

УДК 616.12:575

*Н. В. Морошкина¹, М. А. Богданова², О. И. Игнатъева¹, М. И. Бадмаева¹, Е. В. Волкова¹,
О. О. Большакова, В. И. Ларионова², О. А. Беркович¹, Е. В. Шляхто¹*

TaqIВ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА БЕЛКА, ПЕРЕНОСЯЩЕГО ЭФИРЫ ХОЛЕСТЕРИНА, У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является выяснение молекулярных основ развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Один из подходов к изучению наследственной предрасположенности к ИБС — исследование ассоциаций полиморфных маркеров генов-кандидатов с риском заболевания в различных группах больных и здоровых людей.

При изучении генетической предрасположенности к ИБС представляет интерес возраст развития заболевания. Известно, что только у половины больных манифестация ИБС происходит до 65 лет, а у 5 % пациентов возраст начала ИБС не превышает 40 лет. Считается, что у больного с ранним началом заболевания имеется наиболее сильная генетическая предрасположенность [1, 2]. Поэтому в изучении генетики ИБС перспективным является подход, при котором сравнивают распределение молекулярно-генетических маркеров и изучают их связь с клиническими признаками заболевания в различных возрастных группах.

Хорошо известно, что одним из факторов риска развития ИБС и ИМ — это нарушения липидного обмена. В последние годы особое внимание уделяется антиатерогенному действию липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которое связывают с их участием в обратном транспорте холестерина. Эффективность обратного транспорта холестерина во многом зависит от концентрации белка, переносящего эфиры холестерина (ЭХС-ПБ) [3].

В настоящее время описано несколько полиморфизмов гена белка, переносящего эфиры холестерина [4, 5], в частности, TaqIВ полиморфизм гена ЭХС-ПБ. Этот полиморфизм создается заменой гуанина на аргинин в 277 позиции первого интрона гена ЭХС-ПБ [6]. При этом А аллель обозначают как В2, а G аллель — как В1.

Установлено, что у носителей различных генотипов данного гена концентрация ЭХС-ПБ различна [7]. Считается, что носительство генотипа В2В2 ассоциируется со снижением концентрации ЭХС-ПБ и снижением риска развития ИБС у мужчин [8, 9]. Вместе с тем в ряде исследований не было выявлено взаимосвязей между носительством определенного генотипа гена ЭХС-ПБ и риском развития ИБС и ИМ [10].

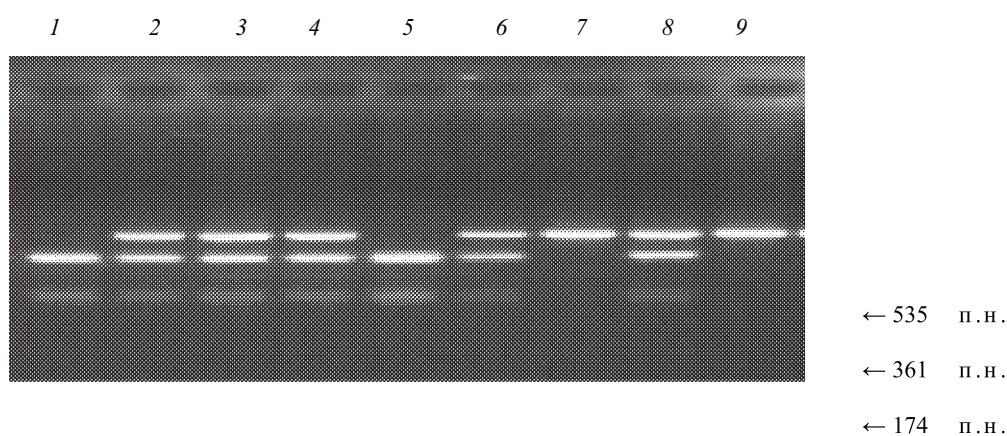
Поэтому в нашем исследовании проанализирована встречаемость В1 и В2 аллелей и распределение генотипов гена ЭХС-ПБ у мужчин, перенесших ИМ в различном возрасте, и у здоровых мужчин, с целью выявления связи носительства определенного генотипа данного гена с риском развития ИБС и ИМ.

