

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Кудаева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Ещина И.М.

ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В РАЗВИТИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЛИЦ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИНИЛХЛОРИДОМ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, Ангарск

Введение. Ксенобиотики обладают способностью изменять уровень экспрессии генов, степень которой зависит от генотипа. К ним относится винилхлорид (ВХ). Его воздействие вызывает изменения показателей липидного обмена проатерогенного характера.

Материал и методы. Проведено проспективное когортное обследование 120 лиц мужского пола, контактирующих с ВХ (средний возраст – $46,9 \pm 0,9$ года; средний стаж – $17,8 \pm 0,9$). Исследовали показатели липидного обмена, результаты сравнивали с референтными значениями. Оценивали генотипы гена аполипопротеина С3 (ApoC3) C3238G rs5128, аполипопротеина E (ApoE) Leu28Pro rs769452 и липопротеиновой липазы (LPL) Ser447Ter rs328. Оценку значимости межгрупповых различий и соответствие частот встречаемости генотипов закону Харди–Вайнберга осуществляли по критерию χ^2 . Ассоциацию аллелей или генотипов с предрасположенностью к нарушениям оценивали по величине отношения шансов (OR).

Результаты. У рабочих, экспонированных ВХ, увеличение концентрации проатерогенной фракции холестерина ассоциировано с носительством генотипа G/G полиморфного варианта C3238G гена APOC3, протективным эффектом в отношении данного нарушения обладает каждый вариантный аллель полиморфного варианта Ser447Ter гена LPL. Носительство любого из вариантных аллелей C/G или G/G полиморфного варианта C3238G гена APOC3 увеличивает вероятность развития нарушений уровня антиатерогенной фракции холестерина, а любого из вариантных аллелей T/C или C/C полиморфного варианта Leu28Pro гена ApoE – уменьшает его. Вероятность повышения уровня триглицеридов увеличивается в присутствии обоих аллелей полиморфного варианта C3238G гена APOC3 и снижается в случае носительства обоих аллелей полиморфного варианта Leu28Pro гена ApoE. Наличие любого вариантного аллеля данного полиморфного варианта является значимым у лиц с повышенным уровнем общего холестерина.

Заключение. В условиях воздействия ВХ происходит увеличение вероятности развития нарушений липидного обмена, ассоциированной с генами rs5128 и rs769452. Протективным действием обладает ген rs328.

Ключевые слова: винилхлорид; полиморфизм генов; обмен липидов; метаболические нарушения.

Для цитирования: Кудаева И.В., Дьякович О.А., Катаманова Е.В., Ещина И.М. Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие метаболических нарушений у лиц, экспонированных винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (10): 1113-1118. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1113-1118>

Для корреспонденции: Кудаева Ирина Валерьевна, доктор мед. наук, доцент, зам. директора по научной работе, зав. КДЛ, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Финансирование. Финансирование работы осуществлялось за счёт средств, выделяемых для выполнения государственного задания, а также за счёт собственных средств ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кудаева И.В., Катаманова Е.В.; сбор и обработка материала – Дьякович О.А., Ещина И.М.; статистическая обработка данных – Кудаева И.В.; написание текста – Кудаева И.В.; утверждение окончательного варианта статьи – Кудаева И.В.; ответственность за целостность всех частей статьи – Кудаева И.В.

Поступила 10.09.2019

Принята к печати 17.09.19

Опубликована: октябрь 2019

Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Katamanova E.V., Eshchina I.M.

IMPACT OF CARDIOVASCULAR RISK GENES POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC DISORDERS IN PERSONS EXPOSED TO VINYL CHLORIDE

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

Introduction. Xenobiotics having the ability to change the gene expression level, the degree of which depends on the genotype include vinyl chloride (VC). Its impact causes changes in lipid metabolism proatherogenic IN character.

Material and methods. A prospective cohort study was conducted in 120 males contacting with VC (mean age – 46.9 ± 0.9 years; mean experience – 17.8 ± 0.9 years). Lipid metabolism indices were studied; the results were compared with reference values. There were evaluated the genotypes of apolipoprotein C3 (ApoC3) C3238G rs5128, apolipoprotein E (ApoE) Leu28Pro rs769452 and lipoprotein lipase (LPL) Ser447Ter rs328. The significance of intergroup differences and correspondence of genotype frequencies to the Hardy – Weinberg law were assessed by the criterion χ^2 . Association of alleles or genotypes with a predisposition to disorders was assessed by odds ratio (OR).

