

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 575.22:616.831-005:616.1



Ассоциация rs662799 гена APOA5 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Д. А. Никулин^{1,2}, А. А. Чернова^{1,2},
С. Ю. Никулина¹, В. Н. Максимов³

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск

³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Никулина Светлана Юрьевна,
ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В. Ф. Войно-
Ясенецкого Минздрава России,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: nicoulina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
24.02.25 и принята к печати 08.11.25.*

Резюме

Цель исследования — определить ассоциации полиморфных вариантов rs662799 гена APOA5 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. **Материалы и методы.** В основную группу нашего исследования были взяты 260 пациентов с ОНМК на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и 272 добровольца без сердечно-сосудистых заболеваний (контрольная группа). Возрастной диапазон пациентов с ОНМК составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], пациентов контрольной группы — от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. В основной группе было 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). В контрольной группе было 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Всем пациентам с ОНМК было проведено следующее обследование: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Группа контроля сформирована в рамках договора с НИИ терапии г. Новосибирска и представляет собой популяционную выборку жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE в Новосибирске. Молекулярно-генетическое исследование участников основной и контрольной групп проводили в НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска. Результаты молекулярно-генетического анализа получены на 254 пациентах основной группы и 272 пациентах контрольной группы. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ SPSS 23. **Результаты.** Гетерозиготный генотип AG и аллель G гена APOA5 в когорте больных с ОНМК статистически значимо преобладали по сравнению с группой обследованных без ОНМК. Среди пациентов с ОНМК подтверждено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A гена APOA5 по сравнению с контролем. **Заключение.** Результаты нашего исследования доказали ассоциации ОНВ rs662799 (A > G) с развитием ОНМК в обследованных различных когортах пациентов. Генотип AG и аллель G гена APOA5 показал значимые ассоциации с ОНМК в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, генетические маркеры, однонуклеотидный полиморфизм, rs662799, ген APOA5, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Максимов В. Н. Ассоциация rs662799 гена APOA5 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2025;31(5):428–438. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2491>. EDN: JOUXRM

Association of the APOA5 rs662799 polymorphism with acute stroke in patients with cardiovascular disease

D. A. Nikulin^{1,2} A. A. Chernova^{1,2},
S. Yu. Nikulina¹, V. N. Maksimov³

¹ V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Svetlana Yu. Nikulina,
V. F. Voyno-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University,
1 Partizana Zheleznyaka str.,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Received 24 February 2025;
accepted 8 November 2025.

Abstract

Objective. To investigate the associations of polymorphic variants rs662799 of the APOA5 gene with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular pathology. **Design and methods.** The main group of our study included 260 patients with acute cerebrovascular accident on the background of cardiovascular diseases and 272 volunteers without cardiovascular diseases (control group). The age range of patients with acute cerebrovascular accident was from 32 to 69 years [57,0 (51,0–62,0) years], and the age range of the control group was from 37 to 68 years [55,0 (51,0–62,0) years]. There were 157 men (age 56,5 (51,0–62,0) years) and 103 women (age 57,0 (51,0–62,0) years) in the main group. The control group included 170 men (age 55,0 (51,0–62,0) years) and 102 women (age 55,0 (51,0–62,0) years). All patients with acute cerebrovascular accident underwent the following examinations: collection of complaints and medical history, clinical examination, brain computed tomography, electrocardiography, echocardiography, and ultrasound doppler. The control group represents a population sample of residents of Novosibirsk who were examined as part of the international HAPIEE project in Novosibirsk. The results of the molecular genetic analysis were obtained from 254 patients in the main group and 272 patients in the control group. Statistical analysis was carried out using the SPSS v. 23. **Results.** The heterozygous AG genotype and the G allele of the APOA5 gene were more prevalent in the stroke cohort compared to control group. Among patients with acute cerebrovascular accident, a statistically significant decrease in the number of carriers of the common AA genotype and the A allele of the APOA5 gene was confirmed compared to the control group. **Conclusion.** The results of our study proved associations of single-nucleotide polymorphism rs662799 (A > G) with the development of acute cerebrovascular accident. The AG genotype and the G allele of the APOA5 gene showed significant associations with acute cerebrovascular accident in the main group of patients, in the subgroup of men and in the subgroup of patients with hypertension.

Key words: cerebrovascular accident, genetic markers, single-nucleotide polymorphism, rs662799, gene, APOA5, cardiovascular diseases

For citation: Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SYu, Maksimov VN. Association of the APOA5 rs662799 polymorphism with acute stroke in patients with cardiovascular disease. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2025;31(5):428–438. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2491>. EDN: JOUXRM

Введение

Однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs662799 верифицирован в промоторе гена APOA5 на длинном плече 11-й хромосомы. Самый исследованный вариант гена APOA5 на данный момент — однонуклеотидный вариант rs662799. Носительство редкого аллеля G гена APOA5, ассоциированного с высоким уровнем триглицеридов (ТГ), в европейской популяции составляет 6%, в японской популяции — 30%, китайской — 27%, индийской — 20%. Авторы также указывают на ассоциацию полиморфизма гена APOA5 с первичной гиперлипидемией [1].