© Н. В. Морошкина, М. А. Богданова, О. И. Игнатъева, М. И. Бадмаева, Е. В. Волкова, О. О. Большакова, В. И. Ларионова, О. А. Беркович, Е. В. Шляхто, 2008

Материалы и методы исследования. Было обследовано 430 мужчин в возрасте от 26 до 75 лет. Из них 219 больных ИБС перенесли ИМ в возрасте до 45 лет (средний возраст $39 \pm 0,3$ года) и 98 пациентов — в возрасте после 60 лет (средний возраст $67 \pm 0,5$ года). Контрольную группу составили 113 мужчин без признаков патологии со стороны сердечно-сосудистой системы (средний возраст $39,6 \pm 0,4$ года). Всем мужчинам группы контроля для исключения ИБС были выполнены клинические, лабораторные и инструментальные исследования (электрокардиография, эхокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование).

Определение Taq IB полиморфизма гена белка, переносящего эфиры холестерина, проводилось по методике, предложенной J.M. Ordovas и соавт. (2000) [11].

Известно, что замена одного нуклеотида в 277 позиции первого интрона гена белка, переносящего эфиры холестерина, приводит к появлению двух аллельных вариантов этого гена [11]. Для ПЦР анализируемого участка гена ЭХС-ПБ были выбраны 2 праймера: F — 5'-CAC TAG CCC AGA GAG AGG AGT GCC -3'R — 5'-CTG AGC CCA GCC GCA CAC TAA C-3'. Проводилось 30 циклов амплификации в конечном объеме 20 мкл реакционной смеси, которая содержала 1 мкг геномной ДНК, 1 пкмоль каждого праймера, 10мМ Tris-HCl pH 8,4, 1,2 мМ MgCl₂, 50 мМ KCl, 0,2 мМ каждого dNTP и одну единицу Taq полимеразы. Один цикл ПЦР включал в себя денатурацию при температуре 95 °С в течение 30 с, отжиг при температуре 60 °С в течение 30 с и синтез при температуре 72 °С продолжительностью 30 с. Полученный размер ампликона составлял 535 последовательностей нуклеотидов (п. н.). Для генотипирования TaqIB полиморфизма ЭХС-ПБ продукт ПЦР (ампликон) рестрицировался TaqI («Сибэнзим») при температуре 60 °С, после чего полученные фрагменты анализировались методом электрофореза в 1,5 %-ном агарозном геле (рисунок).



Тaq IB полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина
(электрофорез в 1,5 %-ном агарозе).
1, 5 — В1В1; 2, 3, 4, 6, 8 — В1В2; 7, 9 — В2В2

Полученные при электрофорезе результаты в дальнейшем оценивались в ультрафиолетовом свете. Генотип В1В1 определяется тогда, когда имеются два фрагмента (361 п. н. и 174 п. н.), генотип В2В2 — один фрагмент (535 п. н.), а генотип В1В2 — три фрагмента (174 п. н., 361 п. н. и 535 п. н.).

Для определения липидного спектра осуществлялся забор крови у пациентов из локтевой вены в необходимом количестве (7–10 мл) в пластиковую пробирку, натошак, после

12-часового голодания. Проводилось центрифугирование содержимого пробирки при комнатной температуре с частотой вращения 3000 об/мин в течение 10–15 мин для отделения форменных элементов крови от сыворотки. В дальнейшем в небольшую кювету наливалось 0,5–1 мл сыворотки. Кювета устанавливалась в анализатор Hitachi 902 Automatic Analyzer (Япония), где в автоматическом режиме производилось определение концентрации общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычислялся по формуле $TG/2,18$ [12].

При обработке полученного материала применялись методы вариационной статистики с использованием параметрических (*t*-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий знаков — КЗ, точный метод Фишера — ТМФ) критериев.

Результаты исследования. При анализе факторов риска ИБС у обследованных нами мужчин установлено, что среди пациентов, перенесших ИМ после 60 лет, было значительно больше пациентов с артериальной гипертензией, чем среди мужчин, перенесших ИМ до 45 лет (86 и 50 % соответственно; $p < 0,001$; $OR = 6,14$). Курение среди больных ИБС, перенесших ИМ в различном возрасте, встречалось одинаково часто и превышало выявление этого признака среди здоровых мужчин в 1,6–1,8 раза ($p < 0,001$).

В группе больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, было в 1,5 раза больше мужчин с отягощенной наследственностью, чем среди здоровых мужчин и пациентов, перенесших ИМ после 60 лет ($p < 0,001$).

Избыточная масса тела и ожирение у здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, обнаруживались в 34 и 38 % случаев соответственно. Среди больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, этот фактор риска встречался в 1,5 раза чаще, чем у здоровых мужчин и больных, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет.