Results. In workers exposed to VC, there was an increase of the concentration of proatherogenic cholesterol fraction associated with carriage of genotype G/G polymorphic variant of the gene C3238G APOC3, protective effect against this violation has each variant allele of a polymorphic variant of the gene LPL Ser447Ter. Carriers of any variant allele C/G or G/G polymorphic variant of the gene C3238G APOC3 increases the likelihood of violations the antiatherogenic cholesterol fraction level, and any of the variant alleles T/C or C/C polymorphic variant of the gene Leu28Pro ApoE – reduces it. Probability of an increase the triglycerides level is elevated in the presence of both alleles of polymorphic gene variant of a gene C3238G APOC3 and decreases – in the case of carriers of both polymorphic alleles of the gene variant Leu28Pro ApoE. The presence of any variant allele of this polymorphic variant is significant in individuals with elevated total cholesterol.

Conclusion. *In terms of exposure to VC the probability of development of disorders of lipid metabolism-associated with genes rs5128 and rs769452. The gene rs328 has a protective effect.*

Key words: *vinyl chloride; gene polymorphism; lipid metabolism; metabolic disorders.*

For citation: Kudaeva I.V., Dyakovich O.A., Katamanova E.V., Eshchina I.M. Impact of cardiovascular risk genes polymorphism in the development of metabolic disorders in persons exposed to vinyl chloride. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98 (10): 1113-1118. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1113-1118>

For correspondence: Irina V. Kudaeva, MD, Ph.D., DSci., associate professor, Deputy Director for scientific work, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: kudaeva_irina@mail.ru

Information about authors:

Kudaeva I.V., <http://orcid.org/0000-0002-5608-0818>; Dyakovich O.A., <http://orcid.org/0000-0002-4903-1401>; Katamanova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-9072-2781>; Eshchina I.M., <http://orcid.org/0000-0002-9080-1236>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. Financing of the work was carried out at the expense of funds allocated for the state assignment of the East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

Contribution: Concept and design of the study – Kudaeva I.V., Katamanova E.V.; Collection and processing of the material – Dyakovich O.A., Eshchina I.M.; Statistical data processing – Kudaeva I.V.; Writing text – Kudaeva I.V.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: September 10, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: October 2019

Введение

В настоящее время известно много вариантов полиморфных генов, мутации которых влияют на этиопатогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы. Среди них – гены, регулирующие тромбообразование, липидный обмен, воспалительные реакции, работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, функционирование эндотелия и др. В то же время известно, что ксенобиотики обладают способностью изменять уровень экспрессии генов, степень которой зависит от генотипа [1]. К их числу относится винилхлорид (ВХ) [2]. Установлено, что для проявления канцерогенности и мутагенности ВХ требуется метаболическая активация, являющаяся в токсикокинетике соединения главным ключом к интерпретации зависимости реакции от дозы [3].

Ранее было показано, что у лиц, экспонированных ВХ, частота встречаемости артериальной гипертонии выше, чем в популяции, и зависит от уровня токсической экспозиционной нагрузки [4]. Исследованиями Y. Sirit и соавт. установлено, что распространённость метаболического синдрома у рабочих производства поливинилхлорида составляет 32%. При этом в качестве основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний выступали высокое артериальное давление, повышенный уровень триглицеридов и проатерогенных фракций холестерина, ожирение, при этом каждый из факторов встречался у 55–60% обследуемых [5]. Также установлено, что воздействие ВХ вызывает метаболический стресс [6] и сопровождается изменениями показателей липидного обмена проатерогенного характера уже у стажированных работников, не имеющих признаков патологии [7]. Частота встречаемости данных нарушений достигала 70%. Следует отметить наличие зависимости зарегистрированных нарушений показателей метаболизма липидов от уровня экспозиционной нагрузки [8]. В то же время в литературе отсутствуют данные, касающиеся роли генов-кандидатов нарушений метаболизма липидов в их развитии при воздействии ВХ.

Цель – у лиц, экспонированных винилхлоридом, установить ассоциации полиморфных вариантов генов, кодирующих некоторые ферменты липидного обмена, с нарушениями метаболизма липидов с учётом возраста и экспозиционной нагрузки.

Материал и методы

Проведено проспективное 3-кратное когортное обследование 120 лиц мужского пола, контактирующих с винилхлоридом (средний возраст – $46,9 \pm 0,9$ года; средний стаж работы во вредных условиях – $17,8 \pm 0,9$). Критериями включения в обследование служили: экспозиция к винилхлориду в производственных условиях более 5 лет, возраст менее 60 лет, подписание информированного согласия. Критерии исключения – наличие на момент обследования острых воспалительных или инфекционных заболеваний.

