

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА *APOE*, *HL*, *SREBP2*, *USF1* С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

В.Н. Максимов^{1,3}, А.А. Иванова¹, П.С. Орлов^{1,2}, Е.В. Шахтшнейдер¹,
Д.Е. Иваношук^{1,2}, С.В. Савченко^{3,4}, М.И. Воевода^{1,2}

¹ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

²Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

³ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

⁴ГУЗ Новосибирское областное бюро судебно-медицинской экспертизы,
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

Цель исследования. Изучение ассоциации полиморфизмов E2/E3/E4 гена *APOE*, rs1800588 гена *HL*, rs2228314 гена *SREBP2*, rs2516839 гена *USF1* с внезапной сердечной смертью в русской популяции. Материал и методы. Группа лиц, умерших внезапной сердечной смертью ($n = 379$), контрольная группа, подобранная по полу и возрасту ($n = 352$). Результаты и обсуждение. По частотам генотипов E2/E3/E4 гена *APOE*, rs1800588 гена *HL*, rs2516839 гена *USF1* не было найдено статистически значимых различий между группами. По частотам генотипов rs2228314 гена *SREBP2* найдены статистически значимые различия между группой лиц, умерших внезапной сердечной смертью, и контрольной группой. Генотип GC является условно протективным в отношении развития внезапной сердечной смерти (ОШ = 0,4, 95 % ДИ 0,3–0,6, $p = 0,0$). Генотип CC ассоциирован с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти у мужчин (ОШ = 4,1, 95 % ДИ 1,8–9,0, $p = 0,0$). Заключение. rs2228314 гена *SREBP2* ассоциирован с внезапной сердечной смертью в русской популяции.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, E2/E3/E4 гена *APOE*, rs1800588 гена *HL*, rs2228314 гена *SREBP2*, rs2516839 гена *USF1*.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из важнейших нерешенных кардиологических проблем во всем мире. По данным ВОЗ на 2010 г. 56 % всех случаев смерти населения в Российской Федерации приходится на сердечно-сосудистые заболевания. Около 10 % из них составляет ВСС [1]. При этом около 20 % умер-

ших от ВСС не имеют явного кардиологического заболевания [2]. Даже при своевременно начатых реанимационных мероприятиях, при условии нахождения в лечебном учреждении (20 % от всех лиц с ВСС), выживаемость таких пациентов составляет менее 20 %. Большинство умерших – лица молодого и среднего возраста.

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

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

Орлов Павел Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Шахтшнейдер Елена Владимировна – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: 2117409@mail.ru

Иваношук Динара Евгеньевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: dinara2084@mail.ru

Савченко Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. кафедры судебной медицины

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАМН, директор, e-mail: mvovoda@ya.ru

© Максимов В.Н., Иванова А.А., Орлов П.С., Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Савченко С.В., Воевода М.И., 2014

В 3 раза чаще ВСС умирают мужчины, 90 % которых находится в трудоспособном возрасте, что является важной социально-экономической проблемой [2, 3].

В настоящее время приоритетным направлением медицины является персонализированная предиктивная медицина, позволяющая предсказывать развитие и исход заболевания задолго до его наступления. На сегодняшний день не существует надежных информативных методов диагностики предрасположенности к ВСС. На данный момент для оценки риска развития ВСС при медико-генетическом консультировании используется только клинико-генеалогический метод, который позволяет довольно приблизительно определить риск развития внезапной сердечной смерти у пробанда. Результаты молекулярно-генетических методов исследований при медико-генетическом консультировании по вопросу риска ВСС в настоящее время используются редко. В мире активно изучается вклад в развитие ВСС мутаций и полиморфизмов генов, которые могут быть использованы в дальнейшем как метод диагностики предрасположенности к ВСС у лиц с наличием факторов риска и отягощенной наследственностью по данной нозологии.

Причины возникновения ВСС разнообразны. Во взрослой популяции лидирующей причиной развития ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2, 3]. В патогенезе ИБС играют роль многие факторы, в том числе и нарушения липидного обмена. Нарушение липидного гомеостаза с формированием гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии ведет к развитию атеросклероза, являющегося субстратом ИБС и ВСС. За развитие нарушений липидного обмена ответственно большое число мутаций и полиморфизмов десятков генов, в том числе и таких генов, как *HL*, *SREBP2*, *USF1*, *APOE*.

