



Ассоциации rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* и клинических маркеров поражения сосудов у больных с наследственными дислипидемиями до 44 лет

Емельянчик В. С.¹, Моисеева А. М.^{1,2}, Дмитренко Д. В.¹, Емельянчик Е. Ю.¹, Тимечко Е. Е.¹, Васильева А. А.¹, Качанова Т. В.², Статникова Н. М.², Еремина О. В.^{1,3}, Никулина С. Ю.¹, Протопопов А. В.¹

Цель. Изучить влияние полиморфизмов rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 гена липопротеина(а) (*LPA*) на клинический статус пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХ) и гиперлипопротеинемией(а) (гиперЛП(а)).

Материал и методы. Обследован 171 пациент от 3 до 44 лет. Определены липидный профиль, аполипопротеин В (апоВ), липопротеин(а) (ЛП(а)) иммунохемилюминесцентным методом с помощью автоматизированной модульной платформы Roche Cobas 8000.

Носительство однокулеотидных вариантов (ОНВ) определялось методом полимеразной цепной реакции на аппарате Rotor-Gene 6000 технологией аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов Applied Biosystems для rs10455872 (A/G) гена *LPA*, rs1333049 (C/G) *ANRIL*. Распределение частот генотипов соответствует равновесию Харди-Вайнберга. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов оценивалось с учётом возрастных нормативов.

Результаты. Изучение взаимосвязи ОНВ rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 *LPA* у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) установило, что генотип CG rs1333049 гена *ANRIL* имеет прямую корреляцию с уровнем апоВ, толщиной комплекса интима-медиа (ТКИМ) в обеих целевых группах. Выявлено влияние AG генотипа rs10455872 *LPA* на уровень апоВ, ЛП(а) и ТКИМ у больных с СГХ и гиперЛП(а).

Средний возраст развития коронарных событий составил 35 лет, в группе с СГХ

число случаев инфаркта миокарда было в 2,5 раза больше, чем в группе ЛП(а). **Заключение.** У пациентов с СГХ и гиперЛП(а) преобладание генотипа CG *ANRIL* связано с высокими апоВ, ТКИМ и частотой коронарных событий. Генотип AG rs10455872 *LPA* связан с высоким уровнем ЛП(а), увеличением ТКИМ и риском раннего инфаркта миокарда.

Ключевые слова: липопротеин(а), аполипопротеин В, rs1333049 *ANRIL*, rs10455872 *LPA*, ишемическая болезнь сердца, гиперлипопротеинемия(а), семейная гиперхолестеринемия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск; ³КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия.

Емельянчик В. С. — аспирант 1-го года по направлению "Кардиология", ORCID: 0000-0002-6447-0146, Моисеева А. М. — аспирант 1-го года по направлению "Педиатрия", ORCID: 0009-0005-4002-6322, Дмитренко Д. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизио-

логии ИПО, зав. лабораторией медицинской генетики, зав. неврологическим центром эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга, ORCID: 0000-0003-4639-6365, Емельянчик Е. Ю.* — д.м.н., профессор кафедры педиатрии ИПО, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-5013-2480, Тимечко Е. Е. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0000-0002-4555-7457, Васильева А. А. — м.н.с. лаборатории медицинской генетики, ORCID: 0009-0008-3369-1537, Качанова Т. В. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Статникова Н. М. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Еремина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО, врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Протопопов А. В. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой лучевой диагностики ИПО, врач отделения рентгеноконъюнктивальных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vasogrow495@gmail.com

апоА1 — аполипопротеин А1, апоВ — аполипопротеин В, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), нкРНК — некодирующая РНК, ОНВ — однокулеотидный вариант, ОХС — общий холестерин, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, СГХ — семейная гетерозиготная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СС — сердечно-сосудистые события, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

Рукопись получена 26.06.2025

Рецензия получена 01.09.2025

Принята к публикации 19.09.2025



Для цитирования: Емельянчик В. С., Моисеева А. М., Дмитренко Д. В., Емельянчик Е. Ю., Тимечко Е. Е., Васильева А. А., Качанова Т. В., Статникова Н. М., Еремина О. В., Никулина С. Ю., Протопопов А. В. Ассоциации rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* и клинических маркеров поражения сосудов у больных с наследственными дислипидемиями до 44 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6445. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6445. EDN: EMXVMS

Associations of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 with clinical markers of vascular damage in patients with hereditary dyslipidemias under 44 years of age

Emelyanchik V. S.¹, Moiseeva A. M.^{1,2}, Dmitrenko D. V.¹, Emelyanchik E. Yu.¹, Timechko E. E.¹, Vasilyeva A. A.¹, Kachanova T. V.², Statnikova N. M.², Eremina O. V.^{1,3}, Nikulina S. Yu.¹, Protopopov A. V.¹

Aim. To study the impact of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 polymorphisms on the clinical status of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) and hyperlipoproteinemia(а) (hyperLP(а)).

