АТЕРОСКЛЕРОЗ
2017 Научно-практический журнал Т. 13, № 2

ОБЗОРЫ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ

А.А. Иванова

ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Внезапная сердечная смерть продолжает оставаться одной из нерешенных проблем современного здравоохранения. До 50 % летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составляет внезапная сердечная смерть, при этом большинство умерших внезапно не имели ранее известного сердечно-сосудистого заболевания. С целью разработки качественной системы диагностики предрасположенности и профилактики развития внезапной сердечной смерти, в первую очередь у лиц без сердечной патологии в анамнезе, исследуются молекулярно-генетические маркеры внезапной сердечной смерти. Одним из факторов риска внезапной сердечной смерти является уровень липидов. В отношении ассоциации с внезапной сердечной смертью изучены однонуклеотидные полиморфизмы генов, ответственных за липидный обмен, таких как *CETP, APOE, SREBF2, SCAP, LIPC, USF1, LDLR.*

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, *APOE*, *LIPC, SREBF2, USF1, CETP, USF1, LDLR.*

Внезапная смерть определяется Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology) как нетравматическая, неожиданная смерть, наступившая в течение одного часа (24 часов при отсутствии свидетелей смерти) с момента возникновения симптомов у человека, состояние которого ранее оценивалось как стабильное. Термин «внезапная сердечная смерть» используется в случаях, если врожденное или приобретенное, потенциально смертельное заболевание сердца было известно при жизни умершего, или на аутопсии обнаружено заболевание сердца/сосудов, которое, возможно, привело к летальному исходу, или в ходе проведения качественного посмертного исследования не выявлено экстракардиальных причин развития внезапного летального исхода, и тогда, предположительно, смерть является аритмической [1].

В Российской Федерации частота внезапной сердечной смерти (ВСС) отсутствует в официальных статистических источниках информации [2]. В США число лиц, умерших ВСС, насчитывает около 360 тысяч человек ежегодно [3]. Средняя выживаемость составляет около 6,4 % [4]. В Европе от ВСС умирают 350–700 тысяч человек в год [5]. Согласно расчетным данным частота ВСС в Российской Федерации составляет 200–250 тысяч человек в год [2]. При этом необходимо отметить, что Россия входит в список стран, лидирующих по смертности населения от сердечно-сосудистой патологии. При этом до 50 % летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составляет ВСС [3, 6]. С возрастом смертность по причине ВСС увеличивается как в группе мужчин, так и в группе женщин, достигая пика после 40 лет. Женщин в структуре умерших ВСС в два раза меньше, чем мужчин [7, 8].

Внезапная сердечная смерть является одной из значимых нерешенных проблем общественного здравоохранения. Современные тенденции в медицине связаны с широким внедрением персонализированных, превентивных стратегий, нацеленных на коррекцию факторов риска па-

Иванова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

© Иванова А.А., 2017

тологии, выявление предрасположенности к ее развитию и проведение профилактики до развития клинических симптомов, что, несомненно, способствует снижению заболеваемости и смертности населения от конкретного заболевания [9]. В России разработаны Национальные рекомендации по определению риска и профилактике ВСС, в которых большую часть составляют именно рекомендации по коррекции факторов риска нозологии и профилактике развития ВСС, однако все они касаются лиц с уже известной сердечно-сосудистой патологией [2]. Несмотря на то что риск развития внезапной сердечной смерти наивысший у лиц, перенесших остановку сердца, инфаркт миокарда или имеющих сердечную недостаточность в анамнезе, до 80 % внезапных сердечных смертей развиваются у пациентов с асимптомным течением какого-либо сердечно-сосудистого заболевания [8]. Поэтому активно изучаются молекулярно-генетические маркеры ВСС, которые при результативном поиске могут быть использованы при разработке стратегии диагностики предрасположенности и проведения профилактики ВСС у лиц как с известной, так и неизвестной сердечно-сосудистой патологией.

Для поиска молекулярно-генетических маркеров ВСС используются различные подходы. В связи с развитием молекулярной генетики и биоинформатики становятся все более распространенными исследования молекулярно-генетической основы заболеваний с помощью метода секвенирования следующего поколения (NGS – next-generation sequencing), также популярными остаются и полногеномные ассоциативные исследования (GWAS – Genome-Wide Association Study). Эти современные высокотехнологичные молекулярно-генетические методы позволяют обнаружить ассоциированные с заболеванием однонуклеотидные полиморфизмы и мутации генов, которые ранее были не известны либо их связь с данной нозологией не была очевидна. Наиболее распространенным остается проведение исследований случай–контроль, в которых ассоциация с ВСС проверяется для однонуклеотидных полиморфизмов и мутаций генов, которые выявлены в предыдущих исследованиях как связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лежащими в основе ВСС, или ее факторами риска. Также в таких исследованиях проверяют причастность к ВСС молекулярно-генетических маркеров, которые уже показали свою связь с ВСС, но в зарубежных исследованиях, поскольку для каждой половой, возрастной, этнической группы существуют свои генетические особенности.

