

ОГЛЯДИ

Зв'язок маркерів запалення, ліпідного профілю та поліморфізму $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена аполіпопротеїну E з ефективністю ліпідознижувального лікування у хворих на ішемічну хворобу серця



Л. Н. Приступа, О. В. Псарьова

Сумський державний університет

До генетичних чинників, що прискорюють розвиток атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), належать зміни білків генів, пов'язаних із регуляцією синтезу ліпідів та їх метаболізму, а також різноманітні генетичні дефекти генів, які контролюють функції судинної стінки. За даними літератури, є зв'язок між підвищенням вмісту маркерів запалення, ліпідним профілем пацієнта, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена аполіпопротеїну E (апоЕ) та ефективністю ліпідознижувальної терапії у хворих на ІХС. Найбільш вивченим поліморфізмом гена апоЕ, що істотно впливає на метаболізм ліпопротеїнів, є поліморфізм $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$. Дані щодо порівняння вмісту С-реактивного білка і маркерів запалення залежно від носійства алеля $\epsilon 4$ в доступній літературі обмежені й мають суперечливий характер. Статини та інгібітори адсорбції холестерину також знижують і концентрації С-реактивного білка. Один з істотних факторів, що забезпечують підтримання гомеостазу стеринів, — це генетичний поліморфізм апоЕ. Ефективність заходів, які вживають для корекції ліпідних порушень, неоднакова в осіб із різними генотипами гена апоЕ. Так, у носіїв алеля $\epsilon 2$ максимальну ефективність виявило призначення статинів та фізичні вправи, а в носіїв алеля $\epsilon 4$ — дієта з низьким вмістом жирів і застосування пробуколу. Наявні також певні етнічні відмінності щодо частоти виявлення алеля $\epsilon 4$ у хворих на ІХС, що заслуговує на подальше поглиблене вивчення. Дослідження взаємозв'язку маркерів запалення, ліпідного профілю та $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізму гена апоЕ і механізму їх впливу на розвиток ІХС дасть змогу виявити групи ризику й розробити науково обгрунтовані індивідуальні методи лікування ІХС та її профілактики.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, атеросклероз, дисліпідемія, поліморфізм гена аполіпопротеїну E, С-реактивний білок, ліпідний профіль, статини.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають провідне місце в структурі смертності у світі. Аналіз показників стану здоров'я населення України свідчить, що захворюваність і смертність від хвороб системи кровообігу у 2012 р. становить 66,3% від загального показника смертності, а раптова серцева смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) в осіб віком від 0 до 64 років посідає перше місце (143,78 на 100 000 населення). Питома

вага ІХС у структурі смертності від хвороб системи кровообігу становить до 65% [2, 4].

Надлишкова маса тіла належить до основних чинників ризику ССЗ. Сьогодні у всьому світі понад 300 млн людей страждають на ожиріння, ще 800 млн мають надлишкову масу тіла, і їхня кількість стрімко зростає [17]. До генетичних чинників, які прискорюють розвиток атеросклерозу та ІХС, належать зміни білків генів, пов'язаних із регуляцією синтезу ліпідів та їх метаболізму, а також різноманітні генетичні дефекти генів, що контролюють функції судинної стінки [1, 5].

Комплексний підхід з урахуванням індивідуальної спадкової схильності до розвитку серцево-судинної патології в дорослому віці дає змогу виокремити групи ризику та проаналізувати структур-

Стаття надійшла до редакції 17 листопада 2014 р.