Material and methods. A total of 171 patients aged 3 to 44 years were examined. Lipid profile, apolipoprotein B (apoB), and lipoprotein(а) (LP(а)) were determined using chemiluminescence immunoassay on the Roche Cobas 8000 automated modular analyzer.

Single-nucleotide variant (SNV) carriage was determined using polymerase chain reaction (PCR) on a Rotor-Gene 6000 system with TaqMan allelic discrimination

technology and Applied Biosystems fluorescent probes for *LPA* rs10455872 (A/G) and *ANRIL* rs1333049 (C/G). Genotype frequency distributions corresponded to Hardy-Weinberg equilibrium. Extracranial vessel ultrasound was assessed taking into account age-specific references.

Results. A study of relationship between the *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 in patients with FH and hyperLA revealed that the CG genotype of *ANRIL* rs1333049 directly correlates with apoB levels and intima-media thickness (IMT) in both target groups. An influence of the AG genotype of *LPA* rs10455872 on apoB, LP(а), and IMT levels was revealed in patients with FH and hyperLP(а). The mean age

at onset of coronary events was 35 years. The incidence of myocardial infarction was 2,5 times higher in the FH group than in the LP(a) group.

Conclusion. In patients with FH and hyperL(a), a predominance of the *ANRIL* CG genotype is associated with high apoB, IMT, and the incidence of coronary events. The AG genotype of *LPA* rs10455872 is associated with high LP(a) levels, increased IMT, and the risk of early myocardial infarction.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein B, *ANRIL* rs1333049, *LPA* rs10455872, coronary artery disease, hyperlipoproteinemia(a), familial hypercholesterolemia.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Krasnoyarsk; ³Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia.

Emelyanchik V.S. ORCID: 0000-0002-6447-0146, Moiseeva A.M. ORCID: 0009-0005-4002-6322, Dmitrenko D.V. ORCID: 0000-0003-4639-6365, Emelyanchik E.Yu.*

ORCID: 0000-0001-5013-2480, Timechko E.E. ORCID: 0000-0002-4555-7457, Vasilyeva A.A. ORCID: 0009-0008-3369-1537, Kachanova T.V. ORCID: none, Statnikova N.M. ORCID: none, Eremina O.V. ORCID: none, Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Protopopov A.V. ORCID: 0000-0001-5387-6944.

*Corresponding author:
vasogrow495@gmail.com

Received: 26.06.2025 **Revision Received:** 01.09.2025 **Accepted:** 19.09.2025

For citation: Emelyanchik V.S., Moiseeva A.M., Dmitrenko D.V., Emelyanchik E.Yu., Timechko E.E., Vasilyeva A.A., Kachanova T.V., Statnikova N.M., Eremina O.V., Nikulina S.Yu., Protopopov A.V. Associations of *ANRIL* rs1333049 and *LPA* rs10455872 with clinical markers of vascular damage in patients with hereditary dyslipidemias under 44 years of age. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6445. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6445. EDN: EMXVMS

Ключевые моменты

- Генотип CG rs1333049 *ANRIL* выявлен у 71,4% пациентов с гиперлипопротеинемией(а) (гиперЛП(а)) и у 63,9% больных с семейной гиперхолестеринемией. Генотип AG rs10455872 гена *LPA*, также увеличивающий риск сердечно-сосудистых событий, выявлялся преимущественно у больных с гиперЛП(а) (в 34,3% случаев).
- Семейная гиперхолестеринемия, ассоциированная с генотипом CG/CC rs1333049 *ANRIL*, характеризуется агрессивным течением заболевания с развитием сердечно-сосудистых событий у 36,7% пациентов до 44 лет, преимущественно у мужчин.
- ГиперЛП(а) характеризуется меньшим приростом уровня липопротеина низкой плотности в сравнении с группой больных с семейной гиперхолестеринемией. Генотип CG/CC в этой группе пациентов определяет риск развития сердечно-сосудистых событий до 40 лет в 15% случаев.

