

Abstract

Prystupa L. N., Psarova O. V. *,
Sumy State University,
2 Rymkogo-Korsakova St., Sumy,
40007, Ukraine

LIPID PROFILE AND LEVEL OF INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON ϵ 4-ALLELE CARRIER ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-GENE POLYMORPHISM OF LIPOPROTEIN E

Our **aim** was to investigate the level of blood lipids and inflammatory markers in patients with coronary artery disease (CAD) depending on carrier ϵ 4-allele ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-apolipoprotein E gene polymorphism.

Material and Methods. The study involved 150 patients with CAD. Gene polymorphism of apolipoprotein E studied by Hixson et. al. (1990). DNA was extracted from whole blood using the sets DIAtom DNA Prep 100 («Isogene», Russia). rs7412 and rs429358 polymorphisms exon 4 was determined by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis. We performed enzymatic colorimetric method using a set of reagents "Olveks diagnosticum" (Russia) in accordance with the manufacturer's methods to study total cholesterol, HDL and TG. We identified CRP, IL-6 and TNF- α to assess the presence of systemic inflammatory response of the body. Their quantitative assessment was performed using the kits JSC "VECTOR-BEST" (Russia) and by enzyme immunoassay technique according to the manufacturer. Processing of the results was performed using the statistical analysis package SPSS 17.0

Results. Analysis of the genetic polymorphism of apoE showed that among 150 patients with CAD carriers ϵ 4-allele were 37 (24.7 %) patients, whereas no carriers – 113 (75.3 %). We established that carriers ϵ 4-allele were mostly men 28 (75.7 %), while women – 9 (24.3 %); statistically significant differences in Pearson χ^2 criterion were found ($p = 0.566$). We found that in patients who are not carriers of allele frequency ϵ 4-hypertension, SBP and DBP levels were significantly higher compared with native ϵ 4-allele ($p = 0.007, 0.058, 0.03$, respectively). The analysis of HDL levels in patients with CAD depending on carrier ϵ 4-allele showed that patients who are carriers of ϵ 4-allele HDL was significantly lower compared with non-carriers ϵ 4-allele ($p = 0.013$). Atherogenic index (AI) was significantly higher in patients who are carriers ϵ 4-allele compared with non-carriers ϵ 4-allele ($p = 0.006$). Patients who are carriers ϵ 4-allele had higher levels of CRP and IL-6, but statistically significant differences in the Pearson χ^2 criterion were found ($p = 0.295, 0.492$, respectively).

Conclusion. ϵ 4-allele carriers have higher levels of blood lipids and inflammatory markers, indicating the progression of atherosclerosis.

Key words: coronary heart disease, apoE gene polymorphism, lipid profile, inflammatory markers.

Corresponding author: * psaryova@mail.ru

Резюме

Приступа Л. Н.,
Псарьова О. В. *,
Сумський державний
університет,
вул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна

ЛІПІДНИЙ ПРОФІЛЬ ТА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД НОСІЙСТВА ϵ 4-АЛЕЛЯ ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АПОЛІПОПРОТЕЇНУ Е

Досліджені рівні ліпідів крові та маркерів запалення у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від носійства ϵ 4-алеля ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-поліморфізму гена аполіпопротеїну Е. Обстежені 150 хворих на ішемічну хворобу серця. Визначені спектр ліпідів крові, рівень С-реактивного білка, ІЛ-6 та ФНП- α . Вивчено розподіл алельних варіантів гена аполіпопротеїну Е за поліморфізмом ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4 (rs7412 та rs429358). Носіями ϵ 4-алеля були 24,7 % обстежених, тоді як хворих, які не є носіями, – 75,3 %. Установлено, що у хворих, які не є носіями ϵ 4-алеля, частота артеріальної гіпертензії, рівні систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) були вірогідно вищі порівняно з носіями ϵ 4-алеля (p = 0,007; 0,058; 0,03 відповідно). Досліджено, що у хворих, які є носіями ϵ 4-алеля, рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) був вірогідно нижчим порівняно з хворими, які не є носіями ϵ 4-алеля (p = 0,013). Індекс атерогенності (ІА) був вірогідно вищим у хворих, які є носіями ϵ 4-алеля, порівняно з хворими, які не є носіями ϵ 4-алеля (p = 0,006). Також установлено, що хворі, які є носіями ϵ 4-алеля мали вищі рівні СРБ та ІЛ-6, але статистично значущої відмінності не виявлено. Зроблено висновок, що носії ϵ 4-алеля мають вищі рівні ліпідів крові та маркерів запалення, що свідчить про прогресування атеросклерозу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена апоЕ, ліпідний профіль, маркери запалення.

