

ГЕН АПОЛИПОПРОТЕИНА A1 И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Баирова Т. А., Долгих В. В., Колесникова Л. И., Мункоева Д. М.

Цель. Оценить вклад инсерционно-делеционного полиморфизма гена аполипопротеина A1 в реализацию дислипидемии у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) разных этнических групп: некоренной славянской и коренной бурятской.

Материал и методы. Обследовано 399 подростков, в том числе 226 – с верифицированным диагнозом ЭАГ и 173 – группы контроля. В группу включено 144 подростка некоренного этноса (63,7%) и 82 – коренного (36,3%). В группе контроля соответственно 94 (54,3%) и 79 (45,7%). Диагностику дислипидемии проводили унифицированным методом. Материалом для исследования генома послужила тотальная ДНК, выделенная неэнзиматическим методом из образцов цельной венозной крови. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием комплектов реагентов «SNP экспресс» («Litech», Москва) по протоколу производителя.

Результаты. Распространенность делетированного аллеля среди подростков коренного этноса в контрольной группе составила 8,2%, а в группе больных подростков – 8,0% ($p=1,000$), в группе подростков некоренной этногруппы эти показатели составили соответственно 7,9% и 9,8% ($p=0,493$).

Многомерный анализ позволил прогнозировать некоторые количественные показатели липидного профиля у лиц некоренной этногруппы – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*: содержание триглицеридов = $1,552 + (-0,653 ApoA1 (I))$; статистическую значимость модели $F=7,174$ $p=0,009$; общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 9,4%; содержание ХС-ЛПОНП = $0,613 + (-0,189 ApoA1 (I))$; статистическую значимость модели $F=4,738$, $p=0,033$; общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 6,3%.

Следует отметить, что среди пациентов коренной этногруппы – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1* – значимого вклада данного полиморфизма в биохимическую вариабельность липидного спектра не выявлено.

Заключение. Способность генома детерминировать клиничко-биохимический фенотип вариативна и неравнозначна у представителей разных этнических

групп. Результаты многомерного анализа указывают на наличие зависимости уровня ТГ и ХС-ЛПОНП от носительства инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*, что позволяет отнести данный генетический маркер к генам – «модификаторам», детерминирующим биохимический полиморфизм у пациентов некоренной этногруппы. Для подростков коренной этногруппы изучаемый молекулярно-генетический маркер индифферентен.

Российский кардиологический журнал 2012, 6 (98): 19-23

Ключевые слова: ген, дислипидемия, аполипопротеин, этнос, подростки.

ФГБУ Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, Иркутск, Россия.

Баирова Т.А.* – д. м.н., руководитель лаборатории клинической генетики; Долгих В.В. – д. м.н., профессор, зам. директора по науке; Колесникова Л.И. – член-корр. РАМН, профессор, директор Центра; Мункоева Д.М. – к. м.н., научный сотрудник лаборатории клинической генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tbairova@mail.ru

АД – артериальное давление, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия, *ApoA* – аполипопротеин А, *ApoB* – аполипопротеин В, *ApoC* – аполипопротеин С, *ApoE* – аполипопротеин Е, *D* – делеция, *I* – инсерция, SNP – single nucleotide polymorphism.

Рукопись получена 15.06.2012

Принята к публикации 06.11.2012

Нарушения липидного обмена у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) нередко регистрируют на самых ранних стадиях заболевания, в том числе в детском и юношеском возрасте [1, 2]. Такие нарушения липидного обмена как повышение ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП наряду со снижением уровня ХС-ЛПВП относят к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрация в плазме холестерина, его фракций, а также апопротеинов зависит как от питания, пола, индекса массы тела, употребления алкоголя, физической активности [3], так и от индивидуальной предрасположенности [4]. Описан ряд генетических систем, детерминирующих данную предрасположенность, в частности, гены ферментов метаболизма липидов, гены рецепторов липидов и гены липид-транспортной системы плазмы крови. К генам липид-транспортной системы относят гены белков-транспортных эфиров холестерина, аполипопротеина В (*ApoB*), аполипопротеина С (*ApoC*), аполипопротеина Е (*ApoE*), а также аполипопротеина А1 (*ApoA1*) – основного транспортного белка ХС-ЛПВП.

