653,7 случаев на 100 000 населения (Центральная база статистических данных Росстата, <http://cbsd.gks.ru>).

Согласно модели сердечно-сосудистого континуума артериальная гипертензия и дислипидемия являются независимыми факторами риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (Daoud E. et al., 2014).

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) - мультифакториальное заболевание, в формировании которого принимают участие так называемые факторы риска возникновения заболевания, которые можно подразделить на модифицируемые и немодифицируемые факторы. К модифицируемым факторам риска относят питание, низкую физическую активность, психоэмоциональное напряжение, курение и повышенное потребление поваренной соли. К немодифицируемым - пол, этническую принадлежность, наследственность, а также ряд других (Образцова Г.И. и др., 2008).

Отягощенная наследственность — относится к значимым эндогенным немодифицируемым факторам риска реализации артериальной гипертензии, особенно для детского и подросткового возраста, что подтверждается исследованиями семейных анамнезов детей с ЭАГ и близнецовым методом исследования (Мутовин Г.Р., 2001). Одним из перспективных направлений является изучение патогенетических механизмов возникновения и развития заболевания, а также поиск генов-кандидатов, связанных с ранним его началом (Леонтьева И.В., 2006; Пузырев В.П., 2006).

Во многих исследованиях отмечено, что у взрослых ЭАГ часто сочетается с дислипидемией, при этом такая коморбидность значительно ухудшает прогноз заболевания. Риск смертности у взрослых с гипертензией при гиперхолестеринемии увеличивается до 30%, при гипертриглицеридемии (ГТГ) – до 25%, при ожирении - до 23% (Halperin R.O. et al., 2006). При этом патогенез возникновения и развития коморбидных патологических состояний до конца не изучен.

Несмотря на то, что у подростков с ЭАГ нарушение липидного обмена встречаются редко, риск формирования дислипидемии в последующие онтогенетические периоды крайне высок. А поиск относительного вклада наследственности (генов кандидатов) и экзогенных факторов в реализацию метаболических, в частности, дислипидемических нарушений в настоящее время является предметом пристального внимания исследователей (Stancakova A. et al., 2006; Peng Hu et al., 2009; Toptas B. et al., 2011).

К генетическим детерминантам дислипидемии относят:

- гены-транспортных белков – аполипопротеинов
- гены – рецепторы липидов
- гены ферментативной системы метаболизма липидов

В различных исследованиях было показано, что изменения в генах, кодирующих аполипопротеины, могут приводить к изменению липидного спектра в плазме крови и к сдвигу липидного спектра в сторону атерогенности (Stengard J.H et al., 2006; Saidi S. et al., 2007; Petersen K.F. et al., 2010). Рядом авторов было изучено влияние полиморфных вариантов генов *ApoA1*, *ApoB*, *ApoC3* и *ApoE* на развитие дислипидемии и ассоциированного с ней риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (Morgan T.M. et al., 2007; Bennet A.M. et al., 2007; Yin R.X. et al., 2012; Chaudhary R. et al., 2012).

Степень разработанности темы

Значительное число исследований за последние десятилетия посвящено изучению влияния полиморфных вариантов генов белков,

участвующих в формировании мультифакториальных заболеваний, таких как артериальная гипертензия, а также в регуляции метаболических процессов, в том числе в регуляции липидного обмена (Bamba V., 2007, Диткина Е.Ю., 2012; Al-Bustan S.A., et al., 2014). Несмотря на это, окончательно не сформированы патогенетические схемы дислипидемии с учетом генетических предикторов – полиморфных вариантов генов, более того существуют противоречивые и даже взаимоисключающие данные об их роли в формировании дислипидемии (Bandegi A.R. et al., 2011; Boudewijn K. et al., 2013).

Такие мультифакториальные заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия являются факторами риска развития сердечно-сосудистой недостаточности (Беленков Ю.Н., 2002). Однако, молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе развития данных заболеваний до конца не ясны.

Изучение ассоциации полиморфных вариантов генов в группах с различными патологическими состояниями, связанными между собой, позволит выявить общие генетические предикторы, и разработать дифференцированные и персонализированные критерии генетического риска. Особый интерес представляет изучение влияния генетических факторов в группах пациентов детского и подросткового возраста, позволяющих прогнозировать начало развития патологии в онтогенезе (Groenendijk M. et al., 2001; El-Aziz T.A. et al., 2011). Все выше изложенное позволяет сформулировать цель исследования.

Цель исследования - определить роль генов липидтранспортной системы в формировании дислипидемии у подростков с ЭАГ для разработки основ персонализированного подхода прогнозирования риска прогрессивности сердечно-сосудистых заболеваний.

Для достижения поставленной цели были сформированы следующие **задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ липидного спектра крови между группами подростков с ЭАГ, подростков с дислипидемией на фоне ЭАГ и подростков группы контроля.
2. Проанализировать распределения частот генотипов и аллелей генов липидтранспортной системы (*ApoA1*, *ApoB*, *ApoC3* и *ApoE*) у подростков с ЭАГ, подростков с дислипидемией на фоне ЭАГ и подростков группы контроля.
3. Выявить ассоциации носительства аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов липидтранспортной системы с параметрами липидного обмена у подростков с ЭАГ, подростков с дислипидемией на фоне ЭАГ и подростков группы контроля.
4. Исследовать и смоделировать взаимодействие генов липидтранспортной системы для рассматриваемых патологических состояний, а также оценить их роль в формировании дислипидемии на фоне ЭАГ.
5. Разработать критерии генетического риска проатерогенных нарушений липидного обмена у подростков с ЭАГ.

Научная новизна работы

Впервые проанализировано распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов липидтранспортной системы (*ApoA1*, *ApoB*, *ApoC3* и *ApoE*) в трех выборках подростков: группе пациентов с ЭАГ, пациентов с дислипидемией на фоне ЭАГ, и в группе здоровых подростков. Также в изучаемых группах поведена оценка вклада генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов аполипопротеинов в формирование нарушений липидного обмена и разработаны прогностические модели расчета риска возникновения дислипидемии на фоне ЭАГ у подростков.

На основе биоинформационного анализа межгенного взаимодействия генов липидтранспортной системы (*ApoA1*, *ApoB*, *ApoC3* и *ApoE*), оценен вклад каждого изучаемого полиморфизма в генетическую энтропию генов липидтранспортной системы у подростков с ЭАГ и в группе подростков с

ЭАГ и дислипидемией. Впервые с помощью биоинформационного метода выявлен набор полиморфных вариантов генов с максимальным синергичным взаимодействием у пациентов с дислипидемическими нарушениями на фоне ЭАГ.

Теоретическая и практическая значимость

Сформированный в результате исследования спектр генов – предикторов дислипидемии представляет особый интерес для дальнейшего изучения потенциальных генетических биомаркеров риска прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Результаты настоящей работы могут быть использованы в клинической практике для идентификации группы риска прогрессирования коморбидных состояний - эссенциальной артериальной гипертензии и дислипидемии, а также в педагогическом процессе для формирования расширенного представления о генетике мультифакториальных заболеваний у студентов высших учебных заведений медико-биологического спектра и в постдипломном образовании врачей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Проатерогенная направленность липидного обмена у подростков с ЭАГ детерминирована полиморфными вариантами: +83T гена *ApoA1*, Del гена *ApoB* и S2 гена *ApoC3*.
2. Прогностически значимыми факторами риска развития коморбидной патологии – дислипидемии на фоне ЭАГ являются: уровень показателей липидного профиля ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, а также носительство аллелей +83T гена *ApoA1* и Del гена *ApoB*.
3. Межгенное взаимодействие аллельных вариантов полиморфизмов генов *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)* и *ApoE(ε4)* имеет синергичный характер и способствует реализации ЭАГ и коморбидной патологии - дислипидемии на фоне ЭАГ.

Методология и методы исследования

В работе использованы общенаучные и частные научные методы исследования (биохимические, молекулярно-генетические и статистические методы). Биохимические методы включали определение липидного спектра крови для всех подростков исследуемых групп. Молекулярно-генетическими методами определяли носительство генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов аполипопротеинов. Статистическими методами проводили сравнительный анализ уровня липидов крови между исследуемыми группами подростков, а также анализ частоты встречаемости и распространенности полиморфных вариантов изучаемых генов. На основе дискриминантных функции сформулированы прогностические модели формирования дислипидемии у подростков с ЭАГ.

С помощью биоинформационного анализа MDR было оценено межгенное взаимодействие генов аполипопротеинов для групп подростков с ЭАГ и группы подростков с дислипидемией на фоне ЭАГ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования подтверждается данными работы проведенной на 109 пациентах - подростках с ЭАГ и подростках с ЭАГ и дислипидемией, а также на контрольной группе численностью 73 подростка. Все подростки относились к возрастной группе 12-18 лет ($15,2 \pm 1,25$ лет). Работу проводили с применением современных биохимических, молекулярно-генетических, и статистических методов исследования.

Апробация материалов диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, заседаниях лаборатории персонализированной медицины; на заседании отдела педиатрии и кардиоваскулярных патологий ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, заседании отдела персонализированной и профилактической медицины (2016). Материалы диссертации доложены и обсуждены на I Межрегиональной научно-практической конференции

молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии» (г. Иркутск, 2014), на Российском форуме «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний» (г. Санкт-Петербург, 2014, 2016 гг), на школе-семинаре «Персонализированная медицина: от теории к практике» (г. Иркутск, 2014).

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 9 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки и науки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 6 рисунками, 32 таблицами. Библиографический указатель включает 197 источников, из которых 120 публикаций иностранных авторов.

Личный вклад автора: Автором работы лично сформированы группы исследования: группа подростков с ЭАГ – 70 подростков, группа с ЭАГ и дислипидемией – 39 и контрольная группа – 73 подростка. Также автором проведен молекулярно-генетический анализ на носительство полиморфных вариантов генов аполипопротеинов (*ApoA1*, *ApoB*, *ApoC3* и *ApoE*) для каждого подростка исследуемых групп. На основе полученных данных проведен статистический анализ ассоциации генотипов и аллелей генов аполипопротеинов с липидным профилем крови. Сформулированы прогностические модели формирования дислипидемии у подростков с ЭАГ и проанализировано межгенное взаимодействие полиморфных вариантов изучаемых генов. Автором лично проведен анализ и обсуждение полученных результатов, а также большая часть результатов работы опубликовано в виде статей и тезисов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эссенциальная артериальная гипертензия в подростковом возрасте

Артериальная гипертензия (АГ) - это наиболее частое хроническое заболевание, встречающееся в 20–30% случаев среди общего числа трудоспособного взрослого населения (ВОЗ). Под артериальной гипертензией или гипертонией понимают патологическое состояние, сопровождающееся постоянным или периодическим повышением артериального давления (АД) по сравнению с возрастной нормой (Бургал А., 2002; Беляева Л.М., 2005).

Помимо этого артериальная гипертензия является одним из ключевых факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые занимают лидирующую позицию среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения в России и мире (Александров А.А., 2012).

Отмечено, что дебют заболевания часто происходит в детском или подростковом возрасте. Популяционные исследования в России показывают, что доля подростков с АГ составляет от 2,4 до 18% от общего числа (Александров А.А., 1997; Баирова Т.А., 2009). Такой разброс процентов обусловлен разницей в критериях исследования и наблюдаемого возраста (Леонтьева И.В., 2006).

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов России нормальным артериальным давлением принято считать систолическое и диастолическое АД, уровень которого более или равен 10-го и меньше 90-го перцентиля кривой распределения АД в выборке с учетом возраста и пола. Артериальная гипертензия определяется, как состояние, при котором уровень САД или ДАД в течении трех измерении

АД, более или равен значения 95-го перцентиля кривой распределения АД в популяции с учетом возраста и пола.

Выделяют первичную или эссенциальную (ЭАГ) и вторичную или симптоматическую АГ. ЭАГ – заболевание, при котором основным клиническим симптомом является повышенное АД (САД и/или ДАД) по неустановленным причинам. Вторичная или симптоматическая АГ – повышение АД, обусловленное наличием патологических состояний или наличием патологических процессов в различных органах и системах (Александров А.А., 2009; Чазов Е.И., 2009; Чазова И.Е. и др., 2012). В общем объеме гипертензии у детей и подростков доля ЭАГ составляет 40-60% (Александров А.А., 2003; Розанов В.Б., 2008), и достоверно чаще встречается среди мальчиков (до 20%), чем среди девочек (7-9%) (Ледяев М.Я. и др., 2012). Поэтому изучение причин возникновения и становления ЭАГ у мальчиков подросткового возраста имеет особое значение.

Трудность диагностики ЭАГ в подростковом возрасте заключается в бессимптомном течении заболевания (отсутствие жалоб), что наблюдается в более чем трети случаев возникновения ЭАГ (Леонтьева И.В., 2006).

Показано, что раннее выявление в подростковом возрасте повышения АД имеет значение для прогнозирования развития гипертензии во взрослом состоянии (Sun S.S. et al., 2007; Клумбене Ю. и др., 2004). Семейная предрасположенность также вносит существенный вклад в развитие АГ у подростков с повышенным давлением, что указывает на необходимость выявления семейного анамнеза для более точного прогноза развития АГ у детей и подростков в будущем (Joshi S. et al., 2003; Dekkers J.C. et al., 2003; Синькова Г.М. и др., 2011). В ходе многолетних наблюдений за детьми с высоким АД показано, что в 25% случаев происходит нормализация давления во взрослом возрасте, в то же время с 18-летнего возраста у таких детей отмечается высокий процент развития АГ (Розанов В.Б., 2006)

Помимо семейной предрасположенности к АГ, предикторами возникновения ЭАГ в подростковом возрасте являются курение, ожирение,

недостаточная физическая активность, а также нарушение углеводного и липидного обмена, перинатальная патология (Автандилов А.Г., 2003; Беляева Л.М., 2005; Леонтьева И.В., 2006; Розанов В.Б., 2006; Калмыкова С.А. и др., 2012).

Обследование пациентов с артериальной гипертензией на протяжении шести лет наблюдения показало, что в 64% случаев при АГ выявляется метаболический синдром, а также в 5 раз повышен риск сердечно-сосудистых осложнений (Мамедов М.Н. и др., 1997; Оганов Р.Г. и др., 1998). Артериальная гипертензия напрямую способствует развитию и прогрессированию атеросклероза, его дальнейших осложнений, а также является прогностическим фактором риска развития инфаркта миокарда (Дзизинский А.А., 2011).

Анализ данных медицинской статистики по возникновению сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков Иркутской области выявил, что за десятилетний период (2000-2009 гг.) их распространенность возросла в 1,9 раз. При этом уровень распространенности заболеваний системы кровообращения среди подростков группы от 15 до 17 лет в 3 раза выше, чем среди детей в возрастной группе до 14 лет (Абашин Н.Н. и др., 2011).

При обследовании более 1000 детей и подростков от 3 до 16 лет с различным уровнем АД было показано, что в г. Иркутске артериальная гипертензия наиболее часто встречается у мальчиков старшего школьного возраста. Повышение уровня САД выявлено в 23,5 % случаев, ДАД в 11,2 % случаев. Также выявлено увеличение числа детей с повышенным уровнем АД в дошкольном возрасте, которое достигает пика к началу младшего школьного возраста с последующим уменьшением к концу данного возрастного периода и последующим постепенным повышением числа детей с высоким уровнем АД в старшем школьном возрасте (Долгих В.В., 2007). ЭАГ является преобладающей патологией (до 70%) среди общей заболеваемости детей и подростков, связанных с повышением кровяного давления, при этом наблюдается стабильный рост заболеваемости ЭАГ

среди подростков как мужского, так и женского пола. (Абашин Н.Н. и др., 2011)

По данным Колесниковой Л.И. с соавторами 2009 г. в группе подростков с АГ уже на ранней стадии формирования заболевания регистрируется увеличение уровня проатерогенных фракций липидов крови и индекса атерогенности. Отмечены статистически значимые изменения показателей липидного спектра плазмы крови по сравнению с теми же характеристиками у подростков контрольной группы. Уровень ОХС у пациентов с ЭАГ увеличивался в 1,2 раза; ХС-ЛПОНП - в 1,8 раза, ХС-ЛПНП - в 1,2 раза. Содержание ХС ЛПВП в крови больных подростков было сопоставимо с контрольной группой (Колесникова Л.И. и др., 2009).

Таким образом, несмотря на высокую частоту бессимптомного дебюта и течения ЭАГ, распространенность данного заболевания в подростковом возрасте высока. Особый интерес выявление ЭАГ в подростковом возрасте имеет для прогнозирования прогрессивности гипертензии в более отдаленные возрастные периоды жизни.

1.2. Липиды крови и липидтранспортная система

Липиды - это нерастворимые в воде, гидрофобные, низкомолекулярные молекулы, которые поступают в организм с пищей, а также синтезируются клетками жировой ткани, печени, кишечника. Липиды в крови не циркулируют в свободном виде, а связаны с белками и переносятся в виде макромолекулярных комплексов липопротеиновых частиц (ЛП). Липопротеиновые частицы – это сферические макромолекулярные комплексы в которых можно выделить гидрофобную сердцевину, состоящую из триглицеридов и эфиров холестерина, и амфифильную оболочку, в составе которой — фосфолипиды и аполипопротеины. Выделяют несколько видов аполипопротеинов крови: А, В, С, D, Е, внутри они подразделяются на подвиды. Аполипопротеина А включают А1, А2 и апо А4, аполипопротеины В - апоВ48 и апоВ100, аполипопротеины С – апоС1, С2 и С3, а также аполипопротеин Е (Ауэрман

Т.Л. и др., 2006). При формировании липопротеиновых частиц, липиды (холестерин и триацилглицериды) связываются с липопротеинами специфическими белками, которые составляют основы всех липопротеиновых частиц. Основными аполипопротеинами плазмы крови являются: аполипопротеин А1, аполипопротеин А2, аполипопротеин А4, аполипопротеин А5, аполипопротеин В48, аполипопротеин В100, аполипопротеин С1, аполипопротеин С2, аполипопротеин Е и аполипопротеин D (Марри Р. и др., 1993, Творогова М.Г, 2005).

Все компоненты внутри ЛП связаны слабыми типами связей (гидрофобными и электростатическими) и находятся в состоянии постоянной диффузии. У разных липопротеинов наблюдается различное соотношение липидов и белка в составе частицы, в зависимости от состава ЛП различается их плотность (Северина Е.С., 2003; Творогова М.Г., 2005).

По размерам и плотности выделяют четыре основных класса липопротеинов: липопротеины высокой плотности ЛПВП, липопротеины низкой плотности ЛПНП, липопротеины очень низкой плотности ЛПОНП, хиломикроны ХМ. Также все классы липопротеинов отличаются по выполняемым функциям.

Самые крупные ЛП - хиломикроны размером от 75 нм до 1,2 микрона в диаметре, образуются в клетках кишечника, их основная функция: перенос экзогенных жиров из кишечника в ткани (в основном - в жировую ткань), а также - транспорт холестерина из кишечника в печень. В состав хиломикронов входят триглицериды (до 80%), холестерин, аполипопротеин В48, аполипопротеин С2, аполипопротеин Е. Диаметр хиломикронов варьирует от 0,1 до 1,5 мкм. Хиломикроны являются основной транспортной формой экзогенных ТГ и холестерина, их основная функция - транспорт липидов от стенки кишечника до легких. Хиломикроны обмениваются с ЛПВП аполипопротеинами, отдавая часть аполипопротеинов А и получая аполипопротеины С и Е (Ауэрман Т.Л. и др., 2006; Титов В.Н., 2008). В печени хиломикроны передают включенные

в них ТГ и для дальнейшего синтеза ЛПОНП. Богатые триацилглицеринами ЛП поступают в кровь из эпителия кишечника (в виде хиломикрон), или из печени (в виде ЛПОНП). Из-за больших размеров ХМ обладают свойствами светопреломления, которое лежит в основе помутнения плазмы крови, обнаруживаемого после приема пищи. Большие размеры ХМ обуславливают их малую устойчивость и невозможность проникнуть из эпителиальных клеток кишечника в кровеносные капилляры (Титов В.Н. 2008; Al-Bustan S.A et al., 2014.).

Вторые по величине ЛП - это липопротеины очень низкой плотности ЛПОНП их размер составляет 30—80 нм, такой разброс в размерах определяется различием содержания в них как белковой составляющей, так и липидов. Более крупные частицы содержат больше неполярных ТГ и меньше фосфолипидов и холестерина, чем мелкие. ЛПОНП в основном образуются в печени, участвуют в транспорте эндогенных жиров, синтезированных в печени из углеводов, в жировую ткань. Основная функция ЛПОНП - транспорт ТГ синтезированных в печени (эндогенных ТГ) и холестерина к тканям и органам. В состав ЛПОНП входят ТГ, ХЛ, эфиры холестерина и аполипопротеин В100, аполипопротеин С2 и С3, а также аполипопротеин Е. Триглицериды, поступающие из кишечника, переносятся хиломикронами, по мере потребления ТГ, ЛПОНП превращаются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), в которых содержится в основном холестерин (Титов В.Н., 2013; Boudewijn K. et al., 2013). Как и хиломикроны, для транспорта ЛПОНП в крови требуют аполипопротеинов Е и С, которые поступают от ЛПВП. Под действием липопротеинлипазы ЛПОНП превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), которые также называются остатками ЛПОНП. При дальнейшей потере ТГ ЛПОНП превращаются в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) (Титов В.Н. 2008). В норме у взрослых ЛПОНП в крови содержится - 0,26 – 1,04 ммоль/л.

Липопротеины низкой плотности размером от 18 до 26 нм, основной белок ЛПНП - это аполипопротеин В100, в своем составе в норме содержат до 45% всего холестерина крови, что преобладает над другими типами липопротеидов, поэтому данные липопротеины рассматривают как основную транспортную форму холестерина в крови, переносят холестерин в основном виде эфиров ХЛ. ЛПНП образуются непосредственно в кровеносном русле в процессе липолиза под действием ЛПЛ, именно эта фракция ЛП обеспечивает приток холестерина к сосудам и органам. В условиях патологии ЛПНП захватываются клетками в стенках сосудов с образованием атеросклеротических бляшек, которые сужают просвет сосудов и способствуют тромбообразованию (Daoud E. et al., 2014).

Повышенный уровень ЛПНП рассматривается как фактор риска развития атеросклероза, а значительное повышение уровня ЛНПЛ можно расценивать как высокую степень риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца. Считается, что показатель ЛПНП больше коррелирует с риском атеросклероза, чем уровень общего холестерина, поскольку именно эта фракция обеспечивает приток холестерина к сосудам и органам (Obarzanek E. et al., 2001). В норме у взрослых ЛПОНП в крови содержится 1,53-3,91 ммоль/л.

Липопротеины высокой плотности ЛПВП имеют размер 8-11 нм, содержат до 20% ХЛ, образуются в клетках печени. Основная роль ЛПВП это транспорт холестерина из тканей в печень, то есть обратный транспорт холестерина (удаление) из тканей, и дальнейшее выведение его с желчью (Яровая Е.Б., 2003). ЛПВП хорошо растворимы в воде и способны выводить ХЛ из сосудистой стенки, это обуславливает их проатерогенные свойства (Северина Е.С., 2003; Творогова М.Г., 2005). Основным апобелком ЛПВН – аполипопротеин А1 (до 90% белковой части ЛП) (Thompson G.R. et al., 2004). Содержание ЛПВП в норме у взрослых 0,96-2,2 ммоль/л.

Свойства липопротеиновых частиц и выполняемые ими функции напрямую зависят от состава ЛП, в том числе от их основных

аполипротеинов. В целом функции липопротеиновых частиц можно объединить следующим образом: перенос к органам и тканям холестерина, триглицеридов, а также мембранных фосфолипидов, обратный транспорт холестерина, то есть перенос избытка холестерина из клеток тканей и межтканевой транспорт жирорастворимых витаминов и гормонов (Творогова М.Г., 2005; Vays H. E. et al., 2014)

1.3. Дислипидемия: определение, классификация, современные взгляды на патогенез

Дислипидемия – это нарушение соотношения или повышение уровня липидов крови, это наследственное или приобретенное состояние, характеризующиеся нарушением образования, обмена и выведения из циркуляции липопротеидов и жиров, что приводит к повышению или снижению их содержания в крови (Оганов Р.Г, Мамедов М.Н., 2010).

Липиды крови человека содержат свободный холестерин, его эфиры, триглицериды, фосфолипиды и свободные жирные кислоты. Транспорт липидов от места их синтеза происходит в составе липопротеидных частиц, в состав которых входят неполярные гидрофобные эфиры холестерина и триглицеридов, располагающиеся снаружи, ОХС, фосфолипиды и апобелки (Марри Р. и др., 1993; Климов А.Н. и др., 1999).

Самостоятельно дислипидемия не является заболеванием, но как основной фактор риска возникновения атеросклероза, хронического заболевания сосудов и нарушения кровообращения, является предиктором возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркты и инсульт (Оганов Р.Г. и др., 1998; Комиссаренко И.А. и др., 2014). В Международной классификации болезней 10 пересмотра дислипидемия включена в группу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» - нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии (E78).

Распространенность дислипидемия в мире варьирует в широких пределах и, в зависимости от региона, встречается в 20 до 50% общего

числа жителей (Boudewijn K., 2013). В нескольких исследованиях показана прямая зависимость повышения уровня общего холестерина крови и риска смертности от ишемической болезни сердца, у пациентов с ХС=7,5 ммоль/л риск фатального исхода от ИБС оказался в 4 раза выше, чем у лиц с концентрацией ОХС=5 ммоль/л (Никитин Ю.П. и др., 2005; Ройтберг Г.Е. и др., 2005).