S. Park и S. Kang (2020) провели полногеномный поиск ассоциаций полиморфных вариантов APOA5 rs662799 и rs2266788 с уровнем триглицеридов в плазме крови исследуемых пациентов. Выявлены ассоциации минорных аллелей APOA5 rs662799 и rs2266788 с максимальным уровнем ТГ в плазме крови в 1,86 и 1,51 раза соответственно, по сравнению с носителями основных аллелей [2].

Интерес представляет работа J. Jacob и соавторов (2022), продемонстрировавшая влияние полиморфизма APOA5 rs662799 на уровень ТГ в плазме крови и ассоциацию с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [3].

M. Farnier и соавторы (2021) предполагают, что ТГ в сыворотке крови являются биомаркером липопротеинов, богатых ТГ, и, согласно ряду исследований, липопротеины, богатые ТГ, и их частицы, обогащенные холестерином, связаны с атерогенезом. Более того, данные генетического анализа свидетельствуют о том, что остатки липопротеинов, богатых ТГ, являются фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [4].

S. Mozafari и соавторы (2022) доказали, что наличие полиморфизмов rs662799 и rs651821 ассоциировано с повышением вероятности распространности метаболического синдрома примерно в 1,5 раза (отношение шансов (odds ratio, OR) 1,42, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,32–1,53, $p < 0,001$; $I^2 = 67,1\%$; P -гетерогенность $< 0,001$; и OR = 1,50, 95% ДИ: 1,36–1,65, $p < 0,001$) [5].

Связь полиморфизма S19W в гене APOA5 с уровнем липидов в сыворотке крови была доказана и в когорте пациентов с диабетической нефропатией 2-го типа [6]. Генетическая связь между различными метаболическими вариантами в генах APOA5 и PLIN1 при сахарном диабете 2-го типа верифи-

цирована у жителей Западной Саудовской Аравии в исследовании методом «случай-контроль» [7].

А. И. Мешков и соавторы (2022) доказали ассоциацию вариантов генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL с риском развития ишемической болезни сердца [8].

Китайские исследователи предложили номограмму, разработанную с учетом генетического варианта APOA5 rs662799 и клинических характеристик, что позволяет прогнозировать риск развития эссенциальной гипертензии у жителей Китая [9].

Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза доказана в работе В. Н. Шишковой и соавторов (2020) [10]. С. В. Михайлова и соавторы (2023) проанализировали ассоциации вариантов генов аполипопротеинов APOA2, APOA5 и APOH с гиперлипидемией [11]. L. Lin и соавторы (2024) изучали сложную взаимосвязь между диабетом и ишемическим инсультом с помощью анализа экспрессии генов и изучения регуляторных сетей для выявления потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней [12]. Генетические регуляторные сети аполипопротеинов и связанные с ними медицинские риски также представлены в работе индийских ученых [13]. Н. А. Широкова и соавторы (2020) доказывают роль генов аполипопротеинов APOA5 и APOH как регуляторов метаболизма липопротеинов [14].

Согласно данным литературы, подтверждается связь rs662799 с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и с ишемическим инсультом. В приведенных исследованиях не рассматривалась коморбидность, то есть не детализировались сердечно-сосудистые заболевания, явившиеся причиной ОНМК. И в литературе полностью отсутствуют данные об ассоциации rs662799 с ОНМК у населения Восточной Сибири.

В данной статье представлено изучение ассоциации rs662799 гена APOA5 с развитием ОНМК у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и факторами риска, способствующими их развитию. В отличие от нашей уже опубликованной работы [15], в этой статье представлен анализ генотипов в группе больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий и ОНМК в сравнении с лицами контрольной группы, распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A > G) среди пациентов с ОНМК и дислипидемией и пациентов контроль-

ной группы, распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A > G) среди пациентов с ОНМК и нарушениями в системе гемостаза и пациентов контрольной группы.

Цель исследования — определить ассоциации полиморфных вариантов rs662799 гена APOA5 с развитием ОНМК у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы

В основную группу нашего исследования были взяты 260 пациентов с ОНМК на фоне сердечно-сосудистых заболеваний и 272 добровольца без ОНМК (контрольная группа). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, утвержденное Этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 29 от 18.01.2011 г.). Возрастной диапазон пациентов с ОНМК составил от 32 до 69 лет [57,0 (51,0–62,0)], а в контрольной группе — от 37 до 68 лет [55,0 (51,0–62,0)]. Половозрастной состав пациентов основной группы был следующим: 157 мужчин (возраст 56,5 (51,0–62,0) года) и 103 женщины (возраст 57,0 (51,0–62,0) года). Половозрастной состав группы контроля был сопоставим: 170 мужчин (возраст 55,0 (51,0–62,0) года) и 102 женщины (возраст 55,0 (51,0–62,0) года).

