

**АССОЦИАЦИЯ HindIII ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *LPL*  
С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ****Е.В. Шахтшнейдер, Ю.И. Рагино, Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, М.И. Воевода***ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования: изучить ассоциацию HindIII полиморфизма гена липопротеинлипазы (*LPL*) с липидным профилем в европеоидной популяции Западной Сибири и в группах, контрастных по среднему уровню общего холестерина сыворотки (ОХС). Материал и метод: репрезентативная выборка (9360 человек, 45–69 лет, средний возраст  $53,8 \pm 7$ , мужчин и женщин 1:1) сформирована с помощью таблицы случайных чисел из жителей Новосибирска (международный проект «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» HAPIEE, руководители в РФ – академик РАН Ю.П. Никитин, д-р мед. наук, проф. С.К. Малютин). Из основной выборки были сформированы три группы: 1-я группа 260 человек – лица с гиперхолестеринемией (ОХС более 300 мг/дл); 2-я группа 229 человек – лица с нормальными и низкими средними значениями ОХС (<200 мг/дл); 3-я группа 230 человек – популяционная выборка, сформированная методом случайных чисел со средними значениями ОХС  $236 \pm 44$  мг/дл. Уровни липидов в плазме определяли с помощью стандартных ферментативных анализов. Оценку субфракционного профиля липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) проводили методом электрофореза в градиенте 2–16 % полиакриламидного геля. HindIII полиморфизм (22125T/G) гена *LPL* анализировали с помощью RELF-PCR. Результаты: частота Н+Н+, Н+Н- и Н-Н-генотипов составила 0,57, 0,39 и 0,04 в популяции. Частота Н-аллеля – 0,24, 0,28 и 0,29 в популяции HAPIEE и группах с низкими и высокими значениями среднего уровня ОХС соответственно ( $p > 0,05$ ). Выявлена ассоциация HindIII полиморфизма гена *LPL* с уровнем триглицеридов в популяции HAPIEE ( $p = 0,002$ ). HindIII полиморфизм гена *LPL* ассоциирован с минорным пиком на нисходящей кривой субфракционного профиля ЛПНП ( $p = 0,02$ ). Заключение: европеоидное население Западной Сибири не отличается от населения Европы по частоте аллелей и генотипов гена *LPL*. Генотип Н+Н+ HindIII полиморфизма гена *LPL* ассоциирован с высоким средним уровнем триглицеридов. Полиморфизм гена *LPL* участвует в формировании субфракционного профиля ЛПНП.

**Ключевые слова:** ген липопротеинлипазы, триглицериды, HindIII полиморфизм, S447X, липиды сыворотки, популяция.

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) является ключевым ферментом, участвующим в процессе удаления триглицеридов из плазмы. ЛПЛ катализирует гидролиз триглицеридов в частицах липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронах. Максимальное количество ЛПЛ

определяется в скелетных мышцах и жировой ткани. В активации ЛПЛ участвует аполипопротеин СII [1].

Дефицит ЛПЛ – серьезное заболевание, возникающее в случае мутации гена липопротеинлипазы (*LPL*) и сопровождающееся снижени-

---

**Шахтшнейдер Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: schl@rbcmail.ru

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

**Полонская Яна Владимировна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

**Каштанова Елена Владимировна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: elekastanova@yandex.ru

**Воевода Михаил Иванович** – д-р мед. наук, член-корр. РАН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

© Шахтшнейдер Е.В., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Воевода М.И., 2014