Псарьова Олена В'ячеславівна, аспірант
E-mail: psaryova@mail.ru

© Л. Н. Приступа, О. В. Псарьова, 2014

ні поліморфізми апопротеїнових генів, маркерів запалення та ліпідних показників у сироватці крові. За даними літератури, існує зв'язок між підвищенням вмісту маркерів запалення, ліпідним профілем пацієнта, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена аполіпопротеїну Е (апоЕ) та ефективністю ліпідознижувальної терапії у хворих на ІХС [24]. АпоЕ бере участь у транспорті ліпідів у складі ліпопротеїнів (ЛП) із кишечника в кров та клітини організму, а також задіяний у метаболізмі ЛП у печінці. Він входить до складу хіломікронів, ліпопротеїнів дуже низької (ЛПДНЩ), проміжної (ЛППЩ), низької (ЛПНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ) та відіграє важливу роль у їх метаболізмі шляхом зв'язування з рецептором ЛПНЩ, рецептор-зв'язаним білком ЛПНЩ і гепаринсульфатованими протеогліканами в печінці та в інших тканинах. Ген апоЕ поліморфний і кодує три основні ізоформи білка — Е2, Е3 та Е4. Форма білка Е4 асоціюється з підвищеним вмістом загального холестерину (ЗХС) та холестерину (ХС) ЛПНЩ і з високою поширеністю ССЗ. Форму Е₂ пов'язують зі зниженням вмісту ХС ЛПНЩ, але з підвищенням вмісту тригліцеридів (ТГ). АпоЕ4 більшою мірою присутній у ЛПДНЩ, а апоЕ3 — у ЛПВЩ [9, 16, 21].

Вирізняють шість найпоширеніших генотипів апоЕ: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$ та $\epsilon 3/\epsilon 4$. За даними численних досліджень, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізм гена апоЕ, найбільш вивчений поліморфізм гена апоЕ та ідентифікований у більш ніж 50 популяціях світу, істотно впливає на метаболізм ЛП. Послідовне підвищення концентрації ЗХС від $\epsilon 2$ до $\epsilon 3$ та $\epsilon 4$ — встановлена закономірність для різних популяцій [5, 24]. Однак частота алелів за $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізмом гена апоЕ в різних популяціях суттєво відрізняється. Частота алеля $\epsilon 3$ коливалася від 67% у французів до 90% у японців; алеля $\epsilon 2$ — від 3% в італійців до 15% у німців; частота алеля $\epsilon 4$ була мінімальною в турецькій популяції (3%) та максимальною — у фінів (23%) [24]. Частка носіїв апоЕ4 зростає з 10–15% на півдні Європи до 40–50% на півночі, що, на думку L. U. Gerdes, може бути пов'язано зі стійкістю його носіїв до розвитку дефіциту вітаміну D [15].

Найпоширеніший (60%) генотип — $\epsilon 3/\epsilon 3$. Носії генотипу $\epsilon 2/\epsilon 3$ (12–15% обстежених осіб) менш схильні до розвитку атеросклерозу порівняно з носіями генотипу $\epsilon 3/\epsilon 3$ та $\epsilon 3/\epsilon 4$, оскільки екзогенні ЛП зі вмістом $\epsilon 2/\epsilon 3$ меншою мірою блокують клітинні рецептори, які видаляють з крові атерогенні ендогенні ЛП.

Алель $\epsilon 4$ пов'язаний з високим вмістом ЗХС у плазмі крові, високим ризиком розвитку ССЗ та смертністю від серцево-судинних причин [5]. Цей зв'язок може бути прямим, незалежним від вмісту ЛП, що містять апоЕ, або опосередкованим через підвищення вмісту ЛПНЩ. У носіїв алеля $\epsilon 4$ ризик розвитку ІХС у 1,4 рази вищий, ніж у носіїв алеля

$\epsilon 3$ та на 42% вищий порівняно з $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом. Однак дані досліджень не завжди однозначні. Так, L. U. Gerdes стверджує відсутність зв'язку між $\epsilon 4$ та розвитком ІХС й інфаркту міокарда (ІМ) [15].

Серед 966 пацієнтів із ІМ в анамнезі, що були залучені в багатоцентрове скандинавське дослідження 4S, носіями алеля $\epsilon 4$ виявилися 353 (36,5%) людини, тоді як носіями були 613 (63,5%). Ризик смертності у 166 носіїв алеля $\epsilon 4$, котрі приймали плацебо, виявився у 2 рази вищим порівняно з 312 носіями алеля $\epsilon 4$ (15,7 і 9%; відносний ризик — 1,8; 95% довірчий інтервал — 1,1–3,1) [15]. В італійському дослідженні, що проводили в рамках GISSI-Prevenzione, серед 3304 пацієнтів з ІМ носіями алеля $\epsilon 4$ були лише 554 (16,8%) [10].