К настоящему времени описан ряд полиморфизмов гена *ApoA1*, вклад некоторых из них (*G-75A* и *C+83T*) в развитие инфаркта миокарда [5], атеросклероза [6], концентрацию ХС-ЛПВП и апопротеина А в плазме [7, 8] изучен. Вместе с тем, данные о роли инсерционно-делеционного полиморфизма (*I/D*) гена *ApoA1* в развитие дислипидемии и сердечно-сосудистой патологии отсутствуют.

Одним из признанных методов оценки роли генетической составляющей мультифакториальных заболеваний является изучение ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с отдельным признаком или болезнью. Классический вариант данного метода предусматривает сравнение частоты аллелей и генотипов между группами больных и здоровых в одной и той же популяции. В случае, если частота генетического маркера среди больных значимо выше, чем в контрольной выборке, то данный маркер считается ассоциированным с заболеванием, т.е. положительная ассоциация является свидетельством того, что ассоциированный локус является молекулярно-генетическим маркером гена или один из генов болезни или патоло-

Таблица 1

Распределение генотипов и частот аллелей I/D полиморфизма гена ApoA1 в изучаемых этногруппах

№ п/п	Выборка	Генотип	n	Частота генотипов %	Частота аллелей		Гетерозиготность		χ^2	p
					I	D	Наблюдаемая	Ожидаемая		
1	Русские здоровые, RZ (n = 94)	II	79	84,04	0,9202±	0,0798±	0,1596±	0,1468±	0,7067	>0,05
		ID	15	15,96	0,0198	0,0198	0,0378	0,0331		
		DD	0	0						
2	Буряты здоровые, BZ (n = 79)	II	66	83,54	0,9177±	0,0823±	0,1646±	0,1510±	0,6350	>0,05
		ID	13	16,46	0,0219	0,0219	0,0417	0,0363		
		DD	0	0						
3	Русские больные, RB (n = 107)	II	86	80,37	0,9019±	0,0981±	0,1769±	0,1613±	1,2243	>0,05
		ID	21	19,63	0,0203	0,0203	0,0335	0,0289		
		DD	0	0						
4	Буряты больные, BB (n = 75)	II	63	84,00	0,9200±	0,0800±	0,1200±	0,1128±	0,3056	>0,05
		ID	12	16,00	0,0192	0,0192	0,0375	0,0339		
		DD	0	0						

Примечание: n – наблюдаемая численность генотипов (абс.); критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга.

гического признака. При этом ассоциация может оказаться мнимой за счет малочисленности выборок, некорректности критериев отбора при формировании выборок больных и группы контроля, неомогенности популяции, в том числе по возрастному критерию и этнической принадлежности.

Результаты исследований ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов позволяют оценить риск развития заболевания или патологического признака у конкретного индивида, но известно, что вклад различных генов в формирование генетической предрасположенности к патологиям существенно различается в разных популяциях, в то время как вычисление генетического риска для пациента требует наличия информации о распределении частот аллелей и генотипов в популяции, к которой он принадлежит, что затрудняет использование данных, полученных для других популяций. Таким образом, необходимость проведения аналогичных исследований для каждой крупной популяции не вызывает сомнений.

Материал и методы

Республика Бурятия, расположенная в Восточной Сибири, является многонациональным регионом с численностью населения 972.021 человек. Основной этнический состав представлен двумя градациями: некоренное русское (66,1%) и коренное бурятское (30,0%) (по итогам Всероссийской переписи населения, 2010).

Комплексное клинико-биохимическое, функциональное и молекулярно-генетическое обследование проведено 226 подросткам с ЭАГ. Из 226 подростков первую группу наблюдения составили 144 подростка некоренной этногруппы, в том числе, 125 (86,8%) мальчиков и 19 (13,2%) девочек. Средний возраст – 16,22±1,14 лет. Во вторую группу включены пациенты коренной национальности. Всего – 82 подростка, средний возраст – 16,57±1,62 лет. В том числе: мальчи-

ков – 70 (85,4%); девочек – 12 (14,6%). Данные об этнической принадлежности подростков выясняли путем опроса, включающего указания на национальную принадлежность предков до третьего поколения.

Группу популяционного контроля составили 173 подростка (средний возраст – 15,12±2,71 лет), в том числе: буряты – 79 (45,7%); русские – 94 (54,3%). Подростки контрольной группы не имели каких-либо острых, а также хронических заболеваний, относились к первой-второй группам здоровья и имели показатели АД <25% с учетом возраста, пола и роста при трехкратном измерении [9].

Основанием для диагностики ЭАГ явились показатели АД >95% по результатам суточного мониторинга артериального давления при отсутствии признаков вторичного генеза артериальной гипертензии.