ем активности ЛПЛ или ее полным отсутствием [2]. Ген *LPL* расположен на коротком плече хромосомы 8p22, состоит из 10 экзонов и кодирует предшественника фермента длиной 474 аминокислот [3]. Известно более 150 мутаций в гене *LPL*, приводящих к дефициту ЛПЛ за счет снижения или полного прекращения действия фермента. Семейный дефицит ЛПЛ – аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся хиломикронемией, резко выраженной гипертриглицеридемией, спленомегалией и манифестирующее чаще всего клиническими проявлениями острого панкреатита. Диагноз семейного дефицита ЛПЛ часто ставится очень поздно [4]. В настоящее время нет одобренных специфических лекарственных препаратов для лечения ЛПЛ дефицита. Пациентам рекомендуют строгую диету, с ограничением жиров менее 20 г/день, которая уменьшает проявление клинической симптоматики, однако не снижает риск развития панкреатита. Учитывая прогрессирующую природу заболевания, важно проводить раннюю диагностику и коррекцию дефицита ЛПЛ у пациентов.

Легкие нарушения липидного обмена, не связанные с семейным дефицитом ЛПЛ, выявляются при наличии ряда полиморфизмов в гене *LPL*. Например, полиморфизм Asn291Ser, не имеющий изолированного влияния на концентрацию липидов плазмы или на риск ишемической болезни, в присутствии у пациента аллеля  $\epsilon 2$  полиморфизма гена *APOE*, сахарного диабета или недостаточности печеночной липазы может приводить к развитию атерогенной формы гиперлипидемии [5].

Полиморфизм S447X (HindIII) гена *LPL*, анализируемый в данной работе, характеризуется образованием стоп-кодона и потерей 37 С-концевых аминокислот. Он связан с повышением каталитической активности ЛПЛ, что обуславливает 8 % снижение среднего уровня триглицеридов в плазме [6]. Полиморфизм S447X гена *LPL* также ассоциирован с изменениями уровня общего холестерина сыворотки. При изучении постпрандиального метаболизма липидов выявлена ассоциация аллеля X447 с низким липемическим ответом после приема пищи и меньшим риском развития ишемической болезни сердца, в сравнении с гомозиготами S447S независимо от базового уровня триглицеридов [7].

Цель работы – анализ полиморфизма HindIII гена *LPL* в европеоидной популяции Западной Сибири и группах, контрастных по среднему уровню ОХС, а также провести исследование ассоциации данного генетического маркера с формированием субфракционного профиля липопротеинов крови.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одномоментное эпидемиологическое обследование взрослого населения выполнено в двух административных районах г. Новосибирска (Западная Сибирь). Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска по национальному, возрастному составу и занятости населения. Миграция в районе соответствует общегородской. Основная репрезентативная выборка (9360 человек, возраст 45–69 лет, средний возраст  $53,8 \pm 7$ ) сформирована с помощью таблицы случайных чисел из жителей г. Новосибирска. Исследование выполнено в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» НАРПЕЕ (головной центр в г. Лондон (Великобритания), принципиальные исследователи в Новосибирске (Россия) – академик РАН Ю.П. Никитин и д-р мед. наук, проф. С.К. Малютин). В этническом отношении подавляющую часть обследованных составили европеоиды (>90 %). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НИИТПМ СО РАМН. От каждого пациента получено информированное согласие на обследование, а также на забор и исследование биологических материалов.

Обследование проводилось бригадой врачей по стандартным методикам и проходило в специально оборудованных центрах. В каждом центре были кабинеты регистрации обследуемых, кабинет для заполнения анкет, кабинеты специалистов (терапевт, кардиолог, гастроэнтеролог, невропатолог, диетолог), процедурный кабинет, кабинет функциональных методов обследования и антропометрии.

Для изучения наследственных нарушений липидного обмена из основной выборки были отобраны методом случайных чисел 3 группы, контрастные по среднему уровню общего холестерина сыворотки (ОХС). Соотношение мужчин и женщин в группах 1:1. Различия в уровне ОХС между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

1-я группа – 260 человек с наиболее высоким уровнем общего холестерина крови, ОХС > 300 мг/дл ( $402,6 \pm 67,8$  мг/дл);

2-я группа – 229 человек с нормальными и низкими значениями уровня общего холестерина крови, ОХС < 200 мг/дл ( $142,3 \pm 16,3$  мг/дл);

3-я группа – 230 человек – популяционная выборка (средний уровень ОХС  $236 \pm 44$  мг/дл).