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выделяет пять типов дислипидемий в зависимости от того, уровень какого показателя липидного спектра сдвинут:

Дислипидемия первого типа или гиперхиломикронемия - повышение в крови хиломикрон, крупных липопротеидов, содержащих до 90% триглицеридов крови и 10% общего холестерина.

Дислипидемия второго типа - наследственная гиперхолестеринемия, повышение в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), обусловлена наличием семейной предрасположенности, а также влиянием внешней среды. Подтип дислипидемии 2b – это комбинированная гиперлипидемия, повышение в крови липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ).

Дислипидемия третьего типа – наследственная дис-бета-липопротеидемия: повышение ЛПНП.

Дислипидемия четвертого типа – эндогенная гиперлипидемия, повышение ЛПОНП.

Дислипидемия пятого типа – наследственная гипертриглицеридемия: повышение в крови ЛПОНП и хиломикронов (Frederickson D.S. and Lee R.S., 1965).

Выделяют первичную наследственную дислипидемию, когда по наследству передается ген (или гены) с нарушенной функцией синтеза липопротеинов. И вторичную, развивающуюся вследствие приобретенного хронического заболевания, таких как гипотиреоз, сахарный диабет,

желчнокаменная болезнь или при длительном приеме лекарственных препаратов (Thompson G.R., 2004).

Дислипидемия, вызванная избыточным употреблением в пищу жиров, называют алиментарной. На прогрессирование дислипидемии влияют такие факторы, как питание, образ жизни (гиподинамия), алкоголь, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, пожилой возраст (Комиссаренко И.А. и Левченко С.А., 2014).

В подростковом возрасте чаще всего встречаются первичные наследственные дислипидемии, основной вклад в развитие наследственной дислипидемии вносят гены метаболизма липидов и липопротеинов, а точнее их полиморфные варианты (Vamba V. Et al., 2007; Туркина Т.И. и Щербакова М.Ю., 2011).

1.4. Дислипидемия и артериальная гипертензия

Сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого, называют коморбидными. Распространенность коморбидной патологии среди пациентов составляет, в среднем, 78,6%, причем число коморбидных заболеваний у одного пациента существенно повышается с возрастом (Белялов Ф.И. 2011). Наличие нескольких заболеваний одновременно оказывает влияние на каждое из них, утяжеляя их течение, способствует более раннему формированию осложнения и создает трудности для терапии. Риск смерти при наличии двух сопутствующих заболеваний составляет 5-10%, а при возрастании их количества до пяти – увеличивается до 70-80% (Победенная Г.П., 2004).

Коморбидность патологии может объясняться единой причиной и едиными механизмами патогенеза этих состояний, примером таких патологии является сочетание ЭАГ с дислипидемией (Образцова Г.И. и др. 2008; Пузырев В. П., 2015). Согласно концепции сердечно-сосудистого континуума артериальная гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет являются факторами риска развития атеросклероза, ишемической болезни

сердца, приводящих в итоге к ремоделированию сердца и развитию хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Несмотря на то, что развитие заболевания может проходить по разным “сценариям”, их патогенетическая связь очевидна, а их взаимодействие синтропное, то есть с усилением (Беленков Ю.Н., 2002). На патогенетическую взаимосвязь таких состояний, как дислипидемия и АГ указывает наличие ассоциации с одними и теми же генами различных патологических состояний. Показана ассоциация развития АГ, ожирения, инфаркта миокарда, венозного тромбоза и инсульта с мутациями в генах и ренин-ангиотензиновой системы и митохондриальной ДНК. Генетические факторы, влияющие на возникновение таких патологий как ЭАГ и дислипидемия, имеют синтропный характер (Пузырев В.П. 2006, 2009). Выявление и изучение генетических маркеров предрасположенности к таким заболеваниям как ЭАГ и дислипидемия, позволит лучше понять механизм развития и взаимодействие факторов возникновения данных патологии, что является важным для оценки риска развития и предупреждения данных мультифакториальных заболеваний.

1.5. Гены белков липидтранспортной системы и сердечно-сосудистые патологии

Изменения в последовательности генов, кодирующих белки аполипопротеины, могут приводить к изменению показателей липидного спектра, увеличению холестерина и ТГ. Такие нарушения в генах белков системы липидного транспорта, являются ключевыми в развитии атеросклероза и таким образом лежат в основе большинства случаев инсульта. (Zhu W. et al., 2001; Stengard J.H. et al., 2006; Al Harthi F. et al., 2014; Al-Bustan S.A. et al., 2014).

1.5.1. Белок аполипопротеин A1, аллельные полиморфизмы гена ApoA1 (G-75A и C+83T)

К одним из основных компонентов липидного обмена относят липидтранспортный белок аполипопротеин A1, белок липопротеинов

высокой плотности (ЛПВП). Аполипопротеин А-1 (АпоА-1) синтезируется в гепатоцитах печени и эндотелии кишечника (Fielding C.J. et al., 1995). Основная функция АпоА-1 активация лецитинхолестеринацилтрансферазы - фермента обратного транспорта холестерина в печень для его метаболизма в гидрофобные эфиры холестерина. Белок апоА-1 обеспечивает антиатерогенные свойства ЛПВП, препятствуя отложению холестерина в атеросклеротических бляшках сосудов. Сниженный уровень АпоА-1 и ЛПВП повышает риск возникновения атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (Диткина Е.Ю. и др., 2012; Villard E.F. et al., 2013).

Ген аполипопротеина А1 (*APOA1*) длиной в 1895 пар нуклеотидов локализован в 11 хромосоме человека (11q23.3) в одном кластере с генами *ApoC3*, *ApoC4* и *ApoA5*. Продукт гена – аполипопротеин А1 представляет собой полипептид длиной 243 аминокислотных остатков. К настоящему времени для гена *ApoA1* описано более 100 полиморфизмов (однонуклеотидных замен) (Villard E.F. et al., 2013), из них наиболее изученными являются полиморфизмы *G-75A* (замена гуанина на аденин в (-75) положении нуклеотидной последовательности гена *ApoA1*, *rs670*) и *(+83)C>T* (замена цитозина на тимин в (+83) положении, *rs5069*) в регуляторной области гена (Kamboh M.I. et al., 1996).

Показана ассоциация аллеля *(-75)A* и *(+83)T* со снижением экспрессии гена *APOA1*, уменьшением количества аполипопротеина А1, снижением концентрации ХС-ЛПВП, а также с увеличением риска развития атеросклеротических поражений сосудов. Аллель *(-75)A* в группах больных атеросклерозом встречается достоверно чаще, чем в группе контроля, что позволило авторам обозначить данный аллель как рискованный. Рядом исследователей изучена взаимосвязь полиморфных вариантов гена *APOA1* с развитием гипер- и дислипидемии и ассоциированными с ними сердечно-сосудистыми заболеваниями (Albahrani A.I. et al., 2007; Shanker J. et al., 2008; Hu P. et al., 2011; Villard E.F. et al., 2013).

Распространенность данных полиморфизмов широко варьирует в разных этнических группах и популяциях мира. По литературным данным частота встречаемости рискового аллеля (-75)A варьирует от 10,1% в Южной Нигерии (Kamboh M.I., 1999) до 42% в Северной Индии (Dawar R. et al., 2010). Распространенность другого рискового аллеля (+83)T составляет 4-5% в популяциях европеоидов (Vollbach H. et al., 2005; Larson I.A. et al., 2006) и 3-4% – в популяциях монголоидов (Heng C.K. et al., 2001), самая высокая распространенность зарегистрирована в Южной Нигерии – 40,2% (Kamboh M.I. et al., 1999).

1.5.2. Аполипопротеин В, инсерционно-делеционный полиморфизм гена ApoB (Ins/Del)

Аполипопротеин В синтезируется в 2х формах: аполипопротеин В100 и аполипопротеин В48. Аполипопротеин В100 – это полипептид массой 512 кДа и является одним из самых больших белков организма, синтезируется в печени и участвует в образовании ЛПОНП, а затем из ЛНОНП в ЛПНП, таким образом является основным компонентом атерогенных пептидов ЛПНП, так называемых «плохих липидов» переносящих 70% холестерина. Кроме структурных функций аполипопротеин В100 выполняет роль лиганда для рецептора ЛПНП в гепатоцитах печени, а также роль рецептора макрофагов для эндотелиальных клеток (Law S.W. et al., 1985).

Ген, кодирующий белок аполипопротеина В, расположен во второй хромосоме, в районе 2p23-24, включает в себя 29 экзонов и 28 интронов и имеет длину 43 000 пар оснований. После синтеза мРНК ее длина составляет 14 тыс. оснований, мРНК подвергаются модифицированию - рестрикции, с образованием более короткой молекула аполипопротеина В48 массой 241 кДа. Аполипопротеин В48 короче чем В100 на один домен, по молекулярной массе почти в 2 раза меньше, рецепторы аполипопротеинов В и Е не распознают аполипопротеин В48, поэтому остаточные компоненты хиломикроннов удаляются из крови в печени с помощью рецептора

апопротеина Е, что существенно влияет на липидный транспорт и образование ЛПНП (Stepanova V.A. et al., 1998; Yin R.X. et al., 2011).

Изучен ряд полиморфизмов гена *ApoB* связанных с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Один из наиболее изученных и прогностически значимых полиморфизмов гена является инсерционно-делеционный полиморфизм (*Ins/Del*) гена *ApoB* (rs17240441). Это отсутствие или вставка трех кодонов (Лей-Ала-Лей), девяти нуклеотидов в 5' концевой области сигнального пептида. Показана ассоциация делеционного аллеля (*Del*) с уровнем ОХС, ТГ и ЛПНП (Hansen P.S. et al., 1993, Hubacek J.A. et al., 2001), а также с развитием коронарной болезни сердца и ишемической болезнью сердца (Peacock R. et al., 1992).

1.5.3. Аполипопротеин С3, аллельный полиморфизм S1/S2 гена ApoC3

Аполипопротеин С3 (*apoC3*) – белок, состоящий из 79 аминокислотных остатков, относится к одному из основных компонентов липидтранспортной системы крови человека. ApoC3 составляет более 50% белковых компонентов липопротеинов низкой плотности ЛПНП, синтезируется в гепатоцитах печени и в небольшом количестве в кишечнике.

Одна из основных функций apoC3 ингибирование липаз, ферментов расщепляющих триглицеридов, хилимикрон и ЛПОНП, регулируя, таким образом, их уровень в плазме крови (Климов А.Н., Никульчина Н.Г., 1999; Творогова М.Г., 2005).

Ген аполипопротеина С3 - *ApoC3* локализован в 11 хромосоме человека (11q23.3) в одном кластере с основными генами белков липидтранспортной системы - *ApoA1*, *ApoC4* и *ApoA5* (Pennacchio L.A. et al., 2001; Groenendijk M. et al., 2001).. Замена нуклеотида цитозина на гуанин в некодирующей области гена, известного, как полиморфный маркер C-3238G или S1/S2 (rs5128), приводит к повышению экспрессии белка, ингибированию ЛПЛ и, как следствие, увеличению содержания ТГ и ЛПНП в плазме крови. Это определяет сдвиг липидного спектра в сторону

проатерогенности и увеличивает риск, возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения. Таким образом, носительство аллеля *S2* в гетерозиготном (*S1/S1*) или гомозиготном (*S2/S2*) состояний является рисковым относительно частоты возникновения заболеваний (Hoffer M.J. et al., 1998).

Частота встречаемости в различных популяциях и этнических группах мира рискового аллеля *S2* варьирует от 8% до 31%, а в европеоидных популяциях составляет 8-9% (Russo G.T. et al., 2001; Chhabra S. et al., 2002; Liu H.K. et al., 2005).

1.5.4. Аполипопротеин Е, аллельные полиморфизмы $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE*

Аполипопротеин Е – гликопротеин, участвующий в транспорте холестерина в крови, но его основная роль - это активация ферментов печени липаз и трансфераз (печеночная липаза и лецитинхолестеринацилтрансферазы) регулирует транспорт холестерина крови в головном мозге (перенос холестерина от глиальных клеток до нейронов мозга), входит в состав хиломикронов и ЛПОНП.

Синтезируется аполипопротеин Е в виде трех изоформ $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ (эплилон 2, 3, 4). Изоформы белка отличаются степенью активности фермента, а также эффективностью взаимодействия белка с рецепторами клеток печени при транспорте ХС, которые получаются при комбинации двух аллельных полиморфизмов гена *ApoE* Cys112Arg (аллель $\epsilon 2$) и Arg158Cys (аллель $\epsilon 4$). Аллель $\epsilon 2$ обладает повышенным сходством к рецептору, $\epsilon 3$ более низким, а $\epsilon 4$ пониженным. При наличии аллеля $\epsilon 4$ ЛПНП не распознаются специфическими рецепторами клеток печени, что приводит к нарушению их нормального метаболизма и накоплению в крови. Аллели $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ и считаются более рисковыми в отношении таких заболеваний как атеросклероз, ИБС, инфаркт и др (Petrovic D. et al., 2000; Mui S. et al., 1997; Kamboh M.I. et al., 1999).

Частота встречаемости варианта аллеля $\epsilon 3$ в европеоидных популяциях- 60-80%, $\epsilon 2$ - 7-20%, $\epsilon 4$ – 15-20%. Частота аллеля $\epsilon 2$ в азиатских

популяциях встречается реже всего 2-4%. Аллель *ε4* в азиатских популяциях встречается в – 6-20% и чаще всего в африканских до 30% (Corbo R.M. et al., 1997; Zhu W. et al., 2001; Hu P. et al., 2011).

Таким образом, изучение распространенности полиморфных вариантов генов липидтранспортной системы, а также поиск ассоциации носительства рискованных аллелей и генотипов генов аполипопротеинов в группах подростков с ЭАГ и подростков с ЭАГ сочетающейся с дислипидемией, в сравнении с группой контроля, позволит разработать критерии ранней диагностики дислипидемических изменений у подростков с ЭАГ. Анализ межгенных взаимодействий всех рассматриваемых генов липидтранспортной системы, в изучаемых группах подростков, позволит выявить наиболее значимые из них для раннего развития дислипидемии у подростков европеоидов с ЭАГ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследуемых групп

Исследование проводили в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» в рамках государственной бюджетной темы №0542-2014-0002 "Кардиометаболические нарушения у детей и подростков, как патогенетическая основа формирования высокого кардиоваскулярного риска". Набор материала для исследования производился в период с 2009 по 2013 года в отделении педиатрии клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», куда подростки поступали в плановом порядке по поводу повышения уровня артериального давления, и в ходе экспедиционных работ в поселках Баяндай и Мишелевка Иркутской области.

Всего в исследование было включено 182 подростка русской национальности в возрасте от 12 до 18 лет, ($15,52 \pm 1,25$ лет), из них 109 мальчиков и 73 девочки.

Критерии включения подростков в исследование:

- возраст подростка от 12 до 18 лет;
- принадлежность к европеоидам (на примере подростков русской национальности);
- индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м^2 (Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 6(98));
- информированное согласие родителей.

Критерии исключения из группы исследования:

- несоответствие критериям включения;
- вторичная артериальная гипертензия;
- прием базисной терапии эссенциальной артериальной гипертензии;

- ожирение и избыточная масса тела.

Из 182 подростков основной группы в группу с ЭАГ вошли подростки с верифицированным диагнозом ЭАГ - 70 человек, из них 42 мальчика и 28 девочек, в возрасте от 14 до 17 лет ($15,77 \pm 1,25$).

Критерии включения в группу подростков с ЭАГ:

- верифицированный диагноз ЭАГ в соответствие с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Ассоциации детских кардиологов России от 2009 г. (Александров А.А. , 2009).
- принадлежность к европеоидам (на примере подростков русской национальности);
- индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м^2 ;
- уровень общего холестерина крови менее $5,2 \text{ ммоль/л}$.
- информированное согласие родителей.

Во вторую группу вошли подростки с ЭАГ и дислипидемией (ЭАГ+ДЛ) – 39 человек, 23 мальчика и 16 девочек, возраст от 12 до 18 лет ($15,48 \pm 1,53$).

Критерии включения во вторую группу исследования:

- верифицированный диагноз ЭАГ в соответствие с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов, Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Ассоциации детских кардиологов России от 2009 г. (Александров А.А., 2009);
- уровень общего холестерина крови более $5,2 \text{ ммоль/л}$;
- принадлежность к европеоидам (на примере подростков русской национальности);
- индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м^2 ;
- информированное согласие родителей.

Третью - контрольную группу (КГ) исследования составили подростки I-II групп здоровья. Всего 73 подростка (44 мальчика и 29 девочек), возраст от 13 до 18 лет ($15,31 \pm 1,34$).

Все три группы подростков были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,018$; $df=2$; $p=0,991$) и возрасту ($N=4,42$; $p=0,709$) (таблица 1).

Таблица 1- Сравнение исследуемых групп подростков по возрасту и полу

Группа (n)	Возраст, лет $M \pm \delta$	Пол	
		муж (n)	жен (n)
Подростки с ЭАГ, 70	15,77 \pm 1,25	42	28
ЭАГ+ДЛ, 39	15,48 \pm 1,53	23	16
КГ, 73	15,31 \pm 1,34	44	29
	$N=4,42$; $p=0,709$	$\chi^2=0,018$; $df=2$; $p=0,991$	

Этническую принадлежность каждого подростка определяли методом анкетирования с учетом указания на национальную принадлежность предков до третьего поколения.

Все участники исследования, их родители (или опекуны) были информированы о научной направленности исследований и дали свое согласие на участие в совместной работе. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, ред. 2013).

2.2. Биохимический анализ липидного спектра крови

Для биохимического исследования липидного спектра крови, у каждого подростка утром натощак (согласно общепринятой методике) отбирали кровь из локтевой вены в вакуумную пробирку без наполнителя. Для получения сыворотки крови, пробирку центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Дальнейшую работу проводили с сывороткой крови.

Биохимический анализ липидного спектра включал определение триглицеридов (ТГ), общего холестерина крови (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина

липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП), а также коэффициента атерогенности (КА). Определение уровней ТГ, ОХС, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПОНП проводили на биохимическом анализаторе ВТС-330 (Испания) с помощью коммерческих наборов «Bio Systems» (Испания).

В работе использованы следующие методы расчета: $\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$, $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС-ЛПВП} + \text{ХС-ЛПОНП})$ и $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС-ЛПВП}) / \text{ХС-ЛПВП}$.

2.3. Выделение геномной ДНК из периферической крови

Для молекулярно-генетического исследования у каждого подростка из локтевой вены отбирали венозную кровь в вакуумные пробирки с 3% ЭДТА. Из полученных образцов крови выделяли геномную ДНК сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва), по следующей методике, прилагаемой к набору: К 300 мкл. лизирующего буфера добавляли 100 мкл. образца цельной крови, перемешивали на вортексе в течении 7-10 сек. Образцы прогревали в течении 5 мин при 65°C , затем центрифугировали при 5000 об/мин. – 5 сек. Надосадочную жидкость переносили в чистые промаркированные пробирки и смешивали с 25 мкл. ресуспендированного универсального сорбента, затем выдерживали при комнатной температуре 2 мин, ресуспендировали и снова выдерживали при комнатной температуре 5 мин. Пробирки центрифугировали при 5000 об/мин. – 30 сек., надосадочную жидкость удаляли. Сорбент последовательно промывали в 300 мкл. отмывки №1 – дважды и в 500 мкл. отмывки №2, с центрифугированием при 5000 об/мин. Осадок сорбента высушивали при 65°C – 5-10 минут. На последнем этапе ДНК связанную сорбентом растворяли в 50 мкл. ТЕ буфера, прогревала при 65°C 1 мин. Полученные образцы ДНК хранили при -20°C .

2.4. Определение аллельных полиморфизмов генов аполипопротеинов

Аллельный полиморфизм G-75A гена ApoA1 (rs670) определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами и детекцией продуктов реакции в режиме реального времени с помощью наборов “SNP-Экспресс” фирмы Литех, на детектирующем амплификаторе (термоциклире) DTprime ДНК-технология (Россия) по следующей программе амплификации прилагаемой к набору:

1. 93⁰ – 1 мин. – 1 цикл.
2. 93⁰ – 10 сек
64⁰ – 10 сек
72⁰ – 20 сек (детекция) - 35 циклов

Для каждой пробы ДНК наличие “аллели 1”- G или “аллели 2” - A определяли в отдельной реакционной смеси для каждого аллеля, общим объемом 25 мкл и детекцией флюоресценции по каналу FAM/Green.

Аллельный полиморфизм S1/S2 гена ApoC3 (C3238G, rs5128), также определяли методом ПЦР с аллель специфическими праймерами, с помощью наборов “SNP-Экспресс” фирмы Литех, наличие “аллели 1”- S1 (3238C) или “аллели 2” – S2 (3238G) определяли в отдельной реакционной смеси для каждого аллеля, общим объемом 25 мкл и детекцией флюоресценции по каналу FAM/Green. Программа амплификации приведена выше и аналогична для полиморфизма G-75A гена ApoA1.

Генотипирование полиморфизма C+83T гена ApoA1 (rs5069) наборами фирмы “ТестГен” для ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH), содержащими аллель специфические праймеры с флуоресцирующим красителем отдельно для каждого полиморфного варианта: аллель +83C – канал VIC/HEX, аллель +83T – канал FAM/Green. Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 10 мкл на приборе DTprime ДНК-технология (Россия) по следующей программе:

1. 95⁰ – 2 мин. – 1 цикл.
2. 94⁰ – 10 сек

62⁰ – 50 сек (детекция) - 40 циклов

Генотипирование инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoB (I/D, rs17240441)* проводили по методике предложенной Khattri et al., 2009 (Khattri A., 2009), в стандартной ПЦР смеси объемом 25 мкл, с использованием праймеров синтезированных фирмой “Синтол” (Россия). (последовательность прямого праимера : - 5'-СТССТСАГССССТССАТС-3', обратного: 5'-GAGTGCCСТТСТСГГТТГ-3'), на термоциклере “Mastercycler” (Eppendorf, Германия). по следующей программе амплификации:

1. 96⁰ – 10 мин. – 1 цикл.
2. 96⁰ – 1 мин
66⁰ – 30 сек
72⁰ – 1 мин - 35 циклов
3. 72⁰ – 10 мин

Детекцию продуктов амплификации проводили в 3% агарозном геле, с последующей окраской бромистым этидием. Генотипирование образцов проводили по длине продуктов амплификации: гомозиготному генотипу Ins/Ins соответствовал продукт содержащий один фрагмент ДНК с длиной 375 п.н., гомозиготный по делеции Del/Del - один фрагмент ДНК длиной 366 п.н, гетерозиготному генотипу соответствовал продукт содержащий два фрагмента ДНК - 375 и 366 п.н. соответственно.

Генотипирование полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ), по методике предложенной Nixon et al., 1990., где специфическая эндорестриктаза расщепляет фрагмент ДНК (ПЦР-продукт) в зависимости от наличия или отсутствия сайта рестрикции (GCG↑C, аминокислота Arg), соответствующих 112 и 158 позиции полипептидной цепи. Амплификацию проводили в стандартной реакционной смеси общим объемом 25 мкл, с использованием праймеров производства фирмы “Синтол” (Россия). Последовательность прямого праимера:

5'-ACAGAATTTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3';

и обратного:

5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3'),

ПЦР проводили по следующей программе амплификации:

1. 95⁰ – 5 мин. – 1 цикл.
2. 95⁰ – 1 мин
60⁰ – 1 мин
72⁰ – 2 мин - 35 циклов
3. 72⁰ – 10 мин.

Продукт амплификации содержал фрагмент длиной 244 п.н.

Рестриктию продуктов амплификации проводили с помощью рестриктазы *Vst*ННI фирмы СибЭнзим (Россия), при 50⁰, в течение 2 часов. Электрофоретический анализ длин рестрикционных фрагментов проводили в 7% полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской геля бромистым этидием. Продукт амплификации с аллелем $\varepsilon 3$ (112Cys и 158Arg) расщеплялся рестриктазой на фрагменты длиной 35, 48 и 91 п.н., содержащий аллель $\varepsilon 4$ (112Arg и 158Arg) на фрагменты длиной 19, 35, 48 и 72 п.н., продукт амплификации содержащий аллель $\varepsilon 2$ (112Cys и 158Cys), не содержащий сайт рестрикции, не расщеплялся рестриктазой.

Определение генотипов $\varepsilon 2/\varepsilon 3/\varepsilon 4$ гена *ApoE* проводили по следующему соответствию наборов длин фрагментов ДНК:

- $\varepsilon 2/\varepsilon 2$ (Cys112Cys и Cys158Cys) - 91 и 83 п.н.;
- $\varepsilon 2/\varepsilon 3$ (Cys112Cys и Cys158Arg) - 91, 83, 48 и 35 п.н.;
- $\varepsilon 2/\varepsilon 4$ (Cys112Arg и Cys158Arg) - 91, 83, 72, 48, 35 и 19 п.н.;
- $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ (Cys112Cys и Arg158Arg) - 91, 48 и 35 п.н.;
- $\varepsilon 3/\varepsilon 4$ (Cys112Arg и Arg158Arg) - 91, 72, 48, 35 и 19 п.н.;
- $\varepsilon 4/\varepsilon 4$ (Arg112Arg и Arg158Arg) - 72, 48, 35 и 19 п.н.

2.5. Статистические методы анализа

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007, пакета

прикладных программ Statistica 6.0, и программа открытого доступа MDR 3.0.2.