В сыворотке крови, отобранной при помощи вакуумных пробирок с активатором свёртывания после 12-часового перерыва в приёме пищи, проводили определение показателей липидного

обмена (общего холестерина – ОХ, холестерина липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП, триглицеридов – ТГ, индекса атерогенности – ИА) по методам [7] с применением тест-наборов («Human», Германия) на биохимическом анализаторе Labio 200. Полученные результаты биохимических показателей сравнивали с референтными значениями (ОХ – до 5,2 ммоль/мл; ХС ЛПВП – не менее 0,9 ммоль/л; ХС ЛПНП – не более 3,8 ммоль/л; ТГ – до 1,82 ммоль/мл, ИА – 2–4). Общее количество наблюдений для биохимических показателей составило 321. Экспозиционную нагрузку ВХ рассчитывали в соответствии с методом, описанным ранее [9].

Выделение ДНК осуществляли из цельной венозной крови, полученной с использованием вакуумных пробирок с K_2 ЭДТА, модифицированным методом при помощи наборов «ДНК-экспресс кровь» («Литех», Россия) [10]. Полиморфизм генов определяли однократно методом ПЦР с использованием наборов реагентов «SNP-экспресс» («Литех», Россия) с электрофоретической детекцией продуктов реакции в агарозном геле и в режиме реального времени на амплификаторе «CFX96» (Bio-Rad Laboratories, США). Оценивали генотипы: гена аполипопротеина С3 (*ApoC3*) *C3238G rs5128*, аполипопротеина E (*ApoE*) *Leu28Pro rs769452* и липопротеиновой липазы (*LPL*) *Ser447Ter rs328*.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы «Statistica 6.0» Stat_Soft® Inc. (правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ) и Excel. Оценку соответствия частот встречаемости генотипов в наблюдаемой выборке закону Харди–Вайнберга проводили при помощи критерия χ^2 . Оценку ассоциации генотипов или аллелей с предрасположенностью к изучаемым нарушениям осуществляли по значению отношения шансов (OR) с указанием 95%-го доверительного интервала (95% CI). Критический уровень нулевой гипотезы, свидетельствующий об отсутствии статистически значимых различий, принимали равным $p < 0,05$. Анализ кандидатных генетико-эпидемиологических исследований проводили в программе SNPStats. Из пяти рассчитанных моделей наследования наиболее вероятную для каждого конкретного генного полиморфизма определяли по наименьшему значению информационного критерия Акаике (AIC).

Выполненная работа осуществлялась с информированного согласия, согласно Приказу Минздрава РФ № 266 (19.06.2003 г.), не ущемляла права и не подвергала опасности обследованных, соответствовала этическим нормам Хельсинской декларации (2000).

Результаты

В настоящее время известно много вариантов полиморфных генов, мутации которых влияют на патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы. Объектом нашего исследования были выбраны гены, играющие важную роль в развитии нарушений липидного обмена (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследованных генов

Ген	Нуклеотидная замена/аминокислотная замена	Локализация в геноме/идентификационный номер SNP	Функция фермента	Фенотип минорного варианта	Средние частоты генотипов
<i>ApoC3</i> – ген аполипопротеина С-III; АРОС3	<i>C3238G</i>	11q23,3 <i>rs5128</i>	Аполипопротеин С-III является компонентом липопротеинов высокой плотности и частиц липопротеина, содержащих аполипопротеин. Ухудшает катаболизм и поглощение апоВ- в печени, усиливает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и активирует пути воспалительной передачи сигналов. АРОС3 ингибирует LPL, а также повышает уровень триглицеридов в плазме посредством механизма, независимого от LPL	Субъекты с генотипами GC/GG и диабетом демонстрировали более высокий уровень триглицеридов, общего холестерина по сравнению с субъектами CC	G = 0,1 C = 0,9
<i>APOE</i> – ген аполипопротеина E	<i>T 3100 C Leu28Pro</i>	19q13.32 <i>rs769452</i>	Аполипопротеин E является сайтом распознавания рецепторов, участвующих в очистке от остатков липопротеинов и хиломикрон. Белок, кодируемый этим геном, является основным апопротеином хиломикрон. Он связывается со специфическим рецептором печени и периферических клеток и необходим для нормального катаболизма компонентов, богатых триглицеридами, липопротеинов	Мутация полиморфизма <i>Leu28Pro</i> гена <i>APOE</i> приводит к изменению структуры молекулы аполипопротеина, нарушает механизм липидного обмена и потенцирует гиперлипидотемию	T = 0,997 C = 0,003
<i>LPL</i> – ген липопротеин липазы	<i>1959C > G Ser447Ter</i>	8p21.3 <i>rs328</i>	Полиморфизм снижает активность LPL в плазме, что ведёт к повышению содержания ТГ и низкому уровню липопротеидов высокой плотности	Носители полиморфизма 447X имели на 0,05 ммоль/л (95% CI: 0,04, 0,07) более высокие уровни ХС ЛПВП и на 0,15 ммоль/л (95% CI: 0,12, 0,19) более низкие уровни ТГ	C = 0,91 G = 0,09

Все исследованные генетические варианты находились в состоянии равновесия по Харди–Вайнбергу.