За результатами обстеження 396 чоловіків і 515 жінок — мешканців Іспанії віком 18–66 років, носії варіанта $\epsilon 2$ мали мінімальний вміст ЗХС і ХС ЛПНЩ, $\epsilon 3$ — займали проміжне положення, а в носіїв $\epsilon 4$ вміст цих ліпідів був максимальний незалежно від статі [12]. Водночас аналіз індивідуальних даних жителів Північної Європи не виявив асоціації алелів $\epsilon 2$ і $\epsilon 4$ з гіперхолестеринемією і гіпертригліцеридемією [3].

За даними генотипування 5025 жінок і 4035 чоловіків білої раси віком 20–80 років у Німеччині, частота генотипів апоЕ $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ і $\epsilon 4/\epsilon 4$ становила 0,005; 0,127; 0,027; 0,564; 0,251 і 0,027 відповідно й асоціювалася з поступовим зниженням вмісту ХС ЛПВЩ у наведеному порядку. Незалежно від статі в осіб із генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ виявлений мінімальний вміст ТГ, а в осіб із генотипами $\epsilon 2/\epsilon 2$ і $\epsilon 4/\epsilon 4$ — максимальний [14].

Із генетичними особливостями організму, наявними дисліпідемією, ожирінням, інсулінорезистентністю останнім часом пов'язують вираженість запальної відповіді, до маркерів якої належать С-реактивний білок (С-РБ), прозапальні цитокіни інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини α [6, 18, 23, 25].

Дані щодо порівняння вмісту С-РБ і маркерів запалення залежно від носійства алеля $\epsilon 4$ у доступній літературі обмежені й мають суперечливий характер. Так, результати AGES-Reykjavik Study свідчать про нижчий рівень С-РБ у носіїв $\epsilon 4$, що суперечить низці інших досліджень [13]. Порівняння даних обстеження 739 осіб із захворюванням коронарних артерій і 570 осіб без цієї патології довело, що незалежно від наявності коронарних захворювань концентрація С-РБ була вищою в осіб, гомозиготних за алелем апоЕ $\epsilon 3/\epsilon 3$, ніж в осіб із варіантами апоЕ $\epsilon 3/\epsilon 4$ або апоЕ $\epsilon 4/\epsilon 4$ [27]. Тобто рівень С-РБ пов'язаний з генетичним поліморфізмом гена апоЕ, від якого може бути залежною прогностична цінність цього показника.

Встановлено, що в осіб похилого віку вміст апоЕ сироватки крові корелює із вмістом ЗХС, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ТГ [20]. Найбільша концентрація апоЕ

асоціювалася з порушенням у пацієнтів когнітивних функцій, підвищенням рівня циркуляційного С-РБ і зростанням серцево-судинної смертності незалежно від генотипу apoE та концентрації ліпідів сироватки крові, тобто виявилася незалежним предиктором серцево-судинної смертності [20].

Ш. У. Хашимова та співавтори вивчали поширеність алеля $\epsilon 4$, можливий зв'язок із вмістом ліпідів і маркерів запалення у хворих на нестабільну стенокардію та з гіперхолестеринемією (ХС ЛПНЩ > 100 мг/дл) в Узбекистані. Із 79 хворих носіями алеля $\epsilon 4$ були 16 (20,3%) обстежених, що асоціювалося зі збільшенням товщини комплексу інтима — медіа правої і лівої сонних артерій ($p < 0,005$) та зростанням рівня С-РБ ($p < 0,005$) порівняно з іншими учасниками дослідження [8]. Звісно, ці відмінності можуть мати етнічний або географічний характер і потребують подальшого поглибленого вивчення.