Распределение признаков в группах исследования проверяли на нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Значимость различий между двумя группами с распределением признаков отличных от нормального проверялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Между тремя и более группами по критерию Крускала-Уолиса. Для представления данных рассчитывались средние арифметические значения (M), ошибку средней арифметической (m), стандартное отклонение (σ); медиану (Me), верхний и нижний квартили ($C_{25} - C_{75}$).

Распределение генотипов исследованных аллельных полиморфизмов генов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При помощи калькулятора для двух аллелей: <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>, и для трех аллелей <http://www.had2know.com/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-3-alleles.html>.

Отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой (D) рассчитывали по формуле:

$$D=(H_o-H_e)/H_e,$$

где H_o - это ожидаемая, а H_e - наблюдаемая гетерозиготность соответственно. Сравнения частот аллелей и генотипов внутри и между исследуемыми группами проводили с использованием критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, если значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5. Все различия считались статически значимыми при $p<0,05$.

Ассоциация генотипов и аллелей с патологическим фенотипом оценивали по величине отношения шансов (OR), по формуле $OR=a*d/b*c$, где a – частота аллеля в группе с патологией; b – частота аллеля в группе в контрольной группе; c и d – суммарная частота остальных аллелей в

группах с патологией и контроле, соответственно. $OR=1$ рассматривали как отсутствие ассоциации аллеля и признака, $OR>1$ как положительную ассоциацию (рисковая аллель), и $OR<1$ – отрицательную ассоциацию.

Прогностические модели риска разрабатывались на основе дискриминантного анализа. Долю дисперсии дискриминантной функции характеризовали статистикой Лямбда Уилкса, и точного максимального значения F переменных, для анализа значимости различия групп, при $p<0,05$.

Качество разделения объектов по группам, в соответствии с дискриминантными функциями для каждой группы, оценивали с помощью процента корректного классифицирования. Дискриминантная функция выражалась уравнением:

$$D=k_1*x_1+k_2*x_2+...+k_n*x_n+a,$$

где x_1 и x_2 – значения переменных (биохимические и генетические данные), C – константа дискриминантной функций. Различия между группами оценивали с помощью χ^2 Пирсона. Графическое отображение дискриминации между исследуемыми группами отображали построением графиков линейных канонических корней.

Межгенное взаимодействие полиморфных вариантов исследуемых генов оценивали с помощью биоинформативного метода мультифакторного моделирования геномных взаимодействий - снижение мультифакториальной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction или MDR) в программе открытого доступа MDR 3.0.2 (www.epistasis.org/mdr.html).

Метод MDR позволяет одновременно оценивать взаимодействие всех исследуемых аллелей полиморфных вариантов генов, влияющих на заболевание, уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров на основе создания новых переменных, с оценкой влияния сочетания генотипов на риск развития заболевания (Moore J. H., Williams S.M., 2002, 2004, Motsinger A.A. et al., 2006). В итоге межгенного анализа заболевание-

контроль, программа формирует оптимальные модели межгенных взаимодействий, характеризующиеся такими показателями как тестируемая сбалансированная точность (training balanced accuracy, Tr. Bal. Acc), коэффициент перекрестной проверки или повторяемость (cross-validation consistency, C-V Cons) – чувствительность, (sensitivity, Se) и специфичность (specificity, Sp).

Наилучшей предложенной моделью является модель с C-V Cons не менее 90% (9/10) и с максимальной сбалансированной точностью, а также достоверностью менее 0,05. На основании полученной наилучшей модели проводится кластерный анализ с построением дендрограммы взаимодействия генов. Тип взаимодействия генов в дендрограмме оценивается по цветовой шкале (синергичное взаимодействие генов или усиление эффекта – красный и оранжевый цвет ветвей дендрограммы, коричневый – независимый эффект, зеленый – дублирование эффекта, синий – антогонистичное действие или ослабление), длина линии дендрограммы отражает силу взаимодействия генов (чем короче ветвь, тем сильнее взаимодействие и наоборот).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Сравнение липидного спектра крови в группе подростков с эссенциальной артериальной гипертензией и дислипидемией с контрольной группой

По результатам биохимический анализ липидного спектра крови проведен сравнительный анализ всех показателей в трех изучаемых выборках подростков. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнение показателей липидного спектра в изучаемых группах

Группа (N)	ОХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ХС-ЛПОНП, ммоль/л	КА
КГ, (73)	3,94 (3,50-4,55)	0,74 (0,52-0,99)	1,19 (1,11-1,27)	2,49 (2,09-2,96)	0,20 (0,24-0,45)	2,31 (2,09-2,60)
с ЭАГ, (70)	4,38 (4,02-4,80)	0,88 (0,77-1,12)	1,30 (1,20-1,40)	2,80 (2,40-3,00)	0,34 (0,16-0,39)	2,32 (1,92-2,83)
ЭАГ+ДЛ, (39)	5,52 (5,35-6,08)	1,31 (0,89-1,90)	1,39 (1,29-1,50)	3,70 (3,30-4,10)	0,50 (0,33-0,76)	3,17 (2,75-3,58)
p	0,0004	0,0021	0,004	0,02	0,0012	0,034

Примечания: Данные представлены в виде Me и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Крускала-Уоллиса.

При сравнении изучаемых выборок подростков по показателям липидного спектра выявлены статистически значимые отличия между всеми тремя выборками по всем показателям. При попарном сравнении не выявлено различий только по коэффициенту атерогенности между группой подростков с ЭАГ и группой контроля. В группе контроля и в группе подростков с ЭАГ показатели липидограммы находились в пределах референсных значений, при этом в группе с ЭАГ наблюдается статистически значимое увеличение всех фракции липидов крови по сравнению с группой контроля.

Как было показано ранее возрастание уровня ОХС ХС-ЛПОНП и ТГ а также увеличение индекса атерогенности у подростков с ЭАГ по сравнению с группой контроля на ранней стадии формирования патологического процесса, могут считаться фактором риска развития ЭАГ в данной группе подростков (Колесникова Л. И. и др., 2009). Также показана прямая зависимость уровня ОХС и ХС-ЛПНП от уровня систолического АД у подростков с АГ, чем выше был уровень АД у подростков, тем более выражены нарушения липидного спектра крови, что авторы выделяют как маркер раннего атерогенеза. (Плотникова И.В. и др., 2007).

Таким образом, показанное в работе повышение уровня ОХС, ТГ, ХЛ-ЛПНП и ХС-ЛПОНП липидограммы крови у подростков группы с ЭАГ по сравнению с группой контроля указывает на ранние изменения в липидном спектре крови подростков с ЭАГ в сторону проатерогенности.

3.2. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА А1 И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

3.2.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов G-75A и C+83T гена ApoA1 в исследуемых группах

В исследуемых группах подростков проведено генотипирование аллельных полиморфизмов гена аполипопротеина А1 G-75A и C+83T. Результаты сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов G-75A и гена ApoA1 в изучаемых выборках представлены в таблице 3 и 4.

Таблица 3 - Частота генотипов и аллелей *G-75A* и гена *ApoA1*
в исследуемых группах

Группа (n)	Генотипы, абс. (%)			Аллели, абс. (%)		Соответствие закону Харди- Вайнберга	
	G/G	G/A	A/A	G	A	He (%)	p
КГ (73)	42 (57,5)	29 (39,7)	2 (2,8)	113 (77,4)	33 (22,6)	59,90 34,99 5,11	0,2472
ЭАГ (70)	42 (60,0)	23 (32,9)	5 (7,1)	107 (76,4)	33 (23,6)	58,41 36,03 5,56	0,4612
ЭАГ+ДЛ (39)	26 (66,7)	11 (28,2)	2 (5,1)	63 (80,8)	15 (19,2)	65,24 31,07 3,70	0,5653
	$\chi^2=2,835, df=4;$ $p=0,586$			$\chi^2=0,563, df=2;$ $p=0,755$			

Примечания: He – ожидаемая гетерозиготность.

Распределение частот генотипов *G-75A* и *C+83T* гена *ApoA1* во всех трех исследуемых группах соответствовало закону Харди-Вайнберга ($p>0,05$).

Для полиморфного варианта *G-75A* во всех трех исследуемых группах наиболее часто встречались носители гомозиготного генотипа G/G в группе подростков с ЭАГ (60%), в группе подростков с ЭАГ с дислипидемией - 66,7%, в группе контроля - 57,5%, генотип G/A встречался в группе подростков с ЭАГ в 32,9% случаев, в группе подростков с ЭАГ и дислипидемией – 28,2%, в ГК – 39,7%, носители генотипа A/A в трех группах встречались в 7,1%, 5,1% и 2,8% соответственно. Статистически значимых различий частот генотипов полиморфизма *G-75A* гена *ApoA1* в изучаемых группах обнаружено не было ($p=0,586$), как и не выявлено статистически значимых различий частот аллелей.

Таблица 4 - Частота генотипов и аллелей *C+83T* и гена *ApoA1*

в исследуемых группах

Группа (n)	Генотипы, абс. (%)			Аллели, абс. (%)		Соответствие закону Харди- Вайнберга	
	<i>C/C</i>	<i>C/T</i>	<i>T/T</i>	<i>C</i>	<i>T</i>	He (%)	p
КГ (73)	69 (94,5)	4 (5,5)	0	142 (97,3)	4 (2,7)	94,60 5,33 0,08	0,809
ЭАГ (70)	56 (80,0)	13 (18,6)	1 (1,4)	125 (89,3)	15 (10,7)	79,72 19,13 1,15	0,666
ЭАГ+ДЛ (39)	37 (94,9)	2 (5,1)	0	76 (97,4)	2 (2,6)	94,94 5,00 0,07	0,869
	ЭАГ/КГ $\chi^2=4,808$, $df=1$; $p=0,028$			ЭАГ/КГ $\chi^2=6,099$, $df=1$, $p=0,014$			

Примечания: He – ожидаемая гетерозиготность.

По результатам генотипирования полиморфного маркера *C+83T* гена *ApoA1* носители гомозиготного генотипа *C/C* выявлены во всех трех группах в 80%, 94,9 и 94,5%, соответственно. Гетерозиготный генотип *C/T* достоверно чаще встречался в группе подростков с ЭАГ по сравнению с контрольной группой 18,6% и 5,5% ($\chi^2=4,808$, $df=1$; $p=0,028$), в группе подростков с ЭАГ и дислипидемией генотип *C/T* обнаружен в 5,1% случаев.

Гомозиготный по минорной аллели генотип *T/T* был обнаружен только в 1,4% случаев в группе подростков с ЭАГ, в двух других группах данный генотип не встречался.

Аллель *T* в группе подростков с ЭАГ встречалась достоверно чаще, чем в группе контроля (10,7% и 2,7%, $\chi^2=6,099$, $df=1$, $p=0,014$). Рассчитано отношение шансов риска реализации ЭАГ для подростков европеоидной группы – носителей аллеля *T*, составившее OR=4,2 (95% CI: 1,38–13,17; $p=0,0119$).

Для КГ подростков был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости аллеля -75A и +83T гена *ApoA1* по сравнению с ранее изученными популяционными выборками в мире по литературным данным. Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Распространенность аллелей -75A и +83T гена *ApoA1* в популяциях мира

Популяция (численность выборки)	Доля аллеля в %	Ссылка
аллель -75A гена <i>ApoA1</i>		
КГ (русские) (73)	22,6	Собственные результаты
Юж. Нигерия (786)	10,1*	(Kamboh M.I. et al., 1999)
Дания (361)	14,0 *	(Larson I.A. et al., 2002)
Германия (500)	16,0*	(Vollbach H. et al., 2005)
Финны (99)	18,2	(GeneCard, 2016)
Британия (91)	12,1*	(GeneCard, 2016)
Испания (107)	15,4*	(GeneCard, 2016)
Италия (107)	19,6	(GeneCard, 2016)
США (европеиды) (460)	20,0	(Villard E.F. et al., 2013)
Юж. Индия (185)	21,0	(Padmaja N. et al., 2009)
Индийцы Сингапур (326)	21,0	(Heng C.K. et al., 2001)
Китайцы Сингапур (467)	30,0	
Малазийцы Сингапур (283)	31,0*	
Юж. Китай (300)	32,5*	(Tu J. et al., 2013)
Сев. Индия (50)	42,0*	(Dawar R. et al., 2010)
аллель +83T гена <i>ApoA1</i>		
КГ (русские)(73)	2,7	Собственные результаты
Индийцы Сингапур (326)	2,0	(Heng C.K. et al., 2001)
Малазийцы Сингапур (283)	3,0	

Германия (499)	3,0	(Vollbach H. et al., 2005)
Финны (99)	1,5*	(GeneCard, 2016)
Британия (91)	3,8	(GeneCard, 2016)
Испания(107)	2,3	(GeneCard, 2016)
Италия (107)	1,4*	(GeneCard, 2016)
Дания (361)	4,0	(Larson I.A. et al., 2002)
Китайцы Сингапур (467)	4,0	(Heng C.K. et al., 2001)
Юж. Индия (185)	4,3	(Padmaja N. et al., 2009)
Юж. Нигерия (786)	40,2*	(Kamboh M.I. et al., 1999)

Примечания: *-отмечены достоверные отличия частоты встречаемости аллеля ($p < 0,05$), в сравнении с собственными данными.

В изучаемой выборке подростков аллель *-75A* гена *ApoA1* достоверно чаще встречалась по сравнению с ранее изученными популяционными выборками европеоидов из Дании, Германии, Британии, Испании, и африканцев из Южной Нигерии, и достоверно реже, чем в выборках азиатов из Малайзии, Южного Китая и Индии.

Аллель *+83T* достоверно чаще встречалась в изучаемой нами выборке по сравнению с европеоидами, проживающими в Италии и Финляндии, но достоверно реже, чем в выборке жителей Южной Нигерии.

Таким образом, сравнительный анализ распространенности аллелей *-75A* и *+83T* гена *ApoA1* в контрольной группе подростков по сравнению с ранее изученными европеоидными популяциями в мире показал, что в изучаемой группе подростков аллель *-75A* встречается чаще, а частота аллели *+83T* не отличается от ранее изученных европеоидных популяций.

3.2.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов генов ApoA1 (G-75A и C+83T)

Проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра у подростков-носителей разных генотипов полиморфных вариантов *G-75A* и *C+83T* гена *ApoA1* внутри каждой исследуемой группы (таблица 6, 7, 8).

В связи с малой выборкой подростков, являющихся носителями AA генотипа полиморфного локуса *G-75A* гена *ApoA1*, подростки – носители *A/A* – генотипа и *G/A* – генотипа объединены нами в одну группу как носители минорного *-75A* аллеля.

Таблица 6 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфного локуса *G-75A* и *C+83T* гена *ApoA1* в группе контроля

	полиморфизм <i>G-75A</i>			полиморфизм <i>C+83T</i>		
	<i>G/G</i> n=42	<i>G/A +A/A</i> n=31	p	<i>C/C</i> , n=69	<i>C/T</i> n=4	p
ОХС, ммоль/л	3,98 (3,45-4,66)	3,94 (3,53-4,42)	0,784	4,00 (3,50-4,58)	3,78 (3,61-4,14)	0,707
ТГ, ммоль/л	0,77 (0,56-1,00)	0,73 (0,51-0,99)	0,492	0,74 (0,52-0,98)	0,79 (0,51-1,72)	0,645
ХС- ЛПВП, ммоль/л	1,21 (1,11-1,31)	1,18 (1,09-1,24)	0,230	1,18 (1,10-1,27)	1,22 (1,16-1,26)	0,707
ХС- ЛПНП, ммоль/л	2,51 (2,01-2,98)	2,44 (2,15-2,88)	0,924	2,49 (2,09-2,96)	2,43 (1,76-2,92)	0,790
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,35 (0,25-0,45)	0,33 (0,23-0,45)	0,499	0,34 (0,24-0,44)	0,36 (0,23-0,78)	0,645
КА	2,36 (2,03-2,61)	2,31 (2,12-2,60)	0,810	2,35 (2,09-2,61)	2,19 (2,02-2,39)	0,370

Примечания: Данные представлены в виде Me и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

В таблице 6 приведено сравнение показателей липидного спектра у подростков - носителей генотипов *G/G* и *G/A+A/A* полиморфизма *G-75A* гена *ApoA1* в контрольной группе. Статистически значимых различий не выявлено.

Далее нами проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра в группе подростков с ЭАГ, результаты которого представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов гена *ApoA1* в группе с ЭАГ

	полиморфизм <i>G-75A</i>			полиморфизм <i>C+83T</i>		
	<i>G/G</i> , n=42	<i>G/A+A/A</i> , n=28	p	<i>C/C</i> , n=56	<i>C/T+T/T</i> , n=14	p
ОХС, ммоль/л	4,38 (4,02-4,80)	4,34 (4,09-4,79)	0,943	4,39 (4,09-4,71)	4,32 (4,02-4,98)	0,941
ТГ, ммоль/л	0,89 (0,80-1,12)	0,88 (0,73-1,10)	0,541	0,88 (0,77-0,96)	1,21 (0,81-1,58)	0,147
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,20-1,38)	1,30 (1,20-1,44)	0,990	1,30 (1,21-1,39)	1,30 (0,92-1,40)	0,522
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,83 (2,39-3,04)	2,75 (2,55-2,97)	0,640	2,80 (2,45-3,00)	2,78 (2,40-3,04)	0,825
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,21 (0,16-0,40)	0,18 (0,17-0,33)	0,479	0,18 (0,16-0,27)	0,43 (0,30-0,63)	0,003
КА	2,36 (1,92-2,83)	2,26 (1,97-2,77)	0,848	2,29 (1,92-2,80)	2,38 (2,05-3,45)	0,179

Примечания: Данные представлены в виде Me и $S_{25} - S_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизмов *G-75A* и *C+83T* гена *ApoA1* в группе подростков с ЭАГ, представленный в таблице 7, показал статистически значимое увеличение содержания ХС-ЛПОНП у носителей генотипов *C/T+T/T* по сравнению с носителями генотипа *C/C* полиморфизма *C+83T* ($U=188,0$, $p=0,003$).

Далее нами проведено сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов гена *ApoA1 G-75A* в группе с коморбидной патологией - ЭАГ+ДЛ (таблица 8).

Таблица 8 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов гена *ApoA1* в группе пациентов с ЭАГ+ДЛ

	полиморфизм <i>G-75A</i>			полиморфизм <i>C+83T</i>		
	<i>G/G</i> , n=26	<i>G/A+A/A</i> , n=13	p	<i>C/C</i> , n=37	<i>C/T+T/T</i> , n=2	p
ОХС, ммоль/л	5,51 (5,40-5,94)	5,52 (5,30-6,08)	0,823	5,51 (5,35-5,89)	6,37 (6,34-6,40)	0,086
ТГ, ммоль/л	1,10 (0,84-1,53)	1,53 (1,13-2,50)	0,136	1,31 (0,89-1,77)	1,85 (1,09-2,60)	0,524
ХС- ЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,30-1,53)	1,33 (1,29-1,42)	0,175	1,40 (1,30-1,50)	1,27 (1,20-1,33)	0,279
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,72 (3,50-4,00)	3,45 (3,27-4,10)	0,136	3,67 (3,30-4,00)	4,36 (4,20-4,51)	0,075
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,50 (0,30-0,70)	0,59 (0,37-1,00)	0,239	0,50 (0,33-0,70)	0,85 (0,49-1,20)	0,373
КА	3,18 (2,63-3,58)	3,05 (2,91-4,31)	0,551	3,09 (2,75-3,40)	4,05 (3,77-4,33)	0,098

Примечания: Данные представлены в виде Ме и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

Как видно из таблицы 8, сравнение показателей липидного спектра между выборкой подростков, являющихся носителями генотипа *G/G* и группой (*G/A+A/A*) полиморфизма *G-75A* гена *ApoA1*, не выявило статистически значимых различий.

К одним из основных компонентов липидного обмена относят липидтранспортный белок липопротеинов высокой плотности A1, экспрессия которого определяется геном аполипопротеина A1. Изученные нами олигонуклеотидные замены *G-75A* и $(+83)C>T$ расположены в регуляторной области гена (Kamboh M.I., 1996), определяя вариативность экспрессии апобелков гидрофобного ядра липопротеина A1 - аллели $(-75)A$ и $(+83)T$ ассоциированы со снижением экспрессии гена *APOA1*, уменьшением количества аполипопротеина A1, снижением концентрации ХС-ЛПВП (авторы). Однако по результатам собственных исследований нами не выявлено статистически значимых различий концентрации ХС-ЛПВП у подростков с ЭАГ – носителей разных генотипов изучаемых

полиморфизмов. Более того, выявлено статически значимое повышение проатерогенного ХС-ЛПОНП. При этом носители минорного (+83)*T*-аллеля имели выше концентрацию ХС-ЛПОНП.

Известно, что апобелок А1 входит в состав ХС-ЛПВП и хиломикронов. Возможно носительство минорного (+83)*T*-аллеля, детерминирующего снижение экспрессии антиатерогенного апобелка А1, опосредованно повышает концентрацию проатерогенных компонентов липидного спектра, а именно ХС-ЛПОНП, что определяет предрасположенность к гипер- и дислипидемии и ассоциированными с ними сердечно-сосудистыми заболеваниями (Albahrani A.I. et al., 2007; Shanker J. et al., 2008; Hu P. et al., 2011; Villard E.F. et al., 2013).

Вклад изученных нами полиморфных локусов дифференцирован: при наличии гено-фенотипических взаимоотношений полиморфизма и *C+83T* с параметрами липидного спектра, при этом нами не выявлена значимость полиморфного локуса *G-75A*. Наши данные согласуются с результатами работы Larson с соавторами на выборке у здоровых европеоидов Германии, показавшими, что носительство аллеля +83*T* полиморфного варианта *C+83T* гена *ApoA1* ассоциировано с повышением уровня ТГ и ХС-ЛПНП. Носительство аллеля -75*A* гена *ApoA1* не влияет на уровень аполипопротеина А и показатели липидограммы (Larson I.A. et al., 2002). В работе Шахтшнейдер с соавторами (2010) в популяционной выборке г. Новосибирска, отмечалась более высокая частота встречаемости аллеля +75*A* в группе с гиперхолестеринемией по сравнению с группой с нормальным содержанием ОХС, также при сравнении показателей ОХС, ХС-ЛПНП и КА между носителями разных генотипов полиморфизма *G-75A* гена *ApoA1*, отмечались статистически значимые различия, при этом максимальные значения этих показателей липидограммы выявлены для носителей генотипа *A/A*. При этом для аллеля +83*T* гена *ApoA1* не показано ассоциации с уровнем липидов крови для этой же выборки (Шахтшнейдер Е.В. и др., 2010).

По результатам нашей работы не показано статистически значимых различий частот встречаемости аллеля +75A между изучаемыми группами подростков, а также не показано ассоциации носительства аллелей и генотипов полиморфизма G-75A гена *ApoA1c* параметрами липидограммы. Для полиморфного варианта C+83T гена *ApoA1* в группе подростков с ЭАГ статистически достоверно чаще встречалась аллель +83T, по сравнению с контрольной группой (10,7% против 2,7%, $p=0,014$). Также показано статистически значимое увеличение уровня ХС-ЛНВП у носителей +83T-аллеля полиморфного локуса C+83T в группе подростков с ЭАГ (0,18 (0,16-0,27) против 0,43 (0,30-0,63), $p=0,003$). При наличии взаимосвязи носительства полиморфизма C+83T в параметрах липидного обмена в группе подростков с ЭАГ, в группе подростков с ЭАГ+ДЛ нами показана тенденция проатерогенной направленности липидного обмена у подростков – носителей аллеля +83T в виде повышения ОХС ($p=0,086$) и увеличения концентрации ХС-ЛПНП ($p=0,075$) по сравнению с носителями аллеля +83C.

Таким образом, повышенная частота встречаемости аллеля +83T в группе подростков с ЭАГ, а также статистически значимое повышение уровня ХС-ЛНВП у носителей +83T, позволяет рассматривать данный аллель как фактор риска для формирования проатерогенного липидного профиля у подростков с ЭАГ.

3.3. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА В И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭАГ

3.3.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта *Ins/Del* гена *ApoB* в исследуемых группах

Проведено генотипирование трех исследуемых групп подростков по инсерционно-делеционному полиморфизму гена *ApoB*. Результаты генотипирования представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Частота генотипов и аллелей полиморфизма *Ins/Del* гена *ApoB* в исследуемых группах

Группы (n)	Генотипы, абс. (%)			Аллели, абс. (%)		Соответствие закону Харди-Вайнберга	
	<i>Ins/Ins</i>	<i>Ins/Del</i>	<i>Del/Del</i>	<i>Ins</i>	<i>Del</i>	He (%)	p
КГ (73)	32 (43,8)	38 (52,1)	3 (4,1)	102 (69,9)	44 (30,1)	50,01 41,42 8,58	0,083
ЭАГ (70)	13 (18,6)	47 (67,1)	10 (14,3)	73 (52,1)	67 (47,9)	27,19 49,91 22,90	0,004
ЭАГ+ДЛ (39)	5 (12,8)	25 (64,1)	9 (23,1)	35 (44,9)	43 (55,1)	20,13 49,47 30,39	0,065
	ЭАГ /КГ: $\chi^2=12,687$, $df=2$; $p=0,002$ ЭАГ /ЭАГ+ДЛ: $\chi^2=1,647$, $df=2$; $p=0,439$ ЭАГ+ДЛ/КГ: $\chi^2=16,593$, $df=2$; $p=0,0001$			ЭАГ/КГ: $\chi^2=7,718$, $df=1$, $p=0,003$ ЭАГ/ЭАГ+ДЛ: $\chi^2=0,788$, $df=1$, $p=0,375$ ЭАГ+ДЛ/КГ: $\chi^2=12,336$, $df=1$; $p=0,0001$			

Примечания: He – ожидаемая гетерозиготность.