Проведённый анализ отношения шансов среди рабочих, подвергшихся воздействию винилхлорида, установил, что лиц с повышенной концентрацией ХС ЛПНП было выше в 13,5 раза среди носителей генотипа *G/G* полиморфного варианта *C3238G* гена *ApoC3* по сравнению с носителями двух других генотипов (OR 13,52; 95% CI 1,59–114,77; $p = 0,002$, рецессивная модель) (табл. 2). Данный факт свидетельствует, что с учётом поправки на возраст и экспозиционную нагрузку токсикантом вклад данного полиморфизма в развитие нарушений липидного обмена является достаточно значимым. В то же

время носительство любого из вариантных аллелей *C/G* или *G/G* изучаемого полиморфного варианта увеличивает риск снижения концентрации антиатерогенной фракции холестерина за пределы референтных границ почти в 2 раза (OR 1,79; 95% CI 1,07–3,01; $p = 0,02$, доминантная модель), а присутствие обоих аллелей увеличивает вероятность повышения уровня ТГ в 2,5 раза (OR 2,55; 95% CI 1,22–5,32; $p = 0,01$, сверхдоминантная модель).

Проведение анализа полиморфизма гена *APOE Leu28Pro* показало, что у лиц, экспонированных ВХ, каждый вариантный аллель ассоциирован с нарушением концентрации ОХ в аддитивной манере (OR = 1,75; 95% CI 1,17–2,52; $p = 0,006$,

Таблица 2

Результаты распределения частот генотипов гена *ApoC3 C3238G* в группах лиц, экспонированных винилхлоридом, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений концентрации показателей липидного обмена, $n = 321$

Модель наследования	Генотип	OR (95% CI) ХС ЛПНП	P-value/AIC	OR (95% CI) ХС ЛПВП	P-value/AIC	OR (95% CI) ТГ	P-value/AIC
Кодоминантная	<i>C/C</i>	1		1		1	
	<i>C/G</i>	0,74 (0,41–1,34)	0,006 376,8	1,79 (1,05–3,06)	0,08 429,6	2,49 (1,20–5,18)	0,03 222,3
	<i>G/G</i>	12,92 (1,52–109,83)		1,82 (0,35–9,45)		0,00 (0,00 – нет)	
Доминантная	<i>C/C</i>	1	0,9	1	0,02	1	0,03
	<i>C/G-G/G</i>	0,99 (0,58–1,71)	384,8	1,79 (1,07–3,01)	427,6	2,23 (1,09–4,58)	222,9
Рецессивная	<i>C/C-C/G</i>	1	0,002	1	0,5	1	0,2
	<i>G/G</i>	13,52 (1,59–114,77)	375,8	1,67 (0,32–8,61)	432,3	0,00 (0,00 – нет)	226,1
Сверхдоминантная	<i>C/C-G/G</i>	1	0,2	1	0,03	1	0,01
	<i>C/G</i>	0,71 (0,39–1,27)	383,4	1,77 (1,04–3,03)	428,1	2,55 (1,22–5,32)	221,5
Лог-аддитивная	–	1,24 (0,78–1,96)	0,4 384,0	1,66 (1,04–2,65)	0,03 427,9	1,73 (0,93–3,22)	0,09 224,7

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: анализ выполнен с поправкой на возраст и экспозиционную нагрузку.

Результаты распределения частот генотипов гена *APOE Leu28Pro* в группах лиц, экспонированных винилхлоридом, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений концентрации показателей липидного обмена, $n = 321$

Модель наследования	Генотип	OR (95% CI) ОХ	P-value/AIC	OR (95% CI) ХС ЛПВП	P-value/AIC	OR (95% CI) ТГ	P-value
Кодоминантная	<i>T/T</i>	1		1		1	
	<i>T/C</i>	1,78 (1,06–3,00)	0,02 410,8	0,39 (0,23–0,65)	0,0009 437,8	0,21 (0,06–0,71)	0,01 220,6
	<i>C/C</i>	2,76 (1,05–7,23)		0,48 (0,18–1,29)		0,71 (0,16–3,26)	
Доминантная	<i>T/T</i>	1	0,002 409,5	1	0,0002 436,0	1	0,006 220,0
	<i>T/C-C/C</i>	1,93 (1,19–3,14)		0,40 (0,25–0,66)		0,29 (0,11–0,78)	
Рецессивная	<i>T/T-T/C</i>	1	0,08 413,5	1	0,4 449,1	1	0,9 227,6
	<i>C/C</i>	2,30 (0,89–5,92)		0,64 (0,25–1,68)		0,97 (0,21–4,38)	
Сверхдоминантная	<i>T/T-C/C</i>	1	0,07 413,1	1	0,0006 438,0	1	0,003 218,8
	<i>T/C</i>	1,62 (0,97–2,70)		0,41 (0,24–0,69)		0,22 (0,06–0,73)	
Лог-аддитивная	–	1,72 (1,17–2,52)	0,006 408,8	0,52 (0,35–0,77)	0,0009 438,8	0,45 (0,20–0,99)	0,03 222,7