За даними метааналізів J. M. Ordovas і L. Masson та співавторів, більшість робіт із вивчення впливу гіпохолестеринової дієти на вміст ліпідів у плазмі крові залежно від генотипу apoE свідчать про її вищу ефективність щодо зниження рівнів ЗХС та/або ХС ЛПНЩ у носіїв алеля $\epsilon 4$ порівняно з носіями інших алелів [19, 21]. Однак таку закономірність виявлено не в усіх дослідженнях [21]. На суперечливість даних, імовірно, впливають початковий рівень ЗХС, ожиріння, стать, вік та інші чинники [19, 21]. Окрім того, класичну асоціацію поліморфізму гена apoE з вмістом ХС ЛПНЩ спостерігають переважно в осіб, які вживають алкоголь [21]. На ефективність дієти (окрім ϵ -варіантів гена apoE) впливає поліморфізм apoAI, apoAIV та ApoB [19]. Крім цього, на думку L. Masson, визначення постпрандіального вмісту ліпідів може бути інформативнішим у дослідженнях впливу поліморфізму гена apoE на ефективність дієти порівняно з визначенням натще [19].

Поліморфізм гена apoE асоціюється також з розвитком цукрового діабету та інсулінорезистентності. M. Saito та співавтори вивчали вплив низькокалорійної дієти 925 ккал/(кг·добу) впродовж 14 днів на ліпідний профіль хворих на цукровий діабет [22]. Початкова концентрація ХС ЛПНЩ у носіїв генотипу $\epsilon 3/\epsilon 4$ була значно вищою, ніж у носіїв $\epsilon 3/\epsilon 3$. Дотримання дієти супроводжувалося значним зниженням вмісту ТГ в осіб із генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$, у той же час як при генотипі $\epsilon 3/\epsilon 4$ значно знижувалися концентрації ТГ, ЗХС та ХС ЛПНЩ [21].

В огляді S. Nagberg та співавторів проаналізовано вплив ліпідознижувальних препаратів, фізичних тренувань і дієти на ліпідний спектр плазми залежно від генотипу apoE [16]. Використання дієти з низьким вмістом жирів було в цілому ефективнішим в осіб з алелем $\epsilon 4$, водночас корекція ліпідного профілю за допомогою фізичних вправ в

осіб з алелями $\epsilon 2$ та $\epsilon 3$ виявилася ефективнішою, ніж у носіїв $\epsilon 4$ [16].

S. Nagberg та співавтори наводять дані низки досліджень із вживання ліпідознижувальних препаратів — статинів, пробуколу, гемфіброзилу та холестерираміну. У більшості досліджень використання статинів спричинило значно більш виражене зниження вмісту ліпідів у носіїв алелів $\epsilon 2$ та $\epsilon 3$ порівняно з $\epsilon 4$. Протилежні результати отримані в дослідженнях, у які були залучені особи із сімейною гіперхолестеринемією або гіперхолестеринемією нез'ясованої етіології, у патогенезі яких першочергове значення мають інші генетичні фактори [16]. В осіб з алелем $\epsilon 2$ корекція ліпідного профілю за допомогою статинів і гемфіброзилу була максимально ефективною порівняно з носіями $\epsilon 4$, тимчасом як в осіб з алелем $\epsilon 4$ максимальний ефект спостерігався в разі застосування пробуколу [16].

Відомо, що статини та інгібітори адсорбції ХС також знижують і концентрації С-РБ. Один з істотних чинників, що забезпечують підтримання гомеостазу стеринів, — це генетичний поліморфізм apoE [27]. Я. М. Тераз та співавтори наводять дані з вивчення впливу раннього призначення аторвастатину на динаміку маркерів запалення й показників ліпідного профілю та оцінки ефективності лікування залежно від ізоформи apoE у хворих на гострий ІМ з підйомом сегмента ST. У хворих із генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ лікування аторвастатином асоціювалося з більш вираженим зниженням вмісту С-РБ [7].

