

8. Скупова О. В. Особенности течения хронических гастродуоденитов у детей с atopическим дерматитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1998. — С. 24.

9. Соколова Т. В., Ахметов И. И., Тарарак Т. Я., Пащенко И. Г. Влияние на течение atopического дерматита у взрослых инфекции *Helicobacter pylori* и схемы ее эридикации // *Consilium medicum*. — 2004. — № 1: Гастроэнтерология. — С. 50.

10. Торопова Н. П., Синявская О. А. Экзема и нейродермит у детей. — Екатеринбург: Медицина, 1993. — С. 447.

11. Фегенко Е. С., Строилов И. С., Ярилина Л. Г., Латышева Т. В. Эпидемиология atopического дерматита // *Materia Medica*. — 2000. — № 1 (25). — С. 19–25.

12. Фегосеев Г. Б. Общая аллергология. Т. 1. — СПб., 2001. — С. 42–382.

13. Фегоскова Т. Г., Ильина Н. И. Роль аллергических заболеваний в общеклинической практике // РМЖ: Клинический обзор и алгоритмы для практик. врачей, соц. значимые заболевания. — 2004. — № 12 (14). — С. 876–885.

14. Calista D., Landi G. Lichen planus, erythema nodosum, and erythema multiforme in a patient with chronic hepatitis C // *Cutis*. — 2001. — Vol. 67. — № 6. — P. 454–456.

15. Dereure O., Raison-Peyron N., Larrey D et al. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients // *Br. J. Dermatol.* — 2002. — Vol. 147. — P. 1142–1146.

16. Kocabas C. N. Do hepatitis B virus carriers develop atopical diseases? // *Allergy*. — 2001. — Vol. 56. — № 11. — P. 1100–1101.

17. Sole D., Camelo-Nunes I. C., Wandalsen G. F. Is rhinitis alone or associated with atopical eczema a risk factor for severe asthma in children? // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 16. — № 2. — P. 121–125.

18. Podanyi B., Becker K., Horvath A. Kronikus C hepatitishez tarsult borbetegsegek // *Orv.Hetil.* — 1998. — Vol. 139. — № 44. — P. 2633–2637.

19. Fuhrman L. Dermatological manifestations of hepatitis C // *Dermatol. Nurs.* — 2000. — Vol. 12. — № 3. — P. 175–180; 184–186.

РЕЗЮМЕ

Т. В. Мельникова

Тяжесть течения atopического дерматита у пациентов, страдающих патологией гепатобилиарной системы

Целью исследования явилось определение тяжести течения atopического дерматита (АД) у пациентов, страдающих патологией гепатобилиарной системы. В исследовании приняли участие 211 пациентов atopическим дерматитом, среди которых 51 больной страдал сопутствующей дискинезией желчевыводящих путей (ДЖВП), у 45 пациентов — хронический вирусный гепатит (ХВГ) без репликативной активности, 65 больных — ХВГ с репликативной активностью. 50 пациентов, составивших группу сравнения, не имели патологии гепатобилиарной системы. По результатам проведенного исследования выявлено значимое влияние на тяжесть течения АД патологии гепатобилиарной системы, особенно ХВГ с репликативной активностью. Определено преобладание лихеноидной формы АД у пациентов с сопутствующей ДЖВП и экзематозной — у пациентов с ХВГ.

Ключевые слова: atopический дерматит, патология гепатобилиарной системы, SCORAD-индекс.

SUMMARY

T. V. Melnikova

Atopic dermatitis severity in the patients with hepatobiliary pathology

The aim of the research was to define severity of atopical dermatitis (AtD) in the patients with hepatobiliary pathology. 211 patients with AtD were under investigation. 51 of them had associated biliary dyskinesia, 45 patients had chronic viral hepatitis (CVH) without replicative kinesis, 65 patients had chronic viral hepatitis (CVH) with replicative kinesis, and 50 patients had no hepatobiliary pathology. The results obtained showed marked effect of the hepato-biliary system pathology on the severity of the AtD pathology. The patients with biliary dyskinesia have a lichenoid kind of AtD and patients with deep-rooted viral hepatitis have an eczematous kind of AtD.

Key words: atopical dermatitis, hepatobiliary pathology, SCORAD-system.