В большинстве случаев в основе развития внезапной сердечной смерти лежит ишемическая болезнь сердца, у 15 % больных которой внезапный летальный исход является первым симптомом болезни. Реже внезапная сердечная смерть развивается на фоне кардиомиопатий (преимущественно гипертрофической и дилатационной) и синдромов нарушения ритма сердца [8]. Около 80 % ВСС развиваются на фоне ишемической болезни сердца, из чего следует, что ВСС и ишемическая болезнь сердца имеют схожие факторы риска (гиперхолестеринемия, ожирение, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие) [9].

Одним из факторов риска ВСС, согласно Национальным рекомендациям по определению риска и профилактике ВСС, является уровень липидов [2]. Показана связь риска ВСС с уровнем различных биохимических маркеров липидного обмена. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) играет главную роль в развитии атеросклероза, так же как и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Доказано, что уровень ЛПВП и ЛПНП связан с риском ВСС. Также показано, что повышенное отношение ЛПНП к ЛПВП является независимым фактором риска ВСС [9]. У мужчин с уровнем ЛПНП менее 120 мг/дл холестерин не липопротеинов высокой плотности более 126 мг/дл, отношение общего холестерина к ЛПВП более 3,5 и отношение ЛПНП к ЛПВП более 1,9 повышают риск ВСС [10]. Связь с ВСС показана и для концентрации триглицеридов в плазме крови [11]. В недавнем проспективном исследовании показано, что риск ВСС связан с концентрацией в крови липопротеина А, который состоит из аполипопротеина В100, ковалентно связанного с аполипопротеином А. Роль аполипопротеина А в развитии сердечно-сосудистой патологии до конца не ясна, но предполагается его проатерогенная и провоспалительная активность [12].

С точки зрения молекулярно-генетических маркеров ВСС рассматривается ряд полиморфизмов и мутаций генов, которые имеют отношение к липидному обмену.

В ходе метаанализа многочисленных исследований GWAS был выявлен список генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, которые имеют отношение к липидному обмену [13]. Одним из списка оказался ген *CETP*, который выявлен как связанный не только с развитием липидных нарушений, но и ВСС.

Ген *CETP* (cholesteryl ester transfer protein, 16q13) кодирует белок-переносчик эфиров холестерина. Белок CETP представляет собой гли-