У мужчин, перенесших ИМ до 45 лет, ишемическая болезнь достоверно чаще дебютировала с ИМ, а не со стенокардии ($p < 0,001$). У пациентов, перенесших ИМ после 60 лет, подобных различий получено не было.

Вместе с тем возраст развития ИБС у пациентов пожилого возраста с началом заболевания с ИМ был достоверно больше, чем возраст больных, у которых ИБС манифестировала со стенокардии (соответственно $66,9 \pm 0,8$ года и $61,6 \pm 0,8$ года, $p < 0,001$).

TaqIB полиморфизм гена белка, переносящего эфиры холестерина, был исследован у 317 мужчин, больных ИБС, и у 113 здоровых мужчин. Распределения генотипов и встречаемости аллелей гена белка, переносящего эфиры холестерина, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена белка, переносящего эфиры холестерина, у больных ИБС и здоровых мужчин (в абс. ч. и в %)

Группа	Генотипы			Встречаемость аллеля (%)	
	V1V1	V1V2	V2V2	V1	V2
ИМ до 45 лет (<i>n</i> =219)	66 30,1	121 55,3	32 14,6	58	42
ИМ после 60 лет (<i>n</i> =98)	38 38,8	39 39,8*	21 21,4	59	41
Контроль (<i>n</i> =113)	39 34,4	50 44,2	24 21,4	57	43

* $p = 0,02$.

При анализе распределения генотипов гена ЭХС-ПБ в группах больных ИБС и здоровых мужчин было выявлено, что встречаемость В1В2 генотипа достоверно выше у больных, перенесших ИМ до 45 лет, чем у пациентов, перенесших ИМ после 60 лет, и у здоровых мужчин ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно; $OR=2$).

Встречаемость В1 и В2 аллелей в группах больных ИБС и здоровых мужчин достоверно не различалась.

В группе мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, за 2-летний период наблюдения умерли от повторных коронарных событий 21 человек. Среди умерших пациентов было достоверно больше носителей В1В2 генотипа, чем среди больных, перенесших ИМ до 45 лет и остающихся под наблюдением (76 и 55 % соответственно; $p=0,001$; $OR=2$).

У больных, перенесших ИМ до 45 лет, уровни ОХС, ХС ЛПОНП и ТГ оказались достоверно выше, а ХС ЛПВП — достоверно ниже по сравнению с этими показателями у здоровых мужчин и у больных, перенесших ИМ после 60 лет (табл. 2).

Таблица 2

Показатели липидного спектра у пациентов с ИБС разных возрастных групп и здоровых мужчин ($M\pm m$), ммоль/л

Группа	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	ТГ
Здоровые ($n=100$)	5,41±0,12	1,11±0,01	3,68±0,13	0,58±0,03	1,30±0,07
ИБС < 45 лет ($n=189$)	5,91±0,15*	1,00±0,03 [^]	3,82±0,17	1,03±0,05 ⁺	2,33±0,10**
ИБС > 60 лет ($n=93$)	5,27±0,14	1,32±0,03 [^]	3,39±0,15	0,64±0,03	1,40±0,06

* $p<0,02$; [^] $p<0,001$; ⁺ $p<0,001$; ** $p<0,001$.

Таким образом, у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, были выявлены более значимые нарушения липидного спектра, чем у пациентов, перенесших ИМ в возрасте старше 60 лет, и у здоровых мужчин. Вместе с тем показатели липидного спектра у носителей различных генотипов гена ЭХС-ПБ достоверно не различались.

Обсуждение результатов. В исследование вошли мужчины, перенесшие ИМ в различном возрасте, и в качестве контрольной группы — мужчины сопоставимого возраста. Все обследованные мужчины были жителями Санкт-Петербурга. Включение в исследование мужчин молодого возраста жителей одного региона сделано намеренно. Это связано с тем, что в настоящее время возрастает число больных, перенесших ИМ в молодом возрасте; для пациентов этой возрастной группы характерна высокая догоспитальная летальность [13] и плохой прогноз [14]. При развитии ИМ в молодом возрасте увеличивается вероятность того, что именно генетическая предрасположенность способствовала его развитию [15]. Исследование достаточно однородных групп больных и здоровых мужчин позволяет дать правильную оценку влияния полиморфизма изучаемых генов на риск развития ИМ, поскольку одной из возможных причин получения противоречивых результатов генетических исследований является неоднородность изучаемых групп по полу, возрасту, патогенетическим вариантам развития ИМ.