© Коллектив авторов, 2014 г.
УДК 616.15:577.352

В. В. Мирошникова, А. А. Пантелева,
С. Н. Пчелина, А. Л. Шварцман

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I НА ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПОПУЛЯЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Лаборатория молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики имени Б. П. Константинова

ВВЕДЕНИЕ

Во многих эпидемиологических исследованиях была продемонстрирована обратная связь между развитием атеросклероза и нарушениями липидного обмена [8]. Повышение уровня общего холестерина (ОХС) и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови является общепризнанным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Аполипопротеин А-I (Апо А-I) является основным структурным белком ЛПВП и, таким образом, принимает активное участие в обратном транспорте холестерина (ОТХ) из периферических тканей в печень [1, 4]. Апо А-I также является кофактором для фермента параоксоназы 1, который защищает липопротеины низкой плотности (ЛПНП) от окисления [12].

По оценкам исследователей, вклад полиморфных вариантов генов человека в формирование липидного профиля плазмы крови составляет от 40 до 70 % [11]. Для ряда генов липидного обмена был продемонстрирован генотипзависимый эффект типа питания и особенностей потребления пищевых жиров на концентрацию и размеры частиц липопротеинов (ЛП) [3, 6]. Это, в свою очередь, объясняет популяционнозависимый характер влияния генетического полиморфизма на липидный спектр крови человека [6]. Ген *APOA1*, кодирующий Апо А-I, локализован в хромосомном районе 11q23.1-q23.2 [5]. Для ряда популяций была показана связь полиморфных вариантов (-75)G/A (rs670) и 83C/T (rs5069) гена *APOA1* с концентрацией Апо А-Iв плазме крови и риском развития атеросклероза [5, 7, 13]. Ранее мы показали, что носительство аллеля *T83(83C/T)* гена *APOA1* ассоциировано со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга [2].

Целью настоящего исследования явился анализ ассоциации полиморфных вариантов (-75)G/A и 83C/T гена *APOA1* с основными показателями липидного спектра плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы образцы геномной ДНК 160 здоровых индивидуумов (средний возраст – 47±8 лет), постоянно проживающих в Санкт-Петербурге. Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови выполнялось фенол-хлороформным методом. У всех исследуемых с использованием ПЦР-ПДРФ были идентифицированы полиморфные варианты (-75)G/A в промоторной области и 83C/T в 5'-нетранслируемой области гена *APOA1* методом, описанным ранее [2].

Концентрацию ОХС, холестерина в составе ЛПВП ($X_{\text{ЛПВП}}$) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови у всех индивидуумов измеряли на автоанализаторе А-15 (*BioSystems*, Испания) с использованием наборов фирмы *BioSystems*. Концентрацию холестерина в составе ЛПНП ($X_{\text{ЛПНП}}$) рассчитывали по формуле (1) Фридвальда. Коэффициент атерогенности (K_a) рассчитывали по формуле (2):

$$X_{\text{ЛПНП}} = \text{ОХС} - X_{\text{ЛПВП}} - T_g/2.2; \quad (1)$$

$$K_a = (\text{ОХС} - X_{\text{ЛПВП}}) / X_{\text{ЛПВП}} \quad (2)$$

Показатели липидного спектра плазмы крови при различных генотипах полиморфных вариантов 83C/T и (-75)G/A гена *APOA1*

Показатель	Генотип 83C/T <i>APOA1</i>		Генотип (-75)G/A <i>APOA1</i>	
	CC (N=135)	CT+TT (N=25)	GG (N=106)	GA+AA (N=54)
Общий холестерин, ммоль/л	5,52±1,38	5,15±0,95	5,38±1,33	5,62±1,32
ХЛПВП, ммоль/л	1,13±0,26	1,33±0,39*	1,14±0,27	1,20±0,32
ХЛПНП, ммоль/л	3,71±1,35	3,20±0,91	3,64±1,27	3,63±1,39
Триглицериды, ммоль/л	1,46±0,91	1,41±0,80	1,39±0,78	1,59±1,07
K_a	4,2±1,9	3,2±1,5**	4,0±1,9	4,0±1,9

* - p=0,017; ** - p=0,013.