Забор крови из локтевой вены проводили утром натощак. Показатели липидного профиля крови – ОХС, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерин липопротеинов низкой плотности

(ХС ЛПНП) – измеряли enzymатическими методами с использованием стандартных реактивов BioconFluitest (Германия) на биохимическом анализаторе «Labsystem FP-901» (Финляндия). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:  $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$ .

Оценку субфракционного профиля ЛПНП проводили методом электрофореза в градиенте 2–16 % полиакриламидного геля на аппарате «SE 600 Ruby Standard Dual Cooled Vertical» (GE Healthcare, Австрия) 24 ч при 4 °С и последующей окраски геля Coomassieblue R. Денситометрия гелей осуществлялась с использованием трансиллюминаторной системы «Geldoc» (BioRad, США). В качестве стандарта использовали набор белковых калибраторов «Amersham» (тиреоглобулин 170 Е, ферритин 122 Е, каталаза 104 Е, ЛДГ 81 Е, БСА 71 Е) [8, 9].

Выделение ДНК из крови проводили с использованием метода фенол-хлороформной экстракции. Полученную ДНК хранили в замороженном виде при –20 °С. HindIII полиморфизм S447X, известный как Н+/Н- полиморфизм (в последовательности ДНК –22125Т/С), гена *LPL* анализировали с помощью RELF-PCR: геномную ДНК амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции в стандартной реакционной смеси. Полученный продукт длиной 350 п. н. гидролизовали рестриктазой HindIII. При наличии сайта рестрикции (распространенный генотип) длина продуктов составляла 210 и 140 п.н. Визуализацию продуктов рестрикции проводили методом гель-электрофореза в 6 % полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и сканированием геля с помощью системы компьютерной видеосъемки.

При статистическом анализе данных достоверность различий частот аллелей между популяциями и тест на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$ . Оценку различий средних значений количественных показателей между разными генотипами проводили после стандартизации по полу, возрасту и индексу массы тела в модели «GLM» лицензионного пакета статистических программ SPSS for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Частота аллелей и генотипов полиморфизма HindIII гена *LPL*.** Определена частота генотипов и аллелей полиморфизма HindIII гена *LPL*, а также проведена оценка соответствия частоты генотипов равновесию Харди–Вайнберга по критерию  $\chi^2$  (табл. 1). В европеоидной популяции Западной Сибири частота генотипов в популяции соответствует теоретически ожидаемой

и находится в равновесии Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 1,498$ ;  $p = 0,37$ ). Определена частота генотипов и аллелей полиморфизма HindIII гена *LPL* в группах, контрастных по среднему уровню ОХС, различия в частоте аллелей и генотипов между группами не достигают статистически значимого уровня ( $p > 0,05$ ). Частота гомозиготного генотипа Н-/Н- полиморфизма HindIII гена *LPL* в европеоидной популяции Западной Сибири статистически значимо не отличается от других популяций Европы (5–10 %).

**Ассоциация полиморфизма HindIII гена *LPL* с показателями липидного обмена.** Выполнен анализ ассоциации полиморфизма HindIII с показателями липидного профиля крови – общим ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, а также с интегральным показателем состояния липидного обмена – индексом атерогенности.

В европеоидной популяции Западной Сибири более благоприятный липидный профиль наблюдается при генотипе Н-Н- полиморфизма HindIII гена *LPL* (табл. 2). Для данного генотипа характерно снижение средних уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ИА и повышение средних значений ХС, ЛПВП. Выявлена ассоциация полиморфизма HindIII гена *LPL* с уровнем триглицеридов в популяции НАPIEE ( $p = 0,002$ ). Данные результаты не противоречат предыдущим исследованиям, показывающим подобный характер ассоциации полиморфизма HindIII гена *LPL* с уровнями ТГ в крови [6, 7].