копротеин массой 74 кДа, состоит из 476 аминокислот, продуцируется печенью, селезенкой, тонкой кишкой, жировой тканью, надпочечниками, почками, скелетными мышцами, сердцем. Протеин высокогидрофобен, доля неполярных аминокислот в его составе составляет около 40 %. Функцией белка является перенос эфиров холестерина от ЛПВП к аполипопротеину В, входящему в состав ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности, ремнантов липопротеинов очень низкой плотности [14]. Активность CETP выше у женщин, позитивно коррелирует с уровнем триглицеридов и ЛПНП, негативно связана с уровнем ЛПВП. Активность белка снижается при заместительной терапии глюкокортикоидами, но остается неизменной в менопаузе и гормонозаместительной терапии в ее период [14]. Дефекты гена вызывают гипералфалипопротеинемию первого типа. Ряд однонуклеотидных полиморфизмов гена выявлен как ассоциированный с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и изменениями показателей липидного профиля. В Саудовской Аравии показано, что редкий аллель А полиморфизма rs1801706 (c.*84G>A) связан с повышенной концентрацией мРНК белка и риском развития ишемической болезни сердца [15]. Полиморфизм rs5882 (c.1264G>A, p.Val422Ile, I405V) ассоциирован с концентрацией ЛПВП, при этом ассоциация является наиболее значимой для женщин, также показана связь полиморфизма с ишемической болезнью сердца [16]. Наиболее известным полиморфизмом гена является полиморфизм TaqIB (rs708272, c.118+279G>A), локализованный в первом экзоне гена. B2 аллель полиморфизма ассоциирован с более высокими концентрациями ЛПВП и низкими концентрациями белка CETP [16]. Выявлено, что генотип B2B2 является протективным в отношении ишемической болезни сердца [17]. В проспективном исследовании, проведенном на базе крупного исследования сахарного диабета второго типа DIABHYCAR, показано, что носители генотипа B1B1 полиморфизма имеют больший риск развития ВСС по сравнению с носителями аллеля B2 [18]. Для носителей аллеля B1 также показана связь с повышенным риском ишемической болезни сердца [14]. Установлено, что данный полиморфизм гена играет протективную роль в отношении развития сахарного диабета второго типа и метаболического синдрома [16]. Вероятно, полиморфизм TaqIB не является функциональным, а связан с другим полиморфизмом, который влияет на функцию белка. Так, выявлена тесная связь полиморфизма с расположенным рядом полиморфизмом C-629A (rs1800775, c.-656C>A), локализованным в промоторе гена. Для полиморфизма C-629A показана связь с экспрессией гена и активностью белка CETP. Аллель А полиморфизма ассоциирован с повышенным уровнем ЛПВП и сниженной концентрацией белка CETP. Выявлена ассоциация полиморфизма с сердечно-сосудистой смертностью: носители аллеля А имеют меньший риск ВСС по сравнению с гомозиготами СС [15, 19]. Некоторые исследования показали, что дефицит белка CETP связан со значимым повышением уровня ЛПВП, снижением риска ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, ишемического инсульта [14]. Учитывая данную закономерность, создан класс лекарственных препаратов, которые ингибируют белок CETP, он включает в себя торцетрапиб, дальцетрапиб, евацетрапиб, анацетрапиб, TA-8995. Все ингибиторы CETP направлены на повышение концентрации ЛПВП и аполипопротеина A-I. Клинические испытания первого ингибитора CETP – торцетрапиба, были прекращены вследствие развития нецелевых побочных эффектов (повышение концентрации альдостерона в крови, уровня артериального давления, общей смертности). Клинические испытания дальцетрапиба и евацетрапиба были прекращены вследствие низкой эффективности препаратов. Новейшие препараты этой группы – анацетрапиб и TA-8995 – обладают нужными эффектами на липидный профиль (повышают концентрацию ЛПВП, уменьшают концентрацию ЛПНП и липопротеина А), но их эффект на риск сердечно-сосудистой патологии и профиль безопасности пока не изучены [14].

Ген *APOE* (19q13.32) кодирует аполипопротеин Е, протеин плазмы, который играет важную роль в метаболизме липидов и липопротеинов. Мутации в гене связаны с развитием семейной дисбеталипопротеинемии (гиперлипопротеинемия, тип III). В 1970-х годах было выявлено, что APOE является составной частью липопротеинов и мощным модулятором концентрации холестерина и липопротеинов. Более 75 % белка APOE синтезируется печенью, также значительные его количества синтезируются глиальными клетками мозга, селезенкой, почками, макрофагами и адипоцитами. Оба пути метаболизма липопротеинов (экзо- и эндогенный) зависят от APOE. Хиломикроны, синтезируемые и секретируемые кишечником для транспорта алиментарных липидов к печени и жировой ткани, берут циркулирующие APOE из плазмы. Липопротеины очень низкой плотности, секретируемые печенью, состоят из белка APOE

и эндогенно синтезированных триглицеридов, фосфолипидов, холестерина [20]. Белок APOE, продуцируемый при воспалительной реакции макрофагами в пораженной артериальной стенке, помогает избавиться от холестерина с помощью локально сформированных липопротеинов и уменьшить размер атеросклеротической бляшки. Также протеин индуцирует синтез оксида азота (NO) и имеет ряд противовоспалительных эффектов [21]. Ген *APOE* представлен двумя аллелями из трех возможных полиморфных аллелей для человека (ε2, ε3, ε4), что реализуется в шесть возможных генотипов гена *APOE* (ε2/ε2, ε2/ε3, ε2/ε4, ε3/ε3, ε3/ε4, ε4/ε4). Белок APOE состоит из двух различных структурных доменов: N-терминального домена (аминокислотные остатки 1-191), который включает в себя связывающийся с рецепторами ЛПНП регион; и С-терминального домена (аминокислотные остатки 216-299), который содержит главный регион, связывающий липиды. Белок APOE, как и ген, полиморфен. Существуют три главные изоформы белка, отличающиеся наличием аргинина и цистеина в аминокислотной позиции 112 и 158 белка. Изоформа E3 (Cys112, Arg158) – наиболее распространена, считается диким типом белка. Изоформа E4 (Arg 112, Arg158) встречается в 15 % популяции, ассоциирована с гиперхолестеринемией и повышенным риском сердечно-сосудистой патологии. Частота изоформы E2 (Cys112, Cys158) около 6 % в популяции, она ассоциирована с низким уровнем общего холестерина и гипертриглицеридемией в гетерозиготной форме и гиперлипопротеинемией III типа при гомозиготном носительстве [22]. В многочисленных исследованиях показана связь аллеля ε4 с повышенным риском ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [23, 24]. Риск ишемической болезни сердца для носителей генотипов ε3/ε3 и ε2/ε2 не отличается и не превышает общепопуляционный [25]. Исследование ВСС в Японии показало, что в группе ВСС частота генотипа ε3/ε3 гена *APOE* значимо меньше по сравнению с контрольной группой, что связано с увеличением количества в группе ВСС носителей мутантных генотипов гена по сравнению с группой контроля [26].