Резюме

Приступа Л. Н., Псарєва Е. В. *,
Сумський державний
університет,
ул. Римського-Корсакова, 2,
Суми, 40007, Україна

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ И УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ϵ 4-АЛЛЕЛЯ ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА Е

Изучали уровни липидов крови и маркеров воспаления у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от носительства ϵ 4-аллеля ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-поліморфізма гена аполипопротеина Е. Обследовали 150 больных ишемической болезнью сердца. Определяли спектр липидов крови, уровень СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . Изучали распределение аллельных вариантов ϵ 2/ ϵ 3/ ϵ 4-поліморфізма гена аполипопротеина Е (rs7412 и rs429358). Носителями ϵ 4-аллеля были 24,7 % обследованных, тогда как неносителями – 75,3 %. Установлено, что у больных, являющихся неносителями ϵ 4-аллеля, частота артериальной гипертензии, уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) были достоверно выше по сравнению с носителями ϵ 4-аллеля (p = 0,007; 0,058; 0,03 соответственно). Исследовано, что у больных, являющихся носителями ϵ 4-аллеля, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был достоверно ниже



по сравнению с носителями $\epsilon 4$ -аллеля ($p = 0,013$). Индекс атерогенности (ИА) был достоверно выше у больных, являющихся носителями $\epsilon 4$ -аллеля по сравнению с носителями $\epsilon 4$ -аллеля ($p = 0,006$). Также установлено, что больные, являющиеся носителями $\epsilon 4$ -аллеля, имели высокие уровни СРБ и ИЛ-6, но статистически значимого различия не выявлено. Сделан вывод, что носители $\epsilon 4$ -аллеля имеют более высокие уровни липидов крови и маркеров воспаления, что свидетельствует о прогрессировании атеросклероза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена апоЕ, липидный профиль, маркеры воспаления.

Автор, відповідальний за листування: * psaryova@mail.ru

Вступ

Загальновідомо, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають провідне місце у структурі смертності в різних країнах, у тому числі й в Україні. Аналіз показників стану здоров'я населення України свідчить, що захворюваність та смертність від хвороб системи кровообігу у 2012 році становила 66,3 % від загального показника смертності та посідає перше місце за показником раптової серцевої смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) у віці від 0 до 64 років (143,78/100000 населення). Питома вага ІХС у структурі смертності від хвороб системи кровообігу становить до 65 % [1, 2]. Розвиток ССЗ, у першу чергу ІХС, визначається взаємодією різних генетичних і зовнішніх чинників. До генетичних чинників ризику ІХС відносять передусім зміни білків генів, пов'язаних із регуляцією синтезу ліпідів та їх метаболізму. Крім того, різноманітні генетичні дефекти генів, які контролюють функції судинної стінки, також призводять до прискореного розвитку атеросклерозу та ІХС [3, 4].

На основі комплексного підходу з урахуванням спадкової схильності кожного індивіда до розвитку серцево-судинної патології в дорослому віці можливе виділення груп ризику. Вище викладене є основою для аналізу структурних поліморфізмів апопротейнових генів, маркерів запалення та ліпідних показників у сироватці крові. Виявлений взаємозв'язок між носійством гена аполіпропротеїну Е2 (апоЕ2) і підвищеним рівнем тригліцеридів (ТГ) та апоЕ4 – з підвищеним рівнем як загального холестерину (ЗХС), так і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [5, 6].