В данной работе было проанализировано распределение генотипов гена ЭХС-ПБ. ТаqIV полиморфизм гена ЭХС-ПБ заключается в замене гуанина на аргинин в 277 позиции первого интрона гена ЭХС-ПБ [16]. При этом аллель, имеющий сайт рестрикции, — это аллель В1, аллель, не имеющий сайт рестрикции, — В2.

Встречаемость В2 и В1 аллелей неодинакова в различных этнических группах. Так, по данным [17] у европейцев встречаемость В2 аллеля колеблется от 0,42 до 0,45, а аллеля В1 — от 0,58 до 0,60. У индусов встречаемость В2 аллеля составляет 0,449. У жителей

Китая и Малайзии встречаемость В2 аллеля ниже, чем у европейцев (0,384 и 0,339 соответственно). Встречаемость В2 аллеля у испанцев (0,351) ниже, чем у северных европейцев [18]. Наименьшая встречаемость В2 аллеля была выявлена у афро-американцев — 0,26 [19]. По данным, полученным в нашем исследовании, встречаемость В2 аллеля у здоровых мужчин равна 0,43 и у больных, перенесших ИМ в различном возрасте, — 0,42, что соответствует встречаемости В2 аллеля в европейской популяции.

В многочисленных исследованиях было установлено, что у носителей В2 аллеля гена ЭХС-ПБ уровни ХС ЛПВП выше, чем у носителей В1В1 генотипа [20]. При этом у носителей В2 аллеля активность и концентрация ЭХС-ПБ ниже, чем у носителей В1В1 генотипа, что приводит к более высокой концентрации ХС ЛПВП у носителей В2 аллеля [21, 22]. Подобные результаты получены как при обследовании больных сахарным диабетом, так и у пациентов с другой патологией [23, 24]. G. Kolovou и соавт. [25], обследовав пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, установили, что носительство В1 аллеля ассоциируется с более низкими уровнями ХС ЛПВП и высокой постпрандиальной триглицеридемией.

Вместе с тем в ряде работ не было обнаружено связи между ТаqIВ полиморфизмом гена ЭХС-ПБ и уровнями липидов сыворотки крови [26]. В нашем исследовании также не было выявлено достоверных различий в уровнях липидов у больных, перенесших ИМ в различном возрасте, и у здоровых мужчин, носителей различных генотипов гена ЭХС-ПБ. Возможно, это объясняется небольшим числом пациентов, включенных в данное исследование.

Учитывая тесную связь ТаqIВ полиморфизма гена ЭХС-ПБ с уровнями ХС ЛПВП, можно сделать предположение о том, что у носителей В1В1 генотипа гена ЭХС-ПБ риск развития ИБС выше, чем у носителей других генотипов этого гена. Действительно, S.M. Voeckholdt и соавт. [17], проанализировав результаты 10 масштабных исследований, в которые было включено более 13 тыс. пациентов, установили, что носительство В1В1 генотипа ассоциируется не только с более низкими уровнями ХС ЛПВП, но и с увеличением риска развития ИБС.

Более того, было установлено, что риск развития ИБС, ИМ и внезапной смерти значительно увеличивается у носителей В1В1 генотипа гена ЭХС-ПБ. Pochay-Baldérelli и др. [27] обследовали 3124 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, включенных в DIABNUSCAR Study. За время наблюдения у гомозигот по В1 аллелю случаев развития ИБС было больше, чем среди носителей В2 аллеля ($p=0,02$). В результате проведенного этими авторами метаанализа выявлено, что носительство В1В1 генотипа увеличивает риск развития внезапной смерти у больных сахарным диабетом 2-го типа в 1,5 раза (по сравнению с носителями В2 аллеля). I. Goldenberg и соавт. [28] установили, что у курящих людей, носителей В1В1 генотипа гена ЭХС-ПБ, риск развития ИМ в молодом возрасте увеличивается в 9,4 раза.

По нашим данным встречаемость В1 и В2 аллелей в группах больных ИБС, перенесших ИМ в различном возрасте, и здоровых мужчин достоверно не различалась. Носительство В1В1 генотипа не увеличивало риск развития ИМ у мужчин различного возраста. Подобные результаты получены и другими исследователями [29–31]. Вместе с тем по данным нашей работы носительство В1В2 генотипа увеличивало риск развития ИМ и внезапной коронарной смерти у мужчин молодого возраста. По данным [8] носительство В2В2 генотипа уменьшает риск развития ИМ, а носительство генотипа В1В2 не уменьшает риск развития коронарных событий. I. Goldenberg и соавт. [28] установили, что у курящих людей, носителей В1В2 генотипа гена ЭХС-ПБ, риск развития ИМ в молодом возрасте увеличивался в 8,4 раза.