Ген *LIPC* (lipase C, hepatic type, 15q21.3) кодирует печеночную липазу – внеклеточный протеин с А1-фосфорилазной и триацилглицеролгидролазной активностью, синтезирующийся и секретирующийся клетками печени. Печеночная липаза осуществляет гидролиз триглицеридов, фосфолипидов циркулирующей плазмы, а также является вспомогательным лигандом для взаимодействия липопротеинов с клеточными рецепторами и протеогликанами, помогая доставке холестерина в клетки печени. Выявлена связь гена *LIPC* с ожирением: в ряде исследований показана ассоциация полиморфизмов гена *LIPC* с индексом массы тела. Активность печеночной липазы возрастает с увеличением количества интраабдоминальной жировой ткани и уменьшается при ее потере. Помимо количества интраабдоминальной жировой ткани активность печеночной липазы зависит от пола, внутриклеточного холестерина, проведения липиднижающей терапии, индекса массы тела и генетического полиморфизма гена *LIPC*. В ряде исследований показана протективная роль повышенной экспрессии гена *LIPC* в развитии атеросклероза. Низкий уровень активности печеночной липазы – предрасполагающий фактор развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у лиц молодого и среднего возраста. Промотор гена содержит четыре однонуклеотидных полиморфизма (−250G>A, −514C>T, −710T>C, −763A>G), которые сцеплены между собой неравновесно. Полиморфизм гена −514C>T (rs1800588, c.−557C>T) является наиболее изученным, с ним связано уменьшение синтеза и активности печеночной липазы, повышение концентрации ЛПВП и аполипопротеина А, сниженная чувствительность к инсулину [27]. При сахарном диабете первого типа полиморфизм гена связан с повышенным риском развития кальцификации коронарных сосудов. В Мексике выявлена ассоциация генотипа TT полиморфизма с гипертриглицеридемией, повышенным риском сахарного диабета второго типа и кальцификации коронарных сосудов [28]. На базе крупного исследования ишемической болезни сердца «Génétique et Environnement en Europe du Sud» (GENES) выявлено, что аллель T полиморфизма −514C>T гена ассоциирован с повышенным риском ишемической болезни сердца [29]. В рамках исследования ВСС в Финляндии (Helsinki Sudden Death Study) выявлено, что носители генотипа TT полиморфизма −514C>T в возрасте до 53 лет имеют более высокий риск ВСС по сравнению с носителями генотипа CC [30].

SREBF, USF1 – транскрипционные факторы для нескольких генов, вовлеченных в липидный обмен, таких как *LIPC*, *FAS* (синтаза жирных кислот), генов аполипопротеинов – *APOA2*, *APOA5*, *APOE*, функционально важных не только в липидном обмене, но и в развитии воспаления и тромботических осложнений, метаболического синдрома [31].

SREBFs (Sterol regulatory element binding factors or proteins) – транскрипционные фак-

торы по типу лейциновой застежки-молнии, связываются со стеролрегуляторными сайтами (SRE) в 5′-регуляторном регионе генов-мишеней. В стерол-бедных клетках сенсором служит активирующий протеин SCAP (инактивируется высокой концентрацией стеролов в клетке), связывающийся с COOH-терминальным регуляторным доменом SREBFs, и контролирующий его транспорт из эндоплазматического ретикулюма в аппарат Гольджи. В аппарате Гольджи происходит активация SREBFs, их транспорт в ядро и активация транскрипции регулируемых генов. Активность SREBFs контролируется по принципу обратной связи: чем выше концентрация холестерина, тем ниже активность SREBF [32].

SREBFs состоят из трех различных изоформ – 1a, 1c, 1в. Они кодируются двумя генами – *SREBF1* и *SREBF2*. SREBF 1a, 1c кодируются геном *SREBF1*, а SREBF 1b – геном *SREBF2*. Так, ген *SREBF2* отвечает за холестероловый обмен, а *SREBF1* – за обмен жирных кислот. SREBFs совместно с SCAP, а также с рецепторами ЛПНП являются регуляторами изменений в атеросклеротических бляшках. Показано, что повышенная экспрессия *SREBF2* в коронарных артериях снижает уровень атеросклеротических изменений у больных ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровой группой [33].