Статистическую обработку результатов производили с использованием набора программ «SPSS 17.0». Данные представлены в виде средних значений ±SD (стандартное отклонение). Проверка соответствия распределения показателей липидного спектра плазмы крови нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения средних значений концентраций липидов плазмы крови при носительстве различных аллелей гена *APOA1* использовали t-критерий Стьюдента. За значимый уровень достоверности принимали p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значения показателей липидного спектра плазмы крови при носительстве различных полиморфных аллелей гена *APOA1* приведены в таблице.

Наше исследование показало, что концентрация $X_{\text{ЛПВП}}$ в плазме крови у носителей аллеля *T83* (генотипы *CT83* и *TT83*) гена *APOA1* достоверно выше, чем у носителей генотипа *CC83APOA1* (таблица). Коэффициент атерогенности K_a у носителей аллеля *T83*, напротив, был достоверно ниже, чем у носителей генотипа *CC83APOA1* (таблица). Ранее в наших исследованиях было показано, что носительство аллеля *T83* гена *APOA1* ассоциировано со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга [2]. В настоящем исследовании нами показана ассоциация аллеля *T83* гена *APOA1* с повышением $X_{\text{ЛПВП}}$, что указывает на возможный механизм антиатерогенного эффекта данного генетического варианта, который наблюдается в популяции Санкт-Петербурга. Следует отметить, что ассоциация аллеля *T83* гена *APOA1* с увеличением концентрации Апо А-I и $X_{\text{ЛПВП}}$ была ранее показана также для ряда европейских и китайской популяций [10, 15 – 17]. Замена цитозина на тимин в позиции +83 первого экзона гена *APOA1*, обуславливающая генетическую вариацию 83C/T, расположена в GC-богатой области в непосредственной близости от сайта начала трансляции (+87) [16]. Регуляция экспрессии гена *APOA1* на уровне трансляции может приводить к усилению синтеза белка Апо А-I и активации ОТХ и, как следствие, к более высокому уровню $X_{\text{ЛПВП}}$ в плазме крови.

Ассоциации полиморфных вариантов (-75)G/A гена *APOA1* с показателями липидного спектра плазмы крови в нашем исследовании выявлено не было (таблица). Эти варианты также не влияли на риск развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга [2]. В то же время для некоторых других популяций было продемонстрировано влияние вариантов (-75)

G/A гена *APOA1* на концентрацию $X_{\text{ЛПВП}}$ и $X_{\text{ЛПНП}}$ [6, 9, 10, 14].

Полученные нами данные свидетельствуют об ассоциации аллеля *T83* гена *APOA1* с повышением $X_{\text{ЛПВП}}$ плазмы крови и снижением значения K_a , что объясняет защитную роль данного аллеля в формировании предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии у жителей Санкт-Петербурга.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 10-04-01151а.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. — СПб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
2. Мирошникова В. В., Родыгина Т. И., Демина Е. П. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина A-I с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга // Эколог. генетика. — 2010. — Т. 8 (2). — С. 24–28.
3. Abellan R., Mansego M. L., Martinez-Hervas S. et al. Dietary polyunsaturated fatty acids may increase plasma LDL-cholesterol and plasma cholesterol concentrations in carriers of an ABCG1 gene single nucleotide polymorphism: Study in two Spanish populations // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 219. — P. 900–906.
4. Curtiss L. K., Valenta D. T., Hime N. J., Rye K. A. What is so special about apolipoprotein AI in reverse cholesterol transport? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2006. — Vol. 26. — P. 12–19.
5. Franca I E., Alves J. G. B., Hutz M. H. et al. APOA1/C3/A4 gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. — 2005. — Vol. 38. — P. 535–541.
6. Gomez P., Perez-Martinez P., Marin C. et al. APOA1 and APOA4 gene polymorphisms influence the effects of dietary fat on LDL particle size and oxidation in healthy young adults // J. Nutr. — 2010. — Vol. 140. — P. 773–778.
7. Hamon S. C., Kardia S. L., Boerwinkle E. et al. Evidence for consistent intragenic and intergenic interactions between SNP effects in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster // Human Heredity. — 2006. — Vol. 61(2). — P. 87–96.
8. Hovingh G. K., de Groot E., van der Steeg W. et al. Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. — 2005. — Vol. 16 (2). — P. 139–145.
9. Juo S. H., Wyszynski D. F., Beaty T. H. et al. Mild association between the A/G polymorphism in the promoter of apolipoprotein A-I gene and apolipoprotein A-I levels: a meta-analysis // American Journal of Medical Genetics. — 1999. — Vol. 82 (3). — P. 235–241.
10. Kamboh M. I., Aston C. E., Nestlerode C. M. et al. Haplotype analysis of two APOA1/MspI polymorphisms in relation to plasma levels of apo A-I and HDL-cholesterol // Atherosclerosis. — 1996. — Vol. 127 (2). — P. 255–262.
11. Li Q., Yin R.-X., Wei X.-L. et al. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7(5). — P. e37972.
12. Moradian A. D., Haas M. J., Wong N. C. W. The effect of select nutrients on serum high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels // Endocrine Reviews. — 2006. — № 27. — P. 2–16.
13. Padmaja N., Ravindra Kumar M., Adithan C. et al. Association of polymorphisms in apolipoprotein A1 and apolipoprotein