лог-аддитивная модель) (табл. 3), носительство любого из вариантных аллелей *T/C* или *C/C* данного полиморфного варианта уменьшает вероятность развития нарушений уровня ХС ЛПВП (OR = 0,4; 95% CI 0,25–0,66; $p = 0,0002$, доминантная модель), а присутствие обоих аллелей снижает риск в сравнении с двумя референтными или двумя вариантными в отношении повышения концентрации ТГ (OR = 0,22; 95% CI 0,06–0,73; $p = 0,003$, сверхдоминантная модель).

Результаты проведенных исследований генотипов гена *LPL Ser447Ter* позволили установить, что каждый вариантный аллель изменяет (снижает) риск в аддитивной манере (то есть что два вариантных аллеля уменьшают риск в два раза в сравнении с одним) в отношении развития нарушений концентрации ХС ЛПВП и как следствие – вызывает повышения ИА у рабочих производства ВХ (OR = 0,58; 95% CI 0,35–0,94; $p = 0,03$ и OR = 0,53; 95% CI 0,33–0,84 соответственно) (табл. 4).

Обсуждение

Аполипопротеин С3 является транспортным белком, входящим в состав хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности [11, 12]. Повышение экспрессии гена *APOC3* приводит к угнетению активности LPL и как следствие – к повышению в крови концентрации ТГ, ХС ЛПНП и хиломикрон [13]. Кроме того, имеются сведения, что данный протеин оказывает влияние на активацию эндотелиальных клеток и повышение экспрессии молекул адгезии, способствуя развитию атеросклероза [14].

Известно наличие ассоциации между полиморфизмом гена *APOC3* и нарушениями липидного обмена: генотип GG полиморфизма C3238G ассоциируется с увеличением концентрации ТГ, ХС ЛПНП, аполипопротеина В, а также со снижением уровня ХС ЛПВП [15]. Группа исследователей под руководством Jayashree Shanker определила полиморфизм *ApoC3-3238C > G* в качестве одного из важных генетических вариантов как для нарушений липидного обмена, так и для развития ишемической болезни сердца у индийцев [14]. В то же время Russo G.T. и соавт. не нашли увеличения риска развития данного заболевания у носителей генотипа в изучаемой ими популяции [16]. В работе Страмбовской Н.Н. установлена ассоциация носительства G-аллеля преимущественно в гетерозиготном состоянии с развитием инсульта [17]. Данный эффект автор связывает с прогрессированием атеросклероза.

В нашей работе показано, что под влиянием ВХ наблюдается множественность генетических эффектов полиморфизма гена *APOC3*. Так, носительство генотипа *G/G* ассоциировано с риском развития нарушения уровня ХС ЛПНП. Присутствие обоих аллелей *C/G* увеличивает вероятность повышения уровня ТГ в 2,5 раза, а любого из вариантных аллелей – *C/G* или *G/G* – повышает вероятность развития нарушений концентрации ХС ЛПВП.

Полиморфизмы генов, продукты которых задействованы в обеспечении метаболизма липидов, играют важную роль в развитии механизмов, регулирующих энергетический баланс

Результаты распределения частот генотипов гена *LPL Ser447Ter* в группах лиц, экспонированных винилхлоридом, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений концентрации показателей липидного обмена, $n = 321$

Модель наследования	Генотип	OR (95% CI) ХС ЛПНП	P-value/AIC	OR (95% CI) ИА	P-value/AIC
Кодоминантная	<i>C/C</i>	1		1	
	<i>C/G</i>	0,59 (0,36–0,97)	0,07 390,9	0,54 (0,34–0,88)	0,02 411,7
	<i>G/G</i>	0,00 (0,00 – нет)		0,00 (0,00 – нет)	
Доминантная	<i>C/C</i>	1	0,03 389,7	1	0,009 411,1
	<i>C/G-G/G</i>	0,58 (0,35–0,96)		0,53 (0,33–0,86)	
Рецессивная	<i>C/C-C/G</i>	1	0,3 393,3	1	0,2 416,1
	<i>G/G</i>	0,00 (0,00 – нет)		0,00 (0,00 – нет)	
Сверхдоминантная	<i>C/C-G/G</i>	1	0,04 390,1	1	0,015 411,9
	<i>C/G</i>	0,60 (0,36–0,98)		0,56 (0,34–0,89)	
Лог-аддитивная	–	0,58 (0,35–0,94)	0,03 389,4	0,53 (0,33–0,84)	0,007 410,5