На функцию *SREBF2* (22q13.2) оказывает наиболее сильное влияние полиморфизм 1784G>C (rs2228314), который приводит к замене глицина на аланин в 595-й аминокислотной позиции (p.Gly595Ala). Полиморфизм связан с уровнем общего холестерина в крови, изменением толщины слоя интимы и медии в сосудах. Показано, что дети и подростки – носители генотипа GC/CC полиморфизма rs2228314 гена, имеют более высокие показатели ЛПВП по сравнению с носителями генотипа GG полиморфизма [34, 35].

SCAP представляет собой мембранно-связанный протеин, состоящий из двух доменов – сенсорного и карбокситерминального, отвечающего за межпротеиновые взаимодействия. SCAP ответственен за активацию всех трех изоформ SREBFs [36]. Основным полиморфизмом гена *SCAP* (SREBF chaperone) (3p21.31) является 2386A>G (rs12487736, c.2392G>A, p.Val798Ile).

В одном из исследований полиморфизмы генов *SREBF2* rs2228314 и *SCAP* rs12487736 не были ассоциированы с нарушениями липидного обмена и ВСС независимо друг от друга. Тогда как у мужчин комбинация C аллеля rs2228314 гена *SREBF2* и G аллеля полиморфизма rs12487736 гена *SCAP* была найдена связанной с повышенным риском ВСС по сравнению с лицами, имеющими C аллель rs2228314 гена *SREBF2* и AA генотип полиморфизма rs12487736 гена *SCAP* [33].

Ген *USF1* (Upstream Stimulatory Factor 1, 1q23.3) кодирует транскрипционный фактор по типу лейциновой застежки-молнии, который связывается с E-box элементами проксимального промоторного участка регулируемых генов. USF1 регулирует экспрессию множества генов, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, клеточного цикла, стрессового и иммунного ответа, липидного и углеводного обмена, включая гены *APOE* (аполипропротеин E), *ABCA1* (ATP-binding cassette, sub-family A, member 1 gene), *APOA5* (аполипопротеин A-5), *AGT* (ангиотензин) и многие другие. Таким образом, посредством регуляции целевых генов USF1 вовлечен во множество процессов, таких как синтез жирных кислот, β-окисление, связывание и транспорт липидов циркулирующей крови, метаболизм простаноидов. С геном *USF1* связывают случаи семейной наследственной гиперлипидемии, фенотипически характеризующейся повышенным уровнем триглицеридов и/или общим холестерином, а также развитие метаболического синдрома, сахарного диабета второго типа, атеросклероза, ишемической болезни сердца и ВСС [37, 38]. Полиморфизм rs2516839 (c.-56G>A) локализован в нетрансляционном экзоне гена, T аллель ассоциирован с повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов в крови, фиброзными изменениями в сосудах, развитием атеросклероза коронарных сосудов и аорты, развитием кальцификатов в них и наступлением ВСС [39]. Носители редкого аллеля A полиморфизма 9996G>A (rs2073658, c.-2083G>A) гена *USF1* имеют меньшую концентрацию общего холестерина, триглицеридов, холестерина не липопротеинов высокой плотности, ЛПНП, ApoB по сравнению с гомозиготами GG, что говорит о протективной роли этого варианта в отношении развития липидных нарушений [37].

Ген *LDLR* (low density lipoprotein receptor, 19p13.2) кодирует рецептор ЛПНП, который представляет собой клеточный трансмембранный протеин, вовлеченный в эндоцитоз специфических лигандов. ЛПНП в норме связываются с клеточной мембраной и проникают внутрь клетки в лизосомах, где протеин деградирует, и холестерин становится доступным за счет действия микросомального фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы. Мутации в гене, связанные с нарушением функции рецептора или количества рецепторов, ведут к