Распределение генотипов в контрольной группе подростков и группе подростков с ЭАГ и ДЛ соответствовал закону распределения Харди-Вайнберга. В группе подростков с ЭАГ наблюдалось отклонение от закона Харди-Вайнберга ($p=0,004$) за счет увеличения частоты гетерозиготного генотипа и уменьшения частоты гомозиготных генотипов.

Гетерозиготный генотип *Ins/Del* в группе подростков с ЭАГ встречался с частотой 67,1%, в группе ЭАГ+ДЛ - 64,1%, в КГ – 52,1%.

Гомозиготный генотип *Ins/Ins* - 18,6%, 12,8% и 43,8% соответственно. По частотам встречаемости генотипов обнаружено достоверное различие между группой подростков с ЭАГ в сравнении с группой контроля ($\chi^2=12,687$, $df=2$; $p=0,002$) и между группой подростков с ЭАГ+ДЛ в сравнении с группой контроля ($\chi^2=16,593$, $df=2$; $p=0,0001$) за счет большей встречаемости носителей аллеля по делеции.

При сравнении частот аллелей также показаны достоверные различия между группами ЭАГ /КГ и ЭАГ+ДЛ/КГ ($\chi^2=7,718$, $df=1$, $p=0,003$ и $\chi^2=12,336$, $df=1$, $p=0,0001$) за счет большей встречаемости делеционного аллеля. Самая большая доля делеционного аллеля выявлена в группе подростков с ЭАГ и дислипидемией – 55,1% (в сравнении: в группе подростков с ЭАГ – 47,9%, в КГ – 30,1%).

Для группы подростков с ЭАГ по сравнению с группой контроля отношение шансов для *Del* аллеля гена *ApoB* составило: OR=2,13 (95% CI: 1,31-3,45; $p=0,0023$), для группы ЭАГ+ДЛ/КГ: OR=2,85 (95% CI: 1,61-5,03; $p=0,0003$).

Далее нами проведен сравнительный анализ распространенности аллеля *Del* в ранее изученных популяциях мира и сравнение с полученными нами данными (таблица 10).

Таблица 10 - Распространенность аллеля *Del* полиморфного маркера *Ins/Del* гена *ApoB* в популяциях мира

Популяция (выборка)	Доля аллеля <i>Del</i> в %	Ссылка
КГ (Русские) (73)	30,1	-
Американцы (европеоиды) (1112)	32,0	(Turner P.R. et al., 1995)
Болгары (147)	20,7*	(Horvath A. et al., 2003)
Чехи (282)	32,0	(Hubacek J.A. et al., 2001)
Немцы (509)	28,0	(Gardemann A. et al., 1998)
Англичане (147)	59,0*	(Vimalleswaran K.S. 2015)
Сербы (245)	43,7*	(Stankovic A. et al., 2007)
Кореицы (216)	38,0	(Hong S.H. et al., 2001)
Китайцы (288)	20,7*	(Saha N. et al., 1992)
Нигерийцы (795)	22,6*	(Anderson J.L. et al., 1997)

Примечания: *-отмечены достоверные отличия частоты встречаемости аллеля ($p < 0,05$), в сравнении с нашими данными.

Распространенность делеционного аллеля в разных популяциях мира широко варьирует: от 20,7% у болгар и китайцев до 59% - у англичан. При сравнении распространенности аллеля *Del* в контрольной группе с изученными ранее популяционными выборками показано, что доля аллеля *Del* в контрольной группе достоверно ниже, чем в выборках из Англии (59,0%), Сербии (43,67), но достоверно выше, чем в выборках популяций Китая (20,7%), Нигерии (22,6%) и Болгарии (20,7%).

Таким образом, сравнительный анализ частот генотипов и аллелей инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoB* между подростками группы контроля в сравнении с подростками с ЭАГ в сравнении с подростками с ЭАГ+дислипидемия выявил статистически значимое различие частот аллеля *Del* между подростками группы контроля и подростками с ЭАГ, а также между подростками группы контроля и подростками с ЭАГ на фоне дислипидемии. При это статически значимых различий частоты *Del* между подростками с ЭАГ и подростками с ЭАГ+дислипидемия нами не выявлено. Результаты сравнительного анализа

частотных характеристик позволяют предположить наличие прогностической значимости изучаемых заболеваний (ЭАГ и коморбидного состояния ЭАГ+дислипидемия) у носителей делеционного аллеля инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoB*.

3.3.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма *Ins/Del* гена *ApoB*

Проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра между носителями разных генотипов полиморфизма *Ins/Del* гена *ApoB* в трех изучаемых группах.

В контрольной группе подростков носителей генотипа *Del/Del* было недостаточное количество, поэтому для дальнейшего анализа их объединили с группой *Ins/Del* (таблица 11).

Таблица 11 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей различных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма (*Ins/Del*) гена *ApoB* в контрольной группе

	<i>Ins/Ins</i> , n=32	<i>Ins/Del + Del/Del</i> , n=40	p
ОХС, ммоль/л	3,82 (3,41-4,37)	4,08 (3,53-4,78)	0,125
ТГ, ммоль/л	0,64 (0,40-1,00)	0,76 (0,64-0,98)	0,148
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,15 (1,10-1,24)	1,22 (1,11-1,30)	0,191
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,47 (2,09-2,74)	2,56 (2,09-2,98)	0,317
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,29 (0,18-0,45)	0,34 (0,29-0,44)	0,138
КА	2,33 (2,02-2,59)	2,31 (2,14-2,60)	0,552

Примечания: Данные представлены в виде Me и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

В контрольной группе подростков при сравнении показателей липидного спектра между группой носителей гомозиготного генотипа

Ins/Ins и объединенной группой *Ins/Del + Del/Del* статистически значимых различий выявлено не было.

Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoB* в группе подростков с ЭАГ представлено в таблице 12.

Таблица 12 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма (*Ins/Del*) гена *ApoB* в группе с ЭАГ

	<i>Ins/Ins</i> n=13	р (сравнение <i>Ins/Ins</i> и <i>Ins/Del</i>)	<i>Ins/Del</i> n=47	р (сравнение <i>Ins/Del</i> и <i>Del/Del</i>)	<i>Del/Del</i> n=10	р (сравнение <i>Del/Del</i> и <i>Ins/Ins</i>)
ОХС, ммоль/л	3,74 (3,50-3,96)	0,0001	4,40 (4,22-4,80)	0,4953	4,48 (4,35-4,98)	0,0003
ТГ, ммоль/л	0,98 (0,76-1,40)	0,584	0,87 (0,76-0,99)	0,2277	0,90 (0,82-1,10)	1,000
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,31 (1,25-1,38)	0,596	1,29 (1,17-1,40)	0,0798	1,33 (1,30-1,81)	0,438
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,60 (1,34-2,25)	0,0004	2,84 (2,64-3,10)	0,5429	2,89 (2,79-3,00)	0,0002
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,18 (0,16-0,22)	0,160	0,19 (0,16-0,37)	0,2572	0,35 (0,26-0,60)	0,005
КА	1,91 (1,67-2,04)	0,0014	2,40 (2,21-2,92)	0,1132	2,24 (1,76-2,63)	0,182

Примечания: Данные представлены в виде Me и C₂₅ – C₇₅.

Значимость различий р указана по критерию Манна-Уитни.

В группе носителей гетерозиготного генотипа *Ins/Del* по сравнению с носителями генотипа *Ins/Ins* показано увеличение уровня ОХС (4,40 (4,22-4,80) ммоль/л против 3,74 (3,50-3,96) ммоль/л, р=0,0001). Также увеличение уровня ОХС выявлено в группе носителей гомозиготного генотипа по делеции *Del/Del* по сравнению с носителями *Ins/Ins* (4,48 (4,35-4,98) ммоль/л против 3,74 (3,50-3,96) ммоль/л, р=0,0003).

Аналогичная тенденция показана при анализу уровня ХС-ЛПНП: в группе носителей генотипа *Ins/Del* и группе *Del/Del* по сравнению с носителями генотипа *Ins/Ins* (2,84 (2,64-3,10) ммоль/л против 1,60 (1,34-2,25)

ммоль/л ($p=0,0004$) и 2,89 (2,79-3,00) ммоль/л против 1,60 (1,34-2,25) ммоль/л ($p=0,0003$ соответственно)).

Также у носителей *Del/Del* статистически значимо повышен уровень ХС-ЛПОНП по сравнению с группой *Ins/Ins* (0,35 (0,26-0,60) ммоль/л против 0,18 (0,16-0,22) ммоль/л, $p=0,005$).

Следовательно, в группе подростков с ЭАГ носители делеционного аллеля имели выше уровень ОХС, а также проатерогенных компонентов липидного спектра (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП)

Результаты сравнения показателей липидного спектра у носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoB* в группе подростков с ЭАГ+ДЛ представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма (*Ins/Del*) гена *ApoB* в группе ЭАГ+ДЛ

	<i>Ins/Ins</i> n=5	p (сравнение <i>Ins/Ins</i> и <i>Ins/Del</i>)	<i>Ins/Del</i> n=25	p (сравнение <i>Ins/Del</i> и <i>Del/Del</i>)	<i>Del/Del</i> n=9	p (сравнение <i>Del/Del</i> и <i>Ins/Ins</i>)
ОХС, ммоль/л	5,50 (5,20-5,80)	0,7808	5,45 (5,33-5,76)	0,0094	6,08 (5,84-6,60)	0,0500
ТГ, ммоль/л	1,90 (1,47-2,60)	0,0840	1,20 (0,89-1,50)	0,3488	1,77 (0,73-2,50)	0,5938
ХС- ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,20-1,33)	0,0796	1,41 (1,31-1,54)	0,2919	1,37 (1,29-1,44)	0,4237
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,30 (3,27-3,70)	0,2904	3,70 (3,48-3,90)	0,3195	4,14 (3,41-4,50)	0,1824
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,67 (0,59-1,10)	0,1403	0,50 (0,37-0,67)	0,4583	0,80 (0,28-1,00)	0,5050
КА	3,17 (3,00-3,58)	0,3585	3,03 (2,58-3,36)	0,0533	3,27 (3,09-4,31)	0,5485

Примечания: Данные представлены в виде Me и $S_{25} - S_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

В группе подростков с ЭАГ+ДЛ показано статистически значимое повышение уровня ОХС у носителей генотипов *Del/Del* и по сравнению с группой *Ins/Del* (6,08 (5,84-6,60) ммоль/л против 5,45 (5,33-5,76) ммоль/л, $p=0,0094$), а также носителей *Del/Del* и *Ins/Ins* - (6,08 (5,84-6,60) ммоль/л против 5,50 (5,20-5,80) ммоль/л, $p=0,050$) (таблица 13).

Полученные нами данные частоты встречаемости генотипа *Del/Del* и аллеля *Del* в группе подростков с ЭАГ по сравнению с контрольной группой согласуется с полученными ранее данными Gardemann с соавторами, где показана увеличение аллеля *Del* в группе пациентов-европеоидов с инфарктом миокарда, а также увеличение содержание аполипопротеина В в крови у носителей генотипа *Del/Del* по сравнению с носителями генотипа *Ins/Ins* (Gardemann A. et al., 1998). В работе Hansen показана ассоциация делеционного аллеля с индексом массы тела, уровнем ОХС и аполипопротеина-В в выборке мужчин из Дании (Hansen P.S. et al., 1993). Также при исследовании выборки из 154 женщин из Чехии (Hubacek J.A. et al., 2001) обнаружено, что уровень ОХС, ХС-ЛПНП и аполипопротеина-В статистически значимо увеличивается у носителей генотипа *Del/Del* по сравнению с носителями генотипов *Ins/Ins* и *Ins/Del*. Turner с соавторами на смешенной выборке европеоидов, включающей в себя группу пациентов с ранним инфарктом миокарда ($n=682$) и контрольную группу ($n=1312$) показали повышение уровня ОХС, ХС-ЛПНП и аполипопротеина В у носителей аллеля *Del* по сравнению с *Ins*, но не обнаружили ассоциацию с заболеванием (Turner P.R. et al., 1995).

Данные сравнения показателей липидного спектра у носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма (*Ins/Del*) гена *ApoB* в изучаемых группах указывают на ассоциацию носительства аллеля *Del* с повышенным уровнем проатерогенных компонентов липидов (ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП). Это согласуется с полученными ранее данными Rebhi с соавт. (2008) для группы пациентов-европеоидов с ишемической болезнью сердца, где показано статистически значимое увеличение доли

гомозиготного по делеции (*Del/Del*) генотипа в исследуемой группе по сравнению с группой контроля, а также повышение уровня ХС-ЛПНП и ТГ у носителей аллеля *Del*. При изучении ассоциации носительства аллеля *Del* в группе здоровых добровольцев, а также их ответа на диетотерапию в зависимости от наличия аллеля *Del*, показано, что носительство данного аллеля определяет уровень ТГ в крови (Vimalleswaran K.S. et al., 2015).

Полученные нами в работе данные увеличения частоты встречаемости делеционного аллеля полиморфного варианта *Ins/Del* гена *ApoB*, как в группе подростков с ЭАГ, так и в группе подростков с ЭАГ+ДЛ в сравнении с группой контроля, а также ассоциация данного аллеля с повышением ОХС и проатерогенных фракции липидного спектра крови позволяет рассматривать аллель *Del* гена *ApoB* как рисковый в развитии дислипидемии у подростков с ЭАГ.

3.4. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА С3 И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭАГ

3.4.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта *S1/S2* гена *ApoC3* в исследуемых группах

Во всех трех исследуемых группах проведено генотипирование по полиморфизму *S1/S2* гена *ApoC3*. Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта *S1/S2* гена *ApoC3* представлено в таблице 14.

Таблица 14 - Частота генотипов и аллелей *S1/S2* гена *ApoC3* в исследуемых группах

Группа (n)	Генотипы, абс. (%)			Аллели, абс. (%)		Соответствие закону Харди-Вайнберга	
	<i>S1/S1</i>	<i>S1/S2</i>	<i>S2/S2</i>	<i>S1</i>	<i>S2</i>	He (%)	p
КГ (73)	53 (72,6)	20 (27,4)	0	126 (86,3)	20 (13,7)	74,48 23,64 1,88	0,1750
ЭАГ (70)	55 (78,6)	15 (21,4)	0	125 (89,3)	15 (10,7)	79,72 19,13 1,15	0,3154
ЭАГ+ДЛ (39)	31 (79,5)	8 (20,5)	0	70 (89,7)	8 (10,3)	80,54 18,41 1,05	0,4754
	ЭАГ /КГ: $\chi^2=0,404$, $df=1$, $p=0,525$ ЭАГ/ЭАГ+ДЛ: $\chi^2=0,018$, $df=1$, $p=0,895$ ЭАГ+ДЛ/КГ: $\chi^2=0,328$, $df=1$, $p=0,567$			$\chi^2=0,898$, $df=4$, $p=0,925$			

Примечания: He – ожидаемая гетерозиготность, %

Частота встречаемости генотипов в группе подростков с ЭАГ составила: *S1/S1* - 78,61%, *S1/S2* – 21,4%; в группе с дислипидемией: *S1/S1* – 79,5%, *S1/S2* – 20,5% и в группе контроля: *S1/S1* – 72,6%, *S1/S2*- 27,4%. Гомозиготный генотип *S2/S2* в исследуемых группах не обнаружен. Значимых различий встречаемости генотипов и аллелей гена не

выявлено. Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для всех трех групп.

Также проведен сравнительный анализ частоты встречаемости аллеля S2 в КГ с ранее известными частотами в различных популяциях мира (таблица 15).

Таблица 15 - Распространенность аллеля S2 полиморфного маркера S1/S2 гена *ApoC3* в популяциях мира

Популяция (численность выборки)	Доля аллеля S2 в %	Ссылка
КГ (Русские) (73)	13,7	
Италия (251)	8,6	(Olivieri O. et al., 2002)
Англия (248)	8,6	(Russo G.T. et al., 2001)
Голландия (110)	9,0	(Hoffer M. J.V. et al., 1998)
Корея (92)	24,5*	(Hong S.H. et al., 1997)
Китай (491)	28,6*	(Liu H.K., 2005)
Иран (75)	28,3*	(Bandegi A.R. et al., 2011)
Сев. Индия (139)	31,3*	(Chhabra S. et al., 2003)

Примечания: *- отмечены достоверные отличия частоты встречаемости аллеля ($p < 0,05$) в сравнении с нашими данными.

Результаты поиска распространенности минорного S2 аллеля указывают на его широкую вариативность: от 8,6% у итальянцев и англичан до 31,3% - у жителей северной Индии. При сравнении собственных данных распространенности аллеля S2 с литературными данными показано, что частота встречаемости аллеля в изучаемой нами выборке выше, чем в европеоидных популяциях, но не достигает статистически значимого уровня. При этом достоверно ниже, чем в ранее изученных популяциях Кореи, Китая, Ирана и Северной Индии (таблица 15).

3.4.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма *S1/S2* гена *ApoC3*

В исследуемых группах проведено сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма *S1/S2* гена *ApoC3* (таблица 16-18).

Таблица 16 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов *S1/S2* гена *ApoC3* в группе контроля

	<i>S1/S1</i> , n=53	<i>S1/S2</i> , n=20	p
ОХС, ммоль/л	3,94 (3,53-4,55)	3,87 (3,43-4,49)	0,432
ТГ, ммоль/л	0,75 (0,51-1,01)	0,70 (0,60-0,86)	0,586
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,20 (1,11-1,25)	1,14 (1,05-1,29)	0,512
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,53 (2,14-2,96)	2,36 (2,02-2,95)	0,569
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,34 (0,23-0,46)	0,32 (0,28-0,39)	0,603
КА	2,38 (2,12-2,61)	2,26 (2,02-2,55)	0,634

Примечания: Данные представлены в виде Me и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов *S1/S2* гена *ApoC3* в группе контроля не выявило статистически значимых отличии между носителями генотипа *S1/S1* и носителями *S1/S2* (носителей *S2/S2* выявлено не было).

Также проведено сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов *S1/S2* гена *ApoC3* в группе подростков с ЭАГ – таблица 17.

Таблица 17 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов *S1/S2* гена *ApoC3* в группе с ЭАГ

	<i>S1/S1</i> , n=55	<i>S1/S2</i> , n=15	p
ОХС, ммоль/л	4,39 (4,17-4,80)	4,18 (3,96-4,60)	0,261
ТГ, ммоль/л	0,87 (0,76-0,98)	1,30 (0,81-1,50)	0,120
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,22-1,40)	1,23 (0,97-1,35)	0,094
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,84 (2,50-3,10)	2,67 (2,30-2,92)	0,083
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,19 (0,16-0,35)	0,39 (0,18-0,68)	0,048
КА	2,32 (1,91-2,80)	2,40 (2,02-2,96)	0,2581

Примечания: Данные представлены в виде Me и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

При сравнении показателей липидного спектра у носителей разных генотипов гена *ApoC3* в группе подростков с ЭАГ выявлено статистически достоверное повышение уровня ЛПОНП у носителей генотипа *S1/S2* по сравнению с *S1/S1* ($U=275,0$, $p=0,0480$).

В таблице 18 представлен сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов *S1/S2* гена *ApoC3* в группе ЭАГ с дислипидемией.

Таблица 18 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов *S1/S2* гена *ApoC3* в группе ЭАГ с дислипидемией

	<i>S1/S1</i> n=31	<i>S1/S2</i> n=8	p
ОХС, ммоль/л	5,52 (5,35-6,27)	5,48 (5,25-5,74)	0,180
ТГ, ммоль/л	1,13 (0,84-1,77)	1,50 (1,29-2,64)	0,153
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,40 (1,30-1,50)	1,30 (1,10-1,69)	0,394
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,71 (3,41-4,17)	3,59 (2,90-3,74)	0,121
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,50 (0,32-0,76)	0,59 (0,38-0,90)	0,475
КА	3,09 (2,75-3,58)	3,22 (2,51-3,95)	0,916

Примечания: Данные представлены в виде Me и $C_{25} - C_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Манна-Уитни.

Также как и в группе контроля, статистически значимых отличии параметров липидного обмена у носителей генотипа *S1/S1* и носителями генотипа *S1/S2* не обнаружено.

Аполипирототейн С3 является основным белком (50% белковой фракции) липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и ингибитором липопротеинлипазы (ЛПЛ), регулирует обмен ТГ. Как было ранее показано Chhabra et al. 2002, у жителей Индии-носителей аллеля *S2* полиморфизма *S1/S2* гена *ApoC3* склонность к гипертриглицеридемии выше в 3,2 раза по сравнению с носителями аллеля *S1*. Предполагают также, что высокая частота встречаемости аллеля *S2* гена *ApoC3* обуславливает генетическую предрасположенность к атеросклерозу (Chhabra S. et al., 2002, 2003; Liu H.K. et al., 2005). По нашим данным у носителей аллеля *S2* по сравнению с носителями *S1* показана тенденция повышения ТГ в крови как в группе подростков с ЭАГ (1,30 (0,81-1,50) ммоль/л против 0,87 (0,76-0,98) ммоль/л, $p=0,120$), так и в группе подростков с ЭАГ+ДЛ (1,50 (1,29-2,64)

ммоль/л против 1,13 (0,84-1,77) ммоль/л, $p=0,153$), однако такое повышение ТГ не достигло статистической значимости.

Зарегистрировано статистически значимое повышение уровня ХС-ЛПОНП у подростков с ЭАГ - носителей аллеля *S2* по сравнению с носителями *S1* (0,39 (0,18-0,68) ммоль/л против 0,19 (0,16-0,35) ммоль/л, $p=0,048$), что указывает на наличие риска проатерогенных изменений в исследуемой группе подростков-носителей аллеля *S2* гена *ApoC3*. Полученные данные о влиянии носительства аллеля *S2* на проатерогенную фракцию липидов крови в группе подростков с ЭАГ по сравнению с контрольной группой позволяет рассматривать данный полиморфный вариант как маркер ранней дислипидемии у подростков с ЭАГ.

3.5. ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА Е И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ЭАГ

*3.5.1. Характеристика распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в исследуемых группах*

Проведено генотипирование по полиморфному маркеру гена *ApoE* в трех исследуемых группах, по результатам которого идентифицировано носительство 5 генотипов полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* (таблица 19).

Таблица 19 - Частота генотипов и аллелей полиморфизмов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в исследуемых группах

(n)	Генотипы, абс. (%)						Аллели, абс. (%)			Соответствие закону Харди-Вайнберга	
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	He в %	p
КГ (73)	42 (57,5)	12 (16,4)	14 (19,2)	2 (2,7)	3 (4,1)	0	14 (9,6)	110 (75,3)	22 (15,1)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ -56,76 $\epsilon 2/\epsilon 3$ -14,45 $\epsilon 3/\epsilon 4$ -22,71 $\epsilon 2/\epsilon 4$ -2,89 $\epsilon 4/\epsilon 4$ -2,27 $\epsilon 2/\epsilon 2$ -0,92	0,498
ЭАГ (70)	34 (48,5)	13 (18,6)	10 (14,3)	6 (8,6)	7 (10,0)	0	19 (13,6)	91 (65,0)	30 (21,4)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ -42,25 $\epsilon 2/\epsilon 3$ -17,64 $\epsilon 3/\epsilon 4$ -27,86 $\epsilon 2/\epsilon 4$ -5,82 $\epsilon 4/\epsilon 4$ -4,59 $\epsilon 2/\epsilon 2$ -1,84	0,007
ЭАГ +ДЛ (39)	20 (51,3)	6 (15,4)	8 (20,5)	1 (2,5)	4 (10,2)	0	7 (9,0)	54 (69,2)	17 (21,8)	$\epsilon 3/\epsilon 3$ -47,93 $\epsilon 2/\epsilon 3$ -12,43 $\epsilon 3/\epsilon 4$ -30,18 $\epsilon 2/\epsilon 4$ -3,91 $\epsilon 4/\epsilon 4$ -4,75 $\epsilon 2/\epsilon 2$ -0,81	0,207
$\chi^2=6,531, df=8, p=0,163$							$\chi^2=6,583, df=4; p=0,160$				

Распределение генотипов гена *ApoE* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга в группе контроля ($p=0,498$) и в группе ЭАГ с дислипидемией ($p=0,207$). В группе подростков с ЭАГ наблюдалось отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($p=0,007$) за счет уменьшения

доли носителей генотипа $\epsilon 3/\epsilon 4$ в сравнении с ожидаемым (14,3% против 27,86%) и увеличения доли носителей генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ (10% против 4,95%).

Из шести возможных генотипов в исследуемых выборках обнаружено пять, генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ обнаружен не был. В группе подростков с ЭАГ генотипы гена *ApoE* распределились следующим образом: $\epsilon 3/\epsilon 3$ – 48,5%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ – 18,6%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ – 14,3%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ – 8,6%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 10%. В группе с дислипидемией: $\epsilon 3/\epsilon 3$ – 51,3%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ – 15,4%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ – 20,5%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ – 2,5%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 10,2%. В контрольной группе: $\epsilon 3/\epsilon 3$ – 57,5%, $\epsilon 2/\epsilon 3$ – 16,4%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ – 19,2%, $\epsilon 2/\epsilon 4$ – 82,7%, $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 4,1%.