Пациенты с ОНМК были госпитализированы в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска. Всем пациентам с ОНМК было проведено следующее обследование: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиокопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Распределение ОНМК по видам инсульта в основной группе было следующим: у 199 больных (123 мужчины и 76 женщин) был верифицирован ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) в результате клинко-инструментальных исследований подтвержден смешанный тип ОНМК. Девятнадцать пациентов из 260 (13 мужчин и 6 женщин) были госпитализированы с повторным ОНМК. При проведении клинко-инструментального исследования не была выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС) в когорте обследованных лиц основ-

ной группы. Преобладающей сердечно-сосудистой патологией, провоцирующей ОНМК, была гипертоническая болезнь (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, в том числе фибрилляция предсердий (ФП), диагностирована у 31 обследуемого с ОНМК (20 мужчин и 11 женщин). При обследовании в основной группе пациентов были выявлены следующие факторы риска: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз брахиоцефальных артерий (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), у 28 обследуемых (19 мужчин и 9 женщин) подтверждены данные о наличии ОНМК в семьях этих больных.

Группа контроля получена в рамках договора с НИИ терапии Новосибирска и представляет собой популяционную выборку жителей Новосибирска, обследованных в ходе проведения международного проекта НАРИЕЕ и скрининга молодого населения Новосибирска, выполненного в 2013–2017 годах. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, масса тела, окружность талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос для выявления стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля артериальная гипертензия имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе встречались в незначительном проценте случаев, который имеет место в общей популяции, в соответствующих половозрастных группах (ФП, гиперлипидемия и т. п.).

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в НИИ терапии Новосибирска — филиал ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска. Проект НАРИЕЕ, основной скрининг, проводился в 2003–2005 годах, тогда же и забиралась кровь. Скрининг молодого населения Новосибирска выполнен в 2013–2017 годах, в это время и забиралась кровь. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНВ rs662799 тестировали с помощью полимеразноцепной реакции (ПЦР) в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, США) на приборе StepOnePlus в реальном времени.

Результаты молекулярно-генетического анализа получены для 254 пациентов основной группы и 272 пациентов контрольной группы.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ SPSS 23.

Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей проводилось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. Точный критерий Фишера применялся для анализа четырехпольных таблиц. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов (ОШ) с 95-процентным доверительным интервалом (95 % ДИ). Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05. Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов rs662799 гена APOA5 в контрольной группе теоретически ожидаемому согласно равновесию Харди–Вайнберга проверяли с помощью онлайн-калькулятора: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>

Результаты

Результаты анализа частот генотипов и аллелей ОНВ rs662799 (A > G) гена APOA5 среди больных с ОНМК и пациентов без ОНМК указаны в таблице 1. Не выявлено преобладания редкого генотипа GG в когорте больных с ОНМК по сравнению с пациентами без ОНМК. Интересным фактом является то, что среди пациентов с ОНМК подтверждено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A по сравнению с контролем. Гетерозиготный генотип AG и аллель G значимо чаще встречался среди пациентов с ОНМК, чем среди здоровых пациентов (табл. 1).

При исследовании особенностей распределения по полу были получены следующие данные. Среди мужчин с ОНМК значимо реже верифицирован распространенный генотип AA (59,9%) по сравнению с когортой мужчин группы контроля (82,9%; $p < 0,001$; ОШ 3,26 (95 % ДИ 1,95–5,46)). Гетерозиготный генотип AG значимо преобладал в когорте мужчин с ОНМК (33,6%) в сравнении с группой мужчин без ОНМК (17,1%; $p = 0,001$). Редкий генотип GG был верифицирован у 6,6% мужчин

Таблица 1

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРИАНТА RS662799 (A > G) В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И БЕЗ НЕГО

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

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p* — уровень значимости при применении точного критерия Фишера; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

с ОНМК, среди когорты мужчин без ОНМК данный генотип не был выявлен ни у одного пациента ($p = 0,001$) (рис. 1).

В когорте женщин с ОНМК значимо чаще встречался генотип AG (33,3%) по сравнению с контролем (14,7%; $p = 0,002$). Генотип AA, наоборот, чаще встречался у женщин в контрольной группе (84,3%) по сравнению с женщинами с ОНМК (64,7%; $p = 0,001$; ОШ 2,93 (95% ДИ 1,49–5,75)). Не обнаружено статистически значимых различий по частоте генотипа GG при сравнении основной и контрольной групп. Так, в когорте женщин с ОНМК генотип GG ОНВ rs662799 (A > G) верифицирован у 2,0%

пациентов, в подгруппе здоровых женщин — у 1,0% ($p = 0,56$) (рис. 2).