Таблица 1

**Частота аллелей и генотипов полиморфизма HindIII гена *LPL* в европеоидной популяции Западной Сибири и группах, контрастных по среднему уровню ОХС**

Показатель	Аллель		
	Н-, %	Н+, %	
Популяция	24	76	
Группа с высокими значениями ОХС (>300 мг/дл)	29	71	
Группа с нормальными и низкими значениями ОХС (<200 мг/дл)	28	72	
Показатель	Генотип		
	Н-Н-, % (n)	Н+Н-, % (n)	Н+Н+, % (n)
Популяция	4 (10)	39 (89)	57 (131)
Группа с высокими значениями ОХС (>300 мг/дл)	9 (23)	41 (106)	50 (131)
Группа с нормальными и низкими значениями ОХС (<200 мг/дл)	6 (15)	43 (98)	51 (116)

Таблица 2

Уровни ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и индекс атерогенности для генотипов полиморфизма HindIII гена *LPL*

Генотип	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ТГ	ИА
Популяция					
Н-Н-	236±13	66±5	121±13	110±119	2,3±0,4
Н-Н+	226±5	61±2	114±4	110±6	2,4±0,1
Н+Н+	238±4	58±1	118±4	140±5	2,8±0,1
<i>p</i>	0,100	0,082	0,755	0,002*	0,024*
Группа с высокими значениями ОХС (>300 мг/дл)					
Н-Н-	367±12	56±4	109,9±29,6	235±30	5,0±0,5
Н-Н+	347±5	67±2	111,1±7,3	197±13	4,2±0,2
Н+Н+	349±5	62±2	115,2±5,6	224±12	4,5±0,2
<i>p</i>	0,293	0,015*	0,367	0,245	0,221
Группа с нормальными и низкими значениями ОХС (<200 мг/дл)					
Н-Н-	167±6	53±3	74±6	85±9	1,8±0,2
Н-Н+	170±3	53±1	71±3	103±4	1,8±0,1
Н+Н+	169±2	54±1	115,2±5,6	100±3	1,8±0,1
<i>p</i>	0,836	0,722	0,791	0,160	0,920

Примечание. Данные представлены как  $M \pm \sigma$ ; *p* – уровень статистической значимости данного фактора в общей факторной модели.

В группе с высокими средними значениями уровня ОХС выявлена ассоциация полиморфизма HindIII гена *LPL* с ХС ЛПВП ( $p = 0,015$ ). В группе с нормальными и низкими средними значениями уровня ОХС ассоциации полиморфизма HindIII гена *LPL* с параметрами липидного профиля не выявлено. Возможно, формирование экстремальных значений параметров липидного спектра с высокими или низкими значениями среднего уровня ОХС обусловлено комплексным вкладом генетических компонентов, при котором вклад полиморфизма гена *LPL* не является ключевым.

**Оценка субфракционного липидного профиля в популяции и в группах, контрастных по среднему уровню ОХС.** Изучены особенности комплекса липидолипопротеиновых и аполипопротеиновых параметров и выполнена оценка субфракционного липидного профиля в популяции и в группах с гиперхолестеринемией и нормо- и гипо-холестеринемией. Липопротеинлипаза представляет собой гетерогенный класс липопротеинов, поскольку внутри их плотностного градиента (1,019–1,063 г/мл) обнаружены субпопуляции частиц, различных как по физико-химическим, так и по биологическим свойствам (Charman M.J. et al., 1993).

