

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135

Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9p21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью**С.Е. Семаев^{1,2}, Л.В. Щербакова¹, П.С. Орлов^{1,2}, Д.Е. Иваношук^{1,2}, С.К. Малютин¹, В.В. Гафаров¹, М.И. Воевода², Ю.И. Рагино¹, Е.В. Шахтштейн^{1,2}**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Актуальной задачей для системы здравоохранения служит выявление слоев населения, наиболее предрасположенных к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) атеросклеротического генеза. Стратификация риска – важный компонент выбора стратегии ведения как больных ССЗ, так и лиц с факторами риска. Индивидуальный риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода определяется генетическими факторами в дополнение к факторам образа жизни. Цель работы – изучить ассоциацию вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9p21.3 с ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ) и острой сердечной недостаточностью (ОСН) в выборке жителей г. Новосибирска (Западная Сибирь). **Материал и методы.** Выборка: 2516 участников проекта HAPIEE (57,5 ± 0,2 года, соотношение мужчин и женщин 45 : 55). Выбор вариантов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9p21.3 был обусловлен их значимой ассоциацией с ССЗ по данным ряда исследований и метаанализов. Генотипирование rs708272, rs429358 и rs7412 проводили методом ПЦР в режиме реального времени с помощью реагентов TaqMan, генотипирование rs1333049 – с использованием коммерческого набора KASP. **Результаты.** Определена ассоциация аллеля С rs1333049 с повышенным риском развития ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин ($p = 0,008$) и в общей группе ($p = 0,002$). В общей группе частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже у носителей аллеля G (отношение шансов 0,748, 95%-й доверительный интервал 0,606–0,924, $p = 0,007$). Мы подтвердили ассоциацию генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ гена *APOE* с ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин ($p = 0,007$) и в общей группе ($p = 0,009$). В подгруппе женщин с ИБС, ИМ и ОСН был ассоциирован генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ ($p < 0,0001$), в то время как у носителей генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже (отношение шансов 0,675, 95%-й доверительный интервал 0,509–0,894, $p = 0,006$). **Заключение.** Показана ассоциация rs1333049 хромосомного региона 9p21.3, rs429358 и rs7412 гена *APOE* с риском развития ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска. Данные варианты могут быть рекомендованы для включения в генетический рискометр ССЗ.

Ключевые слова: *APOE*, *CETP*, rs1333049, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания FWNR-2024-0004.

Вклад авторов: Семаев С.Е. – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной

версии для публикации, полная ответственность за содержание; Щербакова Л.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и статистическая обработка данных исследования, написание статьи; Орлов П.С. — получение, анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи; Иваношук Д.Е. — анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи; Малиютина С.К. — вклад в концепцию и дизайн исследования, предоставление данных / материалов; Гафаров В.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, предоставление данных / материалов; Воевода М.И. — вклад в концепцию и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Рагино Ю.И. — вклад в концепцию и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Шахтштейнер Е.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Автор для переписки: Семаев С.Е., e-mail: sse281985@yandex.ru

Для цитирования: Семаев С.Е., Щербакова Л.В., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Малиютина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В. Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135

Association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure

S.E. Semaev^{1, 2}, L.V. Shcherbakova¹, P.S. Orlov^{1, 2}, D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, S.K. Malyutina¹, V.V. Gafarov¹, M.I. Voevoda², Yu.I. Ragino¹, E.V. Shakhtshneider^{1, 2}

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine —
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics
of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia*

Abstract

A relevant task for the healthcare system is to identify the groups most predisposed to cardiovascular diseases (CVD) of atherosclerotic genesis. Risk stratification is an important component of choosing a management strategy for both CVD patients and those with risk factors. The individual risk of an unfavorable cardiovascular outcome is determined by genetic factors in addition to lifestyle factors. The aim of the work was to examine the association of variants of the *APOE*, *CETP* and chromosomal region 9p21.3 with coronary heart disease (CHD), myocardial infarction (MI) and acute heart failure (AHF) in a sample of residents of Novosibirsk. **Material and methods.** Sample: 2516 participants of the HAPIEE project (57.5 ± 0.2 years old, male to female ratio 45:55). The choice of the variants of the *APOE*, *CETP* and the chromosomal region 9p21.3 was due to their significant association with CVD according to several studies and meta-analyses. Genotyping of rs708272, rs429358 and rs7412 was performed by Real-Time PCR using TaqMan reagents; genotyping of rs1333049 was performed using a commercial KASP kit. **Results.** Allele C of rs1333049 was associated with an increased risk of CHD, MI and AHF in the subgroup of men ($p = 0.008$) and in the general group ($p = 0.002$). In the general group, the incidence of CHD, MI and AHF was significantly lower in carriers of the G allele (odds ratio 0.748, 95 % confidence interval 0.606–0.924, $p = 0.007$). We confirmed the association of the $\epsilon 2/\epsilon 4$ genotype of the *APOE* gene with CHD, MI and AHF among males ($p = 0.007$) and in the whole study sample ($p = 0.009$). In the women subgroup the genotype $\epsilon 2/\epsilon 2$ ($p < 0.0001$) was associated with CHD, MI and AHF, while in carriers of the genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$, the incidence of CHD, MI and AHF was significantly lower (odds ratio 0.675, 95 % confidence interval 0.509–0.894, $p = 0.006$). **Conclusions.** This work shows the association of rs1333049 of chromosomal region 9p21.3 and rs429358&rs7412 of the *APOE* gene with the risk of CHD, MI and AHF in a sample of residents of Novosibirsk. These variants may be recommended for inclusion into a genetic risk score.