З підвищеним ризиком ІХС пов'язують алель $\epsilon 4$. Цей зв'язок або прямий незалежно від рівня ліпопротеїдів, що містять апоЕ, або опосередкований, що реалізується через підвищення рівня ЛПНЩ. Показано, що у носіїв $\epsilon 4$ -алеля ризик розвитку ІХС в 1,4 раза вищий, ніж у носіїв алеля $\epsilon 3$. Автори відзначають, що ризик розвитку ІХС у носіїв $\epsilon 4$ був на 42 % вищий порівняно з $\epsilon 3/\epsilon 3$ -генотипом. Асоціація алеля $\epsilon 4$ з ІХС була особливо помітною у зв'язку зі смертністю, зумовленою цією патологією. Дані досліджень не завжди однозначні. У деяких працях зв'язок $\epsilon 4$ з ІХС та інфарктом міокарда (ІМ) не був виявлений [7].

У багатоцентрове скандинавське дослідження 4S були включені 966 пацієнтів, які перенесли ІМ, при цьому носіями $\epsilon 4$ -алеля виявилися 353 (36,5 %) особи, тоді як неносіями були 613 (63,5 %). При цьому було показано, що 166 пацієнтів, які були носіями $\epsilon 4$ -алеля та приймали плацебо, мали майже у 2 рази вищий ризик смертності порівняно із 312 неносіями $\epsilon 4$ -алеля (15,7 і 9 %; RR = 1,8; 95 % CI: 1,1–3,1) [7]. У дослідження, що проводилося в рамках GISSI-Prevenzione, були включені 3304 пацієнти з ІМ італійської національності, при цьому лише 554 (16,8 %) пацієнти були носіями $\epsilon 4$ -алеля та 2750 (83,2 %) неносіями $\epsilon 4$ -алеля [8].

Таким чином, за даними літератури, є значні етнічні відмінності у частоті $\epsilon 4$ -алеля у хворих на ІХС, що заслуговує на подальше поглиблене вивчення та дослідження взаємозв'язку генетичного поліморфізму апоЕ з тяжкістю перебігу ІХС, рівнем ліпідів крові та маркерів запалення. Тому метою нашого дослідження було дослідження рівня ліпідів крові та маркерів запалення у хворих на ІХС залежно від носійства $\epsilon 4$ -алеля $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ -поліморфізму гена аполіпропротеїну Е.

Матеріали і методи

Під час виконання роботи обстежено 150 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні у Комунальному закладі «Сумський обласний кардіологічний диспансер» та Комунальному закладі «Сумський обласний клінічний госпіталь інвалідів Великої Вітчизняної війни» із січня до липня 2012 року. Контрольну групу становили 50 практично здорових осіб. Серед 150 обстежуваних хворих було 108 (72 %) чоловіків і 42 (28 %) жінки у віці від 24 до 89 років.

Діагноз ІХС установлювався згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 року на підставі скарг, анамнезу, клінічного огляду, вимірювання артеріального тиску, ехокардіографічного (ЕхоКГ) та електрокардіографічного (ЕКГ) дослідження у 12 відведеннях у динаміці, лабораторного обстеження.

Хворим було проведено комплексне обстеження на початку дослідження та через 3 місяці після лікування. Воно поєднувало збір анамнезу захворювання та сімейного анамнезу, виявлення факторів ризику. Проводилося загальноклінічне обстеження, що передбачало оцінку суб'єктивних і об'єктивних даних, біохімічне дослідження (ліпидограма), ЕхоКГ- та ЕКГ-дослідження у 12 стандартних відведеннях.

Визначали індекс маси тіла, який розраховували за формулою Кетле (відношення маси тіла (кг) на квадрат зросту (m^2)) та розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ) значення від 18 до 24,9 kg/m^2 , як зайву масу тіла (ЗМТ) – від 25 до 29,9 kg/m^2 , як ожиріння – вище 30 kg/m^2 .

