https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-29-34

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Ассоциация полиморфизма rs2230806 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Никулина С. Ю.[1], Шульман В. А.[1], Чернова А. А.[1], Прокопенко С. В.[1], Никулин Д. А.[1,3], Платунова И. М.[4], Третьякова С. С.[1], Семенчуков А. А.[1], Мариловцева О. В.[1], Максимов В. Н.[2], Гуражева А. А.[2]

Цель. У пациентов, являющихся представителями восточно-сибирской популяции, с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, изучить ассоциацию однонуклетидного полиморфизма (ОНП) rs2230806 (C>T) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст [57,0; 51,0-62,0]) и 272 пациента контрольной группы (возраст [55,0; 51,0-62,0]). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. У пациентов основной группы присутствовала следующая сердечно-сосудистая патология и факторы риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа обследована в рамках международного проекта HAPIEE. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена статистически значимая связь между генотипом CC и аллелем C ОНП rs662799 (A>G) и повышенным риском ОНМК.

Заключение. Генотип CC и аллель C ОНП rs2230806 (C>T) повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахиаритмиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: ОНМК, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, атеросклероз БЦА, rs2230806.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа поддержана грантом президента Российской Федерации МД-58887.2018.7.

[1]ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; [2]Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; [3]ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; [4]КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, и.о. ректора, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, председатель Красноярского отделения Всероссийского Научного Общества Кардиологов, ORCID: 0000-0002-1968-3476, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, с.н.с. Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Прокопенко С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ORCID: 0000-0002-4778-2586, Никулин Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1591-035X, Платунова И. М. — к.м.н., врач-невролог, ORCID: 0000-0002-7688-3079, Третьякова С. С.* — к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ORCID: 0000-0003-0529-3001, Семенчуков А. А. — н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ORCID: 0000-0003-4750-8680, Мариловцева О. В. — к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ORCID: 0000-0002-1323-2367, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019, Гуражева А. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tretyakova-svet@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОНП — однонуклетидный полиморфизм.

Рукопись получена 13.05.2019
Рецензия получена 03.07.2019
Принята к публикации 10.07.2019

CC BY 4.0

Для цитирования: Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Мариловцева О. В., Максимов В. Н., Гуражева А. А. Ассоциация полиморфизма rs2230806 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):29–34
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-29-34

Association of rs2230806 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular disease

Nikulina S. Yu.[1], Shulman V. A.[1], Chernova A. A.[1], Prokopenko S. V.[1], Nikulin D. A.[1,3], Platunova I. M.[4], Tretyakova S. S.[1], Semenchukov A. A.[1], Marilovtseva O. V.[1], Maksimov V. N.[2], Gurazheva A. A.[2]

Aim. To study the association of single nucleotide polymorphism (SNP) rs2230806 (C>T) with the development of acute cerebrovascular accident (CVA) in East Siberian patients with cardiovascular pathology and risk factors.

Material and methods. The study involved 260 patients with acute CVA (age [57,0; 51,0-62,0]) and 272 patients of control group (age [55,0; 51,0-62,0]). Among patients with acute CVA there were 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. Examination of the experimental group included: acquisition of complaints, anamnesis, clinical examination, computed cerebral tomography, electrocardiography, echocardioscopy, ultrasound duplex scanning of extracranial brachiocephalic arteries, 24-hour monitoring of blood pressure and heart rate, analysis of the blood coagulation system. In patients of the experimental group, the following cardiovascular pathology and risk factors were present: arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardia, dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, hemostatic system disorders. The control group was examined as part of the international HAPIEE project. Molecular genetic studies were performed by real-time PCR.

Results. In all analyzed groups and subgroups of patients, a statistically significant relationship was found between the CC genotype and the C SNP allele rs662799 (A>G) and an increased risk of stroke.

Conclusion. The CC genotype and the C SNP allele rs2230806 (C>T) increases the risk of acute cerebrovascular accident in patients regardless of previous cardiovascular pathology and risk factors, including in patients with arterial hypertension, supraventricular tachyarrhythmias, atherosclerosis of brachiocephalic arteries, and disorders of lipid metabolism and hemostatic system.

Key words: acute CVE, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, BCA atherosclerosis, rs2230806.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation MD-58887.2018.7.