Проведен анализ распределения частот генотипов и аллелей rs662799 (A > G) гена APOA5 среди пациентов с гипертонической болезнью, поступивших в неврологическое отделение с ОНМК, и среди пациентов контрольной группы без гипертонической болезни и ОНМК (рис. 3). Верификация генотипа AA в когорте больных с гипертонической болезнью, перенесших ОНМК, достигла 62,1%, в группе контроля — 78,9% ($p = 0,003$; ОШ 2,28 (95% ДИ 2,13–5,98)). Гетерозиготный генотип AG был установлен у 33,7% пациентов с гипертони-

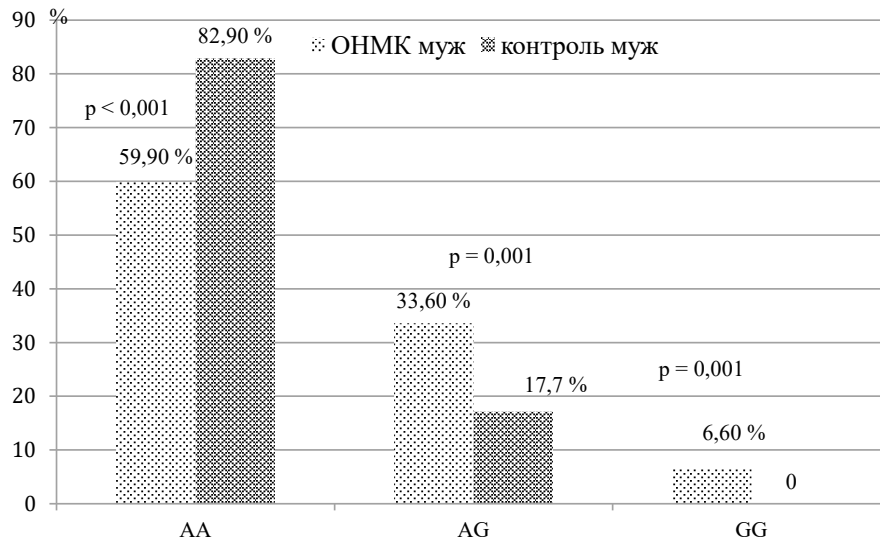


Рисунок 1. Частоты генотипов rs662799 у мужчин с острым нарушением мозгового кровообращения и в контрольной группе

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

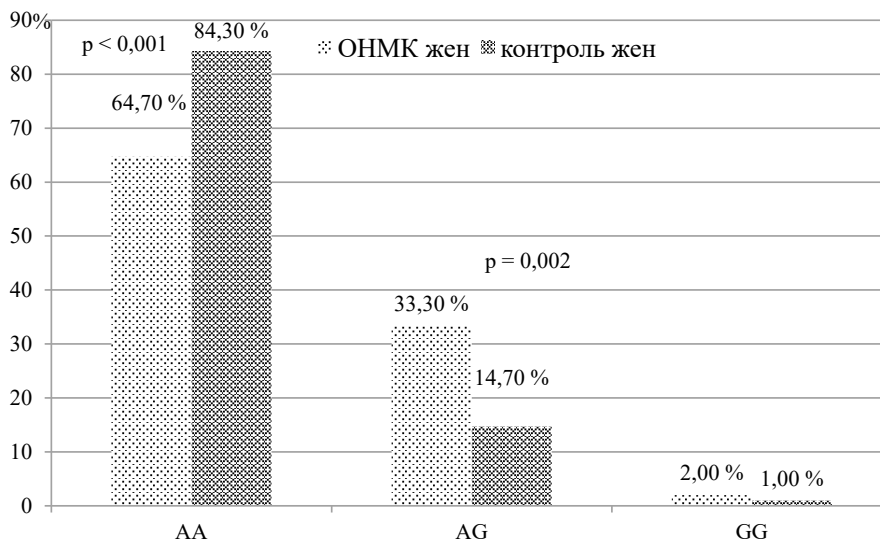


Рисунок 2. Частоты генотипов rs662799 у женщин с острым нарушением мозгового кровообращения и в контрольной группе

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

ческой болезнью, осложненной ОНМК, и у 21,1% обследованных из группы контроля ($p = 0,022$). Генотип GG в когорте пациентов с гипертонической болезнью, осложненной ОНМК, зарегистрирован с частотой 4,1%, в группе контроля не было выявлено ни одного случая ($p = 0,045$) (рис. 3).

Выявлено значимое преобладание частоты редкого аллеля G в когорте больных с нарушениями

сердечного ритма и ОНМК по сравнению с когортой пациентов без ОНМК ($p = 0,037$; ОШ 2,16 (95% ДИ 1,03–4,54)) (рис. 4).