Дослідження вмісту загального ХС, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та ТГ проводили ензиматичним колориметричним методом за допомогою наборів реактивів «Олвекс діагностикум» (Росія) згідно з методикою виробника. Потім визначали: ЛПДНЩ = $TG/2,18$; ЛПНЩ = $3XC - ЛПВЩ - ЛПДНЩ$; індекс атерогенності (ІА) = $(3XC - ЛПВЩ)/ЛПВЩ$.

Для оцінки наявності системної запальної відповіді організму були визначені СРБ, ІЛ-6 та ФНП- α кількісним методом за допомогою наборів реагентів ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Росія) методом імуноферментного аналізу згідно з методикою виробника.

ДНК виділяли із цільної крові з використанням наборів DIAtom DNA Prep 100

(«Isogene», Росія). rs7412 і rs429358-Поліморфізми 4-го екзона визначали методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для цього ампліфікували ділянку 4-го екзона зазначеного гена за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) – 5'CCCTCTCGGCCGAGGGCGCTGAT3' – і зворотного (antisense) – 5'GGTCCGGCTGCCCATCTCCTCCAT3'. Праймери було синтезовано фірмою «Metabion» (Німеччина).

Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної та непараметричної статистики медико-біологічного профілю з урахуванням середніх арифметичних значень (M), середнього квадратичного відхилення (σ), стандартної похибки середніх значень (m). Аналіз взаємозв'язку між двома показниками вивчали за допомогою параметричного методу – розрахунку коефіцієнта Пірсона – і непараметричного – Спірмена. Достовірність різниці двох сукупностей і порівняння двох середніх значень оцінювали параметричними і непараметричними критеріями (Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона). Непараметричний критерій застосовувався для незалежних груп, а Вілкоксона – для парних показників. Якщо рівень значущості p перевищує критичний ($p > 0,05$), вибірки не мають вірогідних відмінностей, якщо $p < 0,05$ – мають значущі відмінності. Якісні ознаки оцінювали у відсотках.

Розрахунок проводився за допомогою пакета аналізу статистичних даних SPSS 17.0.

Результати

Аналіз генетичного поліморфізму апоЕ засвідчив, що серед 150 хворих на ІХС носіями $\epsilon 4$ -алеля були 37 (24,7 %) обстежених, тоді як хворих, які не є носіями, – 113 (75,3 %). Установлено, що носіями $\epsilon 4$ -алеля переважно були чоловіки – 28 (75,7 %), тоді як жінок – 9 (24,3 %), але статистично значущої відмінності за χ^2 критерієм Пірсона не виявлено ($p = 0,566$).

Ми провели порівняльну оцінку вихідних клініко-гемодинамічних показників у хворих на ІХС залежно від носійства $\epsilon 4$ -алеля (табл. 1).

За χ^2 критерієм Пірсона статистично значущої відмінності між досліджуваними групами залежно від основного діагнозу, віку, статі, факторів ризику не виявлено. Установлено, що у хворих, які не є носіями $\epsilon 4$ -алеля, частота артеріальної гіпертензії, рівні

систоличного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) були вірогідно вищими порівняно з носіями ϵ 4-алеля ($p = 0,007$; $0,058$; $0,03$ відповідно) (табл. 1).

Порівняльна оцінка вихідних показників маркерів запалення та ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця подана в табл. 2.

Установлено, що за χ^2 критерієм Пірсона статистично значущої відмінності між досліджуваними групами за рівнем ЗХС, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ не виявлено ($p = 0,450$; $0,680$; $0,603$; $0,425$ відповідно). Аналіз рівня ЛПВЩ у хворих на ІХС залежно від носійства ϵ 4-алеля показав, що у хворих, які є носіями ϵ 4-алеля, рівень ЛПВЩ був вірогідно нижчим порівняно з хворими, які не є носіями ϵ 4-алеля ($p = 0,013$). Індекс атерогенності (ІА) був вірогідно вищим у хворих, які є носіями ϵ 4-алеля, порівняно з хворими, які не є носіями ϵ 4-алеля ($p = 0,006$). Також досліджено, що хворі, які є носіями ϵ 4-алеля, мали вищі рівні СРБ та ІЛ-6, але статистично значущої відмінності не виявлено.