Key messages

- The CG genotype of *ANRIL* rs1333049 was detected in 71,4% of patients with hyperlipoproteinemia(a) (hyperLP(a)) and in 63,9% of patients with familial hypercholesterolemia. The AG genotype of *LPA* rs10455872, which also increases the cardiovascular risk, was detected predominantly in patients with hyperLP(a) (in 34,3% of cases).
- Familial hypercholesterolemia associated with the CG/CC genotype of *ANRIL* rs1333049 is characterized by an aggressive course with the development of cardiovascular events in 36,7% of patients under 44 years of age, predominantly in men.
- HyperLP(a) is characterized by a smaller increase in low-density lipoprotein levels compared to the group of patients with familial hypercholesterolemia. The CG/CC genotype in this group of patients determines the risk of cardiovascular events before age 40 in 15% of cases.

Моногенные нарушения липидного обмена, вызывающие стойкое повышение уровня холестерина, приводят к раннему развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и её коронарных осложнений [1]. Наиболее агрессивный атерогенез определяют гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (СГХ) и гиперлипопротеинемия(а) (гиперЛП(а)). Распространённость СГХ составляет 1:250 в европейских странах [2] и 1:173 в России; гиперЛП(а) обнаруживается у 2-3% населения [3, 4]. Поэтому своевременное выявление больных, определение у них маркеров сердечно-сосудистого риска и ранний старт гиполипидемической терапии являются основой пер-

вичной профилактики атеросклероза и снижения сердечно-сосудистой смертности.

Изучение клинико-генетического статуса пациентов с гетерозиготной СГХ и гиперЛП(а) предполагает оценку вариантов однонуклеотидной последовательности генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и метаболизмом липидов, и имеет прогностическое значение [5-7].

Ранний старт атеросклероза у больных с СГХ и гиперЛП(а) определяет интерес к полиморфизму rs1333049 некодирующей РНК (нкРНК) в локусе INK4 (*ANRIL*, Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus), который ассоциирован с инфарктом миокарда (ИМ) [8-10]. Так, в исследовании Ahmed W, et al. установлено, что носительство минорного аллеля rs1333049

Таблица 1
Характеристика групп (Ме [25; 75])

	СГХ (n=61)	гиперЛП(а) (n=36)	Контроль (n=74)
Возраст	22,4 [11,5; 31,6]	19 [8,7; 26,5]	20,5 [7,4; 28,8]
Число лиц до 18 лет (абс., (%))	31 (50,8)	15 (42,8)	38 (50,6)
Число обследуемых женского пола (абс., (%))	27 (44,3)	16 (47,0)	35 (46,6)

Сокращения: гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия.

(С) повышает риск ИБС на 15-20% в гетерозиготном и на 30-40% в гомозиготном состоянии [10].

Известно, что нкРНК относятся к нуклеиновым кислотам, не транслируются в белки, выполняют свои биологические функции на уровне РНК [11]: связываются с молекулярными мишениями, образуя регуляторные сети, которые инициируют специфические клеточные реакции, регулируют экспрессию генов, влияют на внутриклеточную сигнализацию и принимают участие в эпигенетических модификациях клеток [12].

На коротком плече хромосомы 9 (Chr9p21) расположен локус, наиболее значимо связанный с ИБС, *ANRIL* также находится в данном регионе [13]. Исследования генетики ИБС показали, что rs1333049 *ANRIL* тесно связан с развитием атеросклероза и его сосудистых осложнений [14, 15]. Изучение ассоциаций генома у 15596 пациентов с ИБС и 34992 здоровых людей обнаружило, что локус хромосомы Chr9p21 имеет максимальное число мутаций, связанных с коронарным атеросклерозом [15, 16]. Между тем, мы не встретили в литературе данных об изучении прогностического значения rs1333049 (С) у пациентов до 44 лет, т.е. у молодых людей (по новой классификации возрастных групп Всемирной организацией здравоохранения [17]) и у детей.

ГиперЛП(а) рассматривается как независимый фактор риска коронарных событий, rs10455872 в гене *LPA* (lipoprotein A gene) связан с повышенной концентрацией липопротеина(а) (ЛП(а)), риском неблагоприятных исходов ИМ, кальцификацией коронарных артерий и аорты [18, 19].

Целью исследования стало изучение ассоциации одноклеточного варианта (ОНВ) rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* с показателями липидного спектра и состояния сосудистой стенки у пациентов с гетерозиготной СГХ и гиперЛП(а) для определения факторов неблагоприятного прогноза у пациентов до 44 лет и дополнительного обоснования раннего старта гиполипидемической терапии у пациентов с СГХ до 18 лет.

Материал и методы

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 128/2024 заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО "КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" Минздрава России) и проводилось в соответствии

с положениями Хельсинкской декларации. Все участники (за детей до 15 лет — их законные представители) подписали добровольное информированное согласие.