Таким образом, на основании результатов нашей работы можно сделать следующие выводы. Носительство В1В2 генотипа гена белка, переносящего эфиры холестерина, ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти у мужчин молодого возраста. Показатели липидного спектра у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в различном возрасте, и у здоровых мужчин, носителей различных генотипов гена белка, переносящего эфиры холестерина, не различаются.

Summary

Moroshkina N. V., Bogdanova M. A., Ignatyeva O. I., Badmaeva M. I., Volkova E. V., Bolshakova O. O., Larionova V. I., Berkovich O. A., Shlyakhto E. V. Protein gene Taq1B polymorphism transferring Cholesterol ester of men with coronary artery disease.

Numerous studies have reported that the protein (CEPT) Taq1B gene polymorphism transferring cholesteryl ester is associated with HDL cholesterol and the risk of coronary heart disease (CAD), but the results are inconsistent. In the present report CEPT gene B1 and 2 alleles distribution was evaluated in men with myocardial infarction (MI). Materials and results. We examined 219 male patients with the history of MI at the age below 45, 98 men with MI after 60 years of age, and 113 healthy controls. B1 and B2 alleles distribution did not differ between the groups of patients with CAD. Men who had MI at the young age (before 45) revealed significantly more carriers of B1B2 genotype than healthy men or those with MI after 60. Even more B1B2 genotype carriers were observed between those patients who died suddenly after suffering MI at the young age when compared to the other groups. Lipid profiles did not significantly differ between the groups. Conclusion. B1B2 genotype of CEPT gene is associated with the increased risk of MI and sudden cardiac death of young men.

Key words: genetics, cholesterol, lipoproteins, coronary disease.

Литература

1. *Winkelmann B.R., Hager J., Kraus W.E. et al.* Genetics of coronary heart disease: current knowledge and research principles // *Amer. Heart J.* 2000. Vol. 140. N 4. P. 11–26.
2. *Brscic E., Bergerone S., Gagnor A. et al.* Acute myocardial infarction in young adults: prognostic role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type I receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein IIIa genetic polymorphisms at medium-term follow-up // *Ibid.* Vol. 139. N 6. P. 979–984.
3. *Bhatnagar D., Durrington P.N., Channjn K.M. et al.* Increased transfer cholesteryl esters from high density lipoproteins to low density and very low density lipoproteins in patients with angiographic evidence of coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 1993. Vol. 98. P. 25–32.
4. *Philip J., Brewer H.B., Chapman M.J. et al.* Cholesteryl Ester Transfer Protein // *Ibid.* 2003. Vol. 23. P. 160–163.
5. *Inazu A., Koizumi J., Mabuchi H.* Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and increased HDL cholesterol levels (hyperalphalipoproteinemia) // *Rinsho Byori.* 1996. Vol. 44. P. 322–326.
6. *Yilmaz H., Agachan B., Karaali Z.E., Isbir T.* Taq1B polymorphism of CETP gene on lipid abnormalities in patients with type II diabetes mellitus // *Int. J. Mol. Med.* 2004. Vol. 13. N 6. P. 889–893.
7. *Liu J., Zhao D., Liu S. et al.* Study on the distribution and association of cholesteryl ester transfer protein-Taq1B polymorphism and plasma concentration in general population // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2003. Vol. 24. N 4. P. 300–303.
8. *Freeman D.J., Samani N.J., Wilson V. et al.* A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular events in non-smokers in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. N 20. P. 1833–1842.
9. *Morton R.E., Green D.J.* Partial suppression of CETP activity beneficially modifies the lipid transfer profile of plasma // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 192. N 1. P. 100–107.
10. *Lu H., Inazu A., Moriyama Y. et al.* Haplotype analyses of cholesteryl ester transfer protein gene promoter: a clue to an unsolved mystery of Taq1B polymorphism // *J. Mol. Med.* 2003. Vol. 81. P. 246–255.
11. *Ordovas J.M.* Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): should we be measuring them? // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000. Vol. 38. N 10. P. 945–949.