В когорте больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, перенесших ОНМК, генотип AA ОНВ rs662799 (A > G) зарегистрирован в 68,8%, генотип AG — в 28,7%, генотип GG — в 0,4% (рис. 5). В когорте больных с атеросклерозом брахиоцефаль-

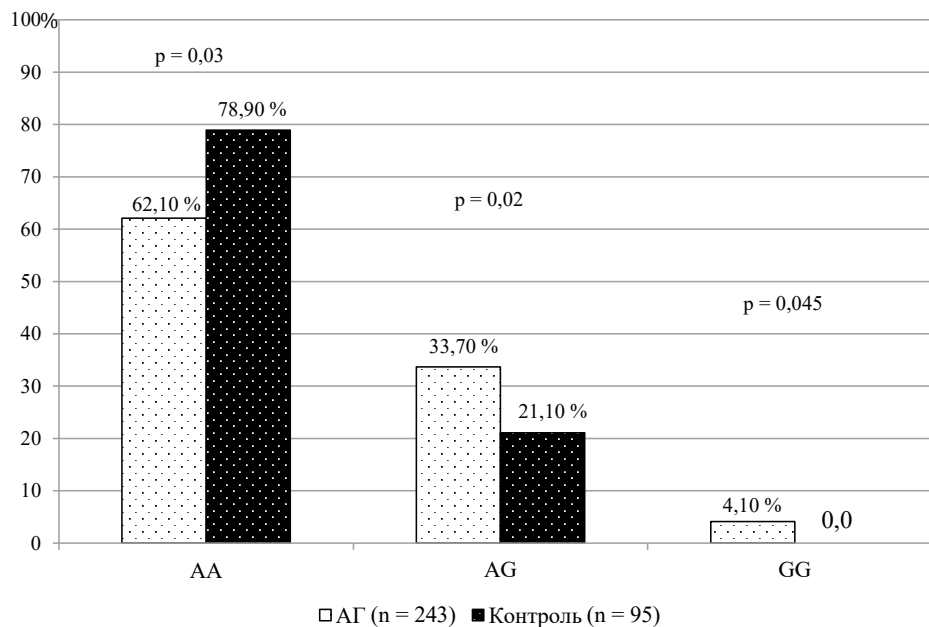


Рисунок 3. Распределение генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и пациентов контрольной группы без артериальной гипертензии и инсульта

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; АГ — артериальная гипертензия.

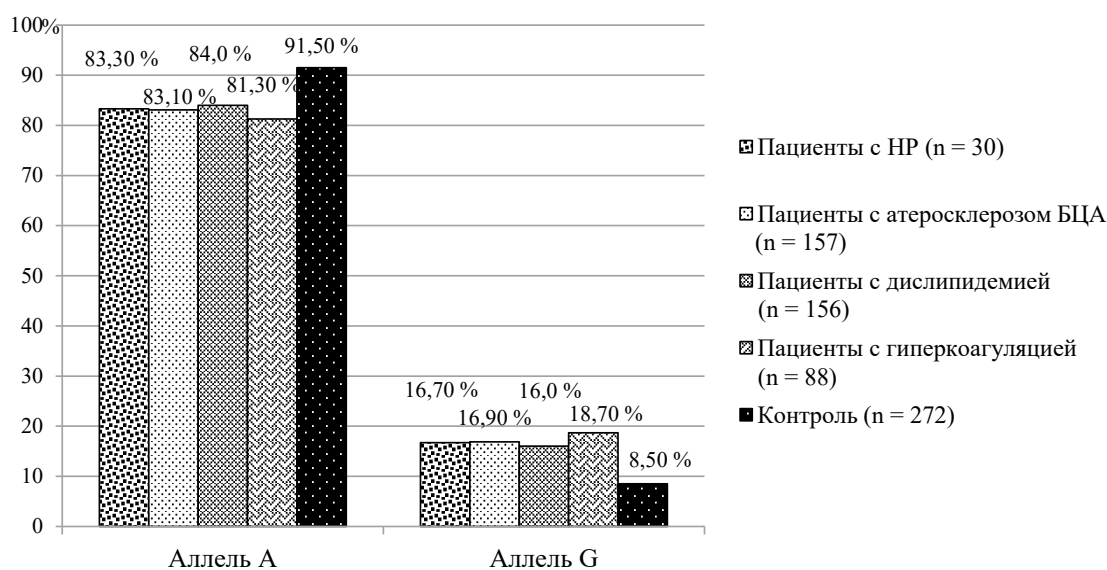


Рисунок 4. Распределение частот аллелей однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; НРС — нарушения ритма сердца; БЦА — брахиоцефальные артерии.

ных артерий и ОНМК установлена большая частота генотипа AG ($p < 0,001$) и снижение частоты генотипа AA ($p < 0,001$; ОШ 2,29 (95% ДИ 1,44–3,65)) при сравнении с группой пациентов без ОНМК (рис. 5).

В когорте больных с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотип AA ОНВ rs662799 (A > G) встречался в 70,5%, генотип AG — в 26,9%, генотип GG — в 2,6% (рис. 6). В когорте больных с дислипидемией и ОНМК верифицированы 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, получено не было ($p = 0,05$) (рис. 6).

В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, были получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота носительства генотипа AA составила 63,8%, частота генотипа AG — 33,0%, частота генотипа GG — 2,3%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфного варианта в контрольной группе представлены на рисунке 7.