[1]Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; [2]Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of Federal Research Center of ICG, Novosibirsk; [3]Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk; [4]Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20, Krasnoyarsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Shulman V. A. ORCID: 0000-0002-1968-3476, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Prokopenko S. V. ORCID: 0000-0002-4778-2586, Nikulin D. A. ORCID: 0000-0003-1591-035X, Platunova I. M. ORCID: 0000-0002-7688-3079, Tretyakova S. S. ORCID: 0000-0003-0529-3001, Semenchukov A. A. ORCID: 0000-0003-4750-8680, Marilovtseva O. V. ORCID: 0000-0002-1323-2367, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019, Gurazheva A. A. ORCID: 0000-0003-1547-624X.

Received: 13.05.2019 **Revision Received:** 03.07.2019 **Accepted:** 10.07.2019

For citation: Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Prokopenko S. V., Nikulin D. A., Platunova I. M., Tretyakova S. S., Semenchukov A. A., Marilovtseva O. V., Maksimov V. N., Gurazheva A. A. Association of rs2230806 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2019;24(10):29–34
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-29-34

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2230806 (C>T) расположен на коротком плече 9 хромосомы, позиция 104858586 (GRCh38.p12), в локусе гена *ABCA1*. Данный ген кодирует белок, осуществляющий транспорт липидов через клеточные мембраны. Полиморфизмы в этом гене влияют на уровни липопротеина высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-1 и, таким образом, влияют на риск атеросклероза [1].

В 2011г был опубликован метаанализ, изучающий связь между rs2230806 и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), включающий 22 исследования с 6597 случаями ИБС и 15369 контрольными образцами. Результаты показали, что rs2230806 (аллель А) ассоциируется с более высоким уровнем ЛПВП у азиатов и снижает риск ИБС (отношение шансов (ОШ) =0,76, доверительный интервал (ДИ): 0,68-0,85, p=3,78e-07) ишемической болезни сердца у азиатов и кавказцев [2].

Исследование полиморфизмов гена *ABCA1* у 400 пациентов с ишемическим инсультом на Кавказе и 487 контрольных пациентов подтвердило роль гена *ABCA1* как фактора риска развития ишемического инсульта. Полиморфизмы указанного гена могут влиять на липидный профиль сыворотки крови [3].

Полиморфизм rs2230806 гена *ABCA1* был оценен у 5414 участников проспективного исследования, в котором пациенты на протяжении 3,2 лет получали 40 мг правастатина или плацебо. В начале исследования не было отмечено никаких взаимосвязей между исследуемым полиморфизмом и вызванным статином снижением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или ИБС. Однако, когда в конце исследования был рассчитан коэффициент риска для нового сердечно-сосудистого события у пациентов (инфаркт миокарда, инсульт, смерть в результате ИБС), оказалось, что носители редкого варианта полиморфизма rs2230806 на фоне лечения правастатином имеют гораздо менее явное снижение риска развития острых сердечно-сосудистых событий, чем те пациенты, у которых данный вариант отсутствует [4].

Полиморфизм rs2230806 был изучен в качестве потенциального маркера заболеваний периферических артерий. В исследование были включены 113 пациентов без диабета с поражением периферических артерий в возрасте до 45 лет, из них с окклюзией периферических артерий — 64 пациента, с облитерирующим тромбангиитом — 49 пациентов, а также 241 человек контрольной группы. Статистически значи-

мых ассоциаций между полиморфизмом rs2230806 и указанной патологией получено не было [5].

Согласно литературным данным, полиморфизм rs2230806 также ассоциирован с болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом 2 типа [6-8].

Учитывая механизм действия rs2230806, данный полиморфизм может быть рассмотрен в качестве потенциального предиктора заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз.

Цель исследования: у пациентов, являющихся представителями восточно-сибирской популяции, с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, изучить ассоциацию ОНП rs2230806 (C>T) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской 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 18.01.2011г).

Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0-62,0], возраст пациентов контрольной группы — от 37 до 68 лет [55,0; 51,0-62,0]. Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0-62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0-62,0]). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0-62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0-62,0]).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследовании в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска. Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию (КТ) головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию (ЭхоКС), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) 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 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (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 обследуемых пациентов 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, были выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [9]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, вес, объём талии, бёдер), 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. 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 отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН г. Новосибирска методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ “Statistica for Windows 7.0”, “Excel” и “SPSS 22”.

