

УДК: 616.12-008.331.1; 616.127-005.4 (575.2) (04)

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА В-100 С РАЗВИТИЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ

А.М. Норузбаева – канд. мед. наук, доцент

А.С. Керимкулова – мл. научн. сотр.

Е.Н. Порожай – аспирант

Д.А. Дронов – клин. ординатор

Э.М. Миррахимов – докт. мед. наук, профессор

The distribution of apolipoprotein B-100 gene mutations in different ethnic groups and associations with coronary atherosclerosis were described in this article.

Хотя многими клиническими исследованиями было показано, что дислипидемия является основным фактором риска развития атеросклероза, около половины всех сердечно-сосудистых инцидентов и мозговых инсультов наблюдается у практически здоровых людей без гиперлипидемии [1]. В то же время у многих пациентов с наличием клинических проявлений коронарной болезни сердца (КБС) не отмечается значимого повышения уровня атерогенных липидов и гипотриглицеридемии [2]. Этнические различия в распространенности КБС и факторов риска, в том числе липидных, достаточно существенны. Среди представителей азиатских народностей отмечаются более низкие уровни общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) и увеличение триглицеридов (ТГ) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП-ХС), так же, как и у афроамериканцев. В то же время распространенность КБС, а также смертность от сердечно-сосудистых заболеваний различна и напрямую не зависит от колебаний уровня липидов крови. В частности, у кыргызов, несмотря на более низкие показатели атерогенных липидов сыворотки крови, отмечается тенденция к более частому выявлению и тяжелому течению КБС.

Такие неоднородные данные по распространенности заболеваний, ассоциированных с на-

рушениями липидного обмена, среди различных этнических групп привели к поиску новых предикторов развития атеросклероза, в том числе и генетических. Поскольку белковым компонентом большинства атерогенных липидов является апо-В-100, полиморфизм данного гена вызывает пристальный интерес исследователей.

Ген, кодирующий апо-В-100, находится во второй паре хромосом в районе 2p23-24, содержит 29 экзонов и 28 интронов. Его общая длина составляет 43 тыс. пуриновых или пиримидиновых оснований. Длина мРНК этого гена 14 тыс. пуриновых или пиримидиновых оснований, с молекулярной массой 512 кДа [3]. Самый большой экзон – 26-й, имеет глутаминовый кодон, который после модификации превращается в терминирующий кодон UAA. Некоторые из мРНК, подвергшиеся модифицированию, расщепляются по критическому (не функционирующему до расщепления) сайту полиаденилирования, что приводит к образованию более короткой мРНК. В результате трансляции измененных мРНК образуется укороченный апо-В-48 (241 кДа). В функциональном отношении этот белок остается полностью активным, однако у него отсутствует С-концевой домен апо-В-100, который отвечает за связывание с рецепторами ЛПНП-ХС, а следовательно, существенно влияет на липидный обмен [4].

Виды и распределение полиморфизмов гена аполипопротеина В-100 и связь с развитием атеросклероза и КБС

В 80-х годах прошлого столетия было описано около 8 видов полиморфизма гена апо-В-100 [5], а к концу 90-х годов было выявлено уже несколько десятков ДНК-полиморфизмов. С каждым годом обнаруживаются все новые мутации в гене данного аполипопротеина, причем зачастую подтверждается взаимосвязь с КБС [3].

Выделяют несколько типов полиморфизма гена апо-В-100, таких, как диаллельный полиморфизм длинных рестрикционных фрагментов (ПДФ) для нескольких рестриктаз, инсерционно-делеционный полиморфизм, полиморфизм мини- и микросателлитных повторов, полиморфизм нуклеотидных последовательностей и др.

Распределение полиморфных генов апо-В-100 в общей популяции в различных странах неодинаково, и полученные данные отличаются неоднородностью (табл. 1).

Кроме того, распределение полиморфизма гена апо-В среди пациентов с нарушениями липидного обмена, факторами риска и КБС, по результатам различных исследователей, также неоднородно, хотя выявляются определенные ассоциации (табл. 2).