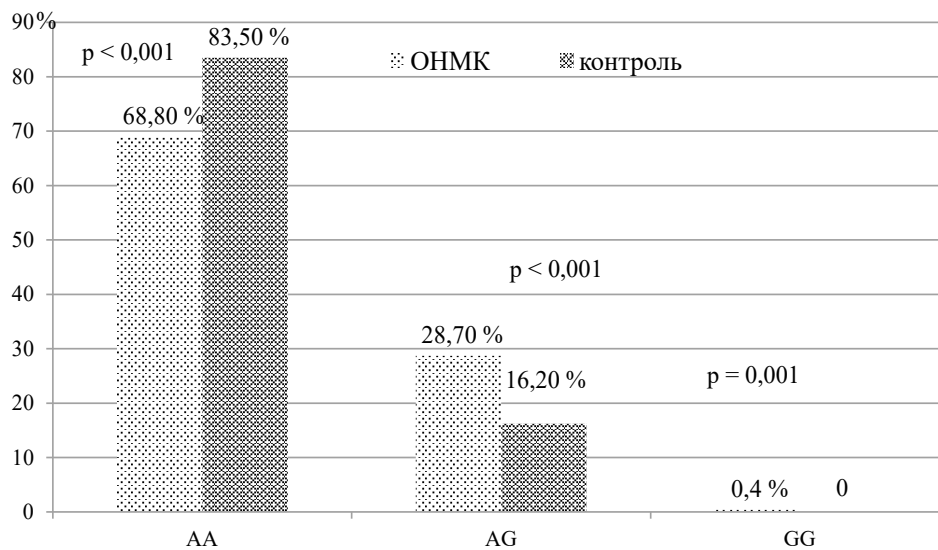


Рисунок 5. Распределение частот генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и атеросклерозом брахиоцефальных артерий и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

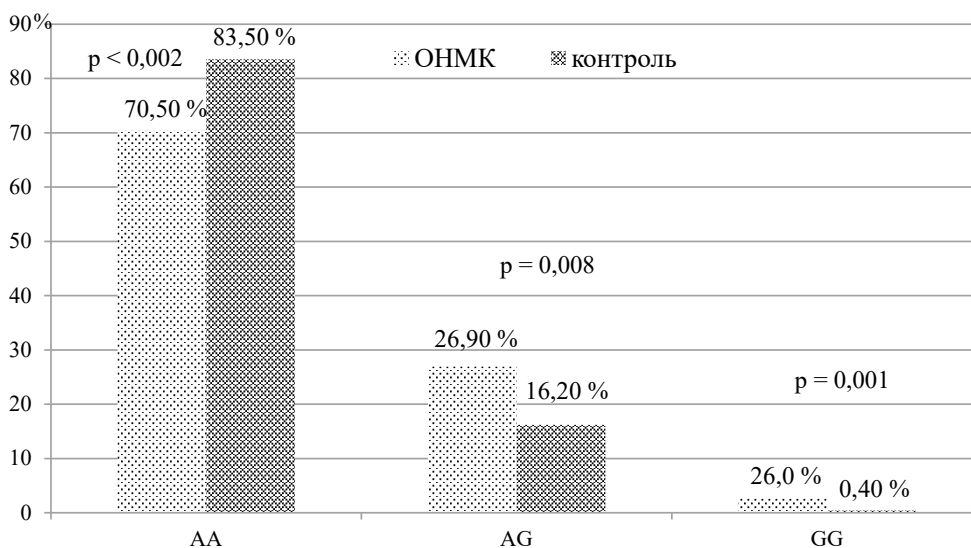


Рисунок 6. Распределение частот генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и дислипидемией и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

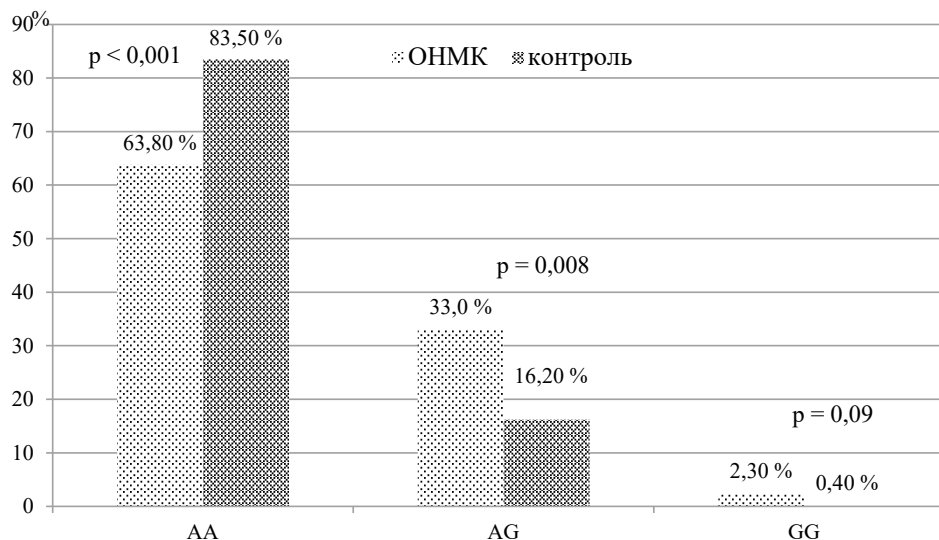


Рисунок 7. Распределение частот генотипов однонуклеотидного варианта rs662799 (A > G) среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и нарушениями в системе гемостаза и пациентов контрольной группы

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG ($p = 0,008$) и снижение числа носителей генотипа AA ($p < 0,001$; ОШ 2,74 (95% ДИ: 1,59–4,72)) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий получено не было ($p = 0,09$) (рис. 7).