в жировых клетках. Одним из них является ген *Apo E* [18, 19]. Существует мнение, что его полиморфизм оказывает изменение метаболизма липидов и способствует развитию некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Белок ApoE человека состоит из 299 аминокислот и содержит два домена: один из них связывается с липидами, а второй отвечает за взаимодействие протеина с ApoE-рецепторами на клетках периферических тканей и гепатоцитах для удаления избытка ЛПНП и хиломикрон из крови [18]. ApoE также обладает способностью модулировать активность LPL [19]. Известно также, что синтез ApoE осуществляется в мозге астроцитами и микроглией, а рецепторы к нему экспрессируются на нейронах [20]. ApoE транспортирует холестерин к нейронам от глиальных клеток.

Данный протеин кодируется геном *ApoE*, который находится в хромосоме 19 в кластере с аполипопротеинами ApoC1 и ApoC2 [21]. Аминокислотные замены влияют как на структуру ApoE, так и на его стабильность и сродство к рецепторам [18]. В результате этого может изменяться метаболизм липидов, развиваться нарушения липидного обмена и связанные с этим последствия. В настоящее время генотип *Leu28Pro* гена *ApoE* ассоциируются с повышением уровней ТГ и холестерина в крови, а также с повышенным риском болезни Альцгеймера [20]. Мутация полиморфизма *Leu28Pro* гена *ApoE* приводит к изменению структуры молекулы ApoE, изменению его взаимодействия с рецепторами на поверхности гепатоцитов, что способствует развитию гиперлипидемии [21, 22]. Считается, что мутантный ApoE также способствует эндоцитозу липопротеидов антиген-презентирующими клетками (макрофагами и Т-лимфоцитами) сосудистой стенки, способствуя развитию воспалительного процесса в эндотелии, снижению эластичности сосудов и как следствие – развитию артериальной гипертензии [23].

Необходимо отметить, что результаты проведенного нами исследования показали ассоциацию данного полиморфизма с нарушением концентрации ОХ в аддитивной манере, а также протективную роль в отношении нарушений уровня ХС ЛПВП и ТГ.

Одну из главных ролей в метаболизме липидов играет фермент липопротеиновая липаза, которая гидролизует богатые триглицеридами частицы в жировой ткани, мышцах и макрофагах, в результате чего происходит образование свободных жирных кислот и глицерина [24]. LPL обладает способностью связываться как с рецепторами клеточной поверхности, так и с липопротеидами, играя при этом некаталитическую роль в качестве лиганда между ними. Ген *LPL* кодирует белок из 448 аминокислот [25]. Для последнего выявлено несколько полиморфизмов, в том числе *Ser447X*, *VamHI* и *PvuII* [26].

Полиморфизм *Ser447X* связан с заменой цитозина (С) на гуанин (G) в положении 1959, что приводит к супрессии двух концевых аминокислот – серина и глицина в 447-м положении и рассматривается в качестве возможной причины изменений в составе липопротеидов плазмы крови [27]. Фенотипически он проявляется в качестве более активной изоформы фермента LPL, способствующей увеличению скорости распада ТГ до конечных продуктов – свободных жирных кислот и глицерина с последующим их депонированием в адипоцитах [28]. В то же время имеются сведения, что полиморфизм *Ser447X* приводит к снижению активности LPL в плазме, к повышению уровня ТГ и снижению концентрации ЛПВП, что может способствовать риску артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [29]. Также существуют данные, что изменения метаболизма липидов у носителей полиморфного варианта *Ser 447X* согласуются с повышенной аффинностью связывания кодируемого фермента с рецепторами, важного для LPL-опосредованного поглощения липопротеинов [30]. Таким образом, имеющиеся в литературе данные о фенотипическом проявлении полиморфизма *LPL* гена (*Ser447X*) носят противоречивый характер.

Результаты проведенных нами исследований показали, что воздействие ВХ вызывает проявление протективного эффекта изучаемого полиморфизма только в отношении концентрации ХС ЛПНП (и опосредованно – на ИА), причём в лог-аддитивной модели (то есть два вариантных аллеля уменьшают риск в сравнении с одним).