Исследование липидного спектра крови. Уровень общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на анализаторе «Diana» («Cormay», Польша) с использованием реактивов фирмы «Cormay», Польша. Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) определяли по формуле: ОХС – (ХС-ЛПВП+ХС-ЛПОНП).

Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали как:

$$ИА = \frac{ОХС - ХС-ЛПВП}{ХС-ЛПВП}$$

Дислипидемию диагностировали по уровню ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП, ТГ в сыворотке крови.

Выделение ДНК. Материалом для исследования послужила тотальная геномная ДНК, выделенная неэнзиматическим методом из образцов цельной венозной крови. Амплификацию участков ДНК проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в автоматическом термоциклере «Biometra» (Германия) с использованием комплектов реагентов

Таблица 2

Частота инсерции гена *ApoA1* в различных популяциях

№	Выборка	n	Частота инсерции, %	Достоверность различий, p	
				некоренная выборка	коренная выборка
1	Франция [10]	106	99,0	0,016	0,017
2	Индусы – хинду [10]	56	85,0	0,180	0,201
3	Индусы – мусульмане [10]	108	90,4	0,622	0,640
4	Пакистан [10]	84	72,0	0,0006	0,001
5	Китай [10]	98	82,0	0,042	0,054
6	Тайвань [10]	166	93,6	0,536	0,557
7	Алтайцы [11]	345	84,7	0,079	0,103
8	Казахи [12]	158	92,4	1,000	1,000
9	Киргизы [12]	100	94,6	0,396	0,414
10	Таджики [12]	82	90,4	0,643	0,658
11	Дунгане [12]	88	88,6	0,490	0,512
12	Татары [13]	76	91,4	0,816	0,824
13	Коми-пермяки [13]	80	91,3	0,813	0,821
14	Узбеки [13]	72	90,3	0,654	0,668
15	Уйгуры [13]	80	54,8	0,0000	0,0000
16	Башкиры [13]	55	80,4	0,034	0,044
17	Горные марийцы [13]	88	82,2	0,045	0,059
18	Мордва – мокша [13]	60	88,3	0,412	0,432
19	Удмурты [13]	80	84,6	0,147	0,169
20	Буряты, взрослая популяция Улан-Удэ [14]	114	91,2	0,798	0,808
21	Собственные данные:				
	• Русские	94	92,0		
	• Буряты	79	91,8		

«SNP-экспресс» («Литех», Москва) по протоколу производителя.

Статистические методы. Статистическая обработка результатов проведена по общепринятой методике вариационной статистики. Для проверки эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использован критерий χ^2 . Для построения модели прогнозирования количественных данных использованы обобщенные линейные модели *GLM* (General Linear Model). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistics for Windows®», версия 5,5 (StatSoft, USA) и SPSS, версия 11.5.

Результаты

Проведено исследование распространенности инсерционно-делеционного полиморфизма (I/D) гена *ApoA1* в качестве генетического маркера дислипидемии в изучаемых популяциях.

Частоты генотипов полиморфного маркера I/D гена *ApoA1* у здоровых подростков разных этнических групп были следующими: среди подростков некоренной этногруппы носители II-генотипа составили 84,0%, ID – 16,0%; DD – 0,0%; среди подростков коренной этногруппы соответственно 83,5%; 16,5%; 0,0% (табл. 1).

Достоверных различий в частотах генотипов в обеих популяционных выборках нами не выявлено.

В распределении генотипов и частот аллелей гена *ApoA1* во всех группах наблюдалось отклонение от равновесия Харди-Вайнберга, обусловленное недостатком носителей гетерозиготного генотипа ID и отсутствием носителей DD-генотипа.

Частота D-аллеля в русской популяции составила 7,9%, среди бурят – 8,2%, при этом наши результаты сопоставимы с данными исследователей, изучавших частоты аллелей данного полиморфизма в других популяциях и странах (табл. 2).

Таким образом, результаты нашего исследования указывают на невысокое разнообразие частоты встречаемости I/D полиморфизма гена *ApoA1* в изучаемых популяциях, принадлежащих к европеоидной и монголоидной расам.

Сравнительный анализ распространенности аллелей гена *ApoA1* у больных ЭАГ подростков и подростков группы контроля не выявил достоверных различий. Так, среди подростков коренной этногруппы в контрольной группе распространенность делетированного аллеля составила 8,2%, а в группе больных подростков – 8,0% (p=1,000), в группе подростков некоренной этногруппы показатели составили соответственно 7,9% и 9,8% (p=0,493).