Для изучения наследственных факторов в развитии гиперлипидемии и атеросклероза, а также ассоциированных с ними заболеваний, наиболее часто выявляются следующие виды полиморфизма гена апо-В-100:

R3500Q (Arg3500→Gln) RFLP. R3500Q – первый и самый изученный вид мутации гена апо-В-100. Из-за замены гуанина на аденин в положении 10708 в кодоне 3500 происходит смена аминокислоты аргинина на глутамин. В последующем глутамин при образовании четвертичной структуры ДНК не может образовывать связь с триптофаном, и поэтому происходит нарушение структуры белка апо-В-100 в основном В-сайта.

Таблица 1

Распределение полиморфных генов апо-В-100 в общей популяции в различных странах

Страна	Количество исследованных	Метод скрининга	Вид мутации	Число обнаруженных мутаций	От общего количества, %	Исследователи
Дания	9255	ПЦР	Arg3500→Trp Arg3531→Cys Arg3500→Gln	770	0,08 0,08 0,00	A. Tybjaerg-Hansen et al., 1998 [6]
Дания (др. исследование)	5000	ПЦР	Arg3500→Trp	5	0,08	P.S. Hansen et al., 1994 [7]
США	5160	ПЦР	Arg3500→Trp	4	0,08	T.P. Bersot et al., 1993 [8]
Швейцария	728	ПЦР	Arg3500→Trp	3	0,41	A.R. Miserez et al., 1994 [9]
Китай	373 с НГ	Гетеродуплекс и SSCP	Arg3500→Gln Arg3500→Trp	89	0,3 2,4	Y.N. Teng et al., 2000 [10]
Тайвань	846 786	ПЦР	Arg3500→Gln Arg3500→Trp	12	0,11 0,25	J.H. Wu et al., 2001 [11]
Германия	853	DGGE-электрофорез	His3543Tyr Arg3500→Gln	41	0,47 0,12	M. Soufi et al., 2004 [12]

Распределение мутантных генов апо-В среди больных КБС, гиперлипидемиями и факторами риска развития атеросклероза

Страна	Метод скрининга	Вид мутации	Частота встречаемости, %	Исследователи
Северная Италия	ПЦР	Xba1 Ecor1 APOB insertion	0,655	R.M. Corbo et.al., 1999 [13].
			0,198	
Сардиния	ПЦР	Xba1 Ecor1 APOB insertion	0,757	Y.N. Teng et. al., 2000 [10].
			0,568	
			0,159	
Китай	ПЦР, гетеродуплекс, SSCP	R3500Q R3500W	0,680	
			0,3	
			2,4	
Польша	SSCP-метод	R3500Q	3,7%	M. Roszczyzno et al. 2001 [14].

T.L. Innerarity и другие показали, что у пациентов с данной патологией гена возникают нарушения связывания белка апо-В-100 с рецептором ЛПНП, в отличие от здоровых пробандов [15]. Причем мутация Gln3500→Arg влияет на восприимчивость рецепторов ЛПНП намного больше, чем мутации типа Arg3500→Trp или Arg3531→Cys.

Данная мутация встречается в основном с частотой 0,08% среди общей популяции, причем у носителей определялись достоверно повышенные уровни ЛПНП-ХС и ОХ в сравнении с людьми без данного полиморфизма. Риск возникновения КБС у носителей данной мутации был достоверно в 7 раз выше, чем у остальных [6].

В результате многочисленных исследований выявлено, что частота встречаемости данной мутации не одинакова в разных популяциях. Так, в Швейцарии среди общей популяции частота этой мутации достигает 1:200. В то же время среди людей, имеющих КБС или гиперлипидемию, особенно Па типа, частота встречаемости такой мутации выше именно в Средней Европе: до 4,9% – в Швейцарии; 8,1% – в Бельгии; 2,7% – в Германии [9, 16]. В Англии, Скандинавии и Южной Европе частота встречаемости данной мутации ниже. В Финляндии, Исландии, Испании, определенных районах Турции, России (г. Санкт-Петербург), Японии, Израиле данная мутация до сих пор не обнаружена [17–23].