Keywords: *APOE*, *CETP*, rs1333049, coronary heart disease, myocardial infarction, acute heart failure, atherosclerotic cardiovascular diseases.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This research was conducted within the framework of the main topic in state assignment FWNR-2024-0004.

Contribution of the authors: Sergey E. Semaev – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Liliya V. Scherbakova – contribution to the concept and design of the study, analysis and statistical processing of research data, manuscript writing

Pavel S. Orlov – collection, analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Dinara E. Ivanoshchuk – analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Sofia K. Malyutina – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials; Valery V. Gafarov – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials; Mikhail I. Voevoda – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content

Yulia I. Ragino – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content; Elena V. Shakhtshneider – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Correspondence: Semaev S.E., e-mail: sse281985@yandex.ru

Citation: Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. Association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе атеросклеротические, являются основной причиной смертности в индустриально развитых странах [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – состояние, вызываемое хроническим недостаточным снабжением клеток сердечной мышцы кислородом (гипоксия) и питательными веществами. Наиболее частой причиной этого служит накопление атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. ИБС, наиболее неблагоприятным исходом которой является инфаркт миокарда (ИМ), названа основной причиной смертности в мире по данным ВОЗ за 2019 год (www.who.int). Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, осложняющий течение многочисленных ССЗ (включая ИБС), возникающий внезапно, характеризующийся быстрым возникновением или усилением интенсивности признаков и/или симптомов, связанных с нарушениями функции сердца. Практически всегда ОСН является состоянием, угрожающим жизни, которое ведет к экстренным лечебно-диагностическим вмешательствам и в большинстве случаев требует неотложной госпитализации [2]. Актуальной задачей для системы здравоохранения является выявление слоев населения, наиболее предрасположенных к атеросклеротическим ССЗ.

Стратификация риска – важный компонент выбора стратегии ведения как больных ССЗ, так и лиц с факторами риска. Однако действующие шкалы риска имеют ряд ограничений, и поиск дополнительных биохимических маркеров, которые позволили бы повысить точность стратификации риска, представляет собой важную задачу [3]. Уровень индивидуального риска неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза определяется, помимо образа жизни, генетическими факторами. Относительный риск новых коронарных событий у пациентов с высоким генетическим риском может быть на 90 % выше, чем у людей с низким генетическим риском [4]. Показано, что структурные изменения в ДНК независимо влияют на общую смертность, вызванную сердечно-сосудистыми событиями и ИМ [4–7]. Риск неблагоприятного исхода зависит от наличия определенного аллеля или генотипа.

Аполипопротеин Е (апо Е) является основным аполипопротеином хиломикрон и необходим для нормального катаболизма компонентов липопротеинов, богатых триглицеридами [8, 9]. Широкое распространение апо Е указывает на его важность в различных процессах, таких как метаболизм липопротеинов, жирорастворимых витаминов, глюкозы/энергии, передача сигналов, метастазирование, ангиогенез. Ген *APOE* расположен на хромосоме 19q13.2 и ко-

дирует предшественник апо Е из 31 аминокислоты (NM_000041.4) [10–12]. Генотипы, содержащие аллель $\epsilon 2$, ассоциированы со снижением концентрации общего холестерина сыворотки (ОХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), и увеличением содержания триглицеридов (ТГ) по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$; генотипы, содержащие аллель $\epsilon 4$, связывают с повышенным уровнем ОХС и ХС ЛПНП [9]. В некоторых исследованиях отмечена связь полиморфизма гена *APOE* с повышением риска развития ССЗ [13].

Между уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и риском развития ССЗ существует ассоциация, в том числе за счет участия ЛПВП в процессе обратного транспорта ХС [14] (переноса эфиров ХС в печень с последующим его окислением до желчных кислот). Одним из ключевых белков, участвующих в данном процессе, является СЕТР (cholesterol ester transport protein) — гидрофобный белок, регулирующий обратный транспорт холестерина от периферических тканей к печени и участвующий в обмене эфиров ХС и триацилглицеридов между различными классами липопротеинов. Изменение активности и концентрации СЕТР приводит к нарушению процесса обратного транспорта ХС и к трансформации проявлений атеросклероза [15–18].

TaqI В (rs708272) представляет собой наиболее изученный полиморфизм, образованный заменой в позиции +279 G/A первого интрона гена *CELP*, приводящей к появлению аллелей В1 и В2. Аллель В1 ассоциирован с изменениями в размере белка СЕТР, его функцией и уровнем ХС ЛПВП. Полиморфизм В2 связан с низкой массой СЕТР, повышением содержания ХС ЛПВП и, по данным некоторых исследований, ассоциирован с уменьшением риска развития ИБС [19–22], другие работы показывают зависимость влияния полиморфизма TaqI В от пола, употребления алкоголя, индекса массы тела и уровня инсулина [23, 24]. Эти эффекты могут быть обусловлены другими полиморфизмами, сцепленными с TaqI В.