Обсуждение

Результаты нашего исследования доказали ассоциации ОНВ rs662799 (A > G) с развитием ОНМК в обследованных когортах пациентов. Генотип AG и аллель G показали значимые ассоциации с ОНМК в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с АГ. Отсутствие статистически значимых различий в отношении встречаемости генотипа AG в других подгруппах, вероятно, связано с его низкой частотой.

Полученные значимые ассоциации между носительством гетерозиготного генотипа AG и ОНМК дают основание предположить его роль в качестве предиктора развития ОНМК у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией.

Ген APOA5 расположен на 11-й хромосоме в локусе 11q23. Этот ген кодирует белок, принадлежащий семейству аполипопротеинов. APOA5 в основном влияет на уровень ТГ в плазме крови, действуя как активатор липопротеинлипазы, которая, в свою очередь, расщепляет ТГ самых больших по размеру и богатых липидами липопротеинов плазмы крови — хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности.

Согласно данным литературы и нашим данным, ОНВ rs662799 через влияние на уровень ТГ в плазме крови является важным фактором риска целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ОНМК.

Можно предположить, что носительство генотипа AG и аллеля G rs662799 (A > G) в подгруппах пациентов с факторами риска свидетельствует о снижении уровня аполипопротеина A5, снижении активности липопротеинлипазы, что способствует увеличению уровня липопротеинов низкой плотности и ТГ, развитию атеросклеротического процесса и ОНМК.

Заключение

В статье представлены результаты исследования генетического полиморфизма rs662799 гена APOA5 среди больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Данный генетический полиморфизм гена APOA5 участвует в липидном обмене, в частности, в переносе холестерина. Нарушения в этих процессах приводят к целому ряду сердечно-сосудистых заболеваний.

Мы доказали, что носительство генотипа AG и аллеля G ОНВ rs662799 (A > G) повышает риск развития ОНМК у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия, наджелудочковые тахикардии, атеросклероз брахиоцефальных артерий и нарушение липидного обмена.

Исследование генетического полиморфизма rs662799 гена APOA5 среди больных с ОНМК в различных популяциях является обоснованным и необходимым, так как каждая популяция имеет свои

генетические особенности. Поэтому исследование генетического полиморфизма rs662799 гена APOA5 среди больных с ОНМК, воспроизведенное в российской популяции, является своевременным и целесообразным. Целенаправленные исследования в этой области позволят приблизиться к персонализированному подходу в первичной профилактике этих заболеваний.

