

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200401

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs662799 С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙД.А. Никулин¹, А.А. Чернова¹, С.Ю. Никулина¹, А.Н. Келеменова¹, В.Н. Максимов^{1,2}¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1²НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs662799 с возникновением острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития. **Материал и методы.** Материал исследования представлен 260 больными стационара с ОНМК (157 мужчин и 103 женщины, возраст 57,0 [51,0–62,0] года (медиана [95%-й доверительный интервал]) и 272 пациентами контрольной группы (170 мужчин и 102 женщины, возраст 55,0 [51,0–62,0] года). Всем пациентам основной группы наряду с рутинными методами обследования проводился анализ свертывающей системы крови, из инструментальных методов исследования – электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, компьютерная томография головного мозга. У пациентов основной группы коморбидная патология была представлена следующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа исследовалась в рамках международного проекта HAPIEE. **Результаты.** Во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена ассоциация между редким аллелем G и повышенным риском ОНМК. Генотип GG показал значимые ассоциации с ОНМК в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе лиц с АГ. **Заключение.** Генотип AG и аллель G rs662799 повышают риск развития ОНМК вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у больных с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: ОНМК, ишемический инсульт, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз, rs662799.

Никулин Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, ассистент кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом ПО

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии с курсом ПО, e-mail: dol-ii@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсом ПО, e-mail: nicoulina@mail.ru

Келеменова Алина Николаевна – студент 6-го курса, e-mail: alishka-kelemeneva@mail.ru

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

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs662799 (–1131T>C) расположен в промоторе гена *APOA5* на длинном плече 11-й хромосомы (11q23.3). Белок, кодируемый этим геном, представляет собой аполипопротеин А5, который играет важную роль в регулировании уровня триглицеридов в плазме крови. В 2011 г. опубликованы результаты итальянского национального исследования раннего инфаркта миокарда (ИМ), в котором изучена связь между ранним началом ИМ, содержанием липидов и 20 однонуклеотидными полиморфизмами в кандидатных генах у 1864 пациентов с первым ИМ в возрасте до 45 лет и у 1864 лиц контрольной группы. ОНП *APOA5*-1131T>C (rs662799) показал статистически значимую связь с риском раннего ИМ ($p = 6,7 \times 10^{-5}$) независимо от уровня триглицеридов плазмы. В контрольной группе *APOA5*-1131T>C достоверно ассоциировался с повышенным содержанием триглицеридов в плазме крови ($p = 0,001$) [1].

В качестве фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС) исследован полиморфизм промотора –1131T>C (rs662799) гена *APOA5*. Авторы сравнили риск заболевания ИБС при генетически обусловленном увеличении концентрации триглицеридов (20842 пациента с ИБС, 35206 лиц контрольной группы). Более высокая концентрация триглицеридов зафиксирована у пациентов с ИБС. Полиморфизм –1131T>C связан с возрастанием концентрации липопротеинов очень низкой плотности ($p = 9,3 \times 10^{-8}$) и уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности ($p = 7,0 \times 10^{-5}$) – факторами, которые могут опосредовать эффекты триглицеридов в развитии ИБС [2].

Полиморфизм –1131T>C (rs662799) гена *APOA5* также исследован у 520 жителей Южной Индии: 250 пациентов с ИБС, отягощенной ($n = 160$) и не отягощенной сахарным диабетом (СД) 2 типа ($n = 90$), 150 пациентов с СД 2 типа без ИБС и 120 здоровых людей. Генотип *APOA5*-1131CC и аллель С статистически значимо чаще наблюдались у больных с ИБС и сопутствующим СД 2 типа, чем у пациентов с ИБС без СД и здоровых лиц контрольной группы ($p = 0,012$; отношение шансов (ОШ) 1,71; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,0–2,67). Авторы приходят к выводу, что полиморфизм rs662799 может использоваться в качестве маркера риска развития ИБС у пациентов с СД 2 типа южноиндийской популяции [3].