Печеночная липаза – внеклеточный протеин с А1-фосфолипазной и триацилглицеролгидролазной активностью, синтезирующийся и секретирующийся клетками печени. 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 [4]. Полиморфизм rs1800588 гена *HL* (15q21.3), кодирующего печеночную липазу, локализован в промоторном регионе гена. По данным ряда исследований, полиморфизм ассоциирован с активностью печеночной липазы и уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов в крови [5–7]. Кроме

того, rs1800588 ассоциирован с ИБС [8]. Исследования по проверке ассоциации полиморфизма rs1800588 с ВСС ранее не проводились.

Аполипопротеин Е обеспечивает поглощение холестерина через VLDL-рецепторы, способствует поглощению ремнантов хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печени, участвует в формировании богатых эфирами холестерина ЛПНП-частиц и перераспределении липидов в тканях, влияет на рост и репарацию нервной системы [9]. Полиморфизмы гена *APOE* (19q13.32) rs429358 и rs7412 имеют три аллеля – эpsilon 2 (E2), эpsilon 3 (E3) и эpsilon 4 (E4), которые наследуются кодоминантно. Благодаря существованию трех различных аллелей в соответствующем локусе, белок апоЕ представлен несколькими изоформами [10]. Генетический полиморфизм E2/E3/E4 гена *APOE* является важной предпосылкой для возникновения гиперлипидемии и развития атеросклероза и ИБС [11–14]. Исследований по поиску ассоциации полиморфизма E2/E3/E4 гена *APOE* с ВСС ранее проведено не было.

SREBF, USF1 – транскрипционные факторы для нескольких генов, таких как *HL*, *FAS* (синтаза жирных кислот), аполипопротеинов – apoA2, apoA5, apoE, функционально важных не только в липидном обмене, но и в развитии воспаления, тромботических осложнений и метаболического синдрома [15].

SREBPs (Sterol regulatory element binding factors or proteins) – транскрипционные факторы, которые 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 SREBP и контролирующий его транспорт из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи. В аппарате Гольджи происходят активация SREBPs, их транспорт в ядро и активация транскрипции регулируемых генов. Активность SREBPs контролируется по принципу обратной связи: чем выше концентрация холестерина, тем ниже активность SREBF [16]. SREBPs состоят из трех различных изоформ – 1a, 1c, 1b. Они кодируются двумя генами *SREBP1* и *SREBP2*. SREBP 1a, 1c кодируются геном *SREBP1*, а SREBP 1b – геном *SREBP2*. Ген *SREBP2* участвует в холестеринном обмене. SREBPs совместно с SCAP, а также с рецепторами ЛПНП являются регуляторами изменений в атеросклеротических бляшках. Показано, что повышенная экспрессия *SREBP2* в коронарных артериях снижает уровень атеросклеротических изменений у больных ИБС по

сравнению со здоровой группой [17]. На функцию гена *SREBP2* (22q13) наиболее сильное влияние оказывает полиморфизм rs2228314. На настоящий момент существует два исследования «случай – контроль» по поиску ассоциации полиморфизма rs2228314 с ВСС, проведенных в Финляндии и Китае. В финском популяционном исследовании показана связь rs2228314 с ВСС совместно с одним из полиморфизмов гена *SCAP* у мужчин среднего возраста [17, 18].

USF1 (Upstream Stimulatory Factor 1) – транскрипционный фактор, который связывается с E-box элементами проксимального промоторного участка регулируемых генов. С ним ассоциируются случаи семейной наследственной гиперхолестеринемии, развитие атеросклероза и ВСС. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2516839 гена *USF1* (1q23.3) 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 [19, 20].

Обнаруженная в зарубежных исследованиях связь полиморфизмов rs2228314 гена *SREBP2*, rs2516839 гена *USF1* с ВСС требует проверки на нашей популяции. Ранее в России исследования ассоциации полиморфизмов этих генов с ВСС не проводились.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группа ВСС была сформирована с использованием критериев ВОЗ в период с 1999 по 2012 г. Аутопсийный материал (379 образцов) был набран у внезапно умерших жителей Октябрьского района г. Новосибирска, подвергшихся судебно-медицинскому исследованию. Средний возраст умерших – $53,2 \pm 8,7$ года. Доля мужчин в группе ВСС составляет 70,9 %, женщин – 29,1 %. С учетом ограниченной информации о времени развития летального исхода в исследуемую группу были включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или при отсутствии свидетелей смерти в течение не более 24 ч и расцененных по данным аутопсии как смерть сердечного генеза. В группу не включались умершие с морфологическими изменениями, характерными для инфаркта миокарда и кардиомиопатий.