увеличению концентрации ЛПНП в крови; гомозиготное носительство мутаций гена *LDLR* вызывает аутосомно-доминантное заболевание – семейную гиперхолестеринемию. Описано более 1200 мутаций гена *LDLR,* которые приводят к развитию семейной гиперхолестеринемии. Семейная гиперхолестеринемия – заболевание, которое может привести к ранней ишемической болезни сердца и ВСС. В одном из исследований было проведено секвенирование гена *LDLR* в 52 случаях ВСС. Все лица, включенные в исследование (41 мужчина и 11 женщин) были моложе 40 лет и, предположительно, имели семейную гиперхолестеринемию (признаки атеросклероза коронарных сосудов по данным судебно-медицинского исследования). По данным аутопсии у 14 умерших обнаружены микроскопические признаки острого инфаркта миокарда, у 9 – признаки ранее перенесенного инфаркта миокарда, у 3 – признаки острого и ранее перенесенного инфаркта миокарда, у остальных наблюдались минимальные сердечно-сосудистые изменения. У 4 (7,7 %) из 52 умерших найдены редкие мутации гена *LDLR* в гетерозиготной форме (c.259T>G, p.W66G; c.1324T>C, p.Y421H; c.1060+10G⁄C>A; c.1431C>G, p.D456E). Три из найденных мутаций относятся к патогенным [40]. Общие варианты в гене *LDLR* с небольшим эффектом на уровень ЛПНП и связанные с риском ишемической болезни сердца были выявлены с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Недавние исследования, основанные на полноэкзомном секвенировании, подтвердили ассоциацию крайне редких вариантов гена с уровнем ЛПНП и риском инфаркта миокарда [41]. В ходе ряда исследований дизайна случай–контроль подтверждена ассоциация мутаций и полиморфизмов гена с ишемической болезнью сердца. Например, показано, что носители генотипа A^+A^+ полиморфизма Ava II (rs5925, c.1959T>C, p.Val653=) гена *LDLR* имеют более высокий риск развития преждевременной ишемической болезни сердца, также у них отмечаются более высокие уровни триглицеридов и ЛПНП по сравнению с носителями двух других генотипов [42]. Выявлены и полиморфизмы гена, которые являются протективными в отношении развития сердечно-сосудистой патологии. Так, полиморфизмы rs57217136 и rs6511720 являются функциональными вариантами и могут повышать экспрессию гена *LDLR*. Т аллель полиморфизма rs6511720 идентифицирован как ассоциированный с низким уровнем ЛПНП и низким риском ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [43].

Таким образом, ВСС является очень актуальной и значимой проблемой современной медицины. В настоящее время ведется огромное количество исследований молекулярно-генетической основы данной нозологии. Остаются популярными исследования дизайна случай–контроль, в которых в отношении ассоциации с ВСС изучаются полиморфизмы генов-кандидатов заболеваний, лежащих в основе развития внезапного летального исхода, а также полиморфизмы, связанные с факторами риска внезапной сердечной смерти, в том числе и полиморфизмы генов липидного обмена. Список полиморфизмов, которые имеют отношение к развитию ВСС, достаточно велик и постоянно пополняется за счет вновь выявленных полиморфизмов в ходе крупных зарубежных и российских исследований. Как и для любого другого мультифакториального заболевания, существует разница во вкладе исследуемых полиморфизмов и мутаций генов в развитие ВСС для разных возрастных, половых, этнических групп, что требует углубленной и разносторонней проверки исследуемых генетических маркеров на разных выборках лиц. Найденные в ходе исследований маркеры ВСС помогут в разработке тест-систем для определения предрасположенности к ВСС, что может быть использовано при медико-генетическом консультировании и судебно-медицинской экспертизе. При наличии надежных методов диагностики предрасположенности к развитию ВСС станет возможным качественно профилактировать наступление ВСС, удастся сократить число лиц, умерших ВСС. А посмертное молекулярно-генетическое исследование с использованием найденных генетических маркеров поможет уменьшить количество лиц, умерших по необъясненным причинам по данным судебно-медицинского исследования, и предупредить развитие ВСС у ближайших родственников умерших. Изучение связи найденных полиморфизмов генов, лежащих в основе ВСС, с факторами, способствующими развитию летального исхода, поможет повысить эффективность профилактической работы.

Обзор выполнен при финансовой поддержке именной стипендии Правительства Новосибирской области.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Priori S.G., Aliot E., Blømstrom-Lundqvist C. et al.** The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) // G. Ital. Cardiol. 2016. Vol. 17, N 2. P. 108–170.