В группе лиц с гиперхолестеринемией (ГХС) более 300 мг/дл максимальное количество час-

тиц ЛПНП (пик размера частиц) было в точке  $249,9 \pm 4,3$  Å, средние границы профиля частиц ЛПНП лежат в пределах от  $312,5 \pm 3,4$  до  $175,8 \pm 3,8$  Å, средняя ширина профиля частиц ЛПНП –  $136,7 \pm 4,4$  Å. В группе лиц с уровнем общего ХС крови <200 мг/дл максимальное количество частиц ЛПНП было в точке  $237,8 \pm 3,4$  Å, средние границы профиля частиц ЛПНП – от  $320,2 \pm 2,9$  до  $162,9 \pm 2,6$  Å, средняя ширина профиля частиц ЛПНП  $157,4 \pm 3,2$  Å. В группе лиц популяционной выборки максимальное количество частиц ЛПНП было в точке  $247,2 \pm 3,1$  Å, средние границы профиля частиц ЛПНП – от  $322,8 \pm 2,4$  до  $169,3 \pm 2,9$  Å, средняя ширина профиля частиц ЛПНП –  $153,5 \pm 3,0$  Å.

По исследованным параметрам нами выявлены статистически значимые различия между тремя группами (табл. 3). Наименьший размер частиц ЛПНП в пике профиля их распределения оказался в группе лиц с нормохолестеринемией: меньше в сравнении с группой ГХС и популяционной группой на 5 и 4 % соответственно ( $p < 0,05$ ). В целом, ширина профиля частиц ЛПНП оказалась наименьшей в группе лиц с ГХС: меньше на 13 и 11 % соответственно ( $p < 0,01$ ), чем в группах с нормохолестеринемией и популяционной. Полученный результат обусловлен самым малым средним значением размера частиц начала профиля и самым боль-

Характеристика субфракционного профиля ЛПНП у лиц в популяции и группах, контрастных по среднему уровню ОХС ( $M \pm m, \sigma$ )

Показатель субфракционного профиля ЛПНП	Обследованные группы лиц			
	Группа с высокими значениями ОХС, мг/дл ( $n = 60$ )	Группа с нормальными и низкими значениями ОХС, мг/дл ( $n = 59$ )	Популяция, мг/дл ( $n = 59$ )	Различие между группами
Пик размера частиц, Å	249,9±4,3 33,2	237,8±3,4* 26,1	247,2±3,1 23,9	2–1,3
Начало профиля ЛПНП, Å	312,5±3,4* 26,5	320,2±2,9 22,0	322,8±2,4 18,8	1–3
Конец профиля ЛПНП, Å	175,8±3,8** 29,5	162,9±2,6 19,9	169,3±2,9 22,6	1–2
Ширина профиля ЛПНП, Å	136,7±4,4** 34,6	157,4±3,2 25,0	153,5±3,0 23,4	1–2,3
Наличие минорного пика на нисходящем профиле ЛПНП	$n = 30$ 50 %*	$n = 25$ 42,4 %	$n = 18$ 30,5 %	1–3
Атерогенный субфракционный профиль	$n = 19$ 31,6 %	$n = 18$ 30,5 %	$n = 12$ 20,3 %	

Примечание.  $M$  – средняя арифметическая;  $m$  – ошибка средней;  $\sigma$  – стандартное отклонение; \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

шим средним значением размера частиц конца профиля ЛПНП в группе лиц с ГХС.

Наличие минорного пика частиц на нисходящей кривой субфракционного профиля ЛПНП было обнаружено у 30 человек из 60 (50 %) в группе лиц с ГХС, у 25 человек из 59 (42,4 %) в группе лиц с нормохолестеринемией и у 18 человек из 59 (30,5 %) в популяционной группе лиц. Статистический анализ показал значимое различие в показателе между группой лиц с ГХС и популяционной: в первой количество минорных пиков на нисходящей кривой субфракционного профиля ЛПНП было в 1,6 раза больше ( $p < 0,05$ ).