Таким образом, сравнительный анализ частот генотипов и аллелей инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1* среди здоровых и больных ЭАГ подростков обеих этногрупп не выявил достоверных различий.

Следующим этапом нашей работы явилась разработка с помощью многомерного анализа моделей, позволяющих прогнозировать некоторые количественные показатели липидного профиля у лиц – носителей разных генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*:

Содержание триглицеридов = $1,552 + (-0,653 \text{ ApoA1 (II)})$

Статистическая значимость модели $F=7,174$ $p=0,009$

Общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 9,4%

Содержание ХС-ЛПОНП = $0,613 + (-0,189 \text{ Apo A1 (II)})$

Статистическая значимость модели $F=4,738$, $p=0,033$

Общий вклад всех зависимых переменных на независимую = 6,3%

Следует отметить, что вклад изучаемого полиморфизма в содержание ТГ и ХС-ЛПОНП не высок и составляет 9,4% и 6,3%, соответственно, что может быть объяснено наличием других факторов, способных оказывать влияние на уровень данных липидных компонентов. В частности, другие генетические маркеры и их полиморфизмы, а также особенность пищевого рациона, двигательного стереотипа и др.

Анализ основных показателей липидного обмена у пациентов бурятской популяции – носителей разных генотипов – статистически значимых различий не выявил, в том числе и по уровню ХС-ЛПВП.

Обсуждение

Апобелки А1 составляют большой процент общей массы белка в ХС-ЛПВП. Аполипопротен А способен захватывать ХС с мембран клеток и других липопротеинов и осуществлять обратный транспорт ХС в печень, где он превращается в желчные кислоты и выводится из организма. Общий пул циркулирующего в крови ХС-ЛПВП формируется из трех источников: за счет образования в печени, за счет поступления из кишечника и за счет образования из ремонтантных хиломикрон. Наряду с этим существует иной путь образования ХС-ЛПВП, в частности, в ходе цепочки метаболических превращений, когда из богатых триглицеридами ХС-ЛПОНП происходит элиминация *ApoA1* и *ApoA II* с последующим накоплением в нем *ApoC* и *ApoE* и превращением их в ХС-ЛПНП.

Таким образом, носительство делетированного аллеля гена *ApoA1* определяет нарушение экспрессии липидтранспортного белка *ApoA I*, модулируя дислипидемию: носительство диаллеля по делеции гена *ApoA1* → нарушение экспрессии апобелка А1 → ↓ ХС-ЛПВП → ↑ ХС-ЛПОНП → ↑ ТГ. Между ХС-ЛПВП и ХС-ЛПОНП существуют обратно пропорциональные отношения: чем выше уровень ХС-ЛПВП, тем быстрее происходит липолиз ХС-ЛПОНП.

Результаты собственного исследования свидетельствуют об участии инсерционно-делеционного поли-

морфизма гена *ApoA1* в формировании дислипидемических нарушений у подростков некоренной этногруппы, а именно, делетированный аллель инициирует проатерогенные нарушения, а носительство гомозиготного генотипа по инсерции является защитным. В бурятской популяции нами не выявлено ассоциации *I/D* полиморфизма гена *ApoA1* с показателями липидограммы, что позволяет рассматривать данный генетический маркер как индифферентный для данной популяции.

«Известно, что функционирование живых организмов зависит от поступления нутриентов из окружающей среды. При этом одним из существенных путей адаптации человека является нутриент-зависимая регуляция функционирования клеточного генома. Хотя нутриенты оказывают влияние на формирование популяционного фенотипа, рядом исследователей рассматривается другой вариант ответной реакции организма – на уровне индивидуального генотипа» (Залесский, 2006). Так, в условиях Сибири при усилении холодового стресса формируется тип животноводческого хозяйства, располагающий к высококалорийной диете с высоким удельным содержанием белков и жиров. Формирование в течение тысячелетий такого пищевого стереотипа представляет собой, с одной стороны, социальную реакцию на воздействие естественных экологических факторов, с другой, пищевой стереотип детерминирует молекулярные механизмы нутриент-зависимого взаимодействия, направленного на максимальную адаптацию к пищевой «интервенции», в том числе к высококалорийному питанию с высоким содержанием жиров, характерному для коренного населения Сибири.