Формирование целевых групп проведено путём селективного скрининга из медико-статистических баз липидного кабинета и сосудистых центров Краевой клинической больницы и больницы им. И. С. Берзона № 20. Родственники больных, перенесших сердечно-сосудистые события (ССС) до 55 лет — лица, не достигшие 44 лет — приглашались на обследование. Был выявлен 171 человек от 3 до 44 лет. В группу СГХ (61 человек) вошли дети до 16 лет, имеющие критерии Саймона Брума и пациенты старше 16 лет при наличии критерии DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [20]. Обследуемые с уровнем ЛП(а) >75 нмоль/л составили вторую группу. Контроль сформировали 74 человека с нормальными значениями липидограммы (табл. 1).

Рассматриваемые группы не имели статистических отличий по возрастно-половому составу, количеству обследуемых до 18 лет; включили 8 ядерных семей. У 37 пациентов (60,7%) диагноз был верифицирован как "определенная", в 39,3% случаев — "вероятная" СГХ.

Липидный профиль, включая аполипопротеин A1 (апоА1), аполипопротеин B (апоБ), ЛП(а) определялся иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas 8000 с биохимическим модулем c702, "Roche Diagnostic".

Забор крови для определения rs1333049 и rs10455872 проводили из локтевой вены в вакуумные пробирки IMPROVACUTER (Guangzhou Improve Medical Instruments), содержащие раствор этилендиаминететрауксусной кислоты. Выделение геномной ДНК из 0,1 мл лейкоцитарной массы осуществляли сорбционным методом с помощью набора "ДНК-Сорб-В" (K1-2-100, "AmpliSens") согласно инструкции производителя. Выделенную ДНК хранили при температуре -80 °С.

Исследование носительства ОНВ проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science, Австралия) с использованием технологии аллельной дискриминации TaqMan (Taqman SNP Genotyping Assays) и флюоресцентных зондов Applied Biosystems (США) для rs10455872 (A/G) гена *LPA*, rs1333049 (C/G) *ANRIL*. В качестве буфера для ПЦР-РВ использовалась реакционная смесь

Таблица 2

Характеристики липидного обмена, ССС и ТКИМ у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) (М±δ)

	СГХ (1)	гиперЛП(а) (2)	Контроль (3)	P _{1/3}	P _{2/3}
ОХС (ммоль/л)	7,67 [7,01; 8,62]	4,9 [4,4; 5,32]	4,63 [4,3; 5]	<0,001	0,713
ЛНП (ммоль/л)	6,11 [5,5; 6,57]	3,08 [2,54; 3,73]	2,85 [2,5; 3,09]	<0,001	0,441
ЛП(а) (нмоль/л)	17,4 [9,13; 28]	141,2 [101,75; 233,67]	11,47 [5,49; 16,1]		
апоА1 (г/л)	1,37 [1,27; 1,47]	1,46 [1,35; 1,64]	1,5 [1,36; 1,6]	<0,001	0,143
апоВ (г/л)	1,59 [1,3; 1,68]	0,91 [0,72; 1,64]	0,84 [0,77; 0,99]	<0,001	0,007
Клинико-функциональные параметры					
ТКИМп (мм)	0,59 [0,5; 0,7]	0,5 [0,48; 0,52]	0,43 [0,4; 0,48]	0,017	0,668
ТКИМл (мм)	0,6 [0,49; 0,74]	0,5 [0,485; 0,57]	0,44 [0,41; 0,46]	0,041	0,617
Количество ССС (абс., %)	17/27,8	4/11,1	—		
Средний возраст ССС (года)	35,9 [32; 40,5]	35,5	—		

Сокращения: апоA1 — аполипопротеин А1, апоB — аполипопротеин B, гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), ЛП(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ССС — сердечно-сосудистые события, ТКИМп, ТКИМл — толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа и слева, P_{1/3} — критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 1 и 3 групп, P_{2/3} — критерий Манна-Уитни, достоверность различий между показателями 2 и 3 групп.

"ПЦР-микс" (М-428, "Синтол"), содержащая 2,5-кратную реакционную смесь для проведения ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂, ddH₂O. Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов выполнялось в положении пациента лежа на спине: в В-режиме локировался дистальный сегмент общей сонной артерии (на 1,5-2,0 см проксимальнее ее бифуркации). Толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) измеряли автоматическим методом по задней стенке артерии, устанавливая курсор на границе адвентиция-медиа, второй — на границе интима/прозрачность сосуда. Оценка показателей проводилась с учётом возрастных нормативов [21].

Статистический анализ данных проводили в Excel и Statistica 12, параметрическими методами — данные представлены в виде средних, средних квадратических отклонений, достоверность различий между показателями принималась при p<0,05 критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ изучен по коэффициенту Спирмена.