В то же время исследований, посвященных данной мутации гена апо-В-100 в Азии и Африке, немного, что не позволяет в полной мере судить о частоте встречаемости этого полиморфизма в тех регионах. Так, проведенные в 2001 г. исследования в Тайване показали наличие в местной популяции частоты мутации R3500Q 1:846

[11]. В Китае частота встречаемости данного полиморфизма среди общей популяции составила всего 0,3%, что не позволяет подтвердить взаимосвязь с нарушением липидного обмена и КБС [10]. Помимо частоты встречаемости в популяции большое количество исследований выявило четкую ассоциацию полиморфизма R3500Q гена апо-В-100 с КБС и гиперлипидемией [24, 25].

В Дании носители данной мутации имели достоверно высокие цифры уровня холестерина по сравнению с контрольной группой без подобного полиморфизма [6].

R3500W (Arg3500→Trp) RFLP. Ряд авторов описали независимую мутацию в кодоне 3500 гена апо-В, при которой происходит замена аргинина на триптофан [24]. Это приводит к уменьшенному сродству апо-В к рецептору ЛПНП и, в дальнейшем, препятствует проникновению ЛПНП-ХС в периферические клетки.

Y.N. Teng и соавторы считают, что данная мутация является наиболее характерной, впервые возникла, а затем распространилась именно среди азиатских популяций [10]. В то же время D. Gaffney и другие при исследовании 907 человек с гиперлипидемией, 948 пациентов с КБС и 2021 здоровых людей в Дании не смогли обнаружить данной мутации [26].

R3531C (Arg3531→Cys) RFLP. C.R. Pullinger и другие в 1995 г. обнаружили при SSCP-скрининге 1560 пробандов R3531C-мутацию в кодоне 3531 в положении 10800, которая заключалась в замещении аргинина на цистеин [25]. Мутированный белок в исследованиях показал сродство к ЛПНП-рецептору 62,9%. Отношение мутированных к нормальным уровням ЛПНП-ХС составляло 59/41. В специально отобранной группе людей с нарушением обмена липидов

было обнаружено 11 пробандов из 4130 исследованных вообще, что соответствует частоте 1/375. А. Tujjaerg-Hansen с соавторами при исследовании 9225 датских пациентов обнаружил частоту встречаемости данной мутации 0,08% [6]. Причем в ходе исследования не было установлено какой-либо связи данной мутации с повышением уровня ЛПНП-ХС и риском возникновения КБС.

J.P. Rabes и соавторы при исследовании французских семей обнаружили 10 гетерозиготных пробандов по данному виду мутации, но только 4 из 10 имели высокие уровни ЛПНП-ХС и ОХ [27].

Подобная неоднородность данных указывает на то, что, по-видимому, R3531C-мутация имеет вариабельную экспрессию фенотипа, которая модулируется посредством других генетических факторов.

EcorI (Lys4154→Glu) RFLP. EcorI-полиморфизм длинных фрагментов в 29 экзоне связан с заменой аминокислоты лизина на глицин в положении 4154 (AAA→GAA, Lys4154→Glu) RFLP. Ассоциация имеющихся результатов исследований данного полиморфизма гена апо-В с нарушениями липидного обмена и развитием КБС не всегда подтверждается. Так, в Австралии М. Abbey и соавторы в 1995 г. показали, что четкой корреляции между обнаружением этого полиморфизма, ТГ и ОХ сыворотки крови нет [28]. При исследовании 45 тунисских пациентов с сахарным диабетом и данным полиморфизмом также не было обнаружено взаимосвязи ни с течением самого сахарного диабета, ни с развитием КБС [29]. В то же время в исследовании, проведенном в Италии, обнаружена ассоциация EcorI-полиморфизма с концентрацией ЛПНП-ХС и ОХ [30]. Среди индусов, носителей данного полиморфного гена, особенно гомозиготных по этому признаку, также имела тесная связь с высоким риском КБС и развитием раннего инфаркта миокарда [31]. EcorI-полиморфизм был связан с колебаниями липидов сыворотки крови и в афро-бразильской популяции [32]. Однако Gajra B. и другие не выявили взаимосвязи этой мутации с нарушениями липидов крови и КБС в японской популяции [33].