Группа контроля (здоровые лица, жители того же района города, $n = 352$) была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК, сформированного во время проведения международных исследований HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и MONICA (Multinational MONItoring of trends and de-

terminants in Cardiovascular disease). Средний возраст – $53,5 \pm 8,3$ года. Мужчины составили 64,5 %, женщины – 35,5 %.

ДНК выделена методом фенолхлороформной экстракции из аутопсийного материала (ткань миокарда) и венозной периферической крови лиц, включенных в контрольную группу [21].

Выбор однонуклеотидных полиморфизмов определялся известными данными о связи этих полиморфизмов с нарушениями липидного обмена по данным зарубежных исследований. Для проверки ассоциации с ВСС на русской популяции были отобраны полиморфизмы: E2/E3/E4 гена *APOE*, rs1800588 гена *HL*, rs2228314 гена *SREBP2*, rs2516839 гена *USF1*.

Детекцию полиморфизмов rs1800588 гена *HL*, rs2228314 гена *SREBP2*, E2/E3/E4 гена *APOE* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Генотипирование по полиморфизму rs2516839 гена *USF1* выполнено методом ПЦР в реальном времени на приборе AB 7900HT с использованием TaqMan зондов (Applied Biosystems, USA).

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0. На первом этапе анализа определены частоты генотипов и аллелей, изучаемых однонуклеотидный полиморфизм в группе с ВСС и в контрольных группах. С использованием критерия хи-квадрат было оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частоты генотипов всех изучаемых полиморфизмов в контрольной группе находятся в равновесии Харди–Вайнберга (см. таблицу).

По частотам генотипов полиморфизмов rs1800588 гена *HL*, E2/E3/E4 гена *APOE*, rs2516839 *USF1* не было найдено статистически значимых различий в группе ВСС и контрольной группе ($p > 0,05$).

Частоты генотипов в исследуемых группах

Ген	ОНП	Генотип	ВСС, %	Контрольная группа, %
<i>HL</i>	rs1800588	CC	54,1	61,0
		CT	39,6	34,4
		TT	6,3	4,6
<i>SREBF2</i>	rs2228314	GG	65,3	57,4
		CG	21,1	38,1
		CC	13,6	4,5
<i>APOE</i>	E2/E3/E4	22	0	1,7
		24	1,1	1,3
		32	16,0	13,6
		33	64,2	64,2
		34	17,0	18,1
		44	1,1	1
<i>USF1</i>	rs2516839	CC	16,4	15,6
		CT	53,3	50,0
		TT	30,3	34,4

При сравнении группы ВСС и контрольной группы найдены статистически значимые различия по частотам генотипов rs2228314 гена *SREBP2* ($p < 0,05$). Отношение шансов встретить в группе ВСС носителя генотипа GG (65,3%) в 1,4 раза больше, чем в контрольной группе (57,4%) (ОШ = 1,4, 95% ДИ 1,0–1,9, $p = 0,033$). Отношение шансов встретить в группе ВСС носителя генотипа CC (13,6%) в 3,3 раза больше, чем в контрольной группе (4,5%) (ОШ = 3,3, 95% ДИ 1,8–6,0, $p = 0,0$). Доля носителей генотипа GC достоверно ниже в группе ВСС (21,1%) по сравнению с контрольной (38,1%) (ОШ = 0,4,

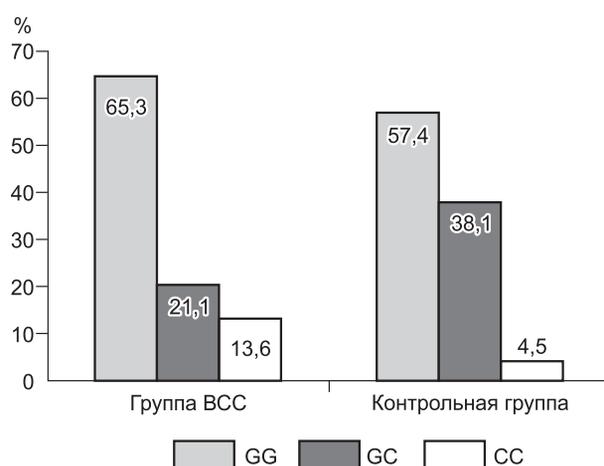


Рис. 1. Частоты генотипов rs2228314 гена *SREBP2* в группе ВСС и контрольной группе