Результаты

Параметры липидного спектра показали максимальные уровни общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в 1 группе, и отсутствие различий между показателями в группе гиперЛП(а) с контролем (табл. 2).

Достоверность различий ЛП(а) в 1 группе не оценивалась из-за высокой вариабельности показателя — размах величин достиг 326 нмоль/л (от 0,9 до 326,9 нмоль/л).

Биологическая роль апоA1 и апоB состоит в том, что первый является структурой липопротеинов высокой плотности и ассоциирован с клиренсом холестерина из клеток; второй находится на поверхности атерогенных частиц, поэтому увеличение его концентра-

ции связано с повреждением сосудистой стенки и ИБС [22]. Значения апоA1 при СГХ были существенно ниже, чем в контроле, тогда как апоB в обеих целевых группах значительно превысили показатель здоровых людей: при СГХ разница апоB с контролем составила почти 100%.

Среди больных с СГХ (из 30 больных старше 18 лет) 11 пациентов имели 17 острых ССС (36,7%), средний возраст наблюдавших на момент этих событий составил 35,9 года. В 8 случаях диагностирован ИМ, у 2 мужчин многососудистое стентирование коронарных артерий проведено в ходе диагностической коронарографии, и у 1 человека ИМ развился через 10 лет после ишемического инсульта, остальные 6 эпизодов — повторные чрескожные вмешательства.

В группе гиперЛП(а) число ССС было в 2,5 раза меньше: 3 случая ИМ, у 1 больного с выраженным кальцинозом коронарных артерий и аорты в 34 года одномоментно с чрескожным вмешательством проведена транскатетерная имплантация аортального клапана. У лиц с СГХ значение ТКИМ было существенно выше, чем в сравниваемых группах (<0,001).

Выявленное соотношение аллелей С и G ANRIL в контрольной группе не отличалось от полученного в крупном популяционном исследовании Восточной Сибири [16].

Частота генотипа CG ANRIL, определяющего 10-15% риск ССЗ, у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) была достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 3).

Исследование ОНВ rs10455872 гена LPA показало абсолютное преобладание аллеля А в контрольной группе: частота аллеля G составила всего 0,6% (табл. 4). Аллель G был ассоциирован с более высоким уровнем ЛП(а), ранним началом ССЗ и худшим ответом на терапию статинами [19, 20].

Соответственно, у обследуемых с нормальными показателями липидного метаболизма генотип АА гена LPA был преобладающим, а вариант GG не был вы-

Таблица 3

Полиморфизм гена *ANRIL* rs1333049: C>G у пациентов с СГХ и гиперЛП(а) (абс., %)

	СГХ (1), n=61	гиперЛП(а) (2), n=36	Контроль (3), n=74	χ^2/P
Аллели				
C	55,7%	52,7%	47,3%	
G	44,3%	47,3%	52,7%	
Генотипы				
CC	14 (22,9%)	7 (20,0%)	17 (22,7%)	$\chi^2_{1/3}$ 0,00/0,998 $\chi^2_{1/2}$ 0,001/0,974 $\chi^2_{2/3}$ 0,177/0,675
CG	39 (63,9%)	25 (71,4%)	35 (49,4%)	$\chi^2_{1/3}$ 4,07/0,044 $\chi^2_{1/2}$ 2,09/0,148 $\chi^2_{2/3}$ 5,74/0,017
GG	8 (13,1%)	3 (8,5%)	22 (29,3%)	$\chi^2_{1/3}$ 5,1/0,024 $\chi^2_{1/2}$ 0,515/0,474 $\chi^2_{2/3}$ 5,28/0,022

Сокращения: гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия, $\chi^2_{2/3}$ — критерий хи-квадрат Спирмена, Р — достоверность различий.

Таблица 4

Частота носительства rs10455872 гена *LPA* у пациентов с СГХ и гиперЛП(а)

	СГХ (1), n=61	гиперЛП(а) (2), n=36	Контроль (3), n=74	χ^2/P
Аллели				
A	95,1%	82,9%	99,4%	
G	4,9%	17,1%	0,6%	
Генотипы				
AA	48 (95,1%)	23 (65,7%)	74 (98,6%)	$\chi^2_{1/2}$ 9,67/0,002 $\chi^2_{1/3}$ 2,5/0,112 $\chi^2_{2/3}$ 30,3/<0,001
AG	3 (4,9%)	12 (34,3%)	1 (1,4%)	$\chi^2_{1/2}$ 11,6/<0,001 $\chi^2_{1/3}$ 2,04/0,153 $\chi^2_{2/3}$ 57,9/<0,001
GG	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Сокращения: гиперЛП(а) — гиперлипопротеинемия(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия, $\chi^2_{2/3}$ — критерий хи-квадрат Спирмена, Р — достоверность различий.