Связь полиморфизма rs662799 с ИБС установлена в популяции Китая. В исследовании приняли участие 355 пациентов с ИБС и 355 человек в качестве контроля. rs662799 был ассо-

циирован с ИБС в доминантной модели. Кроме того, аллели варианта С rs662799 коррелировали с повышенным уровнем триглицеридов в плазме крови у больных ИБС ($p < 0,05$) [4]. В другом исследовании лиц китайской популяции подтверждена ассоциация ОНП rs662799 с ИБС (435 пациентов с ИБС и 196 здоровых людей, ОШ 1,374; $p = 0,03$) [5]. Генотипирование 48 ОНП в 22 локусах выполнено у 4990 лиц из общей популяции жителей Японии, 1347 пациентов с ИБС и 1337 человек контрольной группы. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась между *APOA5* rs662799 и уровнем триглицеридов ($p = 5,8 \times 10^{-5}$), доказана ассоциация *APOA5* rs662799 ($p = 0,0014$) с ИБС [6]. Исследование полиморфизма rs662799 у жителей Пакистана (384 человека) показало, что редкий аллель G rs662799 гена *APOA5* связан с более высоким уровнем триглицеридов ($p = 0,03$) и совместно с другими полиморфизмами гена *APOA5* коррелирует с риском развития ИМ ($p = 0,001$) [7]. Еще одно исследование среди лиц китайской популяции подтвердило ассоциацию ОНП rs662799 с ИБС (435 пациентов с ИБС и 196 здоровых человек, ОШ = 1,374, $p = 0,03$) [5].

Так как основной причиной возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является атеросклероз, заболевание может быть ассоциировано с генетически обусловленным повышением содержания триглицеридов. В популяции Турции выполнен анализ, в который вошли данные 272 пациентов с ишемическим инсультом и 123 человек контрольной группы. Среди носителей аллеля –1131C rs662799 гена *APOA5*, страдающих гипертонической болезнью, диабетом или ожирением, наблюдалась тенденция к увеличению частоты ишемического инсульта по сравнению с лицами, у которых данный аллель не обнаружен [8].

В исследовании «случай–контроль» приняли участие 812 жителей Северного Китая с ишемическим инсультом и 844 человека контрольной группы; согласно многомерному логистическому анализу, генотипы *APOA5* rs662799 AG/GG были связаны с повышенным риском ишемического инсульта (ИИ) [9, 10]. В то же время по данным R. Xiao et al. аллель G ассоциирован с пониженным риском ИИ [11]. Yue Y.H. et al. нашли ассоциацию rs662799 с ИИ только в рамках полигенной модели [12], однако авторы мета-анализа [13] пришли к выводу о повышении риска ИИ у носителей генотипа GG. Возможно, различия в оценках ассоциации rs662799 с ИИ связаны с недостаточной однородностью исследуемых групп, так в работе Hsu L.C. et al. ассоциация аллеля G и генотипов AG и GG под-

тверждена только в подгруппе ИИ, которая включала пациентов с окклюзией малых сосудов, в то время как в подгруппе ИИ с атеросклерозом больших артерий достоверных результатов не получено [14].

Таким образом, большинство работ подтверждает ассоциацию полиморфизма rs662799 гена *APOA5* с развитием ИБС, в то время как результаты исследований его роли в развитии ОНМК противоречивы. В работе, подтвердившей связь rs662799 с ИИ, не учитывались сердечно-сосудистые заболевания, имевшиеся у пациентов до развития ОНМК. Кроме того, в литературе нет сведений об ассоциации rs662799 с ОНМК у представителей популяции Восточной Сибири.

Цель исследования – изучить ассоциацию полиморфизма rs662799 с возникновением ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал исследования представлен 260 больными стационара с ОНМК в возрасте от 32 до 69 лет (57,0 [51,0–62,0] года, медиана [95%-й доверительный интервал (95 % ДИ)]). В качестве группы сравнения обследованы 272 пациента в возрасте от 37 до 68 лет (55,0; [51,0–62,0] года), это контрольная группа нашего исследования. Среди пациентов основной группы было 157 мужчин (возраст (56,5 [51,0–62,0] года) и 103 женщины (возраст 57,0 [51,0–62,0] года). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст 55,0 [51,0–62,0] года) и 102 женщины (возраст 55,0 [51,0–62,0] года).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении в КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона г. Красноярск. Их обследование включало сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы было направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК.