Заключение

У рабочих, экспонированных винилхлоридом, увеличение концентрации ХС ЛПНП в крови ассоциировано с носительством генотипа *G/G* полиморфного варианта *C3238G* гена *APOC3*, протективным эффектом в отношении данного нарушения обладает каждый вариантный аллель полиморфного варианта *Ser447Ter* гена *LPL*. Носительство любого из вариантных аллелей *C/G* или *G/G* полиморфного варианта *C3238G* гена *APOC3* увеличивает вероятность развития нарушений уровня ХС ЛПВП, а любого из вариантных аллелей *T/C* или *C/C* полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *ApoE* – уменьшает его. Вероятность повышения уровня триглицеридов увеличивается в присутствии обоих аллелей полиморфного варианта гена *C3238G* гена *APOC3* и снижается в случае носительства обоих аллелей полиморфного варианта *Leu28Pro* гена *ApoE*. Наличие любого вариантного аллеля данного полиморфного варианта является значимым у лиц с повышенным уровнем общего холестерина.

Литература

(пп. 2, 3, 5, 6, 11–16, 18–23 см. References)

1. Патрушев Л.И. *Экспрессия генов*. М.: Наука; 2000. 830 с.
4. Катаманова Е.В., Дьякович М.П., Кудаева И.В., Шевченко О.И., Ещина И.М., Руквишников В.С. и др. Клинические и нейрофизиологические особенности нарушений здоровья работников в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2016; 95 (12): 1167–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1167-1171>.
7. Кудаева И.В., Руквишников В.С. Патогенетические аспекты производственно-обусловленных нарушений липидного обмена у работающих в условиях химической нагрузки. *Медицина труда и промышленная экология*. 2014; 4: 13–9.
8. Катаманова Е.В., Ещина И.М., Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б., Дьякович М.П. Состояние биохимических показателей в зависимости от экспозиционной нагрузки винилхлоридом. *Гигиена и санитария*. 2018; 97 (10): 910–4.
9. Дьякович М.П., Мещаква Н.М., Казакова П.В., Соловьева И.Ю. Влияние стажевой ртутной нагрузки на динамику хронической ртутной интоксикации профессионального генеза. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010; 1: 36–40.
10. Белик В.П., Кудаева И.В., Маснавиева Л.Б. Способ выделения ДНК коммерческими наборами, адаптированный для образцов крови глубокой заморозки. *Медицинский алфавит*. 2014; 1 (2): 36–8.
17. Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1 (1): 140–4.

References

1. Patrushev L.I. Gene expression. Moscow: Nauka; 2000. 830 p. (in Russian)
2. Zhu S.M., Xia Z.L., Wang A.H., Ren X.F., Jiao J., Zhao N.Q. et al. Polymorphisms and haplotypes of DNA repair and xenobiotic metabolism genes and risk of DNA damage in Chinese vinyl chloride monomer (VCM)-exposed workers. *Toxicol Lett*. 2008; 178 (2): 88–94. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.02.009.
3. Kielhorn J., Melber C., Wahnschaffe A., Mangelsdorf I. Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ Health Perspect*. 2000; 108 (7): 579–88. DOI: 10.1289/ehp.00108579.
4. Katamanova E.V., D'jakovich M.P., Kudaeva I.V., Shevchenko O.I., Eshhina I.M., Rukavishnikov V.S. et al. Clinical and neurophysiological peculiarities of health disorders in workers in dependence on the vinyl chloride exposure load. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and sanitation, Russian journal]*. 2016; 95 (12): 1167–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-12-1167-1171>. (in Russian)
5. Sirit Y., Acero C., Bellorin M., Portillo R. Metabolic syndrome and other factors cardiovascular risk in workers of a plant of vinyl polychloride. *Rev Salud Pública*. 2008; 10 (2): 239–49.
6. Lang A.L., Chen L., Poff G.D., Ding W.X., Barnett R.A., Arteil G.E. et al. Vinyl chloride dysregulates metabolic homeostasis and enhances diet-induced liver injury in mice. *Hepatol Commun*. 2018; 9 (2): 270–84. DOI: 10.1002.
7. Kudaeva I.V., Rukavishnikov V.S. Pathogenetic aspects of occupationally related disorders of lipid metabolism in workers exposed to chemicals. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology]*. 2014; 4: 13–9. (in Russian)
8. Katamanova E.V., Eshhina I.M., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., D'jakovich M.P. The state of biochemical parameters depending on the