Одним из маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний является хромосомный регион 9p21.3. Он содержит два гена, кодирующих белки CDKN2A и CDKN2B, и ген длинной некодирующей РНК — *ANRIL*. Rs1333049 влияет на экспрессию гена большой не транскрибируемой РНК *CDKN2BAS*, которая, в свою очередь, отвечает за регуляцию CDKN2B [25]. Особый интерес к этому варианту обусловлен тем, что во всех исследованиях на европеоидных и монголоидных популяциях rs1333049 и/или сцепленный с ним rs10757278 стойко ассоциированы с ри-

ском развития ССЗ и, в частности, ИБС (отношение шансов (ОШ) от 1,2 до 1,47) [26]. Ранее данные, полученные в российских исследованиях, также подтвердили ассоциацию rs1333049 с риском развития ССЗ [27]. Показана связь rs1333049 с риском развития ИМ для томской [28], красноярской [29] и новосибирских групп пациентов [30]. В метаанализе Н. Schunkert et al. (12004 случая и 28949 контроля) выявлено увеличение общего уровня доказательности связи rs1333049 с ИБС до $p = 6,04 \times 10^{-10}$ (ОШ 1,24, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ), 1,20–1,29) [31].

Выбор вариантов rs429358 и rs7412 гена *APOE*, rs708272 гена *CELP* и rs1333049 хромосомного региона 9p21.3 обусловлен их значимой ассоциацией с ССЗ по данным ряда исследований и метаанализов [26, 31–36]. Цель работы — изучить ассоциацию вариантов генов *APOE*, *CELP* и хромосомного региона 9p21.3 с ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска (Западная Сибирь).

Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование взрослого населения выполнено в г. Новосибирске. Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска по национальному, возрастному составу и занятости населения. Из лиц, обследованных в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» НАРПЕЕ [37], с помощью таблицы случайных чисел сформирована основная репрезентативная выборка 9360 человек (45–69 лет, возраст $53,8 \pm 7,0$ года, соотношение мужчины и женщин 50/50, европеоиды >90 %). Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 7 от 22.06.2008), от каждого пациента получено информированное согласие на участие в нем, а также на забор и исследование биологических материалов.

Обследование проводилось бригадой врачей по стандартным методикам и проходило в специально оборудованных центрах (кабинеты регистрации, кабинет для заполнения анкет, кабинеты специалистов (терапевт, кардиолог, гастроэнтеролог, невропатолог, диетолог), процедурный кабинет, кабинет функциональных методов обследования и антропометрии). Программа обследования: регистрация социально-демографических данных; стандартный опросник по курению и употреблению алкоголя; история хронических заболеваний; употребле-

ние медикаментов; кардиологический опрос по Роуз; антропометрия (рост, масса тела, окружность талии); 3-кратное измерение артериального давления; спирометрия; запись ЭКГ; выявление «Определенной ИБС» по валидизированным эпидемиологическим (либо ИМ, определенный по ЭКГ, либо безболевая форма ИБС по ЭКГ, либо стабильная стенокардия напряжения функционального класса II–IV по опроснику Роуз) и клинико-функциональным критериям (по данным расшифровки ЭКГ по Миннесотскому коду); исследование биохимических показателей сыворотки крови (содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы натощак). Забор крови из локтевой вены проводили утром натощак и через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля крови (содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Bioso Fluïtest (Lichtenfels, ФРГ) на биохимическом анализаторе FP-901 (LabSystem, Финляндия). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}.$$

Сбор данных о конечных точках в когорте выполнен на основе нескольких источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2006–2008 гг., на основе базы данных Новосибирского городского регистра ИМ и базы данных Новосибирского городского регистра инсульта.

Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел отобраны 2808 человек (30 %). Доступными для генотипирования были образцы ДНК 2516 человек (27 %). Мощность выборки рассчитывали при помощи программы «Genetic Power Calculator» для анализа размера выборки генетических ассоциативных исследований с различной частотой редких аллелей и относительных генетических рисков. Для выделения ДНК из крови использовали метод фенол-хлороформной экстракции [38]. Качество извлеченной ДНК оценивали с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, США). Генотипирование rs429358 и rs7412 (табл. 1) проводили с помощью аллель-специфической ПЦР в реальном времени с применением технологии TaqMan (Биолинк, Новосибирск), rs708272 – с помощью реагентов TaqMan SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher Scientific) и набора BioMaster HS-qPCR HI-ROX (Биолабмикс, Новосибирск), rs1333049 – с использованием коммерческого набора KASP (Биолабмикс) и HS-qPCR Hi-ROX (2Ч) (Биолабмикс) на приборе StepOnePlus

Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США).

Для непрерывных переменных вычисляли среднее значение (M), стандартную ошибку (m) и представляли в виде $M \pm m$. Значимость различий в частотах аллелей в исследуемых группах и соответствие равновесию Харди – Вайнберга оценивались с помощью критерия χ^2 . Сила ассоциации между исследуемыми вариантами с ИБС, ИМ и ОСН среди мужчин, женщин и в общей группе оценивалась посредством анализа ОШ с соответствующим 95 % ДИ. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,02.

Результаты

Основные характеристики обследованных лиц представлены в табл. 2. Соотношение мужчин и женщин составило 45:55. Распределение частоты генотипов в выборке соответствует равновесию Харди – Вайнберга (для rs1333049, rs708272, rs429358 и rs7412 $\chi^2 = 0,44, 1,19, 0,36$ и $0,02$ соответственно). Для гена *APOE* в исследуемой группе частота редких аллелей для rs429358 С и для rs7412 Т соответствует частоте распространения в европеоидных популяциях Восточной и Западной Европы (табл. 3). По данным gnomAD – Genomes European (<http://gnomad-sg.org>), для rs429358 С = 0,1486, для rs7412 Т = 0,0767. В исследуемой выборке аллель $\epsilon 3$ является наиболее распространенным; частота его встречаемости, также как и аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$, сопоставима с частотой данных аллелей в европеоидных популяциях Восточной и Центральной Европы (см. табл. 3).