У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 человека (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у

10 больных (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имел место повторный ОНМК. Никто из обследованных не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была артериальная гипертензия (АГ) (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК наблюдались дислипидемия (159 человек, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 больных, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 обследованных (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирск, обследованных в рамках Международного проекта HAPIEE [6] и скрининга молодого населения г. Новосибирск, выполненного в 2013–2017 гг. Обследование лиц контрольной группы включало анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. АГ имела место у 177 пациентов (98 мужчин и 79 женщин), другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование проводили в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (г. Новосибирск). Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм rs662799 тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе StepOnePlus.

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур,

при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как ОШ. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [15, 16].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» на сайте: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа частот генотипов и аллелей ОНП rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлены в таблице. Установлено статистически значимое преобладание редкого генотипа GG и аллеля G у пациентов с ОНМК по сравнению с контрольной группой. Кроме того, обнаружено,

что среди пациентов с ОНМК число носителей распространенного генотипа AA и аллеля A статистически значимо меньше, а гетерозиготного генотипа AG – больше, чем среди лиц контрольной группы (см. таблицу).

В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо реже встречался распространенный генотип AA (59,9 %), чем среди мужчин группы контроля (82,9 %; $p = 0,000$; ОШ 3,26; 95 % ДИ 1,95–5,46). Генотип AG достоверно преобладал у мужчин в подгруппе с ОНМК (33,6 %) по сравнению с контрольной группой (17,1 %; $p = 0,001$). У 6,6 % мужчин с ОНМК выявлен редкий генотип GG, отсутствовавший у мужчин контрольной группы ($p = 0,001$). В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо чаще, чем в подгруппе мужчин контрольной группы, встречался редкий аллель G (%) и реже – аллель A (соответственно 23,4 и 8,5 %, 76,6 и 91,5 %; $p = 0,000$; ОШ 3,27, 95 % ДИ 2,05–5,21).

В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимо чаще встречался генотип AG (33,3 %), чем среди женщин группы контроля (14,7 %; $p = 0,002$), и реже – генотип AA (соответственно 64,7 и 84,3 %; $p = 0,001$; ОШ 2,93, 95 % ДИ 1,49–5,75). В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено. Так, в подгруппе женщин с ОНМК генотип GG полиморфизма rs662799 (A>G) встре-

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs662799 (A>G) у пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотип и аллель	Пациенты с ОНМК ($n = 254$)			Контроль ($n = 272$)			p
	n	%	m	n	%	m	
Генотип							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	0,000
AG	85	33,5	5,80	44	16,2	4,38	0,000
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	0,001*
Аллель							
Аллель A	399	78,5	3,57	498	91,5	2,34	0,000
Аллель G	109	21,5	3,57	46	8,5	2,34	
ОШ A/G [95 % ДИ]	2,96 [2,01–4,27]						
Суммарные аллели							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	0,000
AG+GG	97	38,2	5,97	45	16,5	4,42	
ОШ A/G [95 % ДИ]	3,11 [2,07–4,69]						
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	0,001
AA+AG	242	95,3	2,61	271	99,6	0,72	
ОШ A/G [95 % ДИ]	13,44 [1,73–104,12]						

Примечание. p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

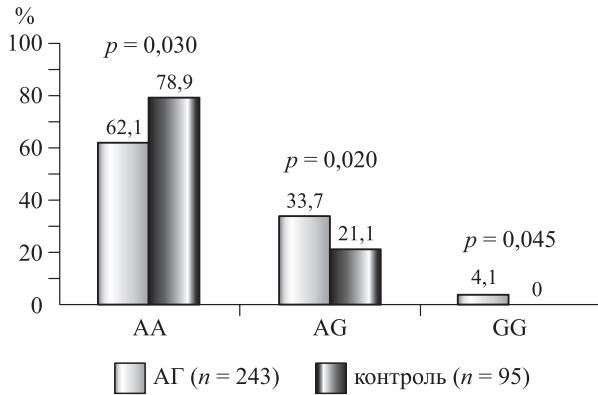


Рис. 1. Распределение частот аллелей ОНП rs662799 (A>G) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК

чался в 2,0 % случаев, в контрольной подгруппе женщин – в 1,0 % ($p = 0,56$). Аллель G статистически значимо чаще наблюдался среди женщин с ОНМК (18,6 %), чем среди женщин группы контроля (8,3 %; $p = 0,002$; ОШ 2,52, 95 % ДИ 1,37–4,63).

Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs662799 (A>G) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК. Частота генотипов AA, AG и GG в первом случае была достоверно больше, чем в контрольной группе (рис. 1). Аллель A присутствовал у 70,4 % пациентов с АГ и ОНМК и у 89,5 % пациентов группы контроля, аллель G – у 29,6 % пациентов с АГ и ОНМК и у 10,5 % пациентов контрольной группы ($p = 0,000$; ОШ 3,57, 95 % ДИ 2,13–5,98). Результаты аналогичны данным, полученным в группе пациентов с ОНМК, статистическая значимость подтверждена по каждому из генотипов и аллелей.

В подгруппе пациентов с НРС, перенесших ОНМК, частота генотипов AA, AG и GG составила 66,7, 33,3 и 0,0 % соответственно. Частоты генотипов в группе контроля представлены в таблице. Установлено статистически значимое преобладание носителей генотипа AG ($p = 0,02$) и уменьшение числа носителей генотипа AA ($p = 0,02$; ОШ 2,52, 95 % ДИ 1,12–5,75) в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с группой контроля, а также увеличение числа носителей редкого аллеля G ($p = 0,037$; ОШ 2,16, 95 % ДИ 1,03–4,54) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частота генотипов AA ОНП rs662799 (A>G), AG и GG составила 68,8, 28,7 и 2,5 % соответственно. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в контрольной

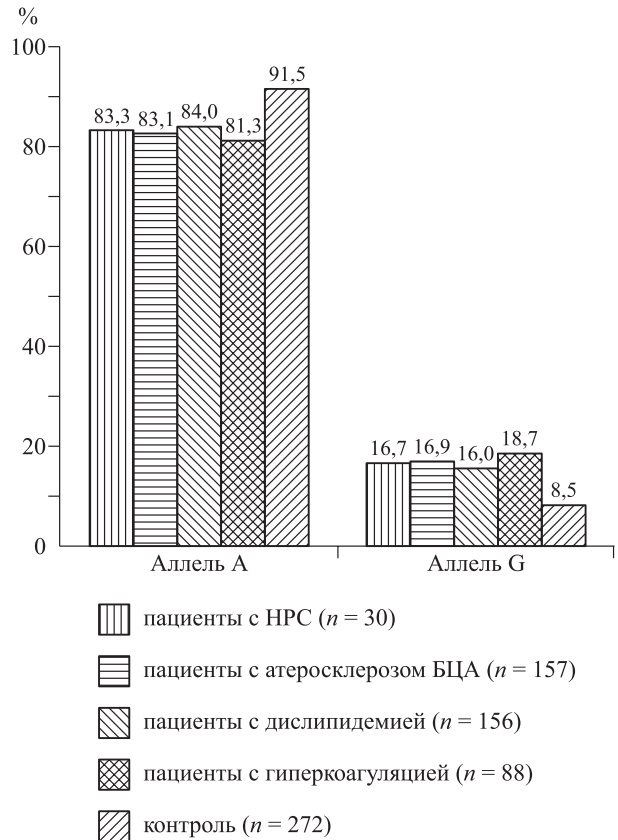


Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs662799 (A>G) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы

ной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,002$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,000$; ОШ 2,29, 95 % ДИ 1,44–3,65) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p = 0,06$). Редкий аллель G достоверно чаще встречался у пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,000$; ОШ 2,19, 95 % ДИ 1,44–3,35) (см. рис. 2).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, частота генотипов AA ОНП rs662799 (A>G), AG и GG составила 70,5, 26,9 и 2,6 % соответственно. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в контрольной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,002$;

ОШ 2,11, 95 % ДИ 1,32–3,38) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, не получено ($p = 0,05$). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался у пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,001$; ОШ 2,01, 95 % ДИ 1,35–3,16) (см. рис. 2).

В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота генотипов AA, AG и GG составила 63,8, 33,0 и 2,3 % соответственно. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в контрольной группе представлены в таблице. В подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,001$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p = 0,000$; ОШ 2,74, 95 % ДИ 1,59–4,72) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено ($p = 0,09$). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался у пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем у лиц контрольной группы ($p = 0,000$; ОШ 2,50, 95 % ДИ 1,54–4,05) (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении ассоциации ОНП rs662799 (A>G) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена связь между редким аллелем G и повышенным риском ОНМК. Генотип GG показал значимые ассоциации с ОНМК только в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с АГ. Отсутствие статистической значимости в отношении генотипа GG в других подгруппах, вероятно, связано с низкой частотой его встречаемости. Примечательно, что во всех подгруппах установлены значимые ассоциации между гетерозиготным генотипом AG и ОНМК, что дает основание использовать его в качестве предиктора развития ОНМК у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией. Эти данные согласуются как с результатами, полученными в Турции [8], так и с выводами мексиканских исследователей [17]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфизма с целью изучения возможных механизмов его влияния на развитие сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. В упомянутых выше исследованиях опосредованно такое влияние связывают с участием белка в