В genes with lipid profile in TAMILIAN population // Indian Heart Journal. — 2009. — Vol. 61. — P. 51–54.

14. Pagani F., Giudici G. A., Baralle F. E. et al. Association of a polymorphism in the Apo AI gene promoter with hyperalphalipoproteinemia // European Journal of Epidemiology. — 1992. — Vol. 8 (1). — P. 54–58.

15. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A. et al. MspI polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic subjects with coronary heart disease // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23(6). — P. 791–795.

16. Wang X. L., Badenhop R. B., Sim A. S. et al. The effect on transcription efficiency of the apolipoprotein AI gene of DNA variants at the 5' untranslated region // International Journal of Clinical and Laboratory Research. — 1998. — Vol. 28 (4). — P. 235–241.

17. Zou Y., Hu D., Yang X. et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease // Chinese Medical Journal. — 2003. — Vol. 116 (5). — P. 665–668.

РЕЗЮМЕ

В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева,
С. Н. Пчелина, А. Л. Шварцман

Влияние полиморфных вариантов гена аполипопротеина А-I на липидный спектр плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга

Аполипопротеин А-I является основным структурным белком антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Целью исследования явился анализ корреляции полиморфных вариантов (-75)G/A и 83C/T гена *APOA1* с уровнем липидов плазмы крови в популяции Санкт-Петербурга. Было установлено, что аллель *T83* гена *APOA1*, ассоциированный со снижением риска развития атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга, характеризуется более высоким уровнем холестерина в составе ЛПВП ($p < 0,02$) и более низким значением коэффициента атерогенности ($p < 0,02$). Таким образом, показано, что антиатерогенная роль аллеля *T83* гена *APOA1* связана с влиянием вариантов 83C/T гена *APOA1* на липидный спектр плазмы крови.

Ключевые слова: аполипопротеин А-I, ген *APOA1*, липопротеины высокой плотности, атеросклероз.

SUMMARY

V. V. Miroshnikova, A. A. Panteleeva,
S. N. Pchelina, A. L. Schwarzman

Association of polymorphisms in apolipoprotein A-I gene with plasma lipid profile in population of Saint-Petersburg

Apolipoprotein A-I is a key structure protein of antiatherogenic high density lipoproteins (HDL). The aim of the study was to investigate the relationship between (-75)G/A and 83C/T polymorphic variants of apolipoprotein A-I gene (*APOA1*) and the plasma lipid profile in the population of Saint-Petersburg. Allele *T83* of *APOA1* gene was found to be associated with the reduced risk of atherosclerosis development among Saint-Petersburg inhabitants. The study demonstrates that allele *T83* of *APOA1* gene is associated with higher plasma HDL cholesterol levels ($p < 0,02$) and with reduced atherogenic ratio ($p < 0,02$) in the population of Saint-Petersburg. Antiatherogenic role of allele *T83* is related to the influence of 83C/T polymorphic variants of *APOA1* gene on the plasma lipid profile.

Key words: apolipoprotein A-I, *APOA1* gene, high density lipoproteins, atherosclerosis.