Частота аллеля А гена *CETP* (табл. 4) соответствует частоте, отмечаемой в европеоидных

Таблица 1

Варианты гена *APOE*

Table 1

Variants of the *APOE* gene

rs429358	rs7412	rs429358&7412	Обозначения rs429358 и 7412 / ID for rs429358&7412
(C;C)	(T;T)	$\epsilon 1 / \epsilon 1$	1
(C;T)	(T;T)	$\epsilon 1 / \epsilon 2$	2
(C;T)	(C;T)	$\epsilon 2 / \epsilon 4$	3
(C;C)	(C;T)	$\epsilon 1 / \epsilon 4$	4
(T;T)	(T;T)	$\epsilon 2 / \epsilon 2$	5
(T;T)	(C;T)	$\epsilon 2 / \epsilon 3$	6
(T;T)	(C;C)	$\epsilon 3 / \epsilon 3$	7
(C;T)	(C;C)	$\epsilon 3 / \epsilon 4$	8
(C;C)	(C;C)	$\epsilon 4 / \epsilon 4$	9

Таблица 2

Основные характеристики обследованных

Table 2

Baseline characteristics of the studied persons

Показатель / Indicator	Мужчины / Males	Женщины / Females	Оба пола / Both Sexes
Количество субъектов / Number of subjects	1139	1377	2516
Возраст, лет / Age, years	57,5 ± 0,3	57,6 ± 0,2	57,5 ± 0,2
Содержание ОХС, мг/дл / TC, mg/dL	236,4 ± 1,8	257,5 ± 1,7	249,1 ± 1,3
Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dL	59,4 ± 0,6	62,1 ± 0,6	60,9 ± 0,4
Содержание ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dL	115,5 ± 1,6	131,7 ± 1,5	125,2 ± 1,1
Содержание ТГ, мг/дл / TGs, mg/dL	135,6 ± 2,9	140,2 ± 2,5	138,4 ± 1,9
ИА / Atherogenic coefficient	3,20 ± 0,05	3,40 ± 0,04	3,30 ± 0,03
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,7 ± 0,2	29,8 ± 0,2	28,6 ± 0,1

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов rs429358 и rs7412

Table 3

Frequencies of alleles and genotypes of rs429358&rs7412

	Мужчины (n = 1139) / Males (n = 1139)	Женщины (n = 1377) / Females (n = 1377)	Оба пола (n = 2516) / Both Sexes (n = 2516)
Генотип / Genotype			
ε2/ε4, n (%)	37 (3,2)	28 (2,0)	65 (2,6)
ε2/ε2, n (%)	9 (0,6)	13 (0,9)	20 (0,8)
ε2/ε3, n (%)	163 (14,3)	174 (12,6)	337 (13,4)
ε3/ε3, n (%)	698 (61,3)	846 (61,4)	1544 (61,4)
ε3/ε4, n (%)	215 (18,9)	288 (20,9)	503 (20,0)
ε4/ε4, n (%)	19 (1,7)	28 (2,0)	47 (1,9)
Аллель / Allele			
ε2, %	0,0939	0,0828	0,0878
ε3, %	0,7788	0,7821	0,7806
ε4, %	0,1273	0,1351	0,1316

Таблица 4

Частоты аллелей и генотипов rs708272

Table 4

Frequencies of alleles and genotypes of rs708272

	Мужчины (n = 1139) / Males (n = 1139)	Женщины (n = 1377) / Females (n = 1377)	Оба пола (n = 2516) / Both Sexes (n = 2516)
Генотип / Genotype			
AA, n (%)	251 (0,22)	280 (0,20)	531 (0,21)
AG, n (%)	519 (0,46)	701 (0,51)	1220 (0,49)
GG, n (%)	369 (0,32)	396 (0,29)	765 (0,30)
Аллель / Allele			
A, %	0,4482	0,4579	0,4535
G, %	0,5518	0,5421	0,5465

Таблица 5

Частота аллелей и генотипов rs1333049

Table 5

Frequencies of alleles and genotypes of rs1333049

	Мужчины ($n = 1139$) / Males ($n = 1139$)	Женщины ($n = 1377$) / Females ($n = 1377$)	Оба пола ($n = 2516$) / Both Sexes ($n = 2516$)
Генотип / Genotype			
CC, n (%)	247 (0,22)	308 (0,22)	555 (0,22)
CG, n (%)	600 (0,53)	671 (0,49)	1271 (0,51)
GG, n (%)	292 (0,25)	398 (0,29)	690 (0,27)
Алель / Allele			
C, %	0,4803	0,4673	0,4732
G, %	0,5197	0,5327	0,5268

популяциях по данным gnomAD (<http://gnomad-sg.org/>): аллеля G – 0,5772, аллеля A – 0,4278, также как и аллелей rs1333049 хромосомного региона 9p21.3 (табл. 5): аллеля G – 0,5142, аллеля C – 0,4858.