95% ДИ 0,3–0,6, $p = 0,001$) (рис. 1). При разделении группы по полу для женщин статистически значимые различия наблюдаются по частотам генотипов GC в группе ВСС (18,3%) и контрольной группе (34,0%) (ОШ = 0,4, 95% ДИ 0,2–0,8, $p = 0,016$) (рис. 2). Для мужчин статистически значимые различия наблюдаются также по частотам генотипов GC в группе ВСС (22,6%) и контрольной группе (39,8%) (ОШ = 0,4, 95% ДИ 0,3–0,6, $p = 0,0$). В группе мужчин, умерших ВСС (3,3%), достоверно выше доля носителей генотипа CC по сравнению с контрольной группой (12,0%) (ОШ = 4,1, 95% ДИ 1,8–9,0, $p = 0,001$) (рис. 3).

Несмотря на доказанный вклад полиморфизмов rs1800588 гена *HL* и E2/E3/E4 гена *APOE* в развитие нарушений липидного обмена, атеросклероза, ИБС, являющихся предикторами развития ВСС, найти статистически значимую разницу по частотам генотипов rs1800588 гена *HL* и E2/E3/E4 гена *APOE* в группе ВСС и контрольной группе не удалось. В группе ВСС наблюдается увеличение доли носителей генотипов E2/E3 (16,0%) по сравнению с контрольной группой (13,6%), но это различие не достигает уровня статистической значимости. Не было найдено возрастной динамики частот генотипов полиморфизмов при сравнении контрольной группы и группы подростков. Ранее в мире исследований по поиску ассоциации данных полиморфизмов с ВСС проведено не было. Таким образом, результаты настоящего исследования, в котором не было найдено достоверной связи полиморфизмов rs1800588 гена *HL* и E2/E3/E4 гена *APOE* с ВСС, могут свидетельствовать о том, что данные однонуклеотидные полиморфизмы не связаны с развитием ВСС в русской популяции.