Изучена частота случаев наличия атерогенного липидного профиля крови и его ассоциация с наличием факторов риска атеросклероза. Атерогенный субфракционный профиль частиц ЛПНП, характеризующийся смещением субфракционного профиля ЛПНП в сторону преобладания мелких плотных частиц и наличием пика частиц ЛПНП в диапазоне  $\leq 220$  Å, был выявлен у 19 человек из 60 (31,6 %) в группе лиц с ГХС, у 18 человек из 59 (30,5 %) в группе лиц с нормохолестеринемией и у 12 человек из 59 (20,3 %) в популяционной группе лиц. Статистически значимых различий в показателе между тремя группами лиц в этом показателе выявлено не было. Ни для одного из широко изучаемых факторов риска развития атеросклероза (изменения показателей липидного профиля, гипергликемия, избыточная масса тела, гиперурикемия и т.д.) статистически значимых ассоциаций выявлено не было.

Субфракционный профиль частиц ЛПНП у лиц с ГХС в сравнении с лицами с нормохолестеринемией и с популяционной группой характеризуется меньшей шириной (протяженностью) и наличием более частой встречаемостью дополнительного минорного пика на нисходящей кривой профиля.

Проведен анализ ассоциации полиморфизма HindIII гена *LPL* с субфракционным липидным профилем. Согласно современным представлениям, существует несколько механизмов образования субфракций ЛПНП. В результате действия ЛПЛ на поверхности сосудистого эндотелия происходит гидролиз ТГ липопротеинов очень низкой плотности. Последние превращаются вначале в меньшие по размеру и обогащенные холестерином липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а затем в ЛПНП, богатые ХС [9, 10]. Мелкие частицы ЛОНП содержат мало апоЕ (1–2 молекулы на частицу), медленно элиминируются этим рецепторным путем, длительно циркулируют в крови, подвергаясь процессам липолитической деградации, и, в конечном счете, превращаются в субфракции ЛПНП [11]. С другой стороны, R.M. Fisher и соавт. (1995) при исследовании чувствительности ТГ-богатых субфракций ЛОНП к гидролизу ЛПЛ *in vitro* выявили, что ЛПЛ действует преимущественно на большие частицы ЛПОНП. Большой размер и повышенное содержание ТГ в частицах ЛПОНП приводят к повышению их чувствительности к гидролизу ЛПЛ [12].

В нашем исследовании выявлена ассоциация полиморфизма HindIII гена *LPL* с минорным

пиком частиц на нисходящей кривой субфракционного профиля ЛПНП ( $p = 0,02$ ). Таким образом, при снижении активности ЛПЛ замедляется образование мелких плотных частиц, богатых ХС, и повышается содержание частиц, богатых ТГ, что может приводить к развитию комбинированной ГЛП с высокими уровнями ХС и ТГ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружены статистически значимые ассоциации полиморфизма HindIII гена *LPL* в европеоидной популяции Западной Сибири с некоторыми параметрами липидного профиля. Характер ассоциаций соответствует ранее полученным данным для других популяций мира.

Существование нескольких генетических детерминант размера частиц ЛПНП было подтверждено в исследовании Daniel Chasman с соавторами, опубликованном в 2009 г. При проведении полногеномного анализа ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) выявлено 43 локуса, ассоциированных с размером, концентрацией и содержанием ХС в частицах липопротеинов плазмы. Выявлено 10 новых локусов, ассоциированных с размерами частиц ЛПНП, а также ранее изученные локусы, подтвердившие ассоциацию с формированием субфракций ЛПНП, в том числе и с полиморфизмом HindIII гена *LPL*, включенным в наше исследование [13].

Для России развитие исследований в области генетики распространенных заболеваний с использованием технологий полногеномного анализа или репликации наиболее важных опубликованных ассоциаций представляется крайне актуальным. Это обусловлено необходимостью выяснения популяционной специфичности вклада генетических факторов в формирование предрасположенности к распространенным заболеваниям, обусловленной специфичностью внешних средовых факторов в российской популяции. За последнее время мировая медицинская наука накапливает все больше данных, свидетельствующих о возможности выраженной популяционной и этнической специфичности этиологии и патогенеза распространенных заболеваний. В связи с этим важным направлением генетического анализа распространенных заболеваний, актуальным для российской популяции, является проверка информативности генетических маркеров, отобранных в ходе полногеномного анализа в других странах. Наше исследование проведено на сформированных выборках лиц с нарушениями или без нарушений липидного обмена. Формирование корректных по дизайну в эпидемиологическом отношении

выборки позволяет детектировать минимальные вклады генетических факторов в формирование повышенного риска развития атерогенных форм дислипидемии [14–16].