липидном обмене, а носительство rs662799 – с повышенной концентрацией триглицеридов [1, 2, 4, 6, 7], липопротеинов очень низкой плотности и с пониженным содержанием липопротеинов высокой плотности [2]. Кроме того, имеется информация о связи этого полиморфизма с эффективностью коррекции липидного профиля аторвастатином при ИИ [18]. Последнее представляется особенно интересной находкой, поскольку в случае подтверждения в независимых исследованиях этот маркер может войти в набор полиморфизмов, который можно будет тестировать для индивидуального подбора дозы аторвастатина с целью коррекции нарушений липидного обмена. Достижения фармакогенетики в последние годы все шире внедряются в клиническую практику в рамках постепенного перехода к персонализированной медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генотип AG и аллель G ОНП rs662799 (A>G) повышает риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у больных АГ, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом БЦА, нарушениями липидного обмена и системы гемостаза.

Конфликт интересов не заявляется.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-58887.2018.7

ЛИТЕРАТУРА

- De Caterina R., Talmud P.J., Merlini P.A., Foco L., Pastorino R., Altshuler D., Maurini F., Peyvandi F., Lina D., Kathiresan S., Bernardinelli L. Ardissino D. Strong association of the *APOA5*-1131T>C gene variant and early-onset acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2011; 214(2): 397–403. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.
- Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L., Butterworth A.S., di Angelantonio E., Boekholdt S.M., Ouweland W., Watkins H., Samani N.J., Saleheen D., Lawlor D., Reilly M.P., Hingorani A.D., Talmud P.J., Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*, 2010; 375 (9726): 1634163–1634169. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60545-4
- Bhaskar S., Ganesan M., Chandak G.R., Mani R., Idris M.M., Khaja N., Gulla S., Kumar U., Movva S., Vattam K.K., Eppa K., Hasan Q. Umamaheshwara Reddy Pulakurthy Association of *PON1* and *APOA5* gene polymorphisms in a cohort of Indian patients Association of *PON1* and *APOA5* gene polymorphisms in a cohort of Indian patients having coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Genet Test Mol. Biomarkers*, 2011; 15 (7-8): 507–512. doi: 0.1089/gtmb.2010.0207
- You Y., Wu Y., Zhang Y., Zhang L., Song Y., Bai W., Li Y., Yu Y., Kou C. Effects of polymorphisms in