Следует отметить, что молекулярно-генетическое исследование rs662799 гена APOA5 у пациентов с ОНМК, войдя в клиническую практику, позволит оптимизировать управление рисками и даст возможность индивидуализировать профилактические и лечебные мероприятия у пациентов с ОНМК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Михайлова С. В., Иваношук Д. Е., Широкова Н. С., Шахтштейдер Е. В. Полиморфизм гена APOA5 у пациентов с первичной гиперлипидемией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):38–44. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-38-44>
2. Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE, Shirokova NS, Shakhshneider EV. Polymorphism of the APOA5 gene in patients with primary hyperlipidemia. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-38-44>
3. Park S, Kang S. Alcohol, carbohydrate, and calcium intakes and smoking interactions with APOA5 rs662799 and rs2266788 were associated with elevated plasma triglyceride concentrations in a cross-sectional study of Korean adults. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1318–1329.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.01.009>
4. Jacob J, Boczkowska S, Zaluska W, Buraczynska M. Apolipoprotein A5 gene polymorphism (rs662799) and cardiovascular disease in end-stage kidney disease patients. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):307. <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02925-1>
5. Farnier M, Zeller M, Masson D, Cottin Y. Triglycerides and risk of atherosclerotic cardiovascular disease: an update. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(2):132–139. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.11.006>
6. Mozafari S, Ashoori M, Emami Meybodi SM, Solhi R, Mirjalil SR, Firoozabadi AD, et al. Association between APOA5 polymorphisms and susceptibility to metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Genomics*. 2024;25(1):590. <https://doi.org/10.1186/s12864-024-10493-x>
7. Mirabedini S, Musavi H, Makhloogh A, Hashemi-Sooteh MB, Zargari M. Association of S19W polymorphism in APOA5 gene and serum lipid levels in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2023;44(3):243–249. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0056>
8. Bakhshab S, Alsulami T, Gusti AMT, Harakeh S, Al-Raddadi R, Alwazani WA, et al. Genetic association between different metabolic variants in APOA5 and PLIN1 in type 2 diabetes mellitus among the Western Saudi population: case-control study. *Genes (Basel)*. 2022;13(7):1246. <https://doi.org/10.3390/genes13071246>
9. Мешков А. Н., Киселева А. В., Ершова А. И., Сотникова Е. А., Сметнев С. А., Лимонова А. С. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5232>
10. Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, Sotnikova EA, Smetnev SA, Limonova AS, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5232>
11. Abulaiti D, Abudureyimu S, Li H, Cao Y, Gao Y. Nomogram developed with APOA5 genetic variant rs662799 and clinical characteristics predicting risk of essential hypertension in a Chinese population. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2024;14(1):118–128. <https://doi.org/10.21037/cdt-23-289>
12. Шишкова В. Н., Адашева Т. В., Стаховская Л. В., Ременик А. Ю., Валяева В. В. Роль молекулярно-генетических факторов в развитии первого и повторного ишемического инсульта некардиоэмболического генеза. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):14–22. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200324>
13. Shishkova VN, Adasheva TV, Stakhovskaia LV, Remennik AI, Valiaeva VV. The role of molecular genetic factors in the development of the first episode and recurrent noncardioembolic ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2020;22(9):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200324>
14. Михайлова С. В., Иваношук Д. Е., Широкова Н. С., Орлов П. С., Бейрқдар А., Шахтштейдер Е. В. Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов APOA2, APOA5 и APOH с гиперлипидемией. *Атеросклероз*. 2023;19(1):6–18. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18>
15. Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE, Shirokova NS, Orlov PS, Bairqdar A, Shachtsheider EV. Analysis of association of apolipoprotein genes APOA2, APOA5 and APOH variants with hyperlipidemia. *Atherosclerоз*. 2023;19(1):6–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18>
16. Lin L, Zhang Y, Zeng F, Zhu C, Guo C, Huang H, et al. In-depth investigation of the complex pathophysiological mechanisms between diabetes and ischemic stroke through gene expression and regulatory network analysis. *Brain Res*. 2024;1845:149276. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149276>
17. Basavaraju P, Balasubramani R, Kathiresan DS, Devaraj I, Babu K, Alagarsamy V, et al. Genetic regulatory networks of apolipoproteins and associated medical risks. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:788852. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.788852>
18. Широкова Н. С., Михайлова С. В., Иваношук Д. Е., Шахтштейдер Е. В. Гены аполипопротеинов APOA5 и APOH как регуляторы метаболизма липопротеинов. *Атеросклероз*. 2020;16(3):53–60. <https://doi.org/10.15372/ATER20200307>
19. Shirokova NS, Mikhailova SV, Ivanoshchuk DE, Shachtsheider EV. Genes of APOA5 and APOH apolipoproteins as regulators of lipoprotein metabolism. *Atherosclerоз*. 2020;16(3):53–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.15372/ATER20200307>
20. Никулин Д. А., Чернова А. А., Никулина С. Ю., Прокopenko С. В., Марьина Н. М. Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения. *CardioСоматика*. 2021;12(4):206–213. <https://doi.org/10.17816/2217185.2021.4.201262>
21. Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SY, Prokopenko SV, Maryina NM. Genotypic risk stratification of acute cerebrovascular accident. *CardioSomatics*. 2021;12(4):206–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/2217185.2>

Вклад авторов

Д. А. Никулин — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; А. А. Чернова — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных; С. Ю. Никулина — концепция исследования, разработка дизайна исследова-

дования, написание текста рукописи, редактирование текста, утверждение текста рукописи; В. Н. Максимов — сопровождение программного обеспечения, анализ данных, критический обзор, научное редактирование, научное руководство. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

D. A. Nikulin — data collection, data analysis, statistical data processing; A. A. Chernova — data collection, data analysis, statistical data processing; S. Yu. Nikulina — concept, design development, manuscript writing, manuscript editing, manuscript approval; V. N. Maksimov — software comparison, data analysis, critical review, scientific editing, scientific supervision. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Никулин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1591-035X, e-mail: nikulin86@list.ru;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, руководитель отдела науки и инноваций ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, ORCID: 0000-0003-2977-1792; e-mail: chernova-krsk@yandex.ru;

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КрасГУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6968-7627, e-mail: nicoulina@mail.ru;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru.

Author information

Dmitriy A. Nikulin, MD, PhD, Assistant, Department for Clinical Rehabilitation, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0003-1591-035X, e-mail: nikulin86@list.ru;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head, Department of Research and Innovations, Federal Siberian Research Clinical Center, ORCID: 0000-0003-2977-1792, e-mail: chernova-krsk@yandex.ru;

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, ORCID: 0000-0002-6968-7627, e-mail: nicoulina@mail.ru;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Molecular and Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, ORCID: 0000-0002-3157-7019, e-mail: medik11@mail.ru.