2. **Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н.** Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти // Арх. внутр. медицины. 2013. Т. 4, № 12. С. 5–15.
3. **Buxton A.E., Waks J.W., Shen C. et al.** Risk stratification for sudden cardiac death in North America – current perspectives // J. Electrocardiol. 2016.
4. **Garg A.** Primary prevention of sudden cardiac death – Challenge the guidelines // Indian Heart J. 2015. Vol. 67, N 3. P. 203–206.
5. **Zhang S.** Sudden cardiac death in China: current status and future perspectives // Europace. 2015. N 17, Suppl 2. ii14-8.
6. **European** detailed mortality database (DMDB) [Internet]. Available from:: http://data.euro.who.int/dmdb/ (cited 2016 Jan 30).
7. **Winkel B.G., Risgaard B., Bjune T. et al.** Gender differences in sudden cardiac death in the young-a nationwide study // BMC Cardiovasc. Disord. 2017. Vol. 17, N 1. P. 19.
8. **Faragli A., Underwood K., Priori S.G. et al.** Is There a Role for Genetics in the Prevention of Sudden Cardiac Death? // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2016.
9. **Kunutsor S.K., Zaccardi F., Karppi J. et al.** Is High Serum LDL/HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death? Findings from the KIHD Study // J. Atheroscler. Thromb. 2016.
10. **Tanaka F., Makita S., Onoda T. et al.** Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl // Am. J. Cardiol. 2013. Vol. 112, N 8. P. 1063–1068.
11. **Kozdag G., Ertas G., Emre E. et al.** Low serum triglyceride levels as predictors of cardiac death in heart failure patients // Tex. Heart Inst. J. 2013. Vol. 40, N 5. P. 521–528.
12. **Kunutsor S.K., Khan H., Nyyssönen K. et al.** Lipoprotein(a) and risk of sudden cardiac death in middle-aged Finnish men: A new prospective cohort study // Int. J. Cardiol. 2016. N 220. P. 718–725.
13. **Marian A.J.** The enigma of genetics etiology of atherosclerosis in the post-GWAS era // Curr. Atheroscler. Rep. 2012. Vol. 14, N 4. P. 295–299.
14. **Maroufi N.F., Farzaneh K., Alibabrdel M. et al.** Taq1B Polymorphism of Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) and Its Effects on the Serum Lipid Levels in Metabolic Syndrome Patients // Biochem. Genet. 2016. Vol. 54, N 6. P. 894–902.
15. **Ganesan M., Nizamuddin S., Katkam S.K. et al.** c.*84G>A Mutation in CETP Is Associated with Coronary Artery Disease in South Indians // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 10. e0164151.
16. **Agapakis D., Savopoulos C., Kypreos K.E. et al.** Association of the CETP Taq1B and LIPG Thr111Ile Polymorphisms with Glycated Hemoglobin and Blood Lipids in Newly Diagnosed Hyperlipidemic Patients // Can. J. Diabetes. 2016. Vol. 40, N 6. P. 515–520.
17. **Cyrus C., Vatte C., Al-Nafie A. et al.** The impact of common polymorphisms in CETP and ABCA1 genes with the risk of coronary artery disease in Saudi Arabians // Hum. Genomics. 2016. N 10. P. 8.
18. **Porchay-Baldérelli I., Péan F., Bellili N. et al.** The CETP TaqIB polymorphism is associated with the risk of sudden death in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2007. Vol. 30, N 11. P. 2863–2867.
19. **Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C. et al.** Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2003. N 41. P. 1983–1989.
20. **Dose J., Huebbe P., Nebel F. et al.** APOE genotype and stress response – a mini review // Lipids Health Dis. 2016. N 15. P. 121.
21. **Machal J., Vasku A., Hlinomaz O. et al.** Apolipoprotein E polymorphism is associated with both number of diseased vessels and extent of coronary artery disease in Czech patients with CAD // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub. 2012. Vol. 156, N 2. P. 151–158.
22. **Wintjens R., Bozon D., Belabbas K. et al.** Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France // J. Lipid. Res. 2016. Vol. 57, N 3. P. 482–491.
23. **Tyynelä P., Goebeler S., Ilveskoski E. et al.** Age-dependent interaction of apolipoprotein E gene with eastern birthplace in Finland affects severity of coronary atherosclerosis and risk of fatal myocardial infarction–Helsinki Sudden Death Study // Ann. Med. 2013. Vol. 45, N 3. P. 213–219.
24. **El-Lebedy D., Raslan H.M., Mohammed A.M. et al.** Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease // Cardiovasc. Diabetol. 2016. N 15. P. 12.
25. **Koopal C., Geerlings M.I., Muller M. et al.** The relation between apolipoprotein E (APOE) genotype and peripheral artery disease in patients at high risk for cardiovascular disease // Atherosclerosis. 2016. N 246. P. 187–192.
26. **Takeichi S., Nakajima Y., Osawa M. et al.** The possible role of remnant-like particles as a risk factor for sudden cardiac death // Int. J. Legal. Med. 1997. Vol. 110, N 4. P. 213–219.
27. **Wang H., Zhang D., Ling J. et al.** Gender specific effect of LIPC C-514T polymorphism on obesity and relationship with plasma lipid levels in Chinese children // J. Cell. Mol. Med. 2015. Vol. 19, N 9. P. 2296–2306.
28. **Posadas-Sánchez R., Ocampo-Arcos W.A., López-Uribe Á.R. et al.** Hepatic lipase (LIPC) C-514T gene polymorphism is associated with cardiometabolic parameters and cardiovascular risk factors but not with fatty liver in Mexican population // Exp. Mol. Pathol. 2015. Vol. 98, N 1. P. 93–98.
29. **Verdier C., Ruidavets J.B., Bongard V. et al.** Association of hepatic lipase -514T allele with coronary artery disease and ankle-brachial index, dependence on the lipoprotein phenotype: the GENES study // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 7. e67805.
30. **Fan Y., Lehtimaki T., Rontu R. et al.** Age-dependent association between hepatic lipase gene C-480T polymorphism and the risk of pre-hospital sudden cardiac death: The Helsinki Sudden Death Study // Atherosclerosis. 2007. N 192. P. 421–427.
31. **Deursen D., Leeuwen M., Vaulont S. et al.** Upstream Stimulatory Factors 1 and 2 activate the human hepatic lipase promoter via E-box dependent and inde-