Отсутствие ассоциации данного генетического маркера с параметрами липидного спектра при низкой распространенности делетированного аллеля гена *ApoA1* в выборке подростков коренной популяции возможно является отражением так называемой концепции «экономного генома», т.е. особого генетически детерминированного адаптивного метаболического профиля популяции, исторический стаж проживания которой в суровых климатогеографических условиях закрепил доминирование в пищевом рационе белково-липидных энергоносителей и формирование так называемого «полярного адаптивного метаболического типа». В то время как у подростков некоренной этногруппы инсерционно-делеционный полиморфизм гена *ApoA1* участвует в регуляции липидного обмена: носители делетированного аллеля имеют риск по формированию дислипидемии проатерогенной направленности.

Заключение

Использование метода ассоциативных связей не выявило статистически значимых отличий частоты

встречаемости изучаемых структурно-генетических полиморфизмов в группах популяционного контроля и среди пациентов с ЭАГ. Тем не менее, результаты многомерного анализа указывают на наличие зависимости уровня ТГ и ХС-ЛПОНП от носительства инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ApoA1*, что позволяет отнести данный генетический маркер к генам — «модификаторам», детерминирующим биохимический полиморфизм. При этом способность генома детерминировать клинко-биохи-

мический фенотип вариабельна и неравнозначна у представителей разных этнических групп.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность руководителю ГУЗ «Детская республиканская клиническая больница» А.Б.-Ж. Бимбаеву и сотрудникам учреждения за содействие в выполнении некоторых этапов исследования: лечение пациентов, включенных в исследование, а также первичная обработка образцов крови.

Литература

1. Nefedova Zh.V., Soboleva M.K., Kainara V.G. Atherogenous blood potential at children and teenagers with essential arterial hypertension. Actual problems of pediatrics: Materials X-th of the Congr. of Pediatr. of Russia; 2006. p. 414–15. Russian (Нефедова Ж.В., Соболева М.К., Кайнара В.Г. и др. Атерогенный потенциал крови у детей и подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. Актуальные проблемы педиатрии: Материалы X Конгресса педиатров России; 2006. 414–5).
2. Denisova D.V. Fifteen-year trends of risk factors of coronary heart disease and a food at teenagers of 14–17 years: Avtoref. diss. ...Drs of medical sciences.– Novosibirsk, 2009. Russian (Денисова Д.В. Пятнадцатилетние тренды факторов риска ишемической болезни сердца и питания у подростков 14–17 лет: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009).
3. Ascaso J.F., Fernandez-Cru A., Gonzalez Santos P. et al. Significance of high density lipoprotein-cholesterol in cardiovascular risk prevention: recommendations of the HDL Forum. Am J Cardiovasc Drugs 2004; 4:299–314.
4. Goldschmidt-Clermont P.J., Dong C., Seo D.M. et al. Atherosclerosis, inflammation, genetics, and stem cells: 2012 update. Curr Atheroscler Rep. 2012 Jun;14 (3):201–10.
5. Dawar R., Gurtoo A., Singh R. Apolipoprotein A1 gene polymorphism (G-75A and C+83T) in patients with myocardial infarction: a pilot study in a north Indian population. Am J Clin Pathol. 2010; 134 (2):249–55.
6. Miroshnikova V.V., Rodygina T.I., Demina T.I. Associations of genetic options anoproteина A-1 with development of atherosclerosis in inhabitants of St. Petersburg. Ecological genetics 2010; 2:24–8. Russian (Мирошников В.В., Родыгина Т.И., Демина Е.П. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А-1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга. Экологическая генетика 2010; 2: 24–8).
7. Padmaja N., Ravindra Kumar M., Adithan C. Association of Polymorphisms in Apolipoprotein A1 and Apolipoprotein B Genes with Lipid Profile in Tamilian Population. Indian Heart J. 2009; 61:51–4.
8. Ali I Albahrani, Jannete Usher J, Mohammed Alkindi et al. ApolipoproteinA1–75 G/A (M1) polymorphism and Lipoprotein (a); Anti- vs. Pro-Atherogenic properties. Lipids in Health and Disease 2007; (6):19.
9. Recommendations about diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension at children and teenagers. J. Pediatr. (Enclosure) 2003; 2. Russian (Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Педиатрия (Приложение) 2003).
10. Stoneking N., Fontius J.J., Clifford S.L. et al. Alu insertion polymorphisms and human evolution: evidence for a larger population size in Africa. Genome Res. 1997; 7:1061–71.
11. Stepanov V.A., Charkov V.N., Soltobaeva Zh.O. et al. Y-хромосомы in population of Central Asia. Genetics 2001; 37 (2):256–9. Russian (Степанов В.А., Харьков В.Н., Солтобаева Ж.О. и др. Гаплотипы Y-хромосомы в популяции средней Азии. Генетика 2001; 37 (2):256–9).
12. Chitrinskaya Yu.I., Stepanov V.A., Pyzirev V.P. et al. Genetic differentiation of the population of Central Asia according to autosomy markers. Genetics 2003; 39 (10):1389–97. Russian (Хитринская Ю.И., Степанов В.А., Пузырев В.П. и др. Генетическая дифференциация населения Средней Азии по данным аутосомных маркеров. Генетика 2003; 39 (10):1389–97).
13. Kchusainova R.I., Akhmetova V.L., Kukuev I.A. et al. Genetic structure of the people of the Volga-Ural region and Central Asia according to Alu – polymorphism. Genetics 2004; 40 (4):552–9. Russian (Хусаинова Р.И., Ахметова В.Л., Кутуев И.А. Генетическая структура народов Волго-Уральского региона и Средней Азии по данным Alu – полиморфизма. Генетика 2004; 40 (4):552–9).
14. Chitrinskaya Yu.I., Stepanov V.A., Pyzirev V.P. The Alu-polymorphism analysis in the Buryat populations. Genetics 2001; 37 (11): 1553–58. Russian (Хитринская Ю.И., Степанов В.А., Пузырев В.П. Анализ Alu-полиморфизма в бурятских популяциях. Генетика 2001; 37 (11):1553–58).
15. Zaleskii V.N., Velikaya V.N., Dinnik O.B. Molecular mechanisms of nutrient-dependent regulation of an expression of genes and DNA stabilization: bases dietomiki. Russian (Залеский В.Н., Великая Н.В., Дынник О.Б. Молекулярные механизмы нутриентзависимой регуляции экспрессии генов и стабилизации ДНК: основы диетомики). http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2006/n06_1_3.htm (31 May 2012).