Значимых различий распространенности генотипов и аллелей между тремя исследуемыми выборками обнаружено не было ($\chi^2=6,531$, $df=8$, $p=0,163$ и $\chi^2=6,583$, $df=4$, $p=0,160$ соответственно).

Далее был проведен сравнительный анализ частот встречаемости аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ в популяциях мира и по нашим данным (таблица 20).

Таблица 20 - Распространенность аллелей полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в популяциях мира

Популяция (численность выборки)	Аллели, %			Ссылка
	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	
КГ (Русские) (73)	9,6	75,3	15,1	Собственные данные
Кострома (русские) (79)	13,0	72,8	13,9	(Боринская С.А. и др., 2007)
Екатеринбург (русские) (192)	7,3	78,1	14,5	(Лебедева Е.Р. и др., 2007)
Белоруссия (110)	11,4	79,5	9,1	(Боринская С.А., 2007)
Англия (158)	14,2	70,9	14,9	(Singh P.P. et al., 2006)
Финляндия (70)	5,0	64,0*	31,0*	(Lehtinen S. et al., 1994)
Аляска (эскимосы) (127)	2,0*	78,7	19,3	(Scheer W.D. et al., 1995)
Монголия (буряты) (125)	3,2*	80,4	16,4	(Tsunoda K. et al., 2002)
Канада (эскимосы) (175)	1,0*	76,0	23,0	(Hegele R.A. et al., 1997)
Иран (129)	2,7*	91,1*	6,2*	(Raygani A.V. et al.,

				2005)
Индия (114)	6,1	85,1*	8,8	(Singh P.P. et al., 2006)
Бразилия (африканцы) (100)	7,5	70,0	22,5	(de-Andrade F.M. et al., 2000)
Бразилия (европеиды) (100)	7,5	81,0	11,5	(de-Andrade F.M. et al., 2000)
Марокко (97)	6,0	82,0	12,0	(Lahrach E. et al., 2015)
Саудовская Аравия (200)	0	95,8*	4,2*	(Al-Asmary S.M. et al., 2015)

Примечания: * - отмечены достоверные отличия частоты встречаемости аллеля ($p < 0,05$), в сравнении с нашими данными.

При сравнении частоты встречаемости аллеля $\epsilon 2$ гена *ApoE* в КГ с ранее изученными популяциями, показано, что доля данного аллеля в изучаемой выборке встречалась достоверно чаще по сравнению с выборкой из Финляндии, эскимосов из Аляски, бурят из Монголии, канадских эскимосов, а также выборки из Ирана.

Аллель $\epsilon 3$ в нашей выборке встречалась достоверно реже, чем в популяционных выборках из Ирана, Индии и Саудовской Аравии, и достоверно чаще, чем в выборках из Финляндии.

Аллель $\epsilon 4$ достоверно чаще по сравнению с популяцией Саудовской Аравией и реже, чем в выборке из Ирана и Финляндии.

3.5.2. Сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE*

В трех исследуемых группах был проведен сравнительный анализ показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE*, результаты представлены в таблицах 21-23.

В группе контроля сравнение проведено между четырьмя выборками - носителями генотипов $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$. Группа носителей генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ составила всего 2 человека и была исключена из статического анализа (таблица 21)

Таблица 21 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в группе контроля

	Генотипы					p
	$\epsilon 3/\epsilon 3$ n=42	$\epsilon 2/\epsilon 3$ n=12	$\epsilon 3/\epsilon 4$ n=14	$\epsilon 2/\epsilon 4$ n=2	$\epsilon 4/\epsilon 4$ n=3	
ОХС, ммоль/л	4,34 (3,63-4,61)	3,50 (3,07-4,44)	3,68 (3,45-4,08)	-	4,08 (3,28-4,09)	0,120
ТГ, ммоль/л	0,77 (0,57-1,08)	0,79 (0,50-0,98)	0,69 (0,51-0,90)	-	0,74 (0,33-0,77)	0,680
ХС- ЛПВП, ммоль/л	1,22 (1,11-1,29)	1,19 (1,05-1,25)	1,15 (1,11-1,20)	-	1,30 (0,99-1,31)	0,389
ХС- ЛПНП, ммоль/л	2,64 (2,22-2,96)	2,17 (1,72-2,89)	2,20 (1,85-2,66)	-	2,43 (2,14-2,44)	0,234
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,35 (0,26-0,49)	0,36 (0,22-0,44)	0,31 (0,23-0,41)	-	0,34 (0,15-0,35)	0,695
КА	2,46 (2,24-2,66)	2,06 (1,92-2,47)	2,15 (1,99-2,38)	-	2,14 (2,12-2,31)	0,425

Примечания: Данные представлены в виде Me и $S_{25} - S_{75}$.

Значимость различий p указана по критерию Крускала-Уоллиса.

Статистически значимых различий показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфного локуса $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* выявлено не было.

В группе подростков с ЭАГ сравнение было проведено между всеми пятью группами подростков, являющихся носителями разных генотипов полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* (таблица 22).

Таблица 22 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в группе с ЭАГ

	Генотипы					P
	$\epsilon 3/\epsilon 3$ n=34	$\epsilon 2/\epsilon 3$ n=13	$\epsilon 3/\epsilon 4$ n=10	$\epsilon 2/\epsilon 4$ n=6	$\epsilon 4/\epsilon 4$ n=7	
ОХС, ммоль/л	4,34 (4,18-4,61)	4,39 (4,22-4,78)	4,18 (3,60-4,91)	4,75 (4,35-5,00)	4,17 (4,00-4,56)	0,584
ТГ, ммоль/л	0,88 (0,80-1,37)	0,88 (0,81-0,90)	0,82 (0,60-1,50)	0,84 (0,76-0,92)	0,88 (0,74-1,30)	0,945
ХС- ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,20-1,38)	1,30 (1,23-1,31)	1,28 (1,00-1,50)	1,34 (1,30-1,60)	1,25 (1,20-1,36)	0,922
ХС- ЛПНП, ммоль/л	2,80 (2,38-2,98)	2,93 (2,70-3,13)	2,60 (1,50-2,99)	2,78 (2,73-3,48)	2,64 (2,39-2,98)	0,358
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,20 (0,16-0,50)	0,18 (0,16-0,20)	0,27 (0,22-0,68)	0,27 (0,18-0,35)	0,18 (0,15-0,40)	0,127
КА	2,32 (2,02-2,80)	2,40 (2,25-2,82)	2,34 (1,67-3,36)	2,04 (1,82-2,83)	2,32 (1,98-2,39)	0,770

Примечания: Данные представлены в виде Ме и $S_{25} - S_{75}$.

Значимость различий P указана по критерию Крускала-Уоллиса.

Статистически значимых различий показателей липидного спектра у подростков с ЭАГ, являющихся носителями разных генотипов, не выявлено.

В группе подростков с ЭАГ и ДЛ сравнение проведено между 4 выборками пациентов, являющихся носителями разных генотипов полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* (таблица 23).

Таблица 23 - Сравнение показателей липидного спектра у носителей разных генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в группе подростков с ЭАГ и дислипидемией

	Генотипы				P
	$\epsilon 3/\epsilon 3$ n=20	$\epsilon 2/\epsilon 3$ n=6	$\epsilon 3/\epsilon 4$ n=8	$\epsilon 4/\epsilon 4$ n=4	
ОХС, ммоль/л	5,51 (5,33-5,98)	5,33 (5,30-6,70)	5,70 (5,44-6,25)	5,70 (5,56-5,87)	0,633
ТГ, ммоль/л	1,12 (0,77-1,59)	1,75 (0,84-2,78)	1,42 (0,94-1,84)	1,49 (1,29-1,52)	0,677
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,41 (1,32-1,52)	1,30 (0,90-1,45)	1,35 (1,24-1,43)	1,38 (1,24-1,68)	0,400
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,66 (3,29-4,02)	3,89 (3,48-4,50)	3,72 (3,54-4,09)	3,69 (3,56-3,85)	0,920
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,51 (0,37-0,73)	0,38 (0,35-0,80)	0,57 (0,27-0,90)	0,59 (0,40-0,68)	0,947
КА	3,14 (2,83-3,49)	3,65 (2,67-6,16)	3,28 (2,93-3,85)	3,10 (2,52-3,63)	0,665

Статистически значимых различий показателей липидного спектра у носителей разных генотипов не выявлено.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* и их сравнение с ранее проведенными популяционными исследованиями показал, что частота аллелей и генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* в изучаемых выборках подростков соответствует ранее изученным европеоидным выборкам. Сравнение показателей липидного спектра между носителями разных генотипов в трех исследуемых выборках подростков не выявило ассоциации носительства генотипов с этими показателями.

В ранее проведенных исследованиях взаимосвязи параметров липидного обмена у носителей разных генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* показано повышение уровня ОХ от носителей $\epsilon 2$ к носителям $\epsilon 4$, и эта закономерность сохраняется для разных популяций, что позволило авторам оценивать аллель $\epsilon 2$ как протективную, антиатерогенную (Ruixing Y. et al., 2008), а аллель $\epsilon 4$ как рисковую, проатерогенную (Bernstein M.S. et al., 2002). Топчиевой Л. В. с соавторами было показано, что частота аллели $\epsilon 4$ и

генотипа $\epsilon 3/\epsilon 4$ выше в группе людей страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (Топчиева Л.В. и др., 2011).

В нашей работе в результате генотипирования подростков исследуемых групп не было показано ассоциации носительства генотипов или аллелей полиморфного варианта $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE*. Отсутствие в работе статически значимых различий показателей липидного обмена у носителей разных генотипов возможно обусловлено особенностью изучаемой выборки – подростки с ЭАГ– и небольшой численностью исследуемой выборки, которая по генотипу гена *ApoE*, разделена на пять более мелких групп сравнения. Полагаем, что вклад изучаемого полиморфизма имеет онтогенетически детерминированную фенотипическую реализацию, в результате которой носительство рискованной аллели $\epsilon 4$ полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* детерминирует проатерогенную дислипидемию в более старших возрастных периодах.

3.6. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

На основе анализа биохимических и молекулярно генетических данных двух изучаемых групп подростков – группы с ЭАГ и группы ЭАГ с дислипидемией разработаны математические модели вероятности отнесения к группе на основе дискриминантного анализа.

Все биохимические и генетические данные были оценены на информативность для включения их как переменных в дискриминантную функцию. Наиболее информативными были переменные с максимальным значением F, при расчете значения статистики лямбда Уилкса (таблица 27).

Таблица 27 - Итоговые значения дискриминантного анализа данных
для всех переменных

	лямбда Уилкса	Значения F	p
ТГ*	0,34	3,38	0,0791
ХС-ЛПВП	0,38	16,36	0,0001
ХС-ЛПНП	0,36	10,61	0,0015
ХС-ЛПОНП	0,38	15,29	0,0002
КА*	0,292	0,349	0,706
<i>ApoA1 (G-75A)*</i>	0,35	0,31	0,58
<i>ApoA1 (C+83T)</i>	0,33	7,74	0,01
<i>ApoB Ins/Del</i>	0,35	7,98	0,004
<i>ApoC3 S1/S2*</i>	0,33	0,78	0,38
<i>ApoE ε2/ε3/ε4*</i>	0,33	0,01	0,95

Примечания: *- отмечены показатели, для которых P не достигло статистической значимости.

В прогностическую модель включены биохимические показатели и полиморфные варианты изученных генов-кандидатов, для которых статистическая значимость была менее 0,05.

Для дискриминации исследуемых групп наиболее значимыми среди показателей липидограммы крови были: ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, Среди генетических полиморфизмов генов: *ApoA1 (C+83T)* и *ApoB (Ins/Del)*.

Далее для выбранных переменных были рассчитаны стандартизованные коэффициенты и константы дискриминантных функции (таблица 28).

Таблица 28 - Стандартизованные коэффициенты
дискриминантных функций

Переменные	с ЭАГ (F1)	ЭАГ+ДЛ (F2)
ХС-ЛПНП	9,91	14,65
ХС-ЛПОНП	13,08	20,65
ХС-ЛПВП	26,82	31,32
<i>ApoA1 (+83C/T)</i>	0,60	-1,22
<i>ApoB Ins/Del</i>	8,97	6,98
Константа дискриминантной функции	-39,34	-58,63

По полученным данным сформулированы дискриминантные функции (или прогностические коэффициенты).

Для группы подростков с ЭАГ:

$$F1 = 26,82 * \text{ХС-ЛПВП} + 9,91 * \text{ХС-ЛПНП} + 13,08 * \text{ХС-ЛПОНП} + 8,97 * \text{ApoB(Ins/Del)} + 0,6 * \text{ApoA1(C+83T)} - 39,34$$

Для группы подростков с ЭАГ и дислипидемией:

$$F2 = 31,31 * \text{ХС-ЛПВП} + 14,65 * \text{ХС-ЛПНП} + 20,65 * \text{ХС-ЛПОНП} + 6,98 * \text{ApoB(Ins/Del)} - 1,22 * \text{ApoA1(C+83T)} - 58,63$$

Определяли пять факторов: стандартизованные значения показателей ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, и генотипы полиморфных вариантов генов аполипопротеинов *ApoA1 (C+83T)*, *ApoB Ins/Del*. Для расчёта в формулу подставляли ранжированные значения генотипов: для *ApoA1 (C+83T)* – гомозиготный генотип *C/C* имеет значение 1, гетерозиготный генотип *C/T* – 2, гомозиготные по минорной рискованной аллели *T/T* – 3; для *ApoB Ins/Del* – гомозиготный генотип *Ins/Ins* имеет значение 1, гетерозиготный генотип *Ins/Del* – 2, гомозиготный генотип по делеции *Del/Del* – 3.

F1 – коэффициент вероятности отнесения к группе с низким риском возникновения дислипидемических осложнений на фоне с ЭАГ.

F2 - коэффициент вероятности отнесения к группе с высоким риском возникновения дислипидемических осложнений на фоне с ЭАГ.

-39,34 – константа для группы с низким риском возникновения дислипидемических осложнений на фоне с ЭАГ.

-58,63 - константа для группы с высоким риском возникновения дислипидемических осложнений на фоне с ЭАГ.

Отнесение объекта к определенной группе выполняется по максимальному значению коэффициента вероятности после их расчета по набору переменных для каждой группы. При значении $F_1 > F_2$ прогнозируют низкие риски развития дислипидемии, а если $F_2 > F_1$ - прогнозируют высокий риск развития дислипидемии на фоне ЭАГ.

Примеры прогнозирования риска развития дислипидемии у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией:

Клинический пример № 1:

Подросток А. мужского пола, возраст – 14 лет, находился на обследовании и лечении в педиатрическом отделении Клиники ФГБНУ НЦПЗСРЧ, с 30.05.11 г. по 08.06.11. г. При поступлении предъявлял жалобы на эпизоды повышения АД до 140/80 мм. рт. ст., головные боли, быстрая утомляемость, колющие боли в области сердца.

До обращения в клинику подросток лекарственные препараты не принимал. Диагноз основной: Эссенциальная артериальная гипертензия I-II степени, группа риска средняя.

Результаты биохимического исследования липидного профиля:

ХС- ЛПВП - 1,23 ммоль/л, ХС- ЛПНП - 2,77 ммоль/л, ХС-ЛПОНП – 0,18 ммоль/л.

Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов аполипопротеинов: для полиморфного варианта (C+83T) гена *ApoA1* – выявлен генотип - C/C=1, для полиморфного варианта *Ins/Del*

гена *ApoB* –генотип *Ins/Del=2*

Расчет прогностических коэффициентов:

$$F1=26,82*1,23 +9,91*2,77 +13,08*0,18 +8,97*1+0,6*2-39,34$$

$$F2=31,31*1,23 +14,65*2,77 +20,65*0,18 +6,98*1-1,22*2-58,63$$

Результат:

$$F1=33,62$$

$$F2=28,72$$

В результате расчета $F1 > F2$, что позволяет предположить низкий риск дислипидемии у подростка с ЭАГ.

Клинический пример № 2:

Подросток В мужского пола, возраст 15 лет, находился на обследовании и лечении в педиатрическом отделении Клиники ФГБНУ НЦПЗСРЧ, с 13.01.11 г. по 21.01.11. г. При поступлении предъявлял жалобы на эпизоды повышения АД до 150/90 мм. рт. ст., головные боли, головокружение, утомляемость, носовые кровотечения. До обращения в клинику подросток лекарственные препараты не принимал.

Диагноз основной: Эссенциальная артериальная гипертензия I-II степени, группа риска средняя, дислипидемия.

Результаты биохимического исследования липидного профиля:

ХЛ-ЛПВП - 1,33 ммоль/л, ХС-ЛПНП - 4,5 ммоль/л, ХС-ЛПОНП – 0,49 ммоль/л.

Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов аполипопротеинов: для полиморфного варианта (*C+83T*) гена *ApoA1*– выявлен генотип - *T/T=2*, для полиморфного варианта *Ins/Del* гена *ApoB* –генотип *Ins/Del=2*

Расчет прогностических коэффициентов:

$$F1=26,82*1,33+9,91*4,5 +13,08*0,49 +8,97*2+0,6*2-39,34$$

$$F2=31,31*1,33+14,65*4,5+20,65*0,49 +6,98*2-1,22*2-58,63$$

Результат:

$$F1=66,57$$

$F2=70,72$

Таким образом, $F2>F1$, что позволяет прогнозировать высокий риск возникновения дислипидемии у подростка с ЭАГ.

Нами проведен анализ прогностических моделей риска дислипидемии у 109 подростков с эссенциальной артериальной гипертензией, в том числе 70 подростков с ЭАГ и 39 с гиперхолестеринемией на фоне ЭАГ, по результатам которого 72 подростка отнесены в группу с низким риском возникновения дислипидемии на фоне ЭАГ и 37 - с высоким риском возникновения дислипидемии на фоне ЭАГ.

Процент корректного классифицирования по рассчитанным дискриминантным функциям, или процент правильного отнесения каждого участника исследования к своей группе для обеих групп представлен в таблице 29. Итоговый процент корректного классифицирования для исследуемых групп составил 96,33%.

Таблица 29 - Процент корректного классифицирования на основе дискриминантных функции

Группы	Процент корректного классифицирования
с ЭАГ (F1)	98,57 %
ЭАГ+ДЛ (F2)	92,31 %
Итоговый	96,33 %

Далее, на основе дискриминантной функции, построена точечная диаграмма распределения объектов по группам или график распределения (рисунок 1). На графике видно, что группа подростков с ЭАГ и группа подростков ЭАГ+ДЛ хорошо графически разделены между собой и почти не пересекаются. По осям X и Y отложены линейные корни дискриминантных функции.

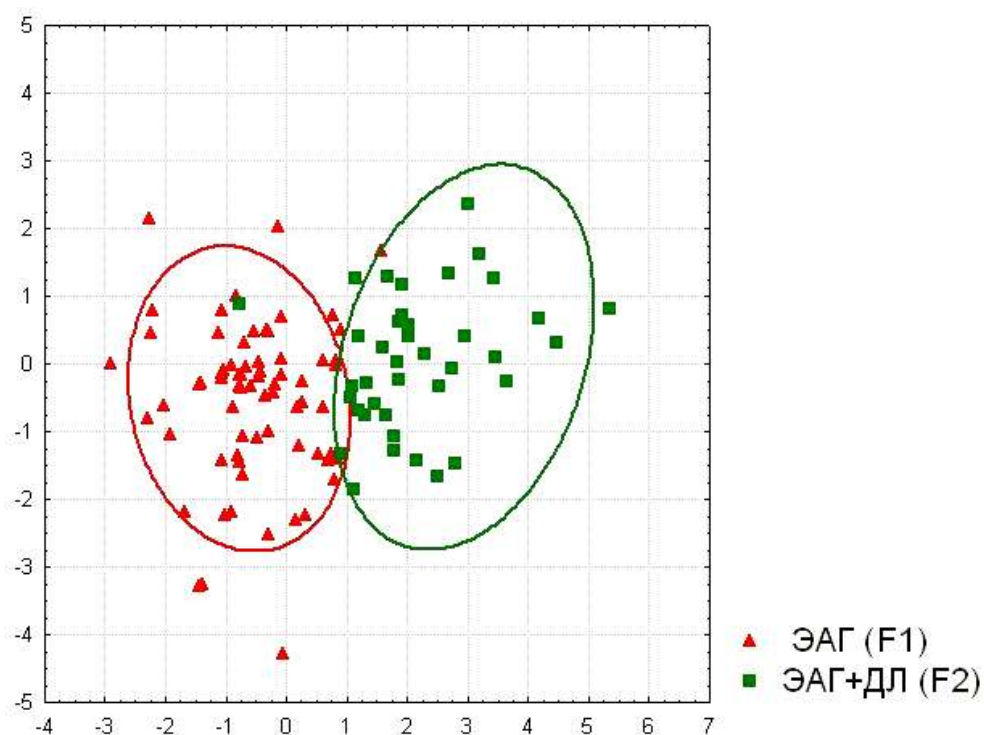


Рисунок 1 - График распределения по исследуемым группам на основе дискриминантных функций

Расчет дискриминантных функции на основе биохимических и генетических переменных позволяет с высокой точностью классифицировать исследуемые объекты по группам на основании показателей липидограммы крови и данных о носительстве полиморфных вариантов генов *ApoA1 (C+83T)* и *ApoB Ins/Del*, прогнозируя риск развития дислипидемии на фоне ЭАГ у подростков. Высокая прогностическая точность дает возможность раннего выявления риска развития дислипидемических изменений у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией, что позволяет начать своевременное проведение профилактических мероприятий с целью снижения осложнений в дальнейшем.

3.7. АНАЛИЗ МЕЖГЕННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ApoA1* (G-75A и C+83T), *ApoB* *Ins/Del*, *ApoC3* S1/S2 и *ApoE* ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4 В ГРУППАХ ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ДИСЛИПИДЕМИЕЙ

Для анализа межгенных взаимодействий полиморфизмов генов липидтранспортной системы использован биоинформатический метод - Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) с использованием программы открытого доступа MDR 3.0.2. (www.epistasis.org/mdr.html), метод основан на снижении мультифакториальной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction - MDR) или мультифакторном моделировании геномных взаимодействий. Данный метод разработан специально с целью изучения характера межгенных взаимодействий для популяционно-генетических исследований мультифакторных и полигенных заболеваний, к которым относится ЭАГ и дислипидемия. Межгенные взаимодействия оценивают сравнением группы больных с группой контроля (метод случай-контроль) При взаимодействии полиморфных вариантов генов-кандидатов, продукты которых задействованы в выполнении общей липидтранспортной функций за счет аддитивного эффекта могут произойти изменения в формировании нового фенотипа.

Анализ проводили в режиме всестороннего поиска (exhaustive search algorithm), который позволяет оценить все возможные комбинации полиморфных генотипов при попарном сравнении групп, где одна группа – группа сравнения, вторая группа – изучаемая.

Полученные модели характеризуются коэффициентом перекрестной проверки CV (cross-validation) (не менее 90% (9/10) и точностью теста (balanced accuracy, Bal. Acc.), а также ошибкой предсказания (Pre.Err). Выбирая из полученных результатов модель с наименьшей ошибкой предсказания и наибольшим коэффициентом перекрестной проверки, определяют оптимальную модель межгенного взаимодействия.

С помощью метода MDR проведен всесторонний поиск, оценивающий все возможные комбинации ДНК-маркеров; сформированы оптимальные модели межгенных взаимодействий.

По результатам MDR-анализа для группы подростков с ЭАГ выделены значимые модели межгенных взаимодействий (сочетание полиморфных локусов):

четырехлокусная модель: *ApoA1(+83T)*, *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoE($\epsilon 4$)*;

пятилокусная модель: *ApoA1(+83T)*, *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoC3(S2)*, *ApoE($\epsilon 4$)*

шестилокусная модель, включающая все изучаемые полиморфные варианты: *ApoA1(+83T)*, *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoC3(S2)*, *ApoE($\epsilon 2$)*, *ApoE($\epsilon 4$)*.

Значение коэффициента перекрестной проверки CV (cross-validation), максимальной сбалансированной точности, специфичности модели (Specificity, Sp), чувствительности модели (Sensitivity, Se) и ошибка предсказания (Prediction Error, Pre.Err.) для всех предложенных моделей представлены в таблице 30. Все представленные модели имели достоверность $p < 0,0001$.

Таблица 30 - Модели межгенного взаимодействия генов
липидтранспортной системы у подростков с ЭАГ

N	Комбинации аллельных вариантов генов в модели	Val. асс. сбалансированная точность	Коэфф. перекрестной проверки CV, %	Se чувствительность	Sp специфичность	Pre.Err. Ошибка предсказания, %
3	<i>ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoE (E4)</i>	0,6895	80	0,5571	0,8219	0,3105
4	<i>ApoA1(+83T), ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoE(ε4)</i>	0,7470	100	0,700	0,7940	0,2530
5	<i>ApoA1(+83T), ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoC3(S2), ApoE(ε4)</i>	0,76895	90	0,7571	0,7808	0,23105
6	<i>ApoA1(+83T), ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoC3(S2), ApoE(ε2), ApoE(ε4)</i>	0,7859	100	0,9143	0,6575	0,2141

Примечания:Здесь и ниже: все модели $p < 0,0001$. Жирным шрифтом выделены наиболее значимые модели, N - число локусов модели.

Для шестилокусной модели взаимодействия генов проведен кластерный анализ и построена дендрограмма межгенного взаимодействия – рисунок 2.