За 10-летний период наблюдения (2005–2015 гг.) в исследуемой выборке выявлено 620

случаев таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как ИБС, ИМ и ОСН (обнаруженных как впервые, так и по данным анамнеза). Мы подтвердили ассоциацию генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ гена *APOE* с ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин ($p = 0,007$) и в общей группе ($p = 0,009$) (табл. 6). В подгруппе женщин с

Таблица 6

Ассоциация rs429358 и rs7412 с ИБС, ИМ, ОСН

Table 6

Associations of rs429358&rs7412 with CAD, MI, AHF

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Выборка жителей г. Новосибирска, n (%) / Sample of residents of Novosibirsk, n (%)	Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИБС, ИМ, ОСН), n (%) / Adverse cardiac events (CHD, MI, AHF), n (%)	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	p
Мужчины / Males	$\epsilon 2/\epsilon 4$	17 (2,2)	20 (5,2)	2,415 (1,250–4,666)	0,007
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	6 (0,8)	1 (0,3)	0,330 (0,040–2,749)	0,281
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	111 (14,6)	52 (13,6)	0,921 (0,646–1,314)	0,651
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	464 (61,2)	234 (61,4)	1,009 (0,783–1,299)	0,947
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	147 (19,4)	68 (17,8)	0,903 (0,657–1,241)	0,529
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	13 (1,7)	6 (1,6)	0,917 (0,346–2,432)	0,862
Женщины / Females	$\epsilon 2/\epsilon 4$	23 (2,0)	5 (2,1)	1,036 (0,390–2,753)	0,944
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	6 (0,5)	7 (2,9)	5,693 (1,896–17,093)	<0,0001
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	139 (12,2)	35 (14,6)	1,233 (0,826–1,840)	0,304
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	718 (63,1)	128 (53,6)	0,675 (0,509–0,894)	0,006
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	231 (20,3)	57 (23,8)	1,230 (0,883–1,712)	0,220
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	21 (1,8)	7 (2,9)	1,605 (0,674–3,819)	0,281
Оба пола / Both Sexes	$\epsilon 2/\epsilon 4$	40 (2,1)	25 (4,0)	1,950 (1,173–3,241)	0,009
	$\epsilon 2/\epsilon 2$	12 (0,6)	8 (1,3)	2,052 (0,835–5,044)	0,110
	$\epsilon 2/\epsilon 3$	250 (13,2)	87 (14,0)	1,075 (0,826–1,398)	0,591
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	1182 (62,3)	362 (58,4)	0,848 (0,705–1,020)	0,079
	$\epsilon 3/\epsilon 4$	378 (19,9)	125 (20,2)	1,014 (0,809–1,272)	0,903
	$\epsilon 4/\epsilon 4$	34 (1,8)	13 (2,1)	1,173 (0,615–2,237)	0,628

Таблица 7

Ассоциация rs708272 с ИБС, ИМ, ОСН

Table 7

Associations of rs708272 with CHD, MI, AHF

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Выборка жителей г. Новосибирска, <i>n</i> (%) / Sample of residents of Novosibirsk, <i>n</i> (%)	Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИБС, ИМ, ОСН), <i>n</i> (%) / Adverse cardiac events (CHD, MI, AHF), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	<i>p</i>
Мужчины / Males	AA	164 (21,6)	87 (22,8)	1,072 (0,798–1,440)	0,645
	AG	351 (46,3)	168 (44,1)	0,915 (0,714–1,171)	0,480
	GG	243 (32,1)	126 (33,1)	1,047 (0,806–1,361)	0,730
Женщины / Females	AA	235 (20,7)	45 (18,8)	0,891 (0,625–1,271)	0,525
	AG	569 (50,0)	132 (55,2)	1,234 (0,932–1,633)	0,141
	GG	334 (29,3)	62 (25,9)	0,843 (0,615–1,157)	0,290
Оба пола / Both Sexes	AA	399 (21,0)	132 (21,3)	1,015 (0,813–1,267)	0,896
	AG	920 (48,5)	300 (48,4)	0,995 (0,830–1,192)	0,953
	GG	577 (30,4)	188 (30,3)	0,995 (0,817–1,212)	0,959

ИБС, ИМ и ОСН был ассоциирован генотип $\varepsilon 2/\varepsilon 2$ ($p < 0,0001$), в то время как у носителей генотипа $\varepsilon 3/\varepsilon 3$ частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже. Достоверной ассоциации rs708272 гена *CETP* с ИБС, ИМ и ОСН не обнаружено (табл. 7).

В данном исследовании для выборки жителей г. Новосибирска определена ассоциация аллеля С rs1333049 с ИБС, ИМ и ОСН в подгруппе мужчин и в общей группе. В подгруппе женщин также выявлена тенденция для аллеля С. Носительство аллеля С является фактором

риска развития ССЗ (табл. 8). В общей группе частота развития ИБС, ИМ и ОСН была статистически значимо ниже у носителей аллеля G.

Обсуждение

В нашем исследовании установлено, что носительство аллеля С rs1333049 является фактором риска развития ИБС, ИМ и ОСН в выборке жителей г. Новосибирска в подгруппе мужчин ($p = 0,008$) и в общей группе ($p = 0,002$), такая же тенденция наблюдалась в подгруппе

Таблица 8.

Ассоциация rs1333049 с ИБС, ИМ, ОСН

Table 8.