#### ВЫВОДЫ

Европеоидное население Западной Сибири не отличается от населения Европы по частоте аллелей и генотипов гена *LPL*. Генотип Н+Н+ полиморфизма HindIII гена *LPL* ассоциирован с высоким средним уровнем ТГ в европеоидной популяции Западной Сибири. Полиморфизм гена *LPL* участвует в формировании субфракционного профиля ЛПНП.

Полученные в результате нашего исследования данные могут быть использованы для персонализированной медицины, учитывающей не только генетическую составляющую пациента, но и его метаболический статус, сформированный, в том числе, и под влиянием условий внешней среды и образа жизни.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-04-01387 и грантом фонда WellcomeTrust (Великобритания) HAPIEE-2 шифр: 064947/Z/01/Z.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hoffmann M.M., Jacob S., Luft D., Schmölling R.M., Rett K., März W., Häring H.U., Matthaer S. Type I hyperlipoproteinemia due to a novel loss of function mutation of lipoprotein lipase, Cys(239)-->Trp, associated with recurrent severe pancreatitis // J. Clin. Endocrin. Metab. 2000. 85 (12). P. 4795–4798.
2. Merkel M., Eckel R., Goldberg I. Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation // J. Lipid Res. 2002. Vol. 43. P. 1997–2006.
3. Monsalve M.V., Henderson H., Roederer G., Julien P., Deeb S., Kastelein J.J.P., Peritz L., Devlin R., Bruin T., Murthy M.R.V., Gagne C., Davignon J., Lupien P.J., Brunzell J.D., Hayden M.R. A missense mutation at codon 188 of the human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipoprotein lipase deficiency in persons of different ancestries // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 86. P. 728–734.
4. Brunzell J.D., Deeb S.S. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo CII deficiency and hepatic lipase deficiency // In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 ed. N.Y.: McGraw-Hill, 2001. P. 2789–2816.
5. Deeb S.S. Association of variants in lipase genes with lipid levels and coronary artery disease // In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., Vogelstein B. eds. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID). N.Y.: McGraw-Hill, 2013. Chap 117 S.
6. Jaap Rip, Melchior C. Nierman, Colin J. Ross, Jan Wouter Jukema, Michael R. Hayden, John J.P. Kastelein, Erik S.G. Stroes, Jan Albert. Kuivenhoven Lipoprotein Lipase S447X a Naturally Occurring Gain-