У дослідженні J. Sohn та співавторів наведено дані використання аторвастатину (40 мг/добу протягом не менше 6 міс) у чоловіків із комбінованою гіперліпідемією. Автори використовували мічений лейцин для дослідження кінетичних параметрів метаболізму apoE в плазмі крові [11]. Препарат знизив концентрацію apoE в плазмі крові на 38%, при цьому переважно в ЛПДНЩ (на 42%) та ЛППЩ/ЛПНЩ (на 57%). Транспорт apoE у складі ЛПДНЩ знизився на 36%. Автори показали, що зниження apoE в ЛПДНЩ та продукція apoE ЛПВЩ значно корелює зі зниженням вмісту ТГ, ЛПДНЩ під впливом використання препарату ($r = 0,99$ і $0,88$ відповідно). ApoE — антиатерогенний білок, зниження його концентрації статинами несподіване та небажане. Водночас існують дані, згідно з якими антиатерогенний ефект як статинів, так і apoE пов'язаний не тільки з впливом на концентрацію ліпідів [15]. У роботі L. Gerdes та співавторів показано вплив генотипу apoE на рівень смертності в пацієнтів, які перенесли ІМ. Так, під час обстеження 1581 пацієнта було виявлено, що в носіїв алеля $\epsilon 4$ ризик смерті протягом 5,5 року після ІМ був у 2 рази вищий, проте лікування симвастатином у них було ефективнішим порівняно з носіями інших алелів. Автори зазначають, що на летальність та ефективність лікування впливали

два чинники — наявність алеля $\epsilon 4$ та підвищений рівень ЛП(α). Якщо в осіб без алеля $\epsilon 4$ та з низькою концентрацією ЛП(α) зниження летальності становило 13 %, а в носіїв алеля $\epsilon 4$ або з підвищеним вмістом ЛП(α) — 50 %, то в осіб із двома чинниками ризику ($\epsilon 4$ та ЛП(α)) спостерігали максимальне зниження смертності, що не було пов'язано з впливом на вміст ХС ЛПНЩ. Ці дані свідчать, що вплив поліморфізму гена апоЕ на розвиток атеросклерозу не обмежується лише транспортом ліпідів [15].

Не всі дослідження підтверджують вплив поліморфізму гена апоЕ на ефективність терапії статинами, що може бути пов'язано з полігенним характером вияву дисліпидемій, за якого цей поліморфізм може не мати першочергового значення, але в комбінації з іншими генетичними факторами сприяє вияву патології. Так, М. С. Vohl та співавтори показали, що на ефективність лікування симвастином впливають поліморфізм гена апоЕ та гена рецептора ЛПНЩ [26]. У дослідження залу-

чали хворих з гетерогенною сімейною гіперхолестеринемією, яким призначали симвастатин у дозі 20 мг/добу впродовж 6 тиж. Поліморфізм гена апоЕ асоціювався зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ тільки в гетерозигот за рецептор-негативною мутацією [26].

Таким чином, дані літератури свідчать, що ефективність заходів, які вживають для корекції ліпідних порушень, неоднакова в осіб із різними генотипами гена апоЕ. Так, у носіїв алеля $\epsilon 2$ максимальну ефективність мало призначення статинів і фізичні вправи, а в носіїв алеля $\epsilon 4$ — дієта з низьким вмістом жирів та застосування пробуколу. Наявні також певні етнічні відмінності щодо частоти виявлення алеля $\epsilon 4$ у хворих на ІХС, що заслуговує на подальше поглиблене вивчення. Дослідження взаємозв'язку маркерів запалення, ліпідного профілю та $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізму гена апоЕ і механізму їх впливу на розвиток ІХС дасть змогу виявити групи ризику й розробити науково обґрунтовані індивідуальні методи лікування та профілактики.