Apolipoprotein A1 gene and its role in dyslipidemia development across ethnic groups of patients with essential arterial hypertension

Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Munkoeva D.M.

Aim. To assess the impact of insertion-deletion polymorphism of apolipoprotein A1 gene on the development of dyslipidemia among adolescents with essential arterial hypertension (EAH), in regard to the ethnic group: non-indigenous Slavic vs. indigenous Buryat.

Material and methods. In total, 399 adolescents were examined: 226 patients with the verified EAH diagnosis and 173 controls. Among EAH patients, 144 adolescents (63,7%) were from the non-indigenous ethnic group, while 82 (36,3%) were from the indigenous one; among controls, the respective figures were 94 (53,4%) and 79 (45,7%). Dyslipidemia was diagnosed using the unified criteria. For genetic analyses, total DNA was extracted from venous blood samples, using a non-enzymatic method. DNA fragments were amplified in the polymerase chain reaction (PCR), using the reagent kit “SNP express” according to the producer’s protocol (Litech, Moscow).

Results. The deletion allele prevalence in adolescents from the indigenous ethnic group was 8,2% among controls and 8,0% among EAH patients ($p=1,000$). In the non-indigenous ethnic group, the respective figures were 7,9% and 9,8% ($p=0,493$). According to the multivariate analysis results, lipid levels in non-indigenous carriers of various insertion-deletion *ApoA1* genotypes could be predicted as follows: triglyceride (TG) levels = $1,552 + (-0,653 ApoA1 (II))$; model $F=7,174$, $p=0,009$;

$R^2=9,4\%$; very low-density lipoprotein cholesterol (VLD-CH) levels = $0,613 + (-0,189 ApoA1 (II))$; model $F=4,738$, $p=0,033$; $R^2=6,3\%$.

Among indigenous patients – carriers of various insertion/deletion *ApoA1* genotypes, this polymorphism did not appear to have a significant impact on lipid metabolism parameters.

Conclusion. The genome impact on clinical and biochemical phenotype is variable and differs across ethnic groups. Multivariate analyses have demonstrated that TG and VLD-CH levels are associated with the insertion/deletion *ApoA1* gene polymorphism. Therefore, this genetic marker could be regarded as a “modifier” gene which determines biochemical polymorphism in non-indigenous patients. In adolescents from the indigenous ethnic group, this molecular and genetic marker appeared irrelevant.

Russ J Cardiol 2012, 6 (98): 19-23

Key words: gene, dyslipidemia, apolipoprotein, ethnoses, adolescents.

Research Centre of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk, Russia.