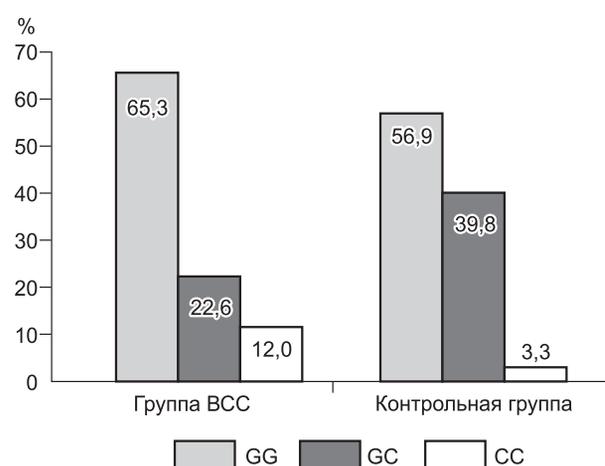


Рис. 2. Частоты генотипов rs2228314 гена *SREBP2* в группе мужчин

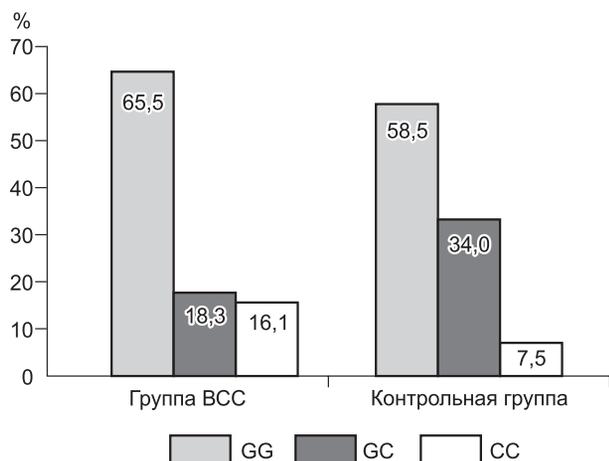


Рис. 3. Частоты генотипов rs2228314 гена *SREBP2* в группе женщин

По результатам работы обнаружено достоверное увеличение доли гомозигот GG и CC в группе ВСС по сравнению с контрольной группой, а также уменьшение доли носителей генотипа GC в группе ВСС по сравнению с контрольной группой. При разделении группы по полу показано, что с ВСС в группе мужчин ассоциирован генотип CC, а генотип GC в той же группе обладает условно протективным эффектом в отношении развития ВСС. Эти результаты подтверждают ранее опубликованные нами данные о вкладе полиморфизма rs2228314 гена *SREBP2* в развитие ВСС у мужчин, полученные на меньшей по размеру группе мужчин, умерших от ВСС [22]. В группе женщин, умерших от ВСС, также найдены статистически значимые различия по частотам генотипов rs2228314 гена *SREBP2*. Доля носительниц генотипа GC меньше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об условно протективном эффекте данного генотипа в отношении развития ВСС у женщин. Полученные нами результаты отличаются от результатов мировых исследований по вкладу полиморфизма rs2228314 гена *SREBP2* в развитие ВСС. Так, в исследовании, проведенном на базе Хельсинкского популяционного исследования ВСС, не было найдено независимой ассоциации полиморфизма rs2228314 гена *SREBP2* с ВСС. Однако найдена связь данного полиморфизма гена *SREBP2* совместно с полиморфизмом гена *SCAP* с ВСС у финских мужчин среднего возраста [17]. Отсутствие ассоциации rs2228314 гена *SREBP2* с ВСС было получено и у исследователей в Китае для мужчин до 55 лет [18].

По частотам генотипов rs2516839 гена *USF1* не найдено статистически значимых различий в группе ВСС и контрольной группе. По данным

одного зарубежного исследования, выполненного на базе Хельсинкского исследования ВСС, показана ассоциация TT генотипа rs2516839 гена *USF1* с ВСС. По сравнению с носителями генотипа CC риск развития ВСС у носителей генотипа TT был повышен почти в 2 раза [19]. Отсутствие ассоциации полиморфизма rs2516839 гена *USF1* с ВСС в нашем исследовании может свидетельствовать об отсутствии вклада данного полиморфизма в развитие ВСС в русской популяции, но, возможно, требует более тщательной проверки с увеличением размеров группы лиц, умершей ВСС, и контрольной группы.

ВЫВОДЫ

Впервые в русской популяции проведено исследование ассоциации полиморфизмов rs1800588 гена *HL*, rs2228314 гена *SREBP2*, E2/E3/E4 гена *APOE* с ВСС. Полиморфизм rs2228314 гена *SREBP2* ассоциирован с развитием ВСС в русской популяции. Генотип GC является условно протективным в отношении развития ВСС, тогда как генотип CC связан с повышенным риском развития ВСС у мужчин.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину и профессору Софье Константиновне Малютиной за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт НАPIEE и MONICA.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 10-04-01448а.

ЛИТЕРАТУРА

1. European detailed mortality database (DMDDB)// World health organization. Regional office for Europe// <http://data.euro.who.int/dmddb/>
2. Chugh S., Reinier K., Teodorescu C. et al. Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research // Prog. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 51, N 3. P. 213–228.
3. Sovari A., Kocheril A., Baas A. Sudden Cardiac Death // Med. J. Medicine. 2011. N 13. P. 1–10.
4. 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.
5. Isaacs A., Sayed-Tabatabaei F.A., Njajou O.T. et al. The -514 C-T hepatic lipase promoter region polymorphism and plasma lipids: a meta-analysis // J. Clin. Endocr. Metab. 2004. N 89. P. 3858–3863.
6. Ayyappa K.A., Ghosh S., Mohan V. et al. Association of hepatic lipase gene polymorphisms with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol levels among South Indian subjects without diabetes// Diabetes Technol. Ther. 2013. Vol. 15, N 6. P. 503–512.