Література

- Бойко Е. Р., Канева А. М. Аполипопротеин Е и его значение в клинической физиологии // Успехи физиол. наук. — 2009. — Т. 40, № 1. — С. 3—15.
- Державна служба статистики, 2012 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://ukrstat.gov.ua>.
- Канева А. М. Влияние полиморфизма гена апоЕ на содержание липидов в сыворотке крови у жителей европейского Севера // IX Всероссийская молодежная научная конференция Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар, Республика Коми: Материалы конференции 14—16 апреля 2010 г.
- Коваленко В. М., Корнацький В. М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітичний посібник. — К.: СПД ФО «Коломійцін В. Ю.», 2012. — 210 с.
- Павленко М. А., Байрамукова А. А., Алибаева Н. Т. и др. Роль полиморфизма гена аполипопротеина Е в развитии атеросклероза (обзор) // Вестник КРСУ. — 2007. — Т. 7, № 9. — С. 32—35.
- Поляков А. Е., Шишкин В. В. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца // Укр. кардиол. журн. — 2006. — № 1. — С. 14—17.
- Тераз Я. М., Павликова Е. П., Балацкий А. В. и др. Влияние раннего назначения аторвастатина на динамику маркеров воспаления и показателей липидного профиля в зависимости от полиморфизма аполипопротеина Е // Клинич. фармакология и терапия. — 2007. — Т. 16, № 4. — С. 66—71.
- Хашимов Ш. У., Бекметова Ф. М., Ахмедова Ш. С. и др. Особенности липидного профиля и маркеров воспаления у больных нестабильной стенокардией в зависимости от полиморфизма гена аполипопротеина Е // Профилактическая медицина. — 2011. — № 1. — С. 16—18.
- Bennet A. M., Di Angelantonio E., Ye Z. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // JAMA. — 2007. — Vol. 298, N 11. — P. 1300—1311.
- Chiodini B. D., Franzosi M. G., Barlera S. et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, N 16. — P. 1977—1983.
- Cohn J. S., Batal R., Tremblay M. et al. Plasma turnover of HDL apoC-I, apoC-III and apoA-I metabolism // J. Lipid. Res. — 2003. — Vol. 44. — P. 1423—1428.
- Corella D., Guillen M., Saiz C. et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetic polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in Mediterranean Spanish population // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, N 8. — P. 936—944.
- Eiriksdottir G., Aspelund T., Bjarnadottir K. et al. Apolipoprotein E genotype and statins affect CRP levels through independent and different mechanisms: AGES-Reykjavik Study // Atherosclerosis. — 2006. — 186 (1). — P. 222—224.
- Frikke-Schmidt R., Nordestgaard D. G., Agerholm-Larsen B. et al. Context-dependent and invariant associations between lipid, lipoproteins, and apolipoproteins and apolipoproteins E genotype // J. Lipid. Res. — 2000. — Vol. 41, N 11. — P. 1812—1822.
- Gerders L. U., Gerdes C., Kervinen K. et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study // Circulation. — 2000. — Vol. 101, N 12. — P. 1366—1371.
- Hagberg J. M., Kennet K. R., Ferrell R. E. APOE gene and gene-environmental effects on plasma lipoprotein-lipid levels // Physiol. Genomics. — 2004. — Vol. 4. — P. 101—108.
- Haslam D. W., James W. P. Obesity // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1197—1209.
- Hess K., Marx N. Bedeutung der Fettinflammation für Insulinresistenz und Atherogenese // Diabetes. Stoffw. Herz. — 2007. — Vol. 16. — P. 433—440.
- Masson L. F., McNeill G., Avenell A. Genetic variation and the lipid response to dietary intervention: a systematic review // Am. J. Clin. Nutr. — 2003. — Vol. 77, N 5. — P. 1098—1111.
- Mooijaart Simon P., Jimmy F. P. Berbée, Diana van Heemst et al. ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age // PLoS Med. — 2006. — Vol. 3 (6). — P. 176.
- Ordovas J. M. The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma Lipoproteins // Proc. Nutr. Soc. — 2004. — Vol. 63, N 1. — P. 145—152.
- Saito M., Eto M., Nitta H. et al. Effect of apolipoprotein E4 allele on plasma LDL cholesterol response to diet therapy in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1276—1280.

23. Saremi A., Anderson R.J., Luo P. et al. Association between IL-6 and the existent of coronary atherosclerosis in the veterans affairs diabetes trial (VADT) // *Atherosclerosis*. — 2009 — Vol. 203. — P. 610–614.
24. Song Y., Stampfer V.J., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease // *Ann. Int. Med.* — 2004. — Vol. 141, N 2 (137) — P. 147.
25. Thalmann S., Meier C. F. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 75. — P. 690–701.
26. Vohl M. C., Szots F., Lefievre M. et al. Influence of LDL receptor gene mutation and apoE polymorphism on lipoprotein response to simvastatin treatment among adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 160, N 2. — P. 361–368.
27. Winfried M., Scharnagl H., Hoffmann M. M. et al. The apolipoprotein E polymorphism is associated with circulating C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study) // *Eur. Heart J.* — 2004. — Vol. 25 (23). — P. 2109–2119.