Associations of rs1333049 with CHD, MI, AHF

Пол / Sex	Генотип / Genotype	Выборка жителей г. Новосибирска, <i>n</i> (%) / Sample of residents of Novosibirsk, <i>n</i> (%)	Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ИБС, ИМ, ОСН), <i>n</i> (%) / Adverse cardiac events (CHD, MI, AHF), <i>n</i> (%)	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	<i>p</i>
Мужчины / Males	CC	147 (19,4)	100 (26,2)	1,479 (1,106–1,978)	0,008
	CG	405 (53,4)	195 (51,2)	0,914 (0,714–1,169)	0,473
	GG	206 (27,2)	86 (22,6)	0,781 (0,585–1,043)	0,093
Женщины / Females	CC	243 (21,4)	65 (27,2)	1,376 (1,001–1,891)	0,049
	CG	555 (48,8)	116 (48,5)	0,991 (0,749–1,310)	0,947
	GG	340 (29,9)	58 (24,3)	0,752 (0,545–1,038)	0,082
Оба пола / Both Sexes	CC	390 (20,6)	165 (26,6)	1,400 (1,135–1,728)	0,002
	CG	960 (50,6)	311 (50,2)	0,981 (0,819–1,176)	0,838
	GG	546 (28,8)	144 (23,2)	0,748 (0,606–0,924)	0,007

женщин ($p = 0,049$). Широко распространенный в популяциях минорный аллель С (аллель риска) rs1333049 повышает риск развития ИБС на 15–20 % в гетерозиготном состоянии и на 30–40 % в гомозиготном состоянии [39, 40]. Согласно литературным данным, хромосомный регион 9.21, где расположен вариант rs1333049, может быть вовлечен в сигнальный путь, связанный с воспалением в артериальной стенке [41] и кальцинозом коронарных артерий, находящихся в основе патогенеза большинства случаев ИМ [32]. Связь rs1333049 с ИБС и ИМ обнаружена в различных этнических группах в России и других странах [28, 42–45].

Нами показано статистически значимое снижение частоты развития ИБС, ИМ и ОСН у носителей аллеля G (ОШ = 0,748, 95 % ДИ 0,606–0,924, $p = 0,007$), что соотносится с данными других исследований. Например, P. Pignatta et al. обнаружили протективную тенденцию ассоциации между аллелем G и прогрессирующим атеросклерозом, который лежит в основе такой сердечно-сосудистой патологии, как ИБС и ИМ (ОШ 0,724, 95 % ДИ 0,520–1,007, $p = 0,054$) [46].

Ген *SETP* расположен на хромосоме 16q21, состоит из 16 экзонов и продуцирует гидрофобный гликопротеин, состоящий из 476 аминокислот. Описан ряд его полиморфизмов, в том числе rs5883, rs247616, rs247617, rs1532624, rs1800775, rs3764261, rs9989419, ведущих к изменению аминокислотной последовательности и/или функции белка [16–18]. Содержание белка *SETP* в плазме крови обратно связано с уровнем ХС ЛПВП и является серьезным фактором риска развития ССЗ, включая ИМ [33]. Несмотря на то что ИМ представляет собой одно из наиболее распространенных наследственных ССЗ, молекулярные механизмы, лежащие в его основе, остаются неопределенными [33]. Например, высказано предположение, что генетические варианты гена *SETP* могут играть роль в развитии ИМ. В ходе метаанализа Q. Wang et al. установили, что полиморфизм *SETP* rs708272 (C/T) может повышать риск развития ИМ, особенно среди европеоидного населения, в то время как среди азиатского населения такой связи не наблюдалось [33]. В одном из предыдущих исследований мы выявили достоверную ассоциацию rs708272 гена *SEPT* с летальными исходами от ИМ [7]. В настоящей работе мы не обнаружили статистически значимой ассоциации rs708272 с ИМ, ИБС и ОСН.

APOE экспрессируется во многих клетках, в первую очередь в печени, а также в головном мозге, селезенке, почках, половых железах, надпочечниках и макрофагах. После расщепле-

ния 18-аминокислотного сигнального пептида и гликозилирования зрелый апо Е секретируется в виде белка с относительной молекулярной массой 34200 кДа. Вариантами, которые приводят к появлению изоформ апо Е, являются rs429358, p. Cys130Arg ($\epsilon 4$) и rs7412, p.Arg176Cys ($\epsilon 2$). Согласно частоте аллелей, приведенной в Genome Aggregation Database (GnomAd), с секвенированием около 100 000 субъектов из различных генетических исследований, посвященных конкретным заболеваниям и популяциям, частота аллелей rs429358 и rs7412 составляет 14,25 и 6,54 % соответственно, приблизительные показатели распространенности для $\epsilon 2/2$, $\epsilon 2/3$, $\epsilon 2/4$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 3/4$ и $\epsilon 4/4$ – 0,4, 6,5, 0,9, 75,9, 14,3 и 2,0 % соответственно [9].

Ряд вариантов в гене *APOE* приводит к развитию семейной дисбеталипопротеинемии или гиперлипопротеинемии III типа, при которой повышенный уровень ХС и ТГ в плазме является следствием нарушения клиренса хиломикрон и остатков липопротеинов очень низкой плотности. Более чем в 90 % случаев гаплотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ предрасполагает к развитию аутосомно-рецессивной формы гиперлипопротеинемии III типа [10]. Распространенность семейной дисбеталипопротеинемии в России может быть значительно выше, чем предполагалось ранее, наблюдается недостаточная диагностика и лечение данной патологии [11, 12].