INS/DEL-полиморфизм. Одним из значимых мутаций гена апо-В-100 является инсерционно-делеционный полиморфизм сигнального пептида, расположенного в 5-концевой области гена апо-В. Обнаружена ассоциация делеционного аллеля (D) с развитием КБС у афроамериканцев [36] и в популяции Тайваня [11], в то время как у бело-

го населения США [36] и в Санкт-Петербурге [22] она отсутствует, а в Швеции отмечается взаимосвязь КБС с инсерционным аллелем (I) [37].

Продемонстрирована ассоциация аллеля D: с уровнем ОХ – у индийцев, живущих в Лондоне [38], во французской популяции [39], у датчан [7]; с уровнем ЛПНП-ХС – у норвежцев [40] и у американских негров [36]; с уровнем ЛПНП-ХС и апо-В – во французской популяции [39] и у китайцев из Сингапура [41]; с повышенным уровнем ТГ – у афроамериканцев [42].

Имеются интересные данные о том, что у носителей INS/DEL-полиморфизма с нарушениями липидного обмена эффективность лечения флувастатином заметно выражена [43].

MspI (Arg3611→Gln) RFLP мутация в экзоне 26 приводит к замене в белке апо-В-100 аргинина в последовательности 3611 на глицин RFLP. Данный вид мутации довольно часто обнаруживает положительную корреляцию между обнаружением этого гена и развитием гиперлипидемий и КБС среди индусов [31].

His3543Tyr мутация была обнаружена при обследовании 853 больных в Марбурге. Было доказано, что замена основной аминокислоты гистидина на нейтральную (тирозин) приводит к нарушению сродства апо-В-100 с его рецептором. Показана четкая связь этой мутации с ранним развитием гиперлипидемии, как и у хорошо изученных полиморфизмов типа R3500Q (Arg3500→Gln) и др. Для получения более точных данных были исключены мутации других генов, которые хоть как-то смогли повлиять на липидный обмен [44].

XbaI (Thr2488→Thr). При исследовании среди индусской популяции выявлены данные о влиянии полиморфизма на липидный обмен [31]. В японской этнической группе также был определен данный вид полиморфизма, причем установлена взаимосвязь с высоким содержанием ТГ в сыворотке крови [33]. В то же время в афро-бразильской группе связь мутации XbaI с ранним развитием КБС и артериальной гипертонией установить не удалось [32].

Таким образом, полученные противоречивые данные по полиморфизму гена апо-В-100 в различных этнических группах, во взаимосвязи с атеросклерозом и ассоциированных с ним заболеваний, требуют дальнейшего изучения. Вероятно, мутации гена апо-В зависят от совокупности генетических, средовых, культурологических и социально-экономических факторов.