Связь маркеров воспаления, липидного профиля и полиморфизма $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ гена аполипопротеина E с эффективностью липидоснижающей терапии у больных ишемической болезнью сердца

Л. Н. Приступа, Е. В. Псарёва

Сумский государственный университет

К генетическим факторам, которые ускоряют развитие атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), относятся изменения белков генов, связанных с регуляцией синтеза липидов и их метаболизма, а также разнообразные генетические дефекты генов, которые контролируют функции сосудистой стенки. Доказана связь между повышением содержания маркеров воспаления, липидным профилем пациента, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -полиморфизмом гена аполипопротеина E (apoE) и эффективностью липидоснижающей терапии у больных ИБС. Наиболее изученным полиморфизмом гена apoE, существенно влияющим на метаболизм липопротеинов, считают полиморфизм $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$. Данные по сравнению содержания C-реактивного белка (С-РБ) и маркеров воспаления в зависимости от носительства аллеля $\epsilon 4$ в доступной литературе ограничены и имеют противоречивый характер. Статины и ингибиторы адсорбции холестерина также снижают и концентрации С-РБ. Один из существенных факторов, обеспечивающих поддержание гомеостаза стероидов, — это генетический полиморфизм apoE. Эффективность методов лечения, которые применяются для коррекции липидных нарушений, неодинакова у лиц с различными генотипами гена apoE. Так, у носителей аллеля $\epsilon 2$ максимальную эффективность проявили назначения статинов и физические упражнения, а у носителей аллеля $\epsilon 4$ — диета с низким содержанием жиров и пробукол. Имеются также определенные этнические различия в частоте выявления аллеля $\epsilon 4$ у больных ИБС, что заслуживает дальнейшего углубленного изучения. Исследование взаимосвязи маркеров воспаления, липидного профиля, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -полиморфизма гена apoE и механизма их влияния на развитие ИБС позволит выявить группы риска и разработать научно обоснованные индивидуальные методы лечения ИБС и ее профилактики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, дислипидемия, полиморфизм гена аполипопротеина E, C-реактивный белок, липидный профиль, статины.

Inflammatory markers, lipid profile and $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -polimorphism of apolipoprotein E gene correlation with the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with coronary heart disease

L. N. Prystupa, O. V. Psarova

Sumy State University

Genetic factors that accelerate the development of atherosclerosis and coronary heart disease include protein genes changes related to lipid synthesis and regulation of their metabolism, and various genetic defects in genes that control the function of the vascular wall. According to the literature, there is the link between the increasing of inflammatory markers, lipid profile of the patient, $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ — gene polymorphism of apolipoprotein E (ApoE) and the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease. $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ — polymorphism is the most studied gene polymorphism ApoE and identified in more than 50 populations of the world, significantly affects the metabolism of lipoproteins. The consistent increase in the concentration of total cholesterol $\epsilon 2$ to $\epsilon 3$ and $\epsilon 4$, and this pattern is established for different populations. Data on comparison of the contents of C-reactive protein (CRP) and markers of inflammation depending on the $\epsilon 4$ -allele carriers in the available literature are limited and contradictory. For example, the results AGES-Reykjavik Study showed lower levels of CRP in $\epsilon 4$ -carriers, contrary to several other studies. It is known that statins and cholesterol absorption inhibitors also reduce CRP and concentration. One of the important factors for maintaining homeostasis sterols — a genetic polymorphism of ApoE. The literature suggests that the effectiveness of measures used for the correction of lipid disorders varies in individuals with different genotypes ApoE gene. So, $\epsilon 2$ allele carriers showed maximum efficiency appointment of statins and exercise, and in carriers of allele $\epsilon 4$ — diet low in fat and use probucol. There are also some ethnic differences in the frequency of $\epsilon 4$ -allele detection in patients with coronary artery disease that deserves further in-depth study. The study of the relationship of inflammatory markers, lipid profile and $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ — ApoE gene polymorphism and the mechanism of their influence on the development of coronary heart disease will identify risk groups and develop evidence-based individual treatment and prevention.

Key words: coronary heart disease, atherosclerosis, dyslipidemia ApoE gene polymorphism, C-reactive protein, lipid profile, statins.