Таблица 5

Ассоциации rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* с липидными показателями у пациентов с наследственными дислипидемиями

	апоВ			ЛП(а)			ТКИМ		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
rs1333049	0,351	0,334	—	—	0,33	—	0,324	0,323	0,547
	0,005	<0,05			>0,05		0,01	<0,05	>0,05
rs10455872	0,444	0,098	—	—	0,398	—	0,403	0,392	—
	0,000	>0,05			<0,05		0,001	<0,05	

Примечание: 1 — группа больных СГХ, 2 — группа с гиперлипопротеинемией(а), 3 — контрольная группа.

Сокращения: апоВ — аполипопротеин В, ЛП(а) — липопротеин(а), СГХ — семейная гиперхолестеринемия, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа.

явлен ни в одной группе. Гетерозиготное носительство генотипа AG гена *LPA* достоверно чаще отмечалось у пациентов с гиперЛП(а).

Корреляционный анализ установил прямые умеренные корреляции между rs1333049 *ANRIL* и уровнем апоВ в обеих целевых группах (табл. 5), а также прямую умеренную силу ассоциацию с величиной

ТКИМ сонных артерий. В контрольной группе выявлена положительная, умеренной силы зависимость ТКИМ с возрастом (0,303; p=0,004).

Выявлена важная особенность: AG генотип rs10455872 показал прямые, высоко значимые корреляции с уровнем апоВ и с ТКИМ у пациентов с СГХ, а также с ЛП(а) и ТКИМ у больных с гиперЛП(а).

Обсуждение

Поиск маркеров высокого сердечно-сосудистого риска у молодых людей и детей с наследственными дислипидемиями является остро актуальной проблемой, т.к. позволяет обосновать ранний старт гиполипидемической терапии с целью первичной профилактики развития ИБС. Исследование клинического значения ОНВ rs1333049 *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* в большинстве научных работ проведено у пациентов с ИБС, либо в больших популяционных группах [7-15]. Изучение ассоциаций ОНВ rs1333049 гена *ANRIL* и rs10455872 гена *LPA* с проявлениями атеросклероза у больных с СГХ и гиперЛП(а) от 3 до 44 лет проведено впервые.

Изучение клинико-биохимических и функциональных параметров установило, что уровень ОХС и ЛНП у больных с гиперЛП(а) не отличались от контрольных показателей. Но отмечалось статистически значимое увеличение апоВ в обеих целевых группах (СГХ и гиперЛП(а)), определившее весомый вклад апоВ в развитие поражения сосудистой стенки. Кроме того, при СГХ существенно сниженным оказалось значение апоA1, осуществляющего клиренс ЛНП из тканей.

Смысль этой комбинации отражает гистоморфометрическая картина: в работе Homma S, et al. [23] было обнаружено увеличение числа и плотности пенистых клеток в субэндотелии грудной аорты и коронарных артериях при низком уровне липопротеинов высокой плотности и высоком уровне ЛНП очень рано — у лиц 15-34 лет. Это согласуется с данными исследования Behbodikhah J, et al. [24], в котором апоВ и соотношение апоA1/апоВ рассматривались как терапевтические мишени у молодых людей с наследственными дислипидемиями. Клинико-генетическая неоднородность больных СГХ подчёркивает необходимость индивидуального подхода с учётом молекулярно-генетического статуса.

Снижение протективного влияния апоA1 и рост атерогенного апоВ у пациентов с СГХ обусловило выраженные изменения в сонных артериях: ТКИМ оказался значимо больше, чем в контроле и при гиперЛП(а). Соответственно, и ССС в данной группе встречались в 2,5 раза чаще, чем у лиц с гиперЛП(а). Необходимо отметить ранний старт ССС у наблюдаемых обеих групп — в 35,9 лет у пациентов с СГХ и в 35 лет у лиц с гиперЛП(а), что указывает на важность управления факторами риска у больных с семейными дислипидемиями на этапе до развития ИБС. Это также подчеркивается в работах, посвященных выявлению субклинических изменений с помощью ультразвукового исследования с целью снижения бремени

атеросклероза, особенно, у детей и молодых людей с наследственными дислипидемиями [25-28].

Преобладание CG генотипа rs1333049 *ANRIL* у пациентов с СГХ и гиперЛП(а), а также его позитивная ассоциация с апоВ и ТКИМ в обеих целевых группах, по-видимому, определяет сценарий течения СГХ и гиперЛП(а) с ранним развитием атеросклероза и острых ССЗ. В нашем исследовании CG генотип rs1333049 *ANRIL* выявлен у 8 пациентов с ранними ССС на фоне СГХ, ещё более опасный вариант — СС генотип rs1333049 *ANRIL*, повышающий вероятность острых осложнений ИБС, обнаружен у двоих пациентов, и только у одного человека с перенесённым ИМ отмечался GG генотип.