Литература

1. Futterman L.G., Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors // *Am. J. Crit. Care.* – 1998. – V. 7. – №3. – P. 240–244.
2. Sniderman A.D., Vu H., Cianflone K. The effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apoB levels // *Atherosclerosis.* – 1991. – V. 89. – P. 109–116.
3. Huang L.S., Muller D.A., Bruns G.A. et al. The Gene of apolipoprotein B-100 (APOB): Polymorphism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1986. – V. 83. – P. 644–648.
4. Law S.W., Lackner K.J., Hospattankar A.V. et al. Human apolipoprotein B-100: cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1985. – V. 82. – P. 8340–8344.
5. Lusis A.J., West R., Mehrabian M. et al. Cloning and expression of apolipoprotein B, the major protein of low and very low density lipoproteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – V. 82. – P. 4597–4601.
6. Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Meinertz H. et al. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V. 338. – №22. – P. 1577–1584.
7. Hansen P.S., Meinertz H., Jensen H.K. et al. Characteristics of 46 heterozygous carriers and 57 unaffected relatives in five Danish families with familial defective apolipoprotein B-100 // *J. Arterioscler. Thromb.* – 1994. – V. 14. – P. 207–213.
8. Bersot T.P., Russell S.J., Thatcher S.R. et al. A unique haplotype of the apolipoprotein B-100 allele associated with familial defective apolipoprotein B-100 in a Chinese man discovered during a study of the prevalence of this disorder // *J. Lipid. Res.* – 1993. – V. 34. – P. 1149–1154.
9. Miserez A.R., Laager R., Chioldetti N. et al. High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland // *J. Lipid. Res.* – 1994. – V. 35. – P. 574–583.
10. Teng Y.N., Pan J.P., Chou S.C. et al. Familial defective apolipoprotein B-100: detection and haplotype analysis of the Arg (3500)-->Gln mutation in hyperlipidemic Chinese // *J. Atherosclerosis.* – 2000. – V. 152. – №2. – P. 385–390.
11. Wu J.H., Lee Y.T., Hsu H.C. et al. Further characterization of apolipoprotein B genetic variations in Taiwanese // *J. Human. Biology.* – 2001. – V. 73. – P. 451–460 (SCI).
12. Soufi M., Sattler A.M., Maerz W. et al. A new but frequent mutation of apoB-100-apoB His3543Tyr // *Atherosclerosis.* – 2004. – V. 174. – №1. – P. 11–16.
13. Corbo R.M., Scacchi R., Mureddu L. et al. Apolipoprotein B, apolipoprotein E, and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in 2 Italian populations at different risk for coronary artery disease and comparison of allele frequencies among European populations // *Hum. Biol.* – 1999. – V. 71. – P. 933–945.
14. Roszczynko M., Solik-Tomassi A., Broda G. et al. Familial defective apolipoprotein B-100 in a group of hypercholesterolaemic patients in Poland. Identification of a new mutation Thr3492Ile in the apolipoprotein B gene // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2001. – V. 9. – №11. – P. 836–842.
15. Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S. et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1987. – V. 84. – №19. – P. 6919–6923.
16. Kotze M.J., Peeters A.V., Langenhoven E. et al. Phenotypic expression and frequency of familial defective apolipoprotein B-100 in Belgian hypercholesterolemics // *J. Atherosclerosis.* – 1994. – V. 111. – P. 217–225.
17. Hämäläinen T., Palotie A., Aalto-Setälä K. et al. Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Finnish patients with elevated serum cholesterol // *J. Atherosclerosis.* – 1990. – V. 82. – P. 177–183.
18. Gudnason V., Sigurdsson G., Humphries S.E. Use of the polymerase chain reaction to search for a mutation in the apolipoprotein B gene in the Icelandic population // *Icelandic. Med. J.* – 1990. – V. 76. – P. 431–436.
19. Mahley R.W., Paloglu K.E., Atak Z. et al. Turkish heart study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins // *J. Lipid. Res.* – 1995. – V. 36. – P. 839–859.
20. Myant N.B., Callagher J., Barbir M. et al. Restriction fragment length polymorphisms in the apo B gene in relation to coronary artery disease // *J. Atherosclerosis.* – 1989. – V. 77. – P. 193–201.
21. Nohara A, Yagi K, Inazu A et al. Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolaemia // *Lancet.* – 1995. – V. 345. – №962. – P. 1438.
22. Schwartz E.I., Shevtsov S.P., Kuchinski A.P. et al. Approach to identification of a point mutation in apoB 100 gene by means of a PCR-mediated site-directed mutagenesis // *Nucleic. Acids Res.* – 1991. – V. 19. – P. 37–52.
23. Friedlander Y., Dann E.J., Leitersdorf E. Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Israeli patients with dominantly inherited hypercholesterolemia and in an offspring with parental history of myocardial infarction // *J. Hum. Genet.* – 1993. – V. 91. – P. 299–300.
24. Weisgraber K.H., Innerarity T.L., Mahley R.W. Role of the lysine residues of plasma lipoproteins in