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 вероят-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=256)			Контроль (n=271)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
CC	130	50,8	6,12	32	11,8	3,84	p<0,001
CT	109	42,6	6,06	85	31,4	5,52	p=0,008
TT	117	45,7	6,1	154	56,8	5,9	p=0,01
Аллели							
Аллель C	369	51,8	3,67	149	27,5	3,76	p<0,001
Аллель T	343	48,2	3,67	393	72,5	3,76	
ОШ C/T; 95% ДИ ОШ	2,84; 2,34-3,60						
Суммарные аллели							
CC	130	50,8	6,12	32	11,8	3,84	p<0,001
CT+TT	126	49,2	6,12	239	88,2	3,84	
ОШ; 95% ДИ ОШ	7,71; 4,95-12,00						
TT	117	45,7	6,1	154	56,8	5,9	p=0,01
CC+CT	139	54,3	6,1	117	43,2	5,9	
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,56; 1,10-2,21						

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

ности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [10, 11].

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 “Ген Эксперт” (Россия, http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml).

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в таблице 1. В группе пациентов с ОНМК статистически значимо чаще встречался распространенный генотип CC, аллель C и гетерозиготный генотип CT, чем в группе контроля. Редкий генотип TT и аллель T, напротив, достоверно преобладали в группе контроля по сравнению с пациентами с ОНМК (табл. 1).

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs2230806 (C>T) в подгруппе мужчин с ОНМК аналогично распределению в основной группе, результаты статистически значимы. Генотип CC статистически значимо чаще встречался среди мужчин с ОНМК (48,4%±7,92), чем среди мужчин группы контроля (12,4%±4,97, p<0,001; ОШ=6,60, 95% ДИ: 3,78-11,51). Гетерозиготный генотип CT достоверно преобладал среди мужчин с ОНМК (43,8%±7,86) по сравнению с мужчинами контрольной группы (30,2%±6,92; p=0,011). Генотип TT в подгруппе мужчин с ОНМК выявлялся значительно реже (7,8%±4,26), чем в контрольной группе (57,4%±7,46, p<0,001; ОШ=15,87, 95% ДИ: 8,13-30,3). Частота аллеля C в группе мужчин с ОНМК составила 70,3%±5,12, в группе контроля — 27,9%±4,77, частота аллеля T — 29,7%±5,12 среди мужчин с ОНМК и 72,1%±4,77 среди мужчин группы контроля (p<0,001; ОШ=4,33, 95% ДИ: 4,33-8,57).

В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимые результаты получены для генотипов CC и TT, аллелей C и T. Частота генотипа CC в подгруппе женщин с ОНМК составила 54,4%±9,62, в контрольной группе женщин — 10,8%±6,02 (p<0,001; ОШ=9,86, 95% ДИ: 4,72-20,58). Гетерозиготный генотип CT преобладал в подгруппе женщин с ОНМК (40,8%±9,49) по сравнению с женщинами контрольной группы (33,3%±9,15), но результаты не были статистически значимы (p=0,27). Редкий гомозиготный генотип TT достоверно реже встречался в подгруппе женщин с ОНМК (4,9%±4,15) по сравнению с контролем (55,9%±9,64; p<0,001, ОШ=25,0, 95% ДИ: 9,34-66,67). Среди женщин с ОНМК 74,8%±5,93 являлись носителями аллеля C, 25,2%±5,93 — носителями аллеля T. В контрольной подгруппе женщин аллель C встречался с частотой 27,5%±6,12, аллель T — с частотой 72,5%± 6,12 (p<0,001; ОШ=7,82, 95% ДИ: 5,04-12,15).

Нами были проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП гена rs2230806 (C>T) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

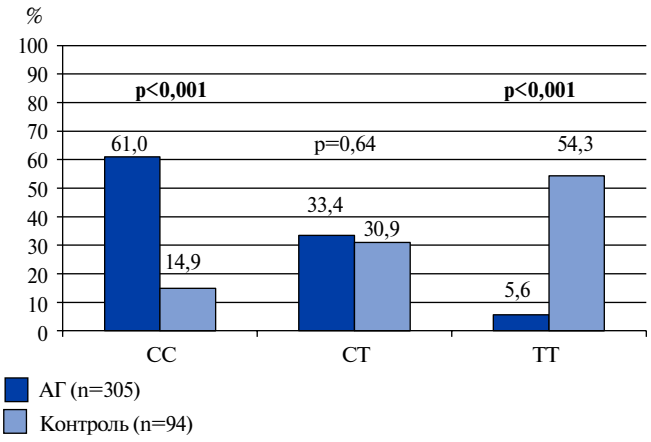

Рис. 1. Распределение частот аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без артериальной гипертензии и ОНМК.