- of-Function Mutation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 1236–1245.
7. Lopez-Miranda J., Cruz G., Gomez P., Marin C., Paz E., Perez-Martinez P., Fuentes F.J., Ordovas J.M., Perez-Jimenez F. The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism. // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 4721–4728.
  8. Austin M.A., King M., Vranizan K.M., Krauss R.M. Atherogenic lipoprotein phenotype A proposed genetic marker for coronary heart disease risk // *Circulation.* 1990. Vol. 82. P. 495–506.
  9. Chapman M.J., Guerin M., Bruckert E. Atherogenic, dense LDL pathophysiology and new therapeutic approaches // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. P. 24–30.
  10. Chapman M.J., Bruckert E. The atherogenic role of triglycerides and small, dense low density lipoproteins: impact of ciprofibrate therapy // *Atherosclerosis.* 1996 Jul. Vol. 124. Suppl. P. 21–28.
  11. Havel R.J. Lipid transport function of lipoproteins in blood plasma // *Am. J. Phys.* 1987. Jul. Vol. 253 (1 Pt 1). P. E1–E5.
  12. Fisher R.M., Coppack S.W., Humphreys S.M., Gibbons G.F., Frayn K.N. Human triacylglycerol-rich lipoprotein subfractions as substrates for lipoprotein lipase // *Clin. Chim. Acta.* 1995. Apr. Vol. 236 (1). P. 7–17.
  13. Chasman D.I., Paré G., Mora S., Hopewell J.C., Pezoso G., Clarke R., Cupples L.A., Hamsten A., Kathiresan S., Mälarstig A., Ordovas J.M., Ripatti S., Parker A.N., Miletich J.P., Ridker P.M. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis // *PLoS Genet.* 2009. Nov. Vol. 5 (11). P. e1000730.
  14. Шахтштейнер Е.В., Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Куликов И.В., Иванова М.В., Воевода М.И. Полиморфизм гена аполипопротеина Е у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2010. Т. 150, № 9. С. 324–327.
  15. Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В., Полонская Я.В., Иванова М.В., Еременко Н.В., Аллахвердян А.А., Баум В.А., Садовский Е.В. Комплекс липидных и нелипидных биомаркеров, ассоциированных с ИБС, в мужской Сибирской популяции // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика (прил.): мат. Рос. нац. конгресса кардиологов, Москва.* 2009. № 8 (6). С. 297–298.
  16. Shakhstneider E.V., Allakhverdyan A.A., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Romashchenko A.G., Nikitin Yu.P., Malyutina S.K., Voevoda M.I. The influence of genes on lipid metabolism in West Siberia caucasian population // *Atherosclerosis.* 2010. Suppl. 11. N 2, 78th European Atherosclerosis Society Congress – Hamburg, Germany. P. 117.

**ASSOCIATION HindIII POLYMORPHISM LPL WITH THE FORMATION OF LIPID PROFILE SERUM**

**E.V. Shakhstshneider, Yu.I. Ragino, Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, M.I. Voevoda**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Background and aims: we have analyzed the frequencies of HindIII polymorphism of lipoprotein lipase gene (LPL) and lipid profile in Caucasian population of West Siberia and the groups this high and low total cholesterol (TC) level. Methods: The patients included in the analyses were selected based on TC level from population sample surveyed in frame of HAPIEE project (9360 participants, aged 45–69, men 50 %). Totally 259 patients with highest TC level (>300 mg/dl) and 228 patients with lowest TC level (<200 mg/dl) and 170 randomly selected patients (mean TC level – 235.8±43.9 mg/dl) were included. The differences of TC level between groups are significant. The plasma lipid levels were determined by standard enzymatic assays. The subfractional profile of LDL was determined by method of electrophoresis. The HindIII polymorphism (22125T/G) of LPL gene was analyzed by RELF-PCR. Results: Frequencies of H+H+, H+H- and H-H- genotypes were 61 %, 35 % and 4 % in population. The frequency of H- allele was 0.22, 0.28 and 0.29 in HAPIEE population, low and highest TC level groups, respectively ( $p > 0.05$ ). We have found the association of HindIII polymorphism of LPL gene with TG level in HAPIEE population ( $p = 0.002$ ). We have found the association of polymorphism HindIII of gene LPL with minor peak on a descending curve of the subfractional profile LDL ( $p = 0.02$ ). Depression of activity LPL leads to depression of formation of the fine dense particles rich of cholesterol and the maintenance of the particles rich of triglyceride that can lead to development combined hyperlipidemia.

Conclusions: The Caucasian population of West Siberia is not significantly differs from populations of Europe by frequencies of alleles and genotypes. The genotype H+H+ of HindIII polymorphism of LPL gene has been associated with high TG level. The polymorphism HindIII of gene LPL has been associated with the subfractional profile LDL.

**Keywords:** lipoprotein lipase gene, triglycerides, HindIII polymorphism, S447X, plasma lipids, population.

*Статья поступила 11 мая 2014 г.*