Обговорення

Як уже зазначалося, частота ϵ 4-алеля апоЕ в різних популяціях істотно відрізняється [9]. Так, частота алеля ϵ 4 була мінімальною в турецькій популяції (3 %) та максимальною – у фінів (23 %). У жителів Європи частка носіїв апо ϵ 4 зростає з 10–15 % на півдні до 40–50 % на півночі. На думку L. U. Gerdes (2000), це може бути пов'язано із стійкістю його носіїв до розвитку дефіциту вітаміну D [7]. Отримані нами дані про поширеність ϵ 4-алеля серед хворих на ІХС характеризуються високою частотою (24,7 %) та свідчать про близькість швидше до південної середземноморської популяції (16,8 %) у генетичному субдослідженні хворих на ІХС в GISSI – Prevenzione, ніж до скандинавської у рамках багатоцентрового дослідження 4s (36,5 %). Є небагато даних щодо порівняння рівня СРБ і маркерів запалення залежно від носійства ϵ 4-алеля, але вони мають суперечливий характер. Так, наприклад, у дослідженні AGES-Reykjavik Study встановлено, що ϵ 4-носії мали нижчий рівень СРБ, що відрізняється від інших досліджень та отриманих ними результатів [10]. У дослідженні Ш. У. Хашимова та співавт. виявлено, що носії ϵ 4-алеля мали вищі значення

товщини комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій, проатерогенних маркерів ліпідного обміну і запалення, що свідчить про більш виражене прогресування атеросклерозу [11]. Можливо, ці відмінності мають етнічний та географічний характер, що потребує подальшого поглибленого вивчення.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка вихідних клініко-гемодинамічних показників у хворих на ішемічну хворобу серця

Показник	Неносії ε4-алеля (n = 113, 75,3 %)	Носії ε4-алеля (n = 37, 24,7 %)	p
Вік, роки	62,7 ± 1,15	59,1 ± 2,1	0,123
Стать: чоловіки	80 (70,8 %)	28 (75,7 %)	0,566
жінки	33 (29,2 %)	9 (24,3 %)	0,566
Інфаркт міокарда	45(39,8 %)	14 (37,8 %)	0,163
Нестабільна стенокардія	23 (20,4 %)	12 (32,4 %)	0,163
Постінфарктний кардіосклероз	9 (8,0 %)	5 (13,5 %)	0,163
Стабільна стенокардія	36 (31,9 %)	6 (16,2 %)	0,163
Артеріальна гіпертензія	92 (81,4 %)	22 (59,55 %)	0,007
Тривалість ІХС: до 5 років	70 (61,9 %)	28 (75,7 %)	0,128
більше 5 років	43 (38,1 %)	9 (24,3 %)	0,128
ЦД або порушення толерантності до глюкози	37 (32,7 %)	10 (27,0 %)	0,515
Тютюнопаління	25 (22,1 %)	11 (29,7 %)	0,347
Зловживання алкоголем	9 (8,0 %)	7 (18,9 %)	0,61
Спадковість	61 (54,0 %)	21 (56,8 %)	0,769
ІМТ, кг/м ²	29,9 ± 0,48	28,4 ± 0,57	0,095
Частота серцевих скорочень, уд./хв	74,2 ± 1,42	70,2 ± 2,22	0,163
САТ, мм рт. ст.	138,3 ± 2,25	129,6 ± 3,94	0,058
ДАТ, мм рт. ст.	84 ± 1,2	77 ± 1,7	0,03
Порушення ритму	42 (37,2 %)	11 (29,7 %)	0,411
Порушення провідності	19 (16,8 %)	8 (21,6 %)	0,509
Ознаки гіпертрофії міокарда	82 (72,6 %)	24 (64,9 %)	0,372



Таблиця 2

Порівняльна оцінка вихідних показників маркерів запалення та ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця (M ± m)