12. *Климов А.Н., Никольчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. 3-е изд. СПб., 1999. 512 с.
13. *Зяблов Ю.И., Округин С.Д., Орлова С.Д.* Острые коронарные катастрофы у лиц до 40 лет: Результаты 10-летнего (1988–1997) наблюдения в Томске по программе ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» // Кардиология. 1999. № 11. С. 47–50.
14. *Бурцев В.И., Кочнова В.А.* Дифференциальная профилактика повторного инфаркта миокарда // Клинич. медицина. 1999. N 8. С. 16–19.
15. *Fatini C., Abbate R., Pepe G. et al.* Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms // Eur. Heart J. 2000. 21. P. 633–638.
16. *Kuivenhoven J.A., De Knijff P., Boer J.M.A. et al.* Heterogeneity at the CEPT gene locus. Influence on plasma CEPT concentrations and HDL cholesterol levels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. Vol. 17. P. 560–568.
17. *Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W. et al.* Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects // Circulation. 2005. Vol. 111. N 3. P. 278–287.
18. *Corella D., Sáiz C., Guillén M. et al.* Association of TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene with plasma lipid levels in a healthy Spanish population // Atherosclerosis. 2000. Vol. 152. N 2. P. 367–376.
19. *Cuchel M., Wolfe M.L., deLemos A.S., Rader D.J.* The frequency of the cholesteryl ester transfer protein-TaqI B2 allele is lower in African Americans than in Caucasians // Ibid. 2002. Vol. 163. N 1. P. 169–174.
20. *Brousseau M.E., O'Connor J.J. Jr., Ordovas J.M. et al.* Cholesteryl ester transfer protein TaqI B2B2 genotype is associated with higher HDL cholesterol levels and lower risk of coronary heart disease end points in men with HDL deficiency: Veterans Affairs HDL Cholesterol Intervention Trial // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002. Vol. 22. P. 1148–1154.
21. *Freeman D.J., Packard C.J., Shepherd J., Gaffney D.* Polymorphisms in the gene coding for cholesteryl ester transfer protein are related to plasma high-density lipoprotein cholesterol and transfer protein activity // Clin. Sci. 1990. Vol. 79. P. 575–581.
22. *Fumeron F., Betoulle D., Luc G. et al.* Alcohol intake modulates the effect of a polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene on plasma high density lipoprotein and the risk of myocardial infarction // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 96. P. 1664–1671.
23. *Li T.Y., Zhang C., Asselbergs F.W. et al.* Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men // Amer. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86. N 5. P. 1524–1529.
24. *Ikewaki K., Mabuchi H., Teramoto T. et al.* Association of cholesteryl ester transfer protein activity and TaqIB polymorphism with lipoprotein variations in Japanese subjects // Metabolism. 2003. Vol. 52. N 12. P. 1564–1570.
25. *Kolovou G., Anagnostopoulou K., Kostakou P. et al.* Association between the TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene locus and postprandial plasma lipoprotein levels in heterozygotes for familial hypercholesterolemia // Clin. Chem. Lab. Med. 2007. Vol. 45. N 9. P. 1190–1198.
26. *Stanakova A., Baldaufova L., Javorsky M. et al.* Effect of Gene Polymorphisms on Lipoprotein Levels in Patients with Dyslipidemia of Metabolic Syndrome // Physiol. Res. 2006. Vol. 55. P. 483–490.
27. *Porchay-Baldérelli I., Péan F., Bellili N. et al.* The CETP TaqIB polymorphism is associated with the risk of sudden death in type 2 diabeti patients // Diabetes. Care. 2007. Vol. 30. N 11. P. 2863–2867.
28. *Goldenberg I., Moss A.J., Block R. et al.* Polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene and the risk of early onset myocardial infarction among cigarette smokers // Ann. Noninvasive Electrocardiol. 2007. Vol. 12. N 4. P. 364–374.
29. *Grooth G.J. de, Zerba K.E., Huang S.P. et al.* The cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP TaqIB polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy // J. Amer. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43. N 5. P. 854–857.

30. *Whiting B.M., Anderson J.L., Muhlestein J.B. et al.* Candidate gene susceptibility variants predict intermediate end points but not angiographic coronary artery disease // *Amer. Heart J.* 2005. Vol. 150. N 2. P. 243–250.

31. *Keavney B., Palmer A., Parish S. et al.* International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. Lipid-related genes and myocardial infarction in 4685 cases and 3460 controls: discrepancies between genotype, blood lipid concentrations, and coronary disease risk // *Int. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 33. N 5. P. 1002–1013.

Статья принята к печати 16 апреля 2008 г.