- APOA5* on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, northeast China: a case-control study. *B.M.J. Open.*, 2018; 8 (6): e020016. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020016
5. Chen H., Ding S., Zhou M., Xiayin W. Association of rs662799 in *APOA5* with CAD in Chinese Han population. *B.M.C. Cardiovasc. Disord.*, 2018; 18 (1): 2. doi: 10.1186/s12872-017-0735-7.
 6. Takeuchi F., Isono M., Katsuya T., Yokota M., Yamamoto K., Nabika T., Shimokawa K., Nakashima E., Sugiyama T., Rakugi H., Yamaguchi S., Ogihara T., Yamori Y., Kato N. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS One*, 2012; 7 (9): e46385. doi: 10.1371/journal.pone.0046385
 7. Iqbal R., Jahan N., Sun Y., Xue H. Genetic association of lipid metabolism related SNPs with myocardial infarction in the Pakistani population. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41 (3): 1545–1552. doi: 10.1007/s11033-013-3000-x
 8. Demirdögen B., Şahin E., Özçelik A., Bek S., Demirkaya Ş., Adalı O. Apolipoprotein A5 polymorphisms in Turkish population: association with serum lipid profile and risk of ischemic stroke. *Mol. Biol. Rep.*, 2012; 39 (12): 10459–10468. doi: 10.1007/s11033-012-1926-z
 9. Wang Y., Liu F., Li L., Deng S., He Z. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. *J. Int. Med. Res.*, 2017; 45 (6): 2042–2052. doi: 10.1177/0300060517713517
 10. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255.
 11. Xiao R., Sun S., Zhang J., Ouyang Y., Zhang N., Yang M., Jin T., Xia Y. Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. *Oncotarget*, 2017; 8 (36): 60496–60503. doi: 10.18632/oncotarget.15549
 12. Yue Y.H., Liu L.Y., Hu L., Li Y.M., Mao J.P., Yang X.Y., Dila N.M. The association of lipid metabolism relative gene polymorphisms and ischemic stroke in Han and Uighur population of Xinjiang. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16 (1): 120. doi: 10.1186/s12944-017-0491-9
 13. Au A., Griffiths L.R., Irene L., Kooi C.W., Wei L.K. The impact of *APOA5*, *APOB*, *APOC3* and *ABCA1* gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2017; 265: 60–70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003
 14. Hsu L.C., Hsu L.S., Lee T.H. Association of apolipoprotein A1 and A5 polymorphisms with stroke subtypes in Han Chinese people in Taiwan. *Gene*, 2019; 684: 76–81. doi: 10.1016/j.gene.2018.10.050
 15. Боровиков В.П. СТАТИСТИКА: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. 656 с.
 16. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие. Пер. с англ. Ред. В.П. Леонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с.
 17. Escobedo J., Paz-Aragón E., Vega-Rodríguez L.H., Benítez Sanfeliz M.A., Estrada-Rodríguez H., González-Figueroa E., Liceaga-Craviotto M.G., Gutiérrez-Cuevas J., Valladares-Salgado A., Cruz M. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T (rs1801133) and apolipoprotein A5-1131T>C (rs662799) polymorphisms, and anemia are independent risk factors for ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2018; 27 (5): 1357–1362. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.025
 18. Yue Y.H., Bai X.D., Zhang H.J., Li Y.M., Hu L., Liu L.Y., Mao J.P., Yang X.Y., Dila N.M. Gene polymorphisms affect the effectiveness of atorvastatin in treating ischemic stroke patients. *Cell Physiol. Biochem.*, 2016; 39 (2): 630–638. doi: 10.1159/000445654

ASSOCIATION OF RS662799 POLYMORPHISM WITH THE DEVELOPMENT OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

D.A. Nikulin¹, A.A. Chernova¹, S.Yu. Nikulina¹, A.N. Kelemeneva¹, V.N. Maksimov^{1,2}

¹Krasnoyarsk State Medical University
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak str., 1

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

Objective: to study the association of rs662799 with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular diseases and risk factors for their development. **Material and methods.** The material of the study was presented by 260 inpatient patients with acute cerebrovascular accident at the age of [57.0; 51.0–62.0] years as a comparison group, 272 patients aged [55.0; 51.0–62.0] years were examined, this is the control group of our study. According to gender, all patients in the main group were divided into 157 men and 103 women. There were 170 men and 102 women in the control group. All patients of the main group, along with routine methods of examination, were analyzed by the blood coagulation system, from instrumental methods of investigation-electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of extracranial brachioce-

phalic arteries, daily monitoring of blood pressure and heart rate, computed tomography of the brain. In patients of the main group, comorbid pathology was represented by the following cardiovascular diseases and risk factors: arterial hypertension (AG), paroxysmal supraventricular tachycardia, dyslipidemia, atherosclerosis of brachiocephalic arteries, disorders of the hemostasis system. The control group was investigated as part of the HAPIEE international project. Molecular genetic analysis was performed by real-time PCR. Statistical processing of the material was carried out using the Excel application kit and SPSS 22. The study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Ethics Committees of all participating clinical centers. Prior to inclusion in the study, written informed consent was obtained from all participants. **Results.** In all analyzed groups and subgroups of patients, an association was established between the rare G allele and the increased risk of PMC. The GG genotype showed significant associations with PMK in the main patient group, in the male subgroup, and in the AG subgroup. **Conclusion.** The AG genotype and the G allele rs662799 increase the risk of stroke in patients regardless of previous cardiovascular pathology and risk factors, including patients with arterial hypertension, supraventricular tachyarrhythmias, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, impaired lipid metabolism and the hemostatic system.

Keywords: cerebral circulatory disorders, ischemic stroke, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis, rs662799.

*Статья поступила 2 ноября 2020 г.
Принята к печати 21 декабря 2020 г.*