Показник	Контроль (n = 20)	Неносії ε4-алеля (n = 113)	Носії ε4-алеля (n = 37)	p
СРБ, мг/л	1,3 ± 0,05	4,8 ± 0,28	5,4 ± 0,56	0,295
ІЛ-6, пг/мл	0,5 ± 0,11	4,2 ± 0,85	5,4 ± 1,82	0,492
ФНП-α, пг/мл	0,2 ± 0,06	3,7 ± 0,63	2,8 ± 0,44	0,450
ЗХС, ммоль/л	3,1 ± 0,15	4,7 ± 0,12	4,9 ± 0,26	0,450
ТГ, ммоль/л	0,7 ± 0,05	1,3 ± 0,08	1,4 ± 0,14	0,680
ЛПВЩ, ммоль/л	1,8 ± 0,12	1,1 ± 0,01	0,98 ± 0,03	0,013
ЛПНЩ, ммоль/л	2,4 ± 0,44	3 ± 0,1	3,2 ± 0,22	0,603
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,3 ± 0,02	0,6 ± 0,04	0,6 ± 0,07	0,425
ІА, од.	2,1±0,15	3,4±0,09	4±0,23	0,006

Висновки

- У хворих на ІХС носійство ε4-алеля відмічалось у 24,7 % обстежених.
- У хворих, які не є носіями ε4-алеля, частота артеріальної гіпертензії, рівні САТ та ДАТ були вірогідно вищими порівняно з носіями ε4-алеля.
- У хворих, які є носіями ε4-алеля, рівень ЛПВЩ був вірогідно нижчим, а ІА вірогідно вищим порівняно з хворими, які не є носіями ε4-алеля.
- Виявлені вищі рівні СРБ та ІЛ-6 у хворих, які є носіями ε4-алеля, але статистично значущої відмінності не виявлено.

References (список літератури)

1. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy [State Statistics Service of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
2. Kovalenko VM, Kornatskyi VM, editors. *Dynamika stanu zdorovia narody Ukrainy ta rehionalni osoblyvosti. Analitychno-statystychnyi posibnyk* [Dynamics of health status of Ukrainian population and regional features. Statistic and analytic manual]. Kyiv, 2012. 211 p.
3. Boiko ER, Kanaeva AM. [Apolipoprotein E and its value in clinical physiology]. *Uspekhi Physiol Nauk.* 2009;40(1):3–15.
4. Pavlenko MA, Bairamukova AA, Alibaeva NT, Dronov DA, Mirakhimov EM. [The role of apolipoprotein E gene

- polymorphism in the development of atherosclerosis (review)]. *Vestnik KRSU.* 2007;7(9):32–35.
5. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A, Keavney B, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA.* 2007;298(11):1300–1311.
6. Hagberg JM, Kennet KR, Ferrell RE. APO E gene and gene-environmental effects on plasma lipoprotein-lipid levels. *Physiol Genomics.* 2004;4(2):1011–08.
7. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, Savolainen M, Klausen IC, Hansen PS, Kesaniemi YA, Faergeman O. 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;101(12):1366–1371.
8. Chiodini BD, Franzosi MG, Barlera S, Signorini S, Lewis CM, D'Orazio A, Mocarelli P, 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;28(16):1977–1983.
9. Song Y, Stampfer VJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.*



- 2004;141(2):137–47.
10. Eiriksdottir G, Aspelund T, Bjarnadottir K, Olafsdottir E, Gudnason V, Launer LJ, Harris TB. Apolipoprotein E genotype and statins affect CRP levels through independent and different mechanisms: AGES-Reykjavik Study. *Atherosclerosis*. 2006;186(1):222–4.
 11. Khashimov ShU, Bekmetova FM, Akhmedova ShS, Shek AB, Kurbanov RD.

[The specific features of lipid profile and inflammation markers in patients with unstable angina depending on apolipoprotein E gene polymorphism]. *Profilac Medicine*. 2011; 14(1):16–18.

(received 03.09.2014, published online 16.10.2014)

(отримано 03.09.2014, опубліковано 16.10.2014)