Установлена значимая связь AG генотипа rs10455872 *LPA* с величинами апоВ и ТКИМ у пациентов с СГХ, а также корреляционная связь данного генотипа с уровнем ЛП(а) и ТКИМ в группе гиперЛП(а). При этом в контрольной группе данные генотипы были выявлены в небольшом проценте случаев без корреляционной связи с ультразвуковыми и биохимическими показателями.

Заключение

Изучение клинико-генетических взаимосвязей позволило установить следующие закономерности.

1. Пациенты с гетерозиготной СГХ до 44 лет характеризуются выраженными отклонениями липидного профиля с увеличением апоВ содержащих липидов, снижением уровня апоA1, ранним формированием изменений сосудистой стенки и ассоциацией данных изменений с (CG/CC) генотипом rs1333049 *ANRIL*. Существенный вклад в формирование атерогенных изменений в данной группе пациентов вносит AG генотип rs10455872 гена *LPA*. Данные особенности позволяют обсуждать вероятность реализации ССС в возрасте до 40 лет у 36,7% пациентов.

2. Семейную гиперЛП(а) отличают субнормальные значения стандартных показателей липидного профиля (ОХС и ЛНП). При этом у пациентов отмечается значимое повышение апоВ, существенное увеличение толщины внутреннего слоя сонных артерий, ассоциированное с высоким уровнем ЛП(а), (CG/CC) генотипом rs1333049 *ANRIL* и AG генотипом rs10455872 гена *LPA*. Доля лиц с ранними (до 40 лет) острыми ССС в данной группе лиц достигает 15%.

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

Литература/References

1. Kukharchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2020;1(38):7-40. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-40. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
2. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasyeva OL, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia and hyperlipoproteinemia(a) in patients with premature acute coronary syn-