- high affinity binding to cell surface receptors on human fibroblasts // *J. Biol. Chem.* – 1978. – V. 253. – P. 9053–9062.
25. Pullinger C.R., Hennessy L.K., Chatterton J.E. et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B: identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity // *J. Clin. Invest.* – 1995. – V. 95. – P. 1225–1234.
26. Gaffney D., Reid J.M., Cameron I.M. et al. Independent mutations at codon 3500 of the apolipoprotein B gene are associated with hyperlipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – V. 15. – №8. – P. 1025–1029.
27. Rabes J.P., Varret M., Devillers M. et al. R3531C mutation in the apolipoprotein B gene is not sufficient to cause hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – V. 20. – №10. – P. E76–E82.
28. Abbey M., Hirata F., Chen G.Z. et al. Restriction fragment length polymorphism of the apolipoprotein B gene and response to dietary fat and cholesterol // *J. Cardiol.* – 1995. – V. 11. – Suppl G. – P. 79G–85G.
29. Ghusn H., Arem R., Frazier M. et al. - Restriction fragment length polymorphism of the human apo B and apo AII gene regions among type II diabetics // *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* – 1996. – V. 93. – №1. – P. 25–32.
30. Marco G., Baroni M.G., Andrea Berni, Stefano Romeo S.: Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD BMC // *Medical. Genetics.* – 2003. – 4:8 doi:10.1186/1471-2350-4-8.
31. Misra A., Nishanth S., Pasha S.T. et al. Relationship of XbaI and EcoRI polymorphisms of apolipoprotein-B gene to dyslipidemia and obesity in Asian Indians in North India // *Indian. Heart. J.* – 2001. – V. 53. – №2. – P. 177–183.
32. Sakuma T., Hirata R.D., Hirata M.H. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals // *J. of Clinical Laboratory Analysis.* – V. 18. – №6. – P. 309–316.
33. Gajra B., Candlish J. K., Saha N. et al. Influence of polymorphisms for apolipoprotein B (ins/del, XbaI, EcoRI) and apolipoprotein E on serum lipids and apolipoproteins in a Japanese population // *J. Genetic. Epidemiology.* – 1993. – V. 11. – №1. – P. 19–27.
34. Boerwinkle E., Chan L. A three codon insertion/deletion polymorphism in the signal peptide region of the human apolipoprotein B (apoB) gene directly typed by the polymerase chain reaction // *Nucl. Acids. Res.* – 1989. – V. 17. – P. 4003.
35. Ludwig E.H., Haubold K., McCarthy B.J. // *J. of Lipid. Res.* – 1990. – V. 30. – P. 374–379.
36. Hixson J.E., Powers P.K. Detection and characterization of new mutations in the human angiotensinogen gene (AGT) // *J. Hum. Genet.* – 1995. – V. 96. – P. 110–112.
37. Peacock R., Dunning A., Hamsten A. et al. Apolipoprotein B gene polymorphisms, lipoproteins and coronary atherosclerosis: a study of young myocardial infarction survivors and healthy population-based individuals // *Atherosclerosis.* – 1992. – V. 92. – №2–3. – P. 151–164.
38. Hansen P.S., Klausen I.C., Lemming L. et al. Apolipoprotein B gene polymorphisms in ischemic heart disease and hypercholesterolemia: Effects of age and sex // *J. Clin. Genet.* – 1994. – V. 45. – P. 78–83.
39. Visvikis S., Regis-Bailly A., Fournier B. et al. Apo B signal peptide insertion/deletion polymorphism is involved in postprandial lipoparticles' responses // *J. Atherosclerosis.* – 1995. – V. 118. – №1. – P. 23–34.
40. Bohn M., Berg K. The XbaI polymorphism at the apolipoprotein B locus and risk of atherosclerotic disease // *J. Clin. Genet.* – 1994. – V. 46. – P. 77–79.
41. Saha N., Tong M.C., Tay J.S. et al. DNA polymorphisms of the apolipoprotein B gene in Chinese coronary artery disease patients // *Clin. Genet.* – 1992. – V. 42. – №4. – P. 164–170.
42. Xu C.F., Nanjee N., Tikkanen M.J. et al. Apolipoprotein B amino acid 3611 substitution from arginine to glutamine creates the Ag (h/i) epitope: the polymorphism is not associated with differences in serum cholesterol and apolipoprotein B levels // *Hum. Genet.* – 1989. – V. 82. – №4. – P. 322–326.
43. Guzmán E.C.R., Hirata M.H., Forti N. Avaliação do efeito dos polimorfismos Hha I da apolipoproteína E e Pvu II da lipase lipoprotéica em indivíduos com hipertrigliceridemia // *Rev. Bras. Cienc. Farmaceut.* – 2001. – V. 37. (supl. 1.) – P. 7.
44. Starke A.H.F., Maisch B., Schäfer J. et al. Untersuchung der in vivo-Kinetik von ApoB 3543 (ApoB Marburg) mittels stabiler Isotopentechnik. Inaugural-Dissertation. – Marburg, 2003.