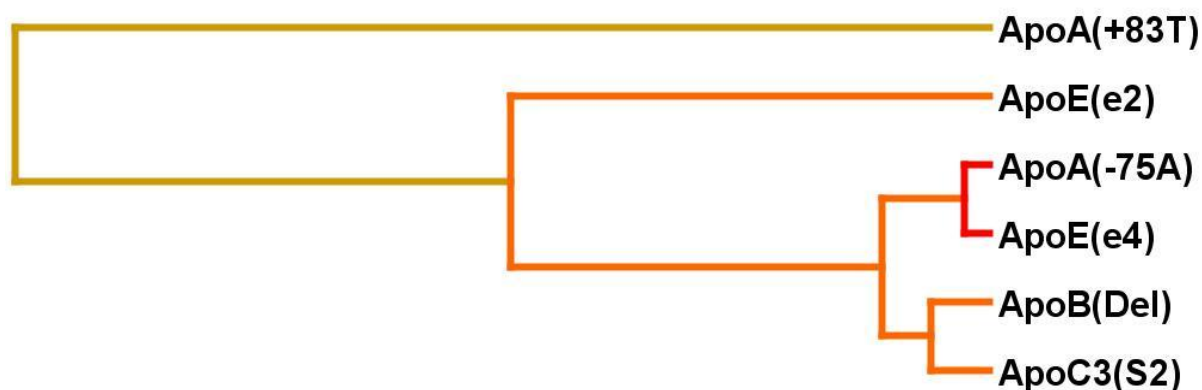


Рисунок 2 - Дендограмма межгенных взаимодействий у подростков с ЭАГ для шестилокусной модели взаимодействия полиморфных вариантов генов

Кластеризация генов в группе подростков с ЭАГ проведена от максимального синергизма к наименьшему синергизму:

максимальный синергизм – *ApoA1(-75A) + ApoE(ε4)* - (красные и короткие ветви),

умеренный синергизм - *ApoC3(S2)+ApoE(ε4)* – (в одном кластере с предыдущей группой, оранжевые и короткие ветви),

слабый синергизм *ApoE(ε2)* – (длинная оранжевая ветвь),

независимый эффект – *ApoA1(+83T)* (длинная коричневая ветвь).

Далее построен график межгенного взаимодействия для шестилучевой модели взаимодействия полиморфных вариантов генов *ApoA1(+83T)*, *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoC3(S2)*, *ApoE(ε2)*, *ApoE(ε4)* (рисунок 3).

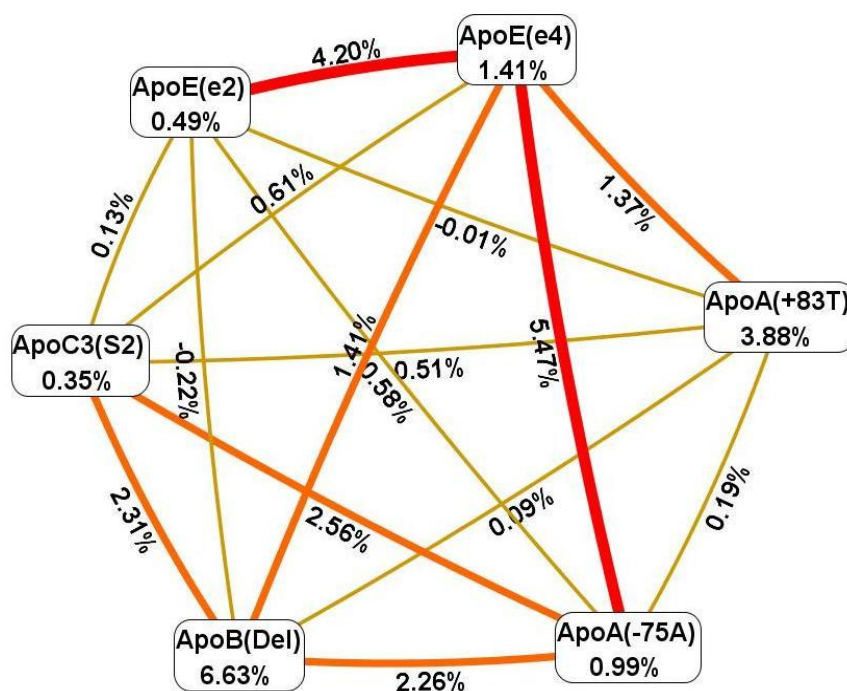


Рисунок 3 - График энтропии межгенных взаимодействий генов липидитранспортной системы в группе подростков с ЭАГ

Оценка величины информации или процента энтропии для каждого полиморфного варианта изучаемых генов, а также оценка вклада их попарного взаимодействия показала, что в данной модели максимальная синтропия выявлена для полиморфных вариантов следующих генов: *ApoB(Del)*=6,63%, *ApoA1(+83T)*=3,88% и *ApoE(ε4)*=1,41%.

Максимальное синергичное взаимодействие наблюдается между парами: $ApoE(\epsilon 4)$ и $ApoA1(-75A)=5,47\%$. В меньшей степени между $ApoE(\epsilon 2)$ и $ApoE(\epsilon 4)=4,2\%$.; Умеренный синергизм между $ApoB(Del)$ и $ApoC3(S2)=2,31\%$; $ApoA1(-75A)$ и $ApoB(Del)=2,26\%$; $ApoA1(-75A)$ и $ApoC3(S2)=2,56\%$; $ApoE(\epsilon 4)$ и $ApoC3(S2)=1,37\%$.

Далее для оценки межгенного регулирования таких коморбидных состояний как ЭАГ и дислипидемия и оценки вклада генов липидтранспортной системы в формирование дислипидемии проатерогенного характера у подростков с ЭАГ проведена оценка межгенного взаимодействия изучаемых полиморфных вариантов в группе подростков с ЭАГ и ДЛ (таблица 31).

Таблица 31 - Модели межгенного взаимодействия генов липидтранспортной системы у подростков с ЭАГ и дислипидемией

N	Комбинации аллельных вариантов генов в модели	Val. Асс. сбалансированная точность	Коэффю перекрестной проверки CV, %	Se чувствительность	Sp специфичность	Pre. Err. Ошибка предсказания, %
3	<i>ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoE(ε4)</i>	0,7603	100	0,8205	0,700	0,2398
4	<i>ApoA1(+83T), ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoE(ε4)</i>	0,7975	100	0,7949	0,800	0,2026
5	<i>ApoA1(+83T), ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoE(ε2), ApoE(ε4)</i>	0,7989	60	0,7692	0,8286	0,2011
6	<i>ApoA1(+83T), ApoA1(-75A), ApoB(Del), ApoC3(S2), ApoE(ε2), ApoE(ε4)</i>	0,8115	100	0,7949	0,8280	0,1886

Наиболее значимыми предложенными моделями были:

трехлокусная - *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoE(ε4)*;

четырёхлокусная - *ApoA1(+83T)*, *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoE(ε4)*;

шестилокусная - *ApoA1(+83T)*, *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoC3(S2)*, *ApoE(ε2)*, *ApoE(ε4)*.

Для шестилокустной модели построена дендрограмма межгенного взаимодействия, которая представлена на рисунке 4.

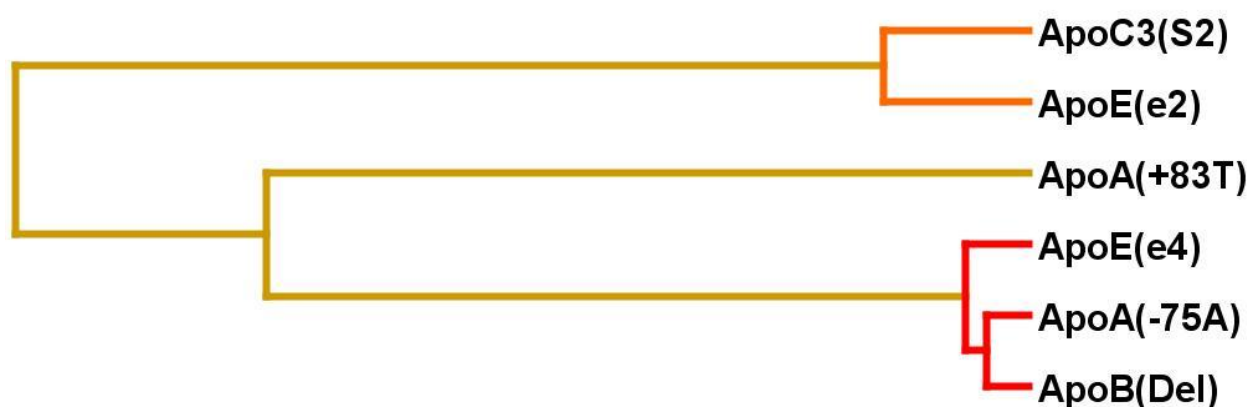


Рисунок 4 - Дендограмма межгенных взаимодействий у подростков с ЭАГ+ДЛ для шестилокусной модели взаимодействия полиморфных вариантов генов

При анализе дендрограммы показано, что максимальный синергичный эффект наблюдается между полиморфизмами *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)* и *ApoE(ε4)*. В сравнении с предыдущей группой пациентов с ЭАГ в кластер «встроен» *ApoB(Del)*. Данный аллель входил в группу со средним синергизмом у пациентов с ЭАГ, а при сравнительном анализе показателей липидограммы у пациентов – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoB* носители делеционного аллеля имели проатерогенную направленность профиля в виде увеличения содержания у них ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП.

ApoC3(S2) и *ApoE(ε2)* образуют кластер с умеренным синергизмом (короткие оранжевые ветви). Аллельный вариант *ApoA1(+83T)*, не

кластеризуется ни с одним другим геном и имеет независимый эффект – длинная коричневая ветвь. Для данной модели также был построен график энтропии межгенных взаимодействий - рисунок 5.

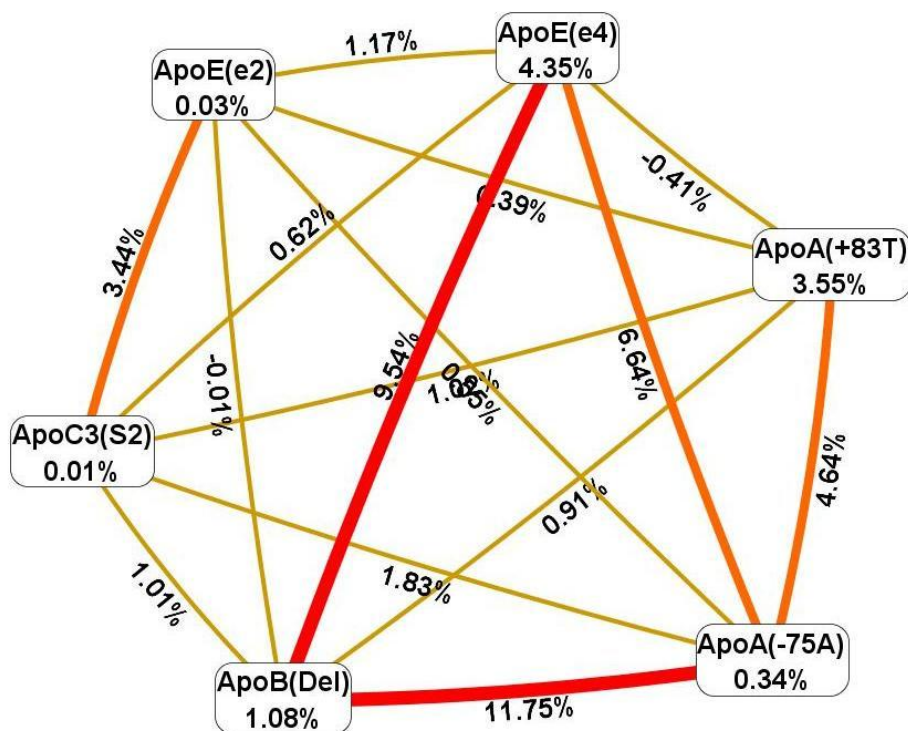


Рисунок 5 - График энтропии межгенных взаимодействий генов липидитранспортной системы в группе подростков с ЭАГ+ДЛ

В узлах графика видно, что максимальная энтропия для изучаемых полиморфных вариантов выявлена для полиморфных вариантов $ApoE(\epsilon 4)=4,35\%$ и $ApoA1(+83T)=3,55\%$. Для комбинации полиморфизмов максимальную величину энтропии показали пары: $ApoA1(-75A)$ и $ApoB(Del)=11,75\%$; $ApoB(Del)$ и $ApoE(\epsilon 4)=9,54\%$. Умеренное синергичное взаимодействие наблюдается между: $ApoE(\epsilon 4)$ и $ApoA1(-75A)=6,64$; $ApoA1(+83T)$ и $ApoA1(-75A)=4,64$; и между $ApoE(\epsilon 2)$ и $ApoC3(S2)=3,44\%$.

Анализ межгенного взаимодействия показал, что для подростков – европеоидов максимальный синергичный эффект наблюдается между полиморфными вариантами $ApoA1(-75A)$, $ApoB(Del)$ и $ApoE(\epsilon 4)$ (таблица 32)

Таблица 32 - Величина энтропии комбинаций вариантов генов
липидтранспортной системы в группах пациентов с ЭАГ
и пациентов ЭАГ+ДЛ

Синергизм полиморфных вариантов генов	ЭАГ	ЭАГ+ДЛ
<i>ApoB(Del) + ApoA1(-75A)</i>	2,26 %	2,92%
<i>ApoA1(-75A) + ApoE(ε4)</i>	5,47%	3,11%
<i>ApoE(ε4) + ApoB(Del)</i>	1,41%	7,27%

Как видно на представленной таблице для ЭАГ и дислипидемии рисковым аллелем следует считать аллель $\epsilon 4$ гена *ApoE*. Максимальный индивидуальный вклад в развитие дислипидемии выявлен у носителей полиморфных вариантов *ApoB(Del)* и *ApoE(ε4)*, парная комбинация этих же полиморфных вариантов детерминирует реализацию проатерогенных нарушений у пациентов с ЭАГ.

Таким образом, нами проведен биоинформатический мультифакторный MDR анализ метод, результаты которого позволили оценить ген-генные взаимодействия полиморфных вариантов генов аполипопротеинов как маркеров риска дислипидемии у подростков – европеоидов с ЭАГ. Показано, что в группе подростков с дислипидемией на фоне ЭАГ синтропными являются аллели $\epsilon 4$ гена *ApoE* и аллель *Del* гена *ApoB*. Для подростков с ЭАГ синтропными являются аллели $\epsilon 4$ гена *ApoE* и (-75A) гена *ApoA*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия и дислипидемия, как независимые факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний представляют особый интерес для их совместного исследования, а также исследования их генетических основ. Данные патологические состояния относятся к коморбидным. Коморбидность – наличие дополнительных клинических состояний, которые существуют помимо текущего и всегда отличаются от основного заболевания. Особое внимание заслуживает сочетание заболеваний, которые имеют общие или близкие этиологические и патогенетические факторы. К таким заболеваниям относятся ЭАГ и дислипидемия, сочетание которых способствует взаимному отягощению и формированию «порочного круга» ухудшающего состояние больного. Коморбидность может иметь несколько причин. Среди них – общие факторы окружающей среды, побочные эффекты общих схем лечения болезней, генетические маркеры и др. Общность молекулярно-генетического происхождения таких сочетаний заболеваний или единые гены патогенеза заслуживают особого внимания (Vidal M., 2011). Неслучайность сочетания отдельных форм патологии, объединенных сходством патогенеза, указывает на возможность участия общих генов предрасположенности в развитии, как отдельных патологических состояний, так и в развитии синтропии. Это наборы совместно регулируемых генов, вовлеченных в общие для конкретной синтропии биохимические и физиологические пути (Пузырев В.П., 2015).

Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов липидтранспортной системы в группах с ЭАГ и дислипидемией, позволяет разработать дифференцированные и персонализированные критерии генетического риска возникновения этих заболеваний.

В ходе работы нами выделено три группы подростков: подростки с ЭАГ (70 человек), подростки с коморбидной патологией – ЭАГ с дислипидемией (39 подростков) и группа контроля (73 подростка), в

которую были включены подростки I-II групп здоровья. Все подростки русской национальности проживают на территории Восточной Сибири (Иркутская область, Бурятия), средний возраст $15,52 \pm 1,25$ лет. Выбор данного возрастного периода определен необходимостью разработки и внедрения мер первичной и вторичной профилактики на этапе доклинической манифестации заболевания, когда отсутствуют структурные нарушения и высока эффективность превентивных мероприятий.

В представленной работе изучена распространенность генотипов и аллелей пяти полиморфных вариантов генов липидтранспортной системы: *G-75A* и *C+83T* гена *ApoA1*, *Ins/Del* гена *ApoB*, *S1/S2* гена *ApoC3* и $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE*, изучена взаимосвязь генотипов полиморфных вариантов генов с параметрами липидного обмена, а также ген-генные взаимодействия в трех группах подростков.

По результатам сравнительного анализа частот генотипов и аллелей показано статистически достоверное различия частот встречаемости аллеля *+83T* гена *ApoA1* в группе подростков с ЭАГ (10,7% против 2,7%, $p=0,014$) по сравнению с группой контроля, это позволяет предположить, что данный аллель является рисковым для развития ЭАГ у подростков-европеоидов ($OR=4,2$, 95% CI: 1,38–13,17; $p=0,0119$).

В группе подростков с ЭАГ показано статистически значимое увеличение доли делеционного аллеля *Del* гена *ApoB* по сравнению с группой контроля (47,9% против 30,1%, $p=0,003$), и в группе ЭАГ+ДЛ по сравнению с группой контроля (55,1% против 47,9%, $p=0,0001$). Для группы подростков с ЭАГ по сравнению с группой контроля отношение шансов для *Del* аллеля гена *ApoB* составило: $OR=2,13$ (95% CI: 1,31-3,45; $p=0,0023$), для группы ЭАГ+ДЛ в сравнении с КГ: $OR=2,85$ (95% CI: 1,61-5,03; $p=0,0003$).

Статистически значимых различий частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов *ApoC3* и *ApoE* в изучаемых группах подростков нами не выявлено.

Сравнение показателей липидного спектра между группами носителями разных генотипов генов аполипопротеинов показало влияние *Del*-аллеля на уровень ОХС и ХС-ЛПНП у подростков с ЭАГ и подростков с ЭАГ+ДЛ. Так у носителей генотипов *Ins/Del* и *Del/Del* повышен уровень ОХС по сравнению с группой-носителями *Ins/Ins* (*Ins/Del*: 4,40 (4,22-4,80) ммоль/л и *Del/Del*: 4,48 (4,35-4,98) ммоль/л. против *Ins/Ins*: 3,74 (3,50-3,96) ммоль/л; $p=0,0001$ и $p=0,0003$ соответственно). В этой же группе подростков показано повышение уровня ХС-ЛПНП у носителей генотипов *Ins/Del* и *Del/Del* в сравнении с группой носителей генотипа *Ins/Ins* (*Ins/Del*: 2,84 (2,64-3,10) ммоль/л и *Del/Del*: 2,89 (2,79-3,00) ммоль/л против *Ins/Ins*: 1,60 (1,34-2,25) ммоль/л; $p=0,0004$ и $p=0,0002$ соответственно).

В группе подростков с коморбидной патологией - ЭАГ и дислипидемией показано статистически значимое повышение ОХС у носителей генотипа *Del/Del* гена *ApoB* по сравнению с группой носителями *Ins/Del* (6,08 (5,84-6,60) ммоль/л против 5,45 (5,33-5,76) ммоль/л, $p=0,0094$), а также по сравнению с группой *Ins/Ins* (6,08 (5,84-6,60) ммоль/л против 5,50(5,20-5,80) ммоль/л, $p=0,050$).

При сравнении показателей липидного спектра у носителей разных генотипов полиморфного локуса *S1/S2* гена *ApoC3* в группе с ЭАГ показано увеличение ХС-ЛПОНП у носителей *S1/S2* по сравнению с *S1/S1* (0,39 (0,18-0,68) ммоль/л против 0,19 (0,16-0,35) ммоль/л, $p=0,048$).

Сравнительный анализ параметров липидного спектра у подростков – носителей разных генотипов полиморфных вариантов гена $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена *ApoE* не выявило различий во всех исследуемых группах.

При проведении дискриминантного анализа для групп подростков с ЭАГ и подростков ЭАГ + ДЛ, из всех показателей липидного профиля и данных генетического типирования по пяти полиморфным вариантам генов аполипопротеинов, были выделены пять статистически значимых показателей. В прогностическую модель, как переменные дискриминантных функции, вошли: ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, а

также ранжированные значения генотипов полиморфизмов *ApoA1 (C+83T)* и *ApoB Ins/Del*. Для каждой переменной были рассчитаны стандартизованные коэффициенты и константы дискриминантных функции. Дискриминантные функции имели следующий вид:

Для группы подростков с ЭАГ:

$$F1=26,82*XC-ЛПВП+9,91*XC-ЛПНП+13,08*XC-ЛПОНП+8,97*ApoB(Ins/Del)+0,6*ApoA1(C+83T) -39,34$$

Для группы подростков с ЭАГ и дислипидемией:

$$F2=31,31*XC-ЛПВП+14,65*XC-ЛПНП+20,65*XC-ЛПОНП+6,98*ApoB(Ins/Del) -1,22*ApoA1(C+83T)-58,63$$

Где F1 – коэффициент вероятности отнесения к группе с низким риском возникновения дислипидемических осложнений на фоне с ЭАГ, а F2 - коэффициент вероятности отнесения к группе с высоким риском возникновения дислипидемических осложнений на фоне с ЭАГ). Процент корректного классифицирования (или доли правильного отнесения каждого участника исследования к своей группе), всех подростков в исследуемых группах при расчете коэффициентов вероятности отнесения к группам составила 96,33%.

Немаловажным является поиск межгенных взаимодействий генов-кандидатов, продукты которых задействованы в реализации общих метаболических путей за счет аддитивного эффекта, когда синергичное взаимодействие генов определяет усиление или уменьшение эндогенного биохимического/метаболического/клинического фенотипа. С помощью метода мультифакторного моделирования геномных взаимодействий сформированы оптимальные модели межгенных взаимодействий при сравнении групп подростков с ЭАГ в сравнении с контроль; ЭАГ в сравнении с ЭАГ + дислипидемия. Наиболее значимой моделью являлась шестилокусная модель: (*ApoA(+83T)*, *ApoA(-75A)*, *ApoB(Del)*, *ApoC3(S2)*, *ApoE(ε2)*, *ApoE(ε4)*) (с C-V Cons=100%, Tr. Val. Acc, Se и Sp > 0,8). Максимальное синергичное взаимодействие в группах подростков с ЭАГ, а

также в группе с ЭАГ+ДЛ показано для аллельных полиморфизмов: *ApoA1(-75A)*, *ApoB(Del)* и *ApoE($\epsilon 4$)*. Максимальный вклад в энтропию межгенного взаимодействия для предложенных моделей в группе с ЭАГ показан для полиморфных вариантов – *ApoA1(-75A)* и *ApoE($\epsilon 4$)* - 5,47%, в группе подростков с ЭАГ+ДЛ для *ApoE($\epsilon 4$)* + *ApoB(Del)* - 7,27%.

По результатам проведенного исследования можно сформулировать схему влияния носительства аллелей генов аполипопротеинов на развитие нарушений липидного обмена у подростков с ЭАГ (рисунок 6).

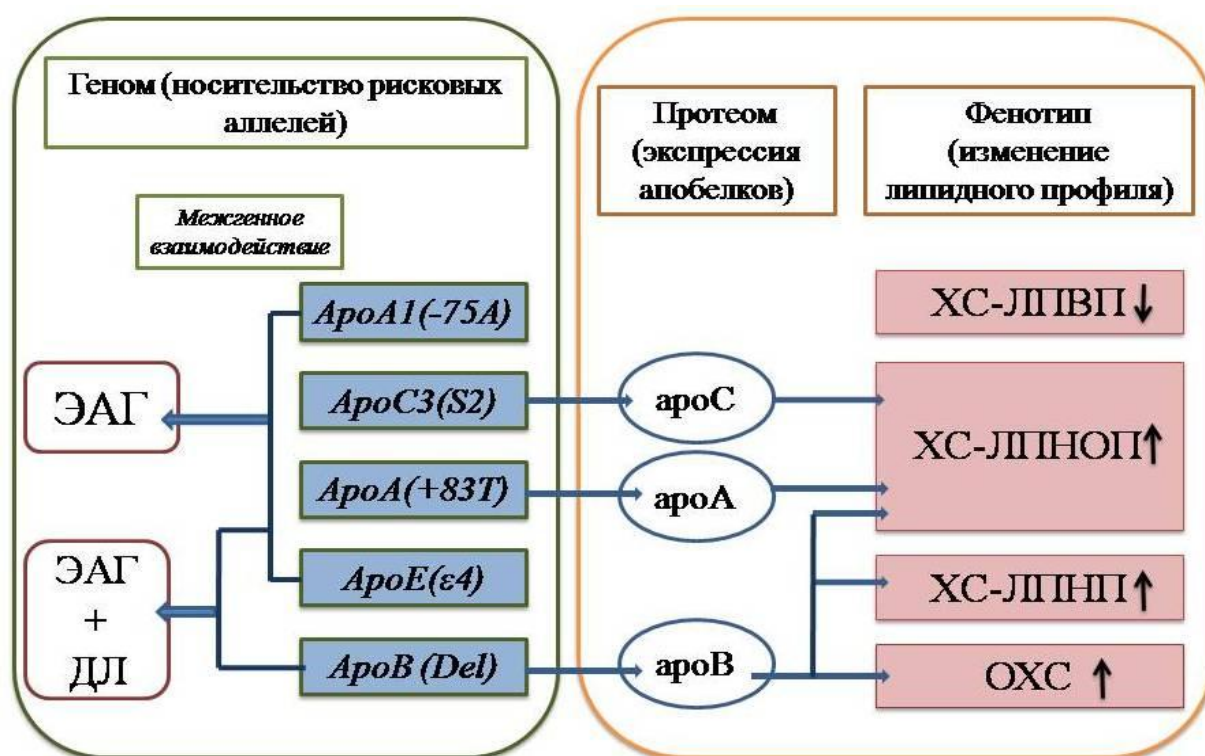


Рисунок 6 - Патофизиологическая схема генетической детерминации нарушения липидного обмена у подростков с ЭАГ

На приведенной схеме видно, что максимальное фенотипическое проявление имело носительство аллеля *Del* гена *ApoB*, ассоциированное с повышением уровня ОХС и ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП. С повышением ХС-ЛПОНП, также ассоциированы: аллель *S2* гена *ApoC3* и *(+83T)* гена *ApoA1*.