- drome. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(6):5041. (In Russ.) Чубыкина У.В., Ежов М.В., Афанасьев О.И. и др. Частота семейной гиперхолестеринемии и гиперлипопротеинемии(а) у пациентов с ранней манифестацией острого коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2022;27(6):5041. doi:10.15829/1560-4071-2022-5041. EDN: YNDJHY.
3. Drapkina OM, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(5):3246. (In Russ.) Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(5):3246. doi:10.15829/1728-8800-2022-3246. EDN: EZUGW.
4. Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5499. (In Russ.) Емельянчик В.С., Мариловцева О.В., Хомченков Р.В. и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярска. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5499. doi:10.15829/1560-4071-2023-5499. EDN: FJFJYU.
5. Pavlova AV, Asekritova AS, Kybanova ES, et al. Definite hereditary familial hypercholesterolemia in Yakutia. Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences. 2022;(4):51-8. (In Russ.) Павлова А.В., Асекритова А.С., Кыбанова Е.С. и др. "Определенная" наследственная семейная гиперхолестеринемия в Якутии. Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Вестник Северо-восточного федерального университета. Серия "Медицинские науки". 2022;(4):51-8. doi:10.25587/SVFU.2022.29.4.005.
6. Ivanova ON, Vasilev PA, Zakharova EYu. Molecular bases of primary monogenic dyslipidemia. Medical Genetics. 2020;19(12):4-17. (In Russ.) Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. Медицинская генетика. 2020;19(12):4-17. doi:10.25557/2073-7998.2020.12.4-17.
7. Shakhtschneider EV, Ivanoshchuk DE, Voevoda MI. Modern methods of molecular genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2021;17(3):54. (In Russ.) Шахтшнейдер Е.В., Иваношчук Д.Е., Воевода М.И. Современные методы молекулярно-генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз. 2021;17(3):54. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-3-54-54.
8. Tzveova R, Naydenova, G, Yaneva-Sirakova T, et al. Association study of polymorphic variants in 9p21 locus and the manifestation of coronary artery disease in Bulgarians. Acta Medica Bulgarica. 2025;52(1):29-40. doi:10.2478/AMB-2025-0005.
9. Xu B, Xu Z, Chen Y, et al. Genetic and epigenetic associations of ANRIL with coronary artery disease and risk factors. BMC Med Genomics. 2021;14(1):240. doi:10.1186/s12920-021-01094-8.
10. Ahmed W, Ali IS, Riaz M, et al. Association of ANRIL polymorphism (rs1333049: C>G) with myocardial infarction and its pharmacogenomic role in hypercholesterolemia. Gene. 2013;515(2):416-20. doi:10.1016/j.gene.2012.12.044.
11. Gareev I, Kudriashov V, Sufianov A, et al. The role of long non-coding RNA ANRIL in the development of atherosclerosis. Noncoding RNA Res. 2022;7(4):212-6. doi:10.1016/j.ncrna.2022.09.002.
12. Liu X, Wang TT, Li Y, et al. High density lipoprotein from coronary artery disease patients caused abnormal expression of long non-coding RNAs in vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 2017;487(3):552-9. doi:10.1016/j.bbrc.2017.04.082.
13. Holdt LM, Teupser D. Long Noncoding RNA ANRIL: Lnc-ing Genetic Variation at the Chromosome 9p21 Locus to Molecular Mechanisms of Atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2018;5:145. doi:10.3389/fcvm.2018.00145.
14. Hu L, Su G, Wang X. The roles of ANRIL polymorphisms in coronary artery disease: a meta-analysis. Biosci Rep. 2019;39(12):BSR20181559. doi:10.1042/BSR20181559.
15. Semaev S, Shakhtschneider E, Shcherbakova L, et al. Association of Common Variants of APOE, CETP, and the 9p21.3 Chromosomal Region with the Risk of Myocardial Infarction: A Prospective Study. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10908. doi:10.3390/ijms241310908.
16. Kaur N, Singh J, Reddy S. ANRIL rs1333049 C/G polymorphism and coronary artery disease in a North Indian population — Gender and age specific associations. Genet Mol Biol. 2020;43(1):e20190024. doi:10.1590/1678-4685-GMB-2019-0024.
17. Dyussenbayev A. Age Periods of Human Life. Advances in Social Sciences Research Journal. 2017;4:258-63. doi:10.14738/assrj.46.2924.
18. Paré G, Çakı A, McQueen M, et al. Lipoprotein(a) Levels and the Risk of Myocardial Infarction Among 7 Ethnic Groups. Circulation. 2019;139(12):1472-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034311.
19. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From a Large National Biobank. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021;41(1):465-74. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315291.
20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
21. Bots ML, Evans GW, Tegeler CH, et al. Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials. Chin Med J (Engl). 2016;129(2):215-26. doi:10.4103/0366-6999.173500.
22. Zhang C, Ni J, Chen Z. Apolipoprotein B Displays Superior Predictive Value Than Other Lipids for Long-Term Prognosis in Coronary Atherosclerosis Patients and Particular Subpopulations: A Retrospective Study. Clin Ther. 2022;44(8):1071-92. doi:10.1016/j.clinthera.2022.06.010.
23. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, et al. Histological changes and risk factor associations in type 2 atherosclerotic lesions (fatty streaks) in young adults. Atherosclerosis. 2011;219(1):184-90. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.022.
24. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. Metabolites. 2021;11(10):690. doi:10.3390/metabolites11100690.
25. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, et al. Subclinical Atherosclerosis Burden by 3D Ultrasound in Mid-Life: The PESA Study. J Am Coll Cardiol. 2017;70(3):301-13. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.033.
26. Deniz MF, Guven B, Ebeoglu AO, et al. Screening for Subclinical Atherosclerosis in Patients with Familial Hypercholesterolemia: Insights and Implications. Journal of Clinical Medicine. 2025;14(2):656. doi:10.3390/jcm14020656.
27. Sadykova DI, Galimova LF, Slastnikova ES. Diagnostic Characteristics of Familial Hypercholesterolemia in Children. Pediatric pharmacology. 2020;17(2):124-8. (In Russ.) Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Сластиникова Е.С. Особенности диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей. Педиатрическая фармакология. 2020;17(2):124-8. doi:10.15690/pf.v17i2.2098.
28. Emelyanchik EYu, Korchagin EE, Yanin VN, et al. Regional lipid centre: structure, tasks, prospects. Siberian Medical Review. 2024;(4):94-100. (In Russ.) Емельянчик Е.Ю., Корчагин Е.Е., Янин В.Н. и др. Региональный липидный центр: структура, задачи, перспективы. Сибирское медицинское обозрение. 2024;(4):94-100. doi:10.20333/25000136-2024-4-94-100.

Адреса организаций авторов: ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия; КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, ул. Академика Киренского, д. 2А, Красноярск, 660074, Россия; КГБУЗ Краевая клиническая больница, ул. Партизана Железняка, д. 3а, Красноярск, 660022, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia; Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, Akademika Kirenskogo str., 2A, Krasnoyarsk, 660074, Russia; Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Partizan Zheleznyak St., 3a, Krasnoyarsk, 660022, Russia.