pendent mechanisms // Biochim. Biophys. Acta. 2009. N 1791. P. 229–237.
32. **Brown M., Goldstein J.** The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor // Cell. 1997. Vol. 89, N 3. P. 331–340.
33. **Fan Y.M., Karhunen P., Levula M. et al.** Expression of sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF) 2 and SREBF cleavage-activating protein (SCAP) in human atheroma and the association of their allelic variants with sudden cardiac death // Thrombosis J. 2008. N 6. P. 17.
34. **Liu F.H., Song J.Y., Ma J. et al.** Association of rs2228314 polymorphism in SREBP2 with serum lipid levels and obesity among children and adolescents // Beijing Da Xue Xue Bao. 2014. Vol. 46, N 3. P. 355–359.
35. **Liu X., Li Y., Lu X. et al.** Interactions among genetic variants from SREBP2 activating-related pathway on risk of coronary heart disease in Chinese Han population // Atherosclerosis. 2010. Vol. 208, N 2. P. 421–426.
36. **Moon Y.A.** The SCAP/SREBP Pathway: A Mediator of Hepatic Steatosis // Endocrinol. Metab. (Seoul). 2017.
37. **Di Taranto M.D., Staiano A., D'Agostino M.N. et al.** Association of USF1 and APOA5 polymorphisms with familial combined hyperlipidemia in an Italian population // Mol. Cell. Probes. 2015. Vol. 29, N 1. P. 19–24
38. **Niemiec P., Nowak T., Iwanicki T. et al.** The rs2516839 Polymorphism of the USF1 Gene May Modulate Serum Triglyceride Levels in Response to Cigarette Smoking // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16, N 6. P. 13203–13216.
39. **Kristiansson K., Ilveskoski E., Lehtimäki T. et al.** Association analysis of allelic variants of USF1 in coronary atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. and Vascular. Biol. 2008. N 28. P. 983–989.
40. **Larsen M.K., Nissen P.H., Kristensen I.B. et al.** Sudden cardiac death in young adults: environmental risk factors and genetic aspects of premature atherosclerosis // J. Forensic. Sci. 2012. Vol. 57, N 3. P. 658–662.
41. **Gretarsdottir S., Helgason H., Helgadottir A. et al.** A Splice Region Variant in LDLR Lowers Non-high Density Lipoprotein Cholesterol and Protects against Coronary Artery Disease // PLoS Genet. 2015. Vol. 11, N 9. e1005379.
42. **Abd El-Aziz T.A., Mohamed R.H.** LDLR, ApoB and ApoE genes polymorphisms and classical risk factors in premature coronary artery disease // Gene. 2016. Vol. 590, N 2. P. 263–269.
43. **Fairoozy R.H., White J., Palmen J. et al.** Identification of the Functional Variant(s) that Explain the Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR) GWAS SNP rs6511720 Association with Lower LDL-C and Risk of CHD // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 2. e0167676.

MOLECULAR-GENETICAL MARKERS OF LIPID ABNORMALITIES AND SUDDEN CARDIAC DEATH

A.A. Ivanova

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

Sudden cardiac death is one of main problem of modern medicine. Sudden cardiac death is about 50 % of all cardiac deaths. The main part of people who died of sudden cardiac death didn't have any cardiac illnesses. In the world molecular genetic markers of sudden cardiac death are studied to create an effective system of diagnostic of predisposition and prophylactic of sudden deaths, especially to people without cardiac diseases. Lipid abnormalities are one of risk factor of sudden cardiac death. Single nucleotide polymorphisms of *CETP, APOE, SREBF2, SCAP, LIPC, USF1, LDLR* genes were studied as molecular genetic markers of sudden cardiac death.

Keywords: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, *APOE*, *LIPC, SREBF2*, *USF1, CETP, USF1, LDLR.*

Статья поступила 8 февраля 2017 г.,
принята в печать 12 апреля 2017 г.