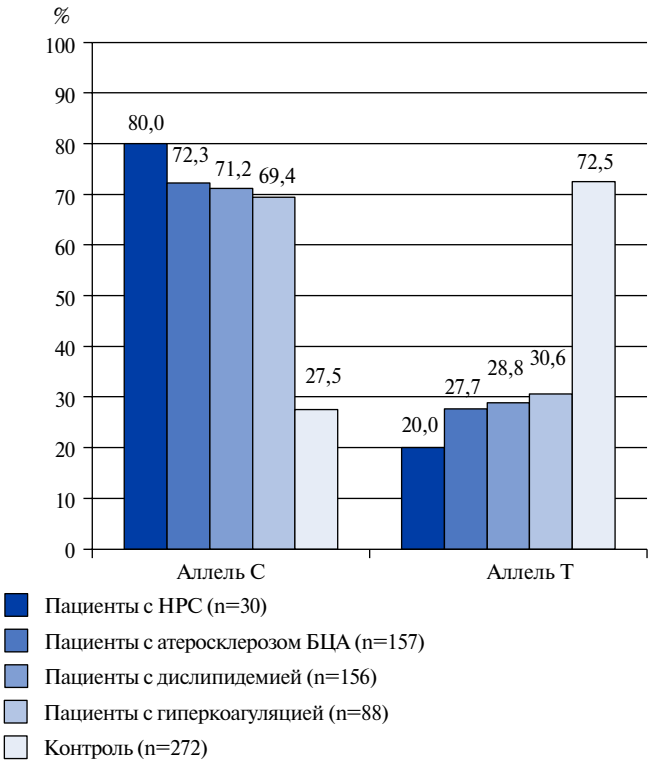

Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.

Так, среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, статистически значимо чаще встречался генотип СС (61,0%±5,47), чем среди пациентов контрольной группы без АГ и ОНМК (14,9%±7,2, p<0,001; ОШ=8,93, 95% ДИ: 4,84-16,48). Частоты гетерозиготного генотипа СТ в сравниваемых подгруппах были примерно одинаковы: 33,4%±5,29 для пациентов с АГ и ОНМК и 30,9%±9,34 для лиц контрольной группы (p=0,64). Генотип ТТ статистически значимо реже встречался у лиц с АГ и ОНМК (5,6%±2,57), чем у лиц контрольной группы (54,3%±10,07, p<0,001; ОШ 20,0, 95% ДИ: 10,63-38,46) (рис. 1). Частота аллеля С в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила 77,7%±3,33, частота аллеля Т — 22,3%±3,33. В группе контроля 30,3%±6,57 пациентов являлись носителями аллеля С, 69,7%±6,57 — носителями аллеля Т (p<0,001; ОШ=8,01,95% ДИ: 5,56-11,54).

В подгруппе пациентов с НРС, перенесших ОНМК генотипы распределились следующим образом: генотип СС — 63,3%±17,24, генотип СТ — 33,3%±16,87, генотип ТТ — 3,3%±6,42. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа СС в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=12,9, 95% ДИ: 5,63-29,56). Генотип ТТ среди пациентов с НРС и ОНМК встречался статистически значимо реже, чем среди пациентов группы контроля (p<0,001; ОШ=50,0, 95% ДИ: 5,12-25,00). В отношении генотипа СТ статистически значимых результатов получено не было (p=0,82). Также в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК установлено достоверное преобладание носителей аллеля С и снижение числа носителей аллеля Т (p<0,001; ОШ=10,5, 95% ДИ: 5,45-20,41) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частота генотипа СС составила 52,9%±7,81, генотипа СТ — 38,9%±7,62, генотипа ТТ — 8,3%±4,31. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа СС в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=8,37, 95% ДИ: 5,16-13,59). Генотип ТТ среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК встречался статистически значимо реже, чем среди пациентов группы контроля (p<0,001; ОШ=14,49, 95% ДИ: 7,87-27,02). В отношении генотипа СТ статистически значимых результатов получено не было (p=0,11). В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК статистически значимо чаще встречался аллель С и реже аллель Т (p<0,001; ОШ=6,88, 95% ДИ: 5,04-9,39) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотип СС встречался с частотой 51,3%±7,84, генотип СТ — с частотой 39,79%±7,68, генотип ТТ — с частотой 9,0%±4,49. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Носители генотипа СС достоверно чаще встречались в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=7,86, 95% ДИ: 4,84-12,76). Носители генотипа ТТ значительно реже встречались среди пациентов с дислипидемией