7. **Todur S.P., Ashavaid T.F.** Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Subfraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study// *Indian. J. Clin. Biochem.* 2013. Vol. 28, N 2. P. 116–123.
8. **Verdier C., Ruidavets J.B. 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.
9. **Larson I.A., Ordovas J.M., DeLuca C., Barnard J.R., Feussner G., Schaefer E.J.** Association of apolipoprotein E genotype with plasma apoE levels // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 148, N 2. P. 327–335.
10. **Utermann G., Hess M., Steinmetz A.** Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man // *Nature.* 1977. Vol. 269. P. 604–607.
11. **Tiret L., de Knijff P., Menzel H.J., Ehnholm C., Niccaud V., Havekes L.M.** ApoE polymorphism and predisposition to coronary heart disease in youths of different European populations. The EARS Study // *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14, N 10. P. 1617–1624.
12. **Xhignesse M., Lussier-Cacan S., Sing C.F., Kesling A.M., Davignon J.** Influences of common variants of apolipoprotein E on measures of lipid metabolism in a sample selected for health // *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11. P. 1100–1110.
13. **Takeuchi F., Isono M. et al.** Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 9. e46385.
14. **Franceschini N., Carty C. et al.** Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study// *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011. Vol. 4, N 6. P. 661–672.
15. **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 independent mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. N 1791. P. 229–237.
16. **Brown M., Goldstein J.** The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor // *Cell.* 1997. Vol. 89. P. 331–340.
17. **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. Vol. 6, N 17. P. 1–8.
18. **Chen Z., Ding Z., Ma G. et al.** Sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF)-2, SREBF cleavage-activating protein (SCAP), and premature coronary artery disease in a Chinese population // *Mol. Biol. Rep.* 2011. N 38. P. 1–8.
19. **Kristiansson K., Iveskoski E., Lehtimäki T. et al.** Association analysis of allelic variants of USF1 in coronary atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. N 28. P. 983–989.
20. **Laurila P., Naukkarinen J., Kristiansson K. et al.** Genetic association and interaction analysis of USF1 and APOA5 on lipid levels and atherosclerosis// *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. N 30. P. 346–352.
21. **Смит К., Калко С., Кантор Ч.** Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / под ред. К. Дейвиса; пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 58–94.
22. **Максимов В.Н., Куликов И.В., Устинов С.Н., Иванова А.А., Новоселов В.П., Савченко С.В.** Ассоциация полиморфизма гена *SREBF 2* с внезапной сердечной смертью // *Бюл. СО РАМН.* 2011. № 5. С. 14–18.

ASSOCIATION SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF GENE LIPID METABOLISM *APOE*, *HL*, *SREBP2*, *USF1* WITH SUDDEN CARDIAC DEATH BY RUSSIAN POPULATION

V.N. Maksimov^{1,3}, A.A. Ivanova¹, P.S. Orlov^{1,2}, E.V. Shakhtchneyder¹,
D.E. Ivanoshchuk^{1,2}, S.V. Savchenko^{3,4}, M.I. Voevoda^{1,2}

¹*Institute of internal and preventive medicine SB RAMS, 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

²*Institute of Cytology and Genetics SD RAS, 630090, Novosibirsk, Academic Lavrent'ev av., 10*

³*Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

⁴*Novosibirsk Regional Bureau of Forensic Medicine, 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134*

Study objective. Investigate the association of polymorphisms E2/E3/E4 gene *APOE*, rs1800588 gene *HL*, rs2228314 gene *SREBP2*, rs2516839 gene *USF1* with sudden cardiac death in the Russian population. Materials and methods. A group of sudden cardiac death ($n = 379$), the control group, matched by sex and age ($n = 352$). Results and discussion. The frequencies of genotypes E2/E3/E4 gene *APOE*, rs1800588 gene *HL*, rs2516839 gene *USF1* was not found statistically significant differences between the groups. The frequencies of genotypes rs2228314 gene *SREBP2* found statistically significant differences between the group of sudden cardiac death and the control group. GC genotype is conditionally protective against the development of sudden cardiac death (OR = 0.4, 95 % CI 0.3–0.6, $p = 0.0$). CC genotype is associated with an increased risk of sudden cardiac death in men (OR = 4.1, 95 % CI 1.8–9.0, $p = 0.0$). Conclusion. rs2228314 gene *SREBP2* is associated with sudden cardiac death in the Russian population.

Keywords: sudden cardiac death, a single nucleotide polymorphism, E2/E3/E4 gene *APOE*, rs1800588 gene *HL*, rs2228314 gene *SREBP2*, rs2516839 gene *USF1*.

Статья поступила 7 марта 2014 г.