С. Koopal et al. изучали ассоциацию генотипов *APOE* с сосудистыми заболеваниями. В проспективном когортном исследовании пациентов с ССЗ или сердечно-сосудистыми факторами риска (the Secondary Manifestations of ARterial disease, SMART) участвовало 7418 человек (возраст $56,7 \pm 12,4$ года, 68 % мужчин). Частота генотипов *APOE* составила: $\epsilon 2\epsilon 2$ – 1,3 %, $\epsilon 2\epsilon 3$ – 9,9 %, $\epsilon 2\epsilon 4$ – 2,4 %, $\epsilon 3\epsilon 3$ – 56,9 %, $\epsilon 3\epsilon 4$ – 26,7 %, $\epsilon 4\epsilon 4$ – 2,8 %. С увеличением риска заболевания периферических артерий у пациентов с высоким риском ССЗ был связан вариант $\epsilon 2\epsilon 2$, ассоциации между генотипом *APOE* и ИБС, инсультом или смертностью от ССЗ не наблюдалось [47]. Целью исследования J.P. Corsetti et al. было изучить совместную роль уровня в крови апо Е и генотипов *APOE* в риске возникновения ССЗ в большой популяционной когорте the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND). Продемонстрировано, что увеличение содержания апо Е связано с риском ССЗ (ОШ 1,20, 95 % ДИ, 1,11–1,31, $p < 0,0001$) как в целом, так и в группах распространенных генотипов *APOE* ($\epsilon 2\epsilon 3$, $\epsilon 3\epsilon 3$, и $\epsilon 3\epsilon 4$) [48].

Ассоциации полиморфизма *APOE* с риском ИМ анализируются во многих исследованиях [35]. Проведенный Н. Xu et al. в 2014 г. метаан-

нализ показал, что частота ИМ больше при генотипе $\epsilon 4/\epsilon 4$, чем при генотипе $\epsilon 3/\epsilon 3$ (ОШ 1,59, 95 % ДИ 1,15–2,19, $p = 0,005$), и наоборот, не обнаружено статистически значимой связи при генотипе $\epsilon 2/\epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ (ОШ 0,73, 95 % ДИ 0,40–1,32, $p = 0,29$) [36]. В другом метаанализе, напротив, установлено, что для генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ частота ИМ ниже в некоторых популяциях (ОШ 0,40, 95 % ДИ 0,20–0,83, $p < 0,0001$), за исключением белых и азиатских, а для генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ значимой связи в этих популяциях не выявлено (ОШ 1,34, 95 % ДИ 0,91–1,98, $p = 0,186$) [35].

Аллель $\epsilon 4$ гена *APOE* считается одним из наиболее известных распространенных генетических факторов риска, оказывающих неблагоприятное влияние на липидный профиль и способствующих развитию ССЗ, в то время как аллель $\epsilon 2$ может рассматриваться и как протективный, и как патогенный редкий вариант [13]. А. Lumsden et al. получили доказательства того, что аллель $\epsilon 2$ в гомозиготном состоянии повышает риск развития ряда заболеваний [13]. В нашей работе выявлена статистически значимая ассоциация генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$ с ИБС, ИМ, ОН у мужчин ($p = 0,007$) и в общей группе ($p = 0,009$), что согласуется с результатами метаанализа, проведенного Н. Ху и et al. [36]. При этом в подгруппе женщин носительство аллеля $\epsilon 2$ в гомозиготном состоянии ассоциировано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями ($p < 0,0001$), а гомозиготное носительство аллеля $\epsilon 3$ — с пониженным риском этих патологий (ОШ 0,675, 95 % ДИ 0,509–0,894, $p = 0,006$). В работе L. Wang et al. показано, что в группе пациентов с ИМ значительно меньше носителей генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$, чем в контрольной группе здоровых индивидуумов ($p < 0,0001$) [49].

Наше исследование имеет ряд ограничений: выполнен анализ только rs1333049 (хромосомный регион 9p21.3), rs708272 гена *CEPT*, rs7412 и rs429358 гена *APOE*, что не позволяет исключить влияние других факторов на результаты обсервационных исследований. В выборку вошли участники в основном европеоидного происхождения (>90 %). Отсутствие этнического разнообразия в генетических исследованиях, проведенных на сегодняшний день, широко задокументировано, поскольку в большинстве из них участниками являются европеоиды. Например, за первые 10 лет оценки генетического риска 67 % исследований включали исключительно участников европейского происхождения, и только 19 % — с восточно-азиатскими корнями. Только 3,8 % статей за этот период включали

когорты африканцев, испаноязычных или коренных народов, что подчеркивало огромные различия в популяциях [50]. Сложность изучения роли генетических факторов заключается в том, что исследование, проведенное в одной популяции, не может быть применено к другой популяции без учета ее этнической структуры [51, 52].

Заключение

Уровень индивидуального риска развития ряда ССЗ обусловлен как генетическими факторами, так и образом жизни. В рамках данной работы показана ассоциация ряда генотипов rs1333049 хромосомного региона 9p21.3, rs429358 и rs7412 гена *APOE* с риском развития ИБС, ИМ и ОН в выборке жителей г. Новосибирска. Данные варианты могут быть рекомендованы для включения в генетический риск-метр ССЗ. В настоящее время оценивается информативность шкал генетического риска, ранее разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции; такая валидация выполнена А.И. Ершовой и соавт. для больных ИБС [53]. Валидированные у представителей российской популяции шкалы генетического риска могут найти применение в клинической практике, но с учетом популяционной специфичности применения, для России предпочтительна разработка шкалы генетического риска ССЗ, выполненная на соответствующей выборке. Разработка полигенных шкал риска развития хронических неинфекционных заболеваний является одним из направлений в рамках исследования ЭССЕ-РФ [12].