Максимальное синергичное ген-генное взаимодействие для группы подростков с ЭАГ наблюдалось для аллелей *(-75A)* гена *ApoA1* и *($\epsilon 4$)* гена *ApoE*. Для группы подростков с дислипидемией на фоне ЭАГ наблюдается

максимальные синергизм для тех же полиморфных вариантов плюс аллель *Del* гена *ApoB* (рисунок 6). Синим цветом на схеме выделены взаимосвязи по полученным в работе данным.

С момента расшифровки генома человека прошло более 10 лет и надежды по генетической расшифровке распространенных заболеваний человека, возлагавшиеся на данный проект до настоящего времени не реализованы. Открытым остается вопрос генетической детерминации мультифакторных заболеваний. Известно, что всего 30 заболеваний мультифакторной природы составляют 65% общего числа всех заболеваний, определяя уровень заболеваемости и смертности (Пузырев В.П., 2008). В ряду таких заболеваний значится ЭАГ и атеросклероз, взаимное «притяжение» или синтропия которых не вызывает сегодня дискуссии. В основе данной синтропии которой лежат общие закономерности, в том числе общие генетические детерминанты, определяющие единый патологический паттерн.

Поиск генетических детерминант мультифакторных заболеваний основывается на методе ассоциативных связей, изучении гено-фенотипических взаимоотношений, а также анализе ген-генных взаимоотношений. В представленной работе нами использованы результаты всех трех направлений, позволивших выделить наиболее диагностически информативные маркеры дислипидемии на фоне ЭАГ. Полагаем, что инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ApoB*, для которого показано различие частотных характеристик со статически значимым увеличением частот встречаемости делеции у подростков в ЭАГ и ЭАГ+ДЛ, продемонстрирована гено-фенотипическая ассоциация делеции с уровнем проатерогенного ХС-ЛПНП, а также описано наличие ген-генного взаимодействия с *ApoE(ε4)* у пациентов с ЭАГ и ЭАГ+ДЛ может быть идентифицирован как аллель риска проатерогенной дислипидемии у пациентов с ЭАГ.

Сформированный в результате исследования спектр генов – предикторов дислипидемии представляет особый интерес для дальнейшего изучения потенциальных генетических биомаркеров риска прогрессирования сердечно-сосудистого континуума. Результаты настоящей работы могут быть использованы в клинической практике для идентификации группы риска прогрессирования коморбидных состояний - эссенциальной артериальной гипертензии и дислипидемии, а также в педагогическом процессе для формирования расширенного представления о генетике мультифакториальных заболеваний у студентов высших учебных заведений медико-биологического спектра и в постдипломном образовании врачей.

ВЫВОДЫ

1. У подростков группы с ЭАГ по сравнению с группой контроля отмечается повышение уровней ОХС ($p=0,0004$), ТГ ($p=0,0021$), ХЛ-ЛПНП ($p=0,02$) и ХС-ЛПОНП ($p=0,0012$) липидограммы крови, что указывает на ранние проатерогенные изменения в данной группе подростков.
2. Частоты генотипов отдельных полиморфных вариантов генов липидтранспортной системы (*ApoA1*, *ApoB*, *ApoC3* и *ApoE*) у подростков с ЭАГ и подростков с ЭАГ и дислипидемией отличаются за счет статистически достоверного увеличения доли аллеля +83T гена *ApoA1* (OR=4,2; 95% CI: 1,38–13,17) и доли аллеля *Del* гена *ApoB* (OR=2,13; 95% CI: 1,31–3,45) в группе подростков с ЭАГ по сравнению с контрольной группой, а также за счет увеличения доли аллеля *Del* гена *ApoB* в группе подростков с ЭАГ и дислипидемией по сравнению с контрольной группой (OR=2,85; 95% CI: 1,61–5,03).
3. У подростков с ЭАГ в группе носителей аллеля *Del* гена *ApoB* отмечается повышение уровней ОХС, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, что позволяет рассматривать *Del* аллель как рисковый для развития дислипидемии.
4. Прогностически важными показателями риска развития дислипидемии у подростков с ЭАГ являются: ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, а также ранжированные значения генотипов полиморфизмов *ApoA1* (C+83T) и *ApoB* Ins/Del.
5. Анализ межгенного взаимодействия шести полиморфных вариантов генов аполиipoproteинов выявил синергичное взаимодействие аллельных вариантов *ApoA1*(-75A), *ApoB*(Del) и *ApoE*($\epsilon 4$) как в группе пациентов с ЭАГ, так и в группе с ЭАГ и дислипидемией, с дифференцированным вкладом каждого из аллельных вариантов (для группы с ЭАГ: *ApoA1*(+83T)=3,88%, *ApoB*(Del)=6,63% и *ApoE*($\epsilon 4$)=1,41%; для группы ЭАГ+ДЛ: *ApoA1*(+83T)=3,55%, *ApoB*(Del)=3,55% и *ApoE*($\epsilon 4$)=4,35%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашин, Н.Н. Медико-социальные аспекты раннего выявления эссенциальной артериальной гипертензии у подростков / Н.Н. Абашин, Н.А.Фомина, С.И. Колесников, Д.В. Кулеш, В.В. Долгих // Бюлл. ВСНЦ РАМН. - 2011. – Т. 5 (81). - С. 9-12.
2. Автандилов, А.Г. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков: Методические рекомендации / А.Г. Автандилов. - 2003. – М. - 2003 – 36 с.
3. Александров, А.А. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) / А.А. Александров, О.А. Кисляк, И.В. Леонтьева, В.Б. Розанов // Приложение к журналу кардиоваскулярная терапия и прфилактика. - 2009; - № 4: 32 с.
4. Александров, А.А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертензия) / А.А. Александров // Рос. Мед. Журн. –1997. - №9. – С. 559-565.
5. Ауэрман Т.Л. Витамины / Т.Л. Ауэрман, Т.Г. Генералова, Г.М. Сусянюк // Учебное пособие. Инфра-М. – 2006. - 72 с.
6. Баирова, Т.А. / Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири // Т.А. Баирова, В.В. Долгих, Л.И. Колесникова. Бюлл. ВСНЦ РАМН. - 2013. - № 4. С. 87-92.
7. Баирова Т.А. Молекулярно-Генетические маркеры и клинико – эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в Республике Бурятия. Автореф. дисс...д.м.н. 14.00.16, 14.00.09 Иркутск. - 2009. - 39 с.
8. Баирова, Т.А. Взаимосвязь гена метилентетрагидрофолатредуктазы и эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп. проживающих на территории Бурятии / Т.А. Баирова, В.В. Долгих, А.Б-ж Бимбаев, И.В. Тугутова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. - №4. – С.

104-107.

9. Баирова, Т.А. Ген ангиотензинпревращающего фермента: полиморфизм в сибирской популяции и его роль в формировании эссенциальной артериальной гипертензии: сб. тез. / Т.А. Баирова, А.Б-Ж. Бимбаев, И.В. Тугутова // Детская кардиология. - 2004. – М. - 2004. – С. 7-8.
10. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Журн. серд. недост. - 2002. Т. 3. - №1. С. 7–11.
11. Беляева Л.М. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Л.М. Беляева, С.М. Король // Минск. - 2005 - 130 с.
12. Белялов, Ф.И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности: монография; изд. 9, перераб. и доп./ Ф.И. Белялов // Иркутск: РИО ИГМАПО. - 2014. 308 с.
13. Бикбов, Б.Т. Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов на программном гемодиализе. / Б.Т. Бикбов // Нефрология и диализ. - 2004. Т.6. - №4. – с. 280-297.
14. Биохимия: Учеб. для вузов. Под ред. Северина Е.С. - 2003. 779 с.
15. Бойцов, С.А. Взаимосвязи артериосклероза. атеросклероза и артериальной гипертензии старый вопрос в свете новых данных / С.А. Бойцов // Тер. Архив. – 2009. - №12. – С. 5-11.
16. Боринская, С.А. Генетика и геномика человека. Популяции и этносы в пространстве и времени: эволюционные и медицинские аспекты / С.А. Боринская, Н.К. Янковский // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. - Т. 17. - № 4/2. - С.202-214.
17. Боринская, С.А. Полиморфизм гена аполипопротеина Е АРОЕ в популяциях России и сопредельных стран / С.А. Боринская, Н.Р. Кальина, Е.Д. Санина и др. // Генетика. - 2007. - Т. 43. - № 10. – С. 1434-1440.
18. Бургал, А.И. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления у детей с гломерулонефритом: автореф. дисс. к.м.н.: 14.00.09. -М.- 2002. - 31 с.
19. Бургал, А.И. Суточный мониторинг артериального давления у детей с

- гломерулонефритом / А.И. Бургал // Нефрология и диализ.- 2000. -Т. 2. - № 4. – С. 316-317.
20. Васьковский, В. Е. Липиды / В. Е. Васьковский // Соросовский образовательный журнал. - 1997. - №3. - С. 32-37.
21. Вологодина, И.О. Метаболические нарушения у подростков, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией / И.О. Вологодина, А.Б-ж. Бимбаев, Т.А. Баирова и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН.- 2007. - №5. – С. 90-91.
22. Вопросы атерогенеза // Никитин Ю. П. Панин Л. Е. Воевода М. М. и др. — Новосибирск. - 2005.
23. Гоженко, А.И. Липидтранспортная система и гипертоническая болезнь / А.И. Гоженко, С.Г. Котюжинская, М.М. Пустовойт // Клиническая и экспериментальная патология. - №4 (42). – 2012. – С. 48-52.
24. Дзизинский, А.А. Этиологические и клинко-патологические взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии / А.А. Дзизинский // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - №6. – С. 5-8.
25. Диткина, Е.Ю. Методы диагностики полиморфизма генов метаболизма липидов человека / Е.Ю. Диткина, Е.С. Вашукова, А.С. Глотов, Т.Э. Иващенко // Известия СПбГТИ. - 2012. - № 15. С. 1-18.
26. Дмитриев, А.В. Влияние гипотензивной терапии на качество жизни пациентов, находящихся на программном гемодиализе, страдающих нефрогенной артериальной гипертензией / А.В. Дмитриев, Р.Н. Кильдебекова, Ю.Ш. Ишметов и др. // Нефрология и диализ. - 2003. - Т. 5. - № 1. – С. 59-64.
27. Долгих, В.В. Основные факторы риска развития эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков / В.В. Долгих, Л.И. Колесникова, Л.В. Натяганова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. -№ 5. - С5-19.
28. Долгих, В.В. Результаты экспертной оценки раннего выявления эссенциальной артериальной гипертензии у подростков в условиях детской

поликлиники / В.В. Долгих, Д.В. Кулеш, Н.А. Фомина и др. // Бюлл. ВСНЦ РАМН. - 2011. - № 1. - С. 55-57.

29. Долгих, В.В. Формирование эссенциальной артериальной гипертензии у детей иркутской области в процессе онтогенетического развития / В.В. Долгих, Л.В. Рычкова, О.В. Бугун, И.В. Бугун // Бюлл. ВСНЦ РАМН. - 2007. - № 2. С. 24-28.

30. Жимулёв, И.Ф. Общая и молекулярная генетика. Учебник для вузов. 4-е издание. – Новосибирск. Изд-во НГУ. - 2007. – 470 с.

31. Игнатъева, О.И. Полиморфизмы генов $\beta 3$ -адренорецептора. аполипопротеинов СIII. АIV и E у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 45 лет: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.01.05. – Санкт-Петербург. - 2013.

32. Калмыкова, А.С. Характеристика факторов риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии у подростков Ставрополя / А. С. Калмыкова, З. М. Сариева, В. С. Калмыкова // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - №1. – С. 108-111.

33. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. — Минск. - 2000. - 812 с.

34. Каюмова, Р.Д. Изучение вклада генов аполипопротеина С-3 (АРОС-3) и аполипопротеина А-1 (АРОА-1) в состояние липидного спектра сыворотки крови человека / Р.Д. Каюмова, Л.Р. Каюмова, Е.В. Воробьёва, В.Ю. Горбунова // Известия Самарского научного центра РАН. - 2011. - Т. 13. - № 5. - С. 245-247.

35. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения 3-е изд. / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева // – Санкт-Петербург: Питер Ком. - 1999. - 512 с.

36. Клумбене, Ю.Динамика артериального давления и прогнозирование артериальной гипертензии: данные - 20-летнего наблюдения детской когорты / Ю. Клумбене, Ж. Милашаускене, И. Мисявичене и др. // Кардиология. - 2004. - №2. – С. 20–34.

37. Колесникова, Л. И. Некоторые особенности липидного спектра крови у подростков с разными формами артериальной гипертензии / Л. И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.В. Осипова и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - №12. – 2009. - С. 6-8.
38. Колесникова, Л. И. Проблемы психосоматической патологии детского возраста / Л. И. Колесникова, В.В. Долгих, В.М. Поляков, Л.В Рычкова. — Новосибирск. - 2005.
39. Колесникова, Л.И. Особенности антиоксидантной системы у подростков Восточной Сибири в зависимости от гендерной и этнической принадлежности / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, О.А. Первушина // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. - № 4. - С. 136-140.
40. Колесникова, Л.И. Полиморфизмы *Apo B3 VNTR. B1AR. A145G ACE I/D* и эссенциальная артериальная гипертензия у детей и подростков / Л.И. Колесникова, И.Ю. Урыбин, Е.В. Беляева и др. // Бюлл. СО РАМН. - 2008. - № 3 (131). - С. 63-66.
41. Колесникова, Л.И. Роль *I/D* полиморфизма гена *ACE* в реализации артериальной гипертензии у детей с врожденными аномалиями мочевой системы // Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.В. Беляева и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - - № 5 (81). - С.162-164.
42. Колесникова, Л.И. Роль *A1166C* полиморфизма гена *AGTR1* в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом / Л.И. Колесникова. В.В. Долгих. Е.В. Беляева и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - №3 (79) часть 2. - С.21-23.
43. Колесникова, Л.И. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Е.В. Беляева и др. // Сибир. мед. журн. - 2012. - № 1. - С. 34-37.
44. Комиссаренко, И. А. Коррекция дислипидемии в практике терапевта : метод. Руководство. / И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко. - Москва : Прима Принт. - 2014. - 64 с.

45. Лебедева, Е.Р. АРОЕ и ACE как гены-кандидаты для развития интракраниальных аневризм / Е.Р. Лебедева, В.П Сакович, Р.И. Хусаинова и др. // Уральский медицинский журнал. - 2007. - №1. – С. 76-81.
46. Ледяев, М.Я. Оценка факторов риска и профилактика развития артериальной гипертензии у подростков / М.Я. Ледяев, Ю.В. Черненко, Н.С. Черкасов и др. // лечащий врач. - 2012. - №6. с 6-12.
47. Леонтьева И.В. Проблема артериальной гипертензии у детей и подростков //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. – Т. 51. - №. 5. – С. 7-18.
48. Леонтьева.И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В. Леонтьева. – М.: Мед-практика. - 2006. – 536 с.
49. Мамедов, М.Н. Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская и др. // Кардиология. - 1997. - №12. – С. 37-41.
50. Марри Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д.Греннер, П.Мейес, В. Родуэлл. М. Мир. -1993. 415 с.
51. Мирошникова, В. В. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А-1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга / В.В. Мирошникова, Т.И. Родыгина, Е.П. Демина и др. // Экологическая генетика. - 2010. - Т. 8. - № 2. С. 24-28.
52. Мутовин, Р. Основы клинической генетики: Учеб. пособие. - 2-е изд. / Р. Мутовин,. - М.: Высш. шк. - 2001. - 170 с
53. Образцова, Г.И. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков / Г.И. Образцова, А.С. Глотов, Т.В. Степанова и др. // Вестник Санкт Петербургского университета. - 2008. – Т. 11. – С. 127-133.
54. Оганов, Р.Г. Национальные клинические рекомендации / Р.Г Оганов,. М.Н. Мамедов. М.: из-во Силиция Полиграф. – 2010. - 593 с.
55. Оганов, Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Оганов, Н.В.

- Перова, М.Н. Мамедов, В.А. Метельская // Терапевт. арх. - 1998. - №12. – С. 19-23.
56. Победенная, Г.П. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение / Г. П. Победенная, С. В. Ярцева // Астма и аллергия. - 2014. - № 2. - С. 54-61.
57. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте: рекомендации Российского кардиологического общества. Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, ассоциации детских кардиологов России. Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики // Российский кардиологический журнал. - 2012. - № 6(98). – Приложение 1. – 40 с.
58. Пузырев, В. П. Генетические основы коморбидности у человека // В. П. Пузырев. Генетика. - 2015, том 51, № 4, с. 491–502.
59. Пузырев, В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Вестник ВОГиС. - 2006. - №10. - № 3. – С. 479-491.
60. Плотникова, И.В. Нарушение липидного спектра как фактор риска атерогенезау подростков / И.В. Плотникова, И.В. Трушкина, Н.М. Желтоногова и др. // Бюллетень ВСНЦ. – 2007. - № 3. С. 111.
61. Розанов, В.Б. Уровень. динамика и прогностическое значение артериального давления в подростковом возрасте (22-летнее перспективное наблюдение) / В.Б. Розанов // Рос. Вестн. перинатологии и педиатрии. - 2006 - №5 . – С . 27-41.
62. Ройтберг, Г.Е. Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский — М.: - 2005.
63. Синькова, Г.М.. Синьков А.В. Уровни артериального давления и распространенность артериальной гипертензии у подростков в двух городах Иркутской области с разными климатическими условиями и социально-экономическим развитием по данным скрининга / Г.М. Синькова, А.В

- Синьков // Бюлл. ВСНЦ. - 2011. - №1 (77). - С. 132-136.
64. Стрекалов, Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Учебное пособие / Д.Л. Стрекалов. – СПбГПМА. - 2004. - 21 с.
65. Творогова, М.Г. Аполипопротеины – свойства. методы определения. клиническая значимость / М.Г. Творогова // Лабораторная медицина. - 2005. - №7. - С. 29-37.
66. Титов, В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот. липидов и липопротеинов / Титов, В. Н. - Тверь: Триада. - 2008. - 272 с.
67. Титов, В.Н. Статины. холестерин. жирные кислоты и сахарный диабет / В.Н. Титов // Научный диалог. Естествознание. Экология. Науки о земле. - 2013. - № 3(15). – С. 148–183.
68. Топчиева, Л.В. Роль полиморфных вариантов гена ApoE в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у жителей республики Карелия / Л.В. Топчиева, Н.Л. Рендаков, С.Н. Коломейчук // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки. - 2011. - № 4. – С. 54–57.
69. Туркина, Т.И. Щербакова М.Ю. Особенности дислипидемий у детей / Т.И. Туркина, М.Ю. Щербакова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии – 2011. - Т. 7(1). - С. 65-69.
70. Фомченко, Н.Е. Молекулярно-генетические аспекты в изучении сердечно-сосудистой патологии / Н.Е. Фомченко // Проблемы здоровья и экологии. - 2009. - №2 (- 20). – С. 42 - 48.
71. Центральная база статистических данных Росстата. <http://cbsd.gks.ru>. Дата обращения 02.02.2016 г.
72. Чазов, Е.И. Сочетанная патология сосудов, сердца и мозга / Е. И. Чазов // CONSILIUM Medicum. - 2009 - Т. 11. - №1. - С. 5 - 7.
73. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) / И.Е. Чазова, Л.Г.Ратова, С.А.Бойцов и др. // Системные гипертензии. – 2010. - № 3. – С. 5–26.

74. Чазова, И.Е. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации / И.Е.Чазова, Е.В.Щепкова, А.Н. Рогоза, и др. М.: - 2013. - 34 с.
75. Шахтшнейдер, Е.В. Куликов И.В. Иванова М.В. Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма гена аполипопротеина А1 с липидным профилем сыворотки крови / Е.В. Шахтшнейдер, И.В. Куликов, М.В. Иванова, М.И. Воевода // Атеросклероз. - 2010. - Т. 6. - № 2. С. 5-9.
76. Яровая, Е. Б. Обратный транспорт холестерина из клеток: построение и анализ регрессионных моделей для оценки его эффективности / Е. Б. Яровая, Д. Г. Важкий, В. А. Метельская // Серия. Критические технологии. Мембраны. - 2003. - № 3 (19). – С. 13-19.
77. Abd El-Aziz, T.A. Association of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-III genes polymorphism with acute myocardial infarction in diabetic patients / T.A. Abd El-Aziz, R.H. Mohamed and R.M. Hashem // Mol Cell Biochem. - 2011. - № 354(1-2). - P. 141-50.
78. Al-Asmary, S.M. Apolipoprotein E polymorphism is associated with susceptibility to schizophrenia among Saudis / S.M. Al-Asmary, S. Kadasah, M. Arfin et al. // Arch Med Sci. - 2015. - №4. – P. 869- 876.
79. Albahrani, A.I. Apolipoprotein A 1 -75 G/A (M1) polymorphism and Lipoprotein(a); Anti- vs. Pro-Atherogenic properties / Albahrani, A.I. J.Usher, M. Alkindi et al. // Lipids in Health and Disease. - 2007. - V. 6. - № - 19. P. 1-6.
80. Al-Bustan, S.A. Genetic association of APOB polymorphisms with variation in serum lipid profile among the Kuwait population / S.A. Al-Bustan, A.A. Majed, B.G. Annice et al. // Lipids Health Dis. - 2014. - № 13. P. 157-162.
81. Al-Harhi, F. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid profile in Saudi patients with psoriasis / F.Al-Harhi. G.B. Huraib, A. Zouman et al. // Dis Markers. - 2014. - №1. P. 1-8.
82. Anderson, J.L. Relationship of two apolipoprotein B polymorphisms with serum lipoprotein and lipid levels in African blacks / J.L. Anderson, C.H. Bunker, C.E. Aston, M.I. Kamboh // Hum Biol. - 1997. - № 6. – P. 793–807.

83. Bamba, V. Obesity and atherogenic dyslipidemia / Bamba, V. and D.J. Rader // *Gastroenterology*. - 2007. № 132(6). P. 2181-90.
84. Bandegi, A.R. SstI Polymorphism of the Apolipoprotein CIII Gene in Iranian Hyperlipidemic Patients: A Study in Semnan Province / A.R. Bandegi, M. Firoozrai, E.M. Akbari et al. // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. - 2011. - V. 14. - № 6. - P. 506-513.
85. Bays, H.E. National lipid association annual summary of clinical lipidology 2016 / H.E. Bays, P.H. Jones, C.E. Orringer et al. // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2016. V. 10. P.1-43.
86. Bennet, A.M. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk / A.M Bennet, Di.E. Angelantonio, Z. Ye et al. // *JAMA*. - 2007. № 298(11). - P. 1300-1311.
87. Bernstein, M.S. Physical activity may modulate effects of ApoE genotype on lipid profile / M.S. Bernstein, M.C. Costanza, R.W. James et al. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. - 2002. - № 22. - P.133–140.
88. Block, R. The common apolipoprotein A-1 polymorphism -75A>G is associated with ethnic differences in recurrent coronary events after recovery from an acute myocardial infarction / R. Block, J. Corsetti, I. Goldenberg et al. // *Heart International*. - 2009. - V. 4. - P. 30-35.
89. Boudewijn, K. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets / K. Boudewijn, J. Willem, F. Elte et al. // *Nutrients*. - 2013. - № 5. - P. 1218-1240.
90. Cattin. L. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults / L. Cattin, M. Fisicaro, M. Tonizzo et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. - 1997. № 17(1). P. 91-94.
91. Chaudhary, R. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease / R. Chaudhary, A. Likidilid, T. Peerapatdit et al. // *Cardiovasc Diabetol*. - 2012. № 11.- P. 11-36.
92. Chhabra, S. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism and triglyceride levels

- in Asian Indians / S. Chhabra, R. Narang, L.R. Krishnan et al. // BMC Genet. - 2002. № 3. - P. 9-14.
93. Chhabra, S. Apolipoprotein C3 SstI polymorphism in the risk assessment of CAD / S. Chhabra, R. Narang, R. Lakshmy et al. // Mol Cell Biochem. - 2004. - № 259(1-2). - P. 59-66.
94. Chhabra, S. Study of Apolipoprotein C3 Sst1 polymorphism in healthy volunteers from Northern India / Chhabra, S. Agarwal D.P. Vasisht et al. // Indian Journal of Clinical Biochemistry. - 2003. V. 18. - №. 2. P. 34-38.
95. Corbo, R.M. Apolipoprotein B. apolipoprotein E. and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in 2 Italian populations at different risk for coronary artery disease and comparison of allele frequencies among European populations/ R.M. Corbo, R. Scacchi, L. Mureddu et al. // Hum Biol. - 1999. - V. 71. - № 6. P. 933-945.
96. Daoud, E. The role of casein in the development of hypercholesterolemia/ Daoud, E. C. Scheede-Bergdahl and A. Bergdahl // J. Cardiovasc. Dev. Dis. - 2014. - V. 1. – P. 201-213.
97. Dawar, R.A. Apolipoprotein A1 gene polymorphism (G-75A and C+83T) in patients with myocardial infarction: a pilot study in a north Indian population / R.A. Dawar, A. Gurtoo, R. Singh // Am J Clin Pathol. - 2010. V. 134. – P. 249-255.
98. de França, E. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children / E. de França, J.G.B. Alves, M.H. Hutz // Braz J Med Biol Res. - 2005. - V. 38. - P. 535-541.
99. de-Andrade, F.M. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population / F.M. de-Andrade, M. Larrandaburu, S.M. Callegari-Jacques et al. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2000. V. 33. - P. 529-537.
100. Dekkers, J.C. Differential influence of family history of hypertension and premature myocardial infarction on systolic blood pressure and left ventricular mass trajectories in youth / J.C. Dekkers, F.A. Treiber, G.Kapuku et al. //

Pediatrics. - 2003. - №6. – P. 1387-1393.