- exposure to vinyl chloride. *Gigiyena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2018; 97 (10): 910–4. (in Russian)
9. D'jakovich M.P., Meshhakova N.M., Kazakova P.V., Solov'eva I.Ju. Influence of mercury exposure accumulated during the length of service on dynamics of chronic mercury intoxication of occupational genesis. *Byulleten' VSNiS SO RAMN [Acta Biomedica Scientifica]*. 2010; 1: 36–40. (in Russian)
 10. Belik V.P., Kudaeva I.V., Masnavieva L.B. The adaptation of methods for isolating DNA from frozen blood. *Meditsinskiy alfavit [Medical alpha-beta]*. 2014; 1 (2): 36–8. (in Russian)
 11. Olivieri O., Martinelli N., Girelli D., Pizzolo F., Friso S., Beltrame F. et al. Apolipoprotein C III predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation. *J Thromb Haemost.* 2010; 8: 463–71. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03720.
 12. Mendivil C.O., Rimm E.B., Furtado J., Chiuvé S.E., Sacks F.M. Low-density lipoproteins containing apolipoprotein C-III and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2011; 124 (19): 2065–72. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.056986.
 13. Graham M.J., Lee R.G., Bell T.A. 3rd, Fu W., Mullick A.E., Alexander V.J. et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013; 112 (11): 1479–90. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.
 14. Shanker J., Perumal G., Rao V.S., Khadrinarasimhiah N.B., John S., Hebbagodi S. et al. Genetic studies on the APOA1-C3-A5 gene cluster in Asian Indians with premature coronary artery disease. *Lipids Health Dis*. 2008; 7 (33): 1–14. DOI: 10.1186/1476-511X-7-33.
 15. Smith C.E., Tucker K.L., Scott T.M., Van Rompay M., Mattei J., Lai C.Q. et al. Apolipoprotein C3 Polymorphisms, Cognitive Function and Diabetes in Caribbean Origin Hispanics. *PloS ONE*. 2009; 4 (5): e5465. DOI: 10.1371.
 16. Russo G.T., Meigs J.B., Cupples L.A., Demissie S., Otvos J.D., Wilson P.W. et al. Association of the Sst-I polymorphism at the APOC3 gene locus with variations in lipid levels, lipoprotein subclass profiles and coronary heart disease risk: the Framingham offspring study. *Atherosclerosis*. 2001; 158 (1): 173–81.
 17. Strambovskaia N.N. Prognostic role genetic polymorphisms for ischemic stroke patients in transbaikal region. *Fundamental'nyye issledovaniya [Fundamental Research]*. 2015; 1 (1): 140–4. (in Russian)
 18. Lee M.J., Chien K.L., Chen M.F., Stephenson D.A., Su T.C. Overweight modulates APOE and APOA5 alleles on the risk of severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta*. 2013; 416: 31–5. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.054.
 19. Davies B.S., Beigneux A.P., Fong L.G., Young S.G. New wrinkles in lipoprotein lipase biology. *Curr Opin Lipidol*. 2012; 1 (23): 35–42. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834d0b33.
 20. Mooijaart S.P., Berbée J.P., van Heemst D., Havekes L.M., de Craen A.J.M., Slagboom P.E. et al. ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age. *PLoS Med*. 2006; 6: e176. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030176.
 21. Heeren J., Grewal T., Jäckle S., Beisiegel U. Recycling of apolipoprotein E and lipoprotein lipase through endosomal compartments in vivo. *J Biol Chem*. 2001; 276 (45): 42333–8. DOI: 10.1074/jbc.M107461200.
 22. Mahley R.W., Ji Z.S. Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Lipid Res*. 1999; 40 (1): 1–16.
 23. Van den Elzen P., Garg S., León L., Brigl M., Leadbetter E.A., Gumperz J.E. et al. Apolipoprotein-mediated pathways of lipid antigen presentation. *Nature*. 2005; 437 (7060): 906–10. DOI: 10.1038/nature04001.
 24. Goldberg I.J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*. 1996; 37 (4): 693–707.
 25. Fisher R.M., Humphries S.E., Talmud P.J. Common variation in the lipoprotein lipase gene: effects on plasma lipids and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1997; 135 (2): 145–59.
 26. Corella D., Guillen M., Saiz C., Portoles O., Sabater A., Folch J. et al. Associations of LPL and APOC3 gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: Interaction with tobacco smoking and the APOE locus. *J Lipid Res*. 2002; 43: 416–27.
 27. Ukkola O., Garenc C., Perusse L., Bergeron J., Despres J.P., Rao D.C. et al. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study. *Atherosclerosis*. 2001; 158: 199–206.
 28. Liu H.W., Zhang F., Fan P. et al. Effects of apolipoprotein E genotypes on metabolic profile and oxidative stress in south-west Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstetr Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170 (1): 146–51.
 29. Li Xie, You-Mei Li. Lipoprotein Lipase (LPL) Polymorphism and the Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2017; 14 (1): 84. DOI: 10.3390/ijerph14010084.
 30. Nierman M.C., Rip J., Kuivenhoven J.A., Sakai N., Kastelein J.J., de Sain-van der Velden M.G. et al. Enhanced apoB48 metabolism in lipoprotein lipase X447 homozygote. *Atherosclerosis*. 2007; 194 (2): 446–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.038.