Структурные изменения ДНК независимо влияют на общую смертность от сердечно-сосудистых событий [7]. Риск неблагоприятного исхода варьирует в зависимости от наличия определенного аллеля или генотипа. Изучение генетических факторов риска развития ИБС, ИМ и ОН важно не только для анализа их исходов, но и для профилактики, учитывая, что определить генетические варианты можно еще до появления первых клинических проявлений заболевания. Пациенты с высоким генетическим риском могут получить дополнительную мотивацию придерживаться здорового образа жизни. Целесообразно расширить исследования генетических факторов риска неблагоприятных отдаленных исходов ССЗ как за счет увеличения числа подтвержденных генетических вариантов, так и за счет проверки результатов, полученных в генетически разнообразных популяциях различных этнических групп.

Список литературы / References

- Nielsen S.H., Mouton A.J., DeLeon-Pennell K.Y., Genovese F., Karsdal M., Lindsey M. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes. *Matrix. Biol.*, 2019; 75-76: 43–47. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.001
- Жиров И.В., Насонова С.Н., Халилова У.А., Осмоловская Ю.Ф., Чайковская О.Я., Жирова И.А., Гимадиев Р.Р., Кочетов А.Г., Терещенко С.Н. Острая сердечная недостаточность: классификация, диагностика, общие подходы к лечению. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (10): 750–755. doi: 10.26442/20751753.2021.10.200980 [Zhiron I.V., Nasonova S.N., Khalilova U.A., Osmolovskaya Y.F., Chaikovskaya O.I., Zhironova I.A., Gimadiev R.R., Kochetov A.G., Tereshchenko S.N. Acute heart failure: classification, diagnosis, general approaches to treatment. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (10): 750–755. (In Russ.). doi: 10.26442/20751753.2021.10.200980]
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 2987. doi:10.15829/1728-8800-2021-2987 [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (5): 2987. (In Russ.). doi:10.15829/1728-8800-2021-2987]
- Khera A.V., Emdin C.A., Drake I., Natarajan P., Bick A.G., Cook N.R., Chasman D.I., Baber U., Mehran R., Rader D.J., Fuster V., Boerwinkle E., Melander O., Orho-Melander M., Ridker P.M., Kathiresan S. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2016; 375(24): 2349–2358. doi: 10.1056/NEJMoa1605086
- Mega J.L., Stitzel N.O., Smith J.G., Chasman D.I., Caulfield M., Devlin J.J., Nordio F., Hyde C., Cannon C.P., Sacks F., Poulter N., Sever P., Ridker P.M., Braunwald E., Melander O., Kathiresan S., Sabatine M.S. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet*, 2015; 385: 2264–2271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61730-X
- Tada H., Melander O., Louie J.Z., Catanese J.J., Rowland C.M., Devlin J.J., Kathiresan S., Shiffman D. Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur. Heart J.*, 2016; 37: 561–567. doi:10.1093/eurheartj/ehv462
- Шахтшнейдер Е.В., Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иванюшук Д.Е., Малютина С.К., Максимов В.Н., Гафаров В.В., Воевода М.И. Панель генетических маркеров для анализа риска отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 12–19. doi:10.15372/ATER20180302 [Shakhtshneider E.V., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Maksimov V.N., Gafarov V.V., Voevoda M.I. A panel of genetic markers for analyzing the risk of long-term adverse prognosis of cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*, 2018; 14(3): 12–19. (In Russ.). doi:10.15372/ATER20180302]
- Marias A.D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 2019; 51 (2): 165–176. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.002
- Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021; 328: 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
- Blokhina A.V., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Zharikova A.A., Zaichenok M., Vyatkin Y.V., Ramensky V.E., Kutsenko V.A., Shalnova S.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Applicability of diagnostic criteria and high prevalence of familial dysbetalipoproteinemia in Russia: A pilot study. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (17): 13159. doi: 10.3390/ijms241713159
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*, 2017; 12(7): e0181148. doi: 10.1371/journal.pone.0181148
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
- Lumsden A.L., Mulugeta A., Zhou A., Hyppönen E. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenome-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*, 2020; 59: 102954. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102954
- Bruce C., Chouinard R.A. Jr., Tall A.R. Plasma lipid transfer proteins, high-density lipoproteins, and reverse cholesterol transport. *Annu. Rev. Nutr.*, 1998; 18: 297–330. doi: 10.1146/annurev.nutr.18.1.297
- Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M., Rodrigues A., Burke M.F., Jafri K., French B.C., Phillips J.A., Mucksavage M.L., Wilensky R.L., Mohler E.R., Rothblat G.H., Rader D.J. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2011; 364: 127–135. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
- Paththinige C.S., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – A comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16: 103. doi: 10.1186/s12944-017-0488-4

17. Iwanicka J., Iwanicki T., Niemiec P., Balcerzyk A., Krauze J., Górczyńska-Kosiorz S., Ochalska-Tyka A., Grzeszczak W., Zak I. Relationship between *CETP* gene polymorphisms with coronary artery disease in Polish population. *Mol. Biol. Rep.*, 2018; 45: 1929–1935. doi: 10.1007/s11033-018-4342-1
18. Alikan G.D., Isbir S., Yilmaz S.G., Isbir T. Characteristics of coronary artery disease patients who have a polymorphism in the cholesterol ester transfer protein (*CETP*) gene. *In Vivo*, 2019; 33: 787–