101. El-Aziz, T.A. Association of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-III genes polymorphism with acute myocardial infarction in diabetic patients / T.A. El-Aziz, R.H. Mohamed and R.M. Hashem // Mol Cell Biochem. - 2011. - V. 354. P. 141-50.

102. Fielding, C.J. Molecular physiology of reverse cholesterol transport / C.J. Fielding, P.E. Fielding // Journal of Lipid Research. - 1995. - V. 36. - P. 211-228.

103. Frederickson, D.S. A system for phenotyping hyperlipidemia / D.S. Frederickson, R.S. Lee // Circulation – 1995. - V. 31. – P. 321-327.

104. Futterman, L.G. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors / L.G. Futterman, L. Lemberg // Am. J. Crit. Care. - 1998. - №3. – P. 240–244.

105. Gardemann, A. Association of the insertion/deletion gene polymorphism of the apolipoprotein B signal peptide with myocardial infarction / A. Gardemann, D. Ohly, M. Fink et al. // Atherosclerosis. - 1998. - № 141. – P. 167–175.

106. Groenendijk, M. New genetic variants in the apoA-I and apoC-III genes and familial combined hyperlipidemia / M. Groenendijk, R.M. Cantor, T.W. De Bruin, G.M. Dallinga-Thie // J Lipid Res. - 2001. V. 42. P. 188-94.

107. Groenendijk, M. The apoAI-CIII-AIV gene cluster / M. Groenendijk, R.M. Cantor, T.W. de Bruin, G.M. Dallinga-Thie // Atherosclerosis. - 2001. - № 157. P. 1–11.

108. Gu. L. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: New data and meta-analysis / L. Gu, L. Su, Q. Chen et al. // Exp Ther Med. - 2013. V. 5. - № 3. P. 853-859.

109. Halperin. R.O. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in men / R.O. Halperin, H.D. Sesso, J. Ma, J.E. Buring et al. // Hypertension. - 2006. 47(1): P. 45-50.

110. Hamon, S.C. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster / S.C. Hamon, S.L. Kardia, E. Boerwinkle et al. // Hum Hered. - 2006. - V. 61. - № 2. - P. 87-96.

111. Hamona, S.C. Evidence for Consistent Intragenic and Intergenic Interactions between SNP Effects in the APOA1/C3/A4/A5 Gene Cluster / S.C. Hamona, S.L.R. Kardiab, E. Boerwinkle et al. // *Hum Hered.* - 2006. V. 61. - № 2. - P. 87–96.
112. Hansen P.S. Polymorphisms in the apolipoprotein B-100 gene contributes to normal variation in plasma lipids in 464 Danish men born in - 1948 / P.S. Hansen, L.U. Gerdes, I.C. Klausen et al. // *Hum Genet.* - 1993. - № 91. - P. 45-50.
113. Hegele, R.A. Are canadian inuit at increased genetic risk for coronary heart disease / R.A. Hegele, T.K. Young, P.W. Connelly // *J. Mol. Med.* - 1997. - V. 75. - P. 364–370.
114. Heidari, M.M. Apolipoprotein E gene polymorphism in Iranian coronary atherosclerosis patients candidate for coronary artery bypass graft / M.M. Heidari, S.K. Foruzannia, M. Khatami et al. // *Iran J Basic Med Sci.* - 2013. - V. 16. - № 7. - P. 841-844.
115. Heng, C.K. Variations in the promoter region of the apolipoprotein A-1 gene influence plasma lipoprotein(a) levels in Asian Indian neonates from Singapore / C.K. Heng, P.S. Low, N. Saha // *Pediatric research.* - 2001. - V. 49. - № 4. - P. 514-518.
116. Hoffer, M.J.V. Increased risk for endogenous hypertriglyceridaemia is associated with an apolipoprotein C3 haplotype specified by the SstI polymorphism / M.J.V. Hoffer, E.J.G. Sijbrands, F.H.A.F. de Man et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* - 1998. - № 28. - P. 807-812.
117. Hong, S.H. Association between genetic variations of apo AI-CIII-AIV cluster gene and hypertriglyceridemic subjects / S.H. Hong, W.H. Park, C.C. Lee et al. // *Clin. Chem.* - 1997. - № 43. - P. 13-17.
118. Hong, S.H. The haplotype analyses using multiple markers of the apolipoprotein B gene in patients with coronary artery disease / S.H. Hong, J. Song, J.K. Kim // *J Korean Med Sci.* - 2001. - № 16. – P. 19-24.
119. Horvath, A. Five polymorphisms of the Apolipoprotein B gene in healthy

- Bulgarians / A. Horvath, V. Chorbov, B. Zaharova, V. Ganev // *Hum Biol.* - 2003. - № 1. – P. 69–80.
120. Hu, C.J. Association of apolipoprotein E genotype and intronic polymorphism of the presenilin-1 gene with Alzheimer's disease in elderly Taiwan Chinese / C.J. Hu, S.M. Sung, H.C. Liu, et al. // *J Neurol Sci.* - 1998. - V. 157. - P. 158-61.
121. Hu, P. Association of polymorphisms at restriction enzyme recognition sites of apolipoprotein B and E gene with dyslipidemia in children undergoing primary nephrotic syndrome / P. Hu, Y.H. Qin, C.X. Jing et al. // *Mol Biol Rep.* - 2009. V. 36. - № 5. - P. 1015-1021.
122. Hu, P. Variable frequencies of apolipoprotein E genotypes and its effect on serum lipids in the Guangxi Zhuang and Han children / P. Hu, Y.H. Qin, F.Y. Le et al. // *Int J Mol Sci.* - 2011. - V. 12. - № 9. - P. 5604-5615.
123. Hu. X.F. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the patients with persistent vegetative state in the Chinese / X.F. Hu, X.R. Zhang, A Xue et al. // *Yi Chuan Xue Bao.* - 2002. – V. 29. № 9. - P. 757-60.
124. Hubacek J.A. Waterworth D.M. Poledne R. et al. Genetic determination of plasma lipids and insulin in the Czech population // *Clinical Biochemistry.* - 2001. - № 34. – P. 113–118.
125. Joshi, S. Essential hypertension: antecedents in children / S.Joshi, S. Gupta, S. Tank et al. // *Indian Pediatr.* - 2003. – V. 40. № 1. P. 24-29.
126. Juo, S.H. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis / S.H. Juo, D.F. Wyszynski, T.H. Beaty et al. // *American Journal of Medical Genetics.* - 1999. - V. 82. - № 3. - P. 235–241.
127. Kamboh, M.I. Genetic association of five apolipoprotein polymorphisms with serum lipoprotein-lipid levels in African blacks / M.I. Kamboh, C.H. Bunker, C.E. Aston et al. // *Genetic Epidemiology.* - 1999. - V. 16. - P. 205-222.
128. Kamboh, M.I. Haplotype analysis of two APOA1/MspI polymorphisms in relation to plasma levels of apo A-I and HDL-cholesterol / M.I. Kamboh, C.E.

Aston, C.M. Nestlerode et al. // *Atherosclerosis*. - 1996. - V. 127. - № 2. - P. 255-262.

129. Khattri, A. APOB gene signal peptide deletion polymorphism is not associated with infertility in Indian men / A. Khattri, R.K. Pandey, N.J. Gupta et al. // *J Androl*. - 2009. V. 30. - № 6. P. 734-738.

130. Klasen, E.C. A common restriction fragment length polymorphism of the human apolipoprotein E gene and its relationship to type III hyperlipidaemia/ E.C. Klasen, P.J. Talmud, L. Havekes et al. // *Hum Genet*. - 1987. – V. 75. P. 244-247.

131. Lahrach, H. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with end-stage renal disease and hyperlipidemia in patients on long-term hemodialysis / H. Lahrach, F. Essiarab, M. Timinouni et al. // *Ren Fail*. – 2014. - V. 36. - № 10. - P. 1504–1509.

132. Lambert, E. Dyslipidemia is associated with sympathetic nervous activation and impaired endothelial function in young females / E. Lambert, N. Straznicky, C.I. Sari et al. // *Am J Hypertens*. - 2013. - V. 26. - № 2. - P. 250-256.

133. Larson, I.A. Effects of apolipoprotein A-I genetic variations on plasma apolipoprotein. serum lipoprotein and glucose levels / I.A. Larson, J.M. Ordovas, J.R. Barnard et al. // *Clin Genet*. - 2002. – V. 61. - P. 176-184.

134. Law, S.W. Human apolipoprotein B-100: cloning. analysis of liver mRNA. and assignment of the gene to chromosome 2 / Law S.W. Lackner K.J. Hospattankar A.V. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci*. - 1985. – V. 82. – P. 8340–8344.

135. Lehtimäki, T. Association of apolipoprotein E and B polymorphisms with serum lipids / T. Lehtimäki, T. Moilanen, K. Aalto-Setälä et al. // *Ann Med*. - 1991. – V. 23. - P. 657-662.

136. Lehtinen, S. Differences in Genetic Variation of Apolipoprotein in Lapps and Finns / S. Lehtinen, P. Luoma, T. Lehtimaki et al. // *Atherosclerosis*. - 1994. - V. 109. - P. 263-271.

137. Letonja, M. Apolipoprotein E gene polymorphism effects triglycerides but not CAD risk in Caucasian women younger than 65 years. *Ann Genet* / M.

- Letonja, B. Guzic-Salobir, B. Peterlin, D. Petrovic // - 2004. - V. 47. - № 2. - P. 147-153.
138. Li, S-S. Apolipoprotein E Polymorphism and the Characteristics of Diseased Vessels in Male Chinese Patients With Angiographic Coronary Artery Disease: A Case-Case Study / S-S. Li, J. Yang, L-S. Li. Et al. // Clin. Cardiol. - 2010. - № 33. - P. 30–34.
139. Liu, H.K. Association of Sst I polymorphism in apolipoprotein C3 gene with hypertriglyceridaemia in coronary atherosclerotic heart disease and type II diabetes mellitus in Chinese population / H.K. Liu, X.F. Li, S.Z. Zhang et al. // Acta Genetica Sinica. - 2005. - V. 32. - № 1. - P. 11-18.
140. Liu, Z.K. Associations of polymorphisms in the apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with familial combined hyperlipidaemia in Hong Kong Chinese / Z.K. Liu, M. Hu, L. Baum, et al // Atherosclerosis. - 2010. – V. 208. - P. 427-32.
141. Moore, J.H. New strategies for identifying gene-gene interactions in hypertension / J.H. Moore, S.M. Williams // Ann Med. – 2002. – V. 34. - № 2. – P. 88-95.
142. Morgan, T.M. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study / T.M. Morgan, H.M. Krumholz, R.P. Lifton, J.A. Spertus et al. // JAMA. - 2007. – V. 297. - № 14. - P. 1551-1561.
143. Motsinger, A.A. Multifactor dimensionality reduction: An analysis strategy for modelling and detecting gene–gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies / A.A. Motsinger and M.D. Ritchie // Hum. Gen. - 2006. - №5.- P. 318–328.
144. Mui, S. A newly identified polymorphism in the apolipoprotein E enhancer gene region is associated with Alzheimer's disease and strongly with the epsilon 4 allele / S. Mui, M. Briggs, H. Chung et al. // Neurology. - 1996. – V. 47. - P. 196-201.
145. Obarzanek, E. Effects on blood lipids of a blood pressure–lowering diet:

- the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial / E. Obarzanek, F.M. Sacks, W.M. Vollmer et al. // *Am J Clin Nutr.* – 2001. - V. 74. - P. 80–89.
146. Olivieri, O. ApoC-III gene polymorphisms and risk of coronary artery disease / O. Olivieri, C. Stranieri, A. Bassi, et al. // *J. Lipid Res.* - 2002. - № 43. P. 1450–1457.
147. Oppert, J.M. Association of a DNA polymorphism of the apolipoprotein A-I/C-III/A-IV gene cluster with hypertriglyceridemia in obese people / J.M. Oppert, F. Fumeron, J.F. Moreel, M. Apfelbaum // *International Journal of Obesity.* - 1992. - V. 16. - № 11. - P. 891-896.
148. Ordovas, J.M. Genetic determinants of plasma lipid response to dietary intervention: the role of the APOA1/C3/A4 gene cluster and the APOE gene / J.M. Ordovas and E.J. Schaefer // *Br J Nutr.* - 2000. - V. 83. - P. 127-136.
149. Ozturk, Z. Integrated role of two apolipoprotein E polymorphisms on apolipoprotein B levels and coronary artery disease in a biethnic population / Z. Ozturk, B. Enkhmaa, N.S. Shachter et al. // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2010. – V. 8. - № 6. - P. 531-538.
150. Padmaja, N. Association of polymorphisms in apolipoprotein A1 and apolipoprotein B genes with lipid profile in Tamilian population / N. Padmaja, M.R. Kumar, C. Adithan // *Indian Heart J.* - 2009 V. 61. - № 1. P. 51-54.
151. Peacock, R. Apolipoprotein B gene polymorphisms. lipoproteins and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and healthy population-based individuals / R. Peacock, A. Dunning, A. Hamsten et al. // *Atherosclerosis.* - 1992. - № 2-3. - P. 151-164.
152. Peacock, R.E. Associations of genotypes at the apolipoprotein AI-CIII-AIV. apolipoprotein B and lipoprotein lipase gene loci with coronary atherosclerosis and high density lipoprotein subclasses / R.E. Peacock, A. Hamsten, J. Johansson et al. // *Clin Genet.* - 1994. – V. 46. - P. 273-282.
153. Pennacchio, L.A. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing / L.A. Pennacchio, M. Olivier, J.A. Hubacek et al. // *Science.* - 2001. – V. 294. - P. 169-173.

154. Petersen, K.F. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease / K.F. Petersen, S. Dufour, A. Hariri et al. // *N Engl J Med.* - 2010. V. 362. - P. 1082-1089.
155. Petrovic, D.M. Effect of apolipoprotein E polymorphism and apolipoprotein A-1 gene promoter polymorphism on lipid parameters and premature coronary artery disease / D.M. Petrovic, M. Zorc, B. Peterlin // *Folia Biol (Praha).* - 2000. – V. 46. - № 5. - P. 181-185.
156. Raile, K. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex/ K. Raile, A. Galler, S. Hofer et al. // *Diabetes Care.* - 2007. - V. 30. - № 10. - P. 2523-2528.
157. Rasheed, H. / The relationship of apolipoprotein B and very low density lipoprotein triglyceride with hyperuricemia and gout / H. Rasheed, A. Hsu, N. Dalbeth et al. // *Arthritis Research & Therapy.* - 2014. – V. 16. - P. 495-505.
158. Raygani, A.V. Association between Apolipoprotein E Polymorphism and Alzheimer Disease in Tehran / A.V. Raygani, M. Zahrai, A.V. Raygani et al. // *Iran. Neurosci. Lett.* - 2005. V. 375. P. 1–6.
159. Rebhi, L. 5'Ins/Del and 3'VNTR polymorphisms in the apolipoprotein B gene in relation to lipids and coronary artery disease / L. Rebhi, A. Omezzine, K. Kchok et al. // *Clin Chem Lab Med.* – 2008. - V. 46. - № 3. - P. 329–334
160. Ruixing Y. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations / Y. Ruixing, P. Shangling, W. Jinzhen et al. // *Exp. Biol. Med.* - 2008. - V. 233. – P. 409–418.
161. Russo, G.T. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels. lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study / G.T. Russo, J.B. Meigs, L.A. Cupples, S. Demissie // *Atherosclerosis.* - 2001. - № 158. P. 173–181.
162. Saha, N. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene in the Chinese coronary artery disease patients / N.Saha, M.C. Tong, J.S.H. Tay et al. // *Clin Genet.* - 1992. - № 42. – P. 164–170.

163. Saidi, S. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with ischemic stroke involving large-vessel disease and its relation to serum lipid levels / S. Saidi, L.B. Slamia, S.B. Ammou et al. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2007. - V. 16. - P. 160-166.
164. Sandholzer, C. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups / C. Sandholzer, D.M. Haliman, N. Saha et al. // *Hum Genet.* - 1991. -V. 86. - P. 607-614.
165. Scacchi, R. Apolipoprotein B and E genetic polymorphisms in the Cayapa Indians of Ecuador / R. Scacchi // *Hum Biol.* - 1997. 69(3): P. 375-82.
166. Scheer, W.D. Apolipoprotein E and Atherosclerosis in Alaska Natives / Scheer. W.D. Boudreau. D.A. Malcom. G.T. and Middaugh. J.P. // *Atherosclerosis.* - 1995. - V. 114. - P. – 197-202.
167. Shanker J. Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease / J. Shanker // *Lipids Health Dis.* - 2008. - V. 7. - P. 33-40.
168. Sharrett, A.R. Associations of Lipoprotein Cholesterols, Apolipoproteins A-I and B, and Triglycerides With Carotid Atherosclerosis and Coronary Heart Disease / A.R. Sharrett, W. Patsch, P.D. Sorlie et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 1994. - № 14. P. 1098-1104.
169. Singh P.P. Singh M. & Mastana S.S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK // *Annals of Human Biology.* - 2006. - 33(3). – P. 279–308.
170. Singh. P. The ApoAI-CIII-AIV gene cluster and its relation to lipid levels in type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease: determination of a novel susceptible haplotype / P. Singh, M. Singh, S. Gaur, T. Kaur // *Diab Vasc Dis Res.* - 2007. - V. 4. - P. 124-129.
171. Stancáková, A. Effect of gene polymorphisms on lipoprotein levels in patients with dyslipidemia of metabolic syndrome / Stancáková A1, Baldaufová L, Javorský M, et al. // *Physiol Res.* - 2006. - V. 55. - P. 483-490.
172. Stankovic, A. Apolipoprotein B gene polymorphisms in patients from

- serbia with ischemic cerebrovascular disease / A. Stankovic, S. Stankovic, Z. Jovanovic-Markovic et al. // Arch Biol Sci. - 2007. - № 4. – P. 303-309.
173. Stengard, J.H. Contribution of regulatory and structural variations in APOE to predicting dyslipidemia / J.H. Stengard, S.L. Kardia, S.C. Hamon et al. // J Lipid Res. - 2006. – V. 47. - № 2. - P. 318-328.
174. Stepanovc V.A. Role of apolipoprotein B and lipoprotein lipase gene polymorphism in variability of serum lipid levels / V.A. Stepanovc, V.P. Puzyrev and I.V. Tsymbaliuk // Vestn Ross Akad Med Nauk. – 1998. - V. 10. - P. 3-6.
175. Stuart, S. Investigation of APOE isoforms and the association between APOE E3 and E4 with migraine in the Australian Caucasian population / S. Stuart, B. Donges, M. Murrell et al. // Neuroreport. - 2013. - V. 24. - P. 499-503.
176. Sun S.S. Grave G.D. Siervogel R.M. et al. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life / S.S. Sun, G.D. Grave, R.M. Siervogel et al. // Pediatrics. - 2007. - № 2. – P. 237–246.
177. Tang, G. The relation between alpha1-antichymotrypsin gene polymorphism and epsilon4 allele of apolipoprotein E gene in Alzheimer disease in Chinese/ G. Tang, S. Jiang, N. Gu et al. // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. - 1999. – V. 16. -P. 94-96.
178. Thompson, G.R. Management of dyslipidaemia / G.R. Thompson // Heart. – 2004. - V. 90. - P. 949–955.
179. Toptas, B. Comparison of lipid profiles with APOA1 MspI polymorphism in obese children with hyperlipidemia / B. Toptas, U. Görmüş, A. Ergen et al. // In Vivo. - 2011. – V. 25. – P. 425-430.
180. Tsunoda, K. Apolipoprotein E and H Polymorphisms in Mongolian Buryat: Allele Frequencies and Relationship with Plasma Lipid Levels / K. Tsunoda, S. Harihara, B. Dashnyam, et al. // Hum. Biol. - 2002. - V. 74. - P. 659–671.
181. Tu, J. Association of apolipoprotein A1 -75 G/A polymorphism with susceptibility to the development of acute lung injury after cardiopulmonary bypass surgery / J. Tu, B. Zhang, Y. Chen et al. // Lipids in Health and Disease. - 2013. V. 12. - № 172. - P. 172-177.

182. Turner, P.R. DNA polymorphisms of the apoprotein B gene are associated with altered plasma lipoprotein concentrations but not with perceived risk of cardiovascular disease: European atherosclerosis research study / P.R. Turner, P.J. Turner, S. Talmud et al. // *Atherosclerosis*. - 1995. - № 116. - P. 221-234.
183. Tuteja, R. Transcription efficiency of human apolipoprotein A1 promoter varies with naturally occurring A to G transition / R. Tuteja, N. Tuteja, C. Melo et al. // *FEBS Lett.* - 1992. - V. 304. - № 1. - P. 98–101.
184. Um, J.Y. Association between iris constitution and apolipoprotein e gene polymorphism in hypertensives / J.Y. Um, C.Y. Hwang, W.J. Hwang et al. // *J Altern Complement Med.* - 2004. - V.10. - P. 1101-1105.
185. Villard, E.F. Genetic Determination of Plasma Cholesterol Efflux Capacity Is Gender-Specific and Independent of HDL-Cholesterol Levels / E.F. Villard, P.E. Khoury, E. Frisdal et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2013. - № 3. - P. 822-828.
186. Vimalaswaran, K.S. The APOB insertion/deletion polymorphism (rs17240441) influences postprandial lipaemia in healthy adults / K.S. Vimalaswaran, A.M. Minihane, Y. Li, R. Gill et al. // *Nutrition & Metabolism.* - 2015. - №7. - P. 1-6.
187. Vollbach, H. APOA1 polymorphism influences risk for early-onset nonfamilial AD / H. Vollbach, R. Heun, C.M. Morris et al. // *Ann Neurol.* - 2005. - V. 58. - P. 436-441.
188. Wang, X.L. New MspI polymorphism at 83bp of the human apolipoprotein A1 gene: association with increased circulating high density lipoprotein levels / X.L. Wang, R. Badenhop, K.E. Humphrey et al. // *Genet Epidemiol.* - 1996. - V. 13. - P. 13-23.
189. Wang, X.L. Polymorphisms at the 5-end of the apolipoprotein A-I gene and severity of coronary artery disease / Wang X.L. Liu S.X. McCredie R.M. Wilcken D.E. // *J Clin Invest.* - 1996. - V. 98. - № 2. - P. 372–377.
190. Yan, S. Association of polymorphism of apolipoprotein E gene with coronary heart disease in Han Chinese / S. Yan, X. Zhou, Q. Lin, Y. Song // *Chin*

Med J (Engl). - 1999. - V. 112. - P. 224-227.

191. Yin, R.X. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels / R.X. Yin, Y.Y. Li and C.Q. Lai // Lipids Health Dis. - 2011. - V. 10. - P. 35-41.

192. Yin, R.X. Association of several lipid-related gene polymorphisms and blood pressure variation in the Bai Ku Yao population / R.X. Yin, J.Z. Wu, W.Y. Liu et al. // Am J Hypertens. - 2012. – V. 25. - P. 927-936.

193. Zaman, M.M. Association of apolipoprotein genetic polymorphisms with plasma cholesterol in a Japanese rural population / M.M. Zaman, S. Ikemoto, N. Yoshiike et al. // The Shibata Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 1997. – V. 17. - P. 3495-3504.

194. Zeljko, H.M. E2 allele of the apolipoprotein E gene polymorphism is predictive for obesity status in Roma minority population of Croatia / H.M. Zeljko, T. Škarić-Jurić, N.S. Narančić et al. // Lipids Health Dis. - 2011. – V. 10. – P. 10-19.

195. Zhou. J. Association study of apolipoprotein e gene polymorphism and cerebral infarction in type 2 diabetic patients / J. Zhou, Y.L. Xue, Y.X. Guan et al. // Yi Chuan. - 2005. – V. 27. P. 35-38.

196. Zhu, W.N.F Relationship between gene polymorphism at the apolipoprotein E locus and serum lipid profile in urban children of school age in Beijing / W.N.F Zhu eng. Y. Wang. // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.- 2001. 35(5): P. 297-300.

197. Vidal M., Cusick M.E., Barabasi A.L. Interactome networks and human disease // Cell. 2011. V. 144. P. 986–998.