и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=13,33, 95% ДИ: 7,35-24,39). Частоты генотипа CT статистически значимо не отличались в сравниваемых группах (p=0,08). В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК статистически значимо чаще встречался аллель C и реже аллель T (p<0,001; ОШ=6,50, 95% ДИ: 4,77-8,86) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: генотип CC — 47,7%±10,44, генотип CT — 42,0%±10,31, генотип TT — 10,2%±6,33. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа CC в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=6,82, 95% ДИ: 3,90-11,91). Генотип TT среди пациентов с НРС и ОНМК встречался статистически значимо реже, чем среди пациентов группы контроля (p<0,001; ОШ=11,49, 95% ДИ: 5,55-23,80). В отношении генотипа CT статистически значимых результатов получено не было (p=0,07). В подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК установлено достоверное преобладание носителей аллеля C и снижение числа носителей аллеля T (p<0,001; ОШ=5,99, 95% ДИ: 4,14-8,67) (рис. 2).

Обсуждение

При изучении ассоциации ОНП rs2230806 (C>T) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена статистически значимая связь между генотипом CC и аллелем C и повышенным риском ОНМК. Примечательно, что данный генотип и аллель являются распространенными, в то время как, согласно литературным данным, риск сердечно-сосудистых событий повышает редкий генотип полиморфизма rs2230806 (C>T) [4]. Полученные результаты подтверждают наличие генетических особенностей мультифакторных заболеваний в различных этнических группах и свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфизма с целью изучения его роли и возможных механизмов его влияния на развитие сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии в различных популяциях.

Заключение

Генотип CC и аллель C ОНП rs2230806 (C>T) повышает риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахиаритмиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Финансирование. Работа поддержана грантом президента Российской Федерации МД-58887.2018.7.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ghaznavi H, Aali E, Soltanpour MS. Association study of the ATP — binding cassette transporter A1 (ABCA1) rs2230806 genetic variation with lipid profile and coronary artery disease risk in an iranian population. Open Access Maced. J. Med. Sci. 2018;6(2):274-79. doi:10.3889/oamjms.2018.063.
2. Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011;215(2):428-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.008.
3. Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, et al. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. BMC Med. Genet. 2007;8:30. doi:10.1186/1471-2350-8-30.
4. Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ, et al. *ABCA1* gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment. Atherosclerosis. 2014;235(1):176-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.030.
5. Bérard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. PLoS One. 2013;8(3):e37882. doi:10.1371/journal.pone.0037882.
6. Haghvirdizadeh P, Ramachandran V, Etemad A, et al. Association of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus among Malaysians. J. Diabetes Res. 2015;2015:289846. doi:10.1155/2015/289846.
7. Wollmer MA, Streffer JR, Lütjohann D, et al. ABCA1 modulates CSF cholesterol levels and influences the age at onset of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2003;24(3):421-6.
8. Sundar PD, Feingold E, Minster RL, et al. Gender-specific association of ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) polymorphisms with the risk of late-onset Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2007;28(6):856-62. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.005.
9. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. 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. doi:10.1186/1471-2458-6-255
10. Borovikov VP. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. SPb.: Peter, 2001. p. 656. (In Russ.) Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. 656 с. ISBN 5-272-00078-1.
11. Petri A, Sabin K. Visual Medical Statistics: study guide: trans. from English; by ed. VP Leonov; 3rd ed., Pererab. and add. M.: GEOTAR-Media 2015. p. 216. (In Russ.) Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие: пер. с англ.; под ред. В. П. Леонова; 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с. ISBN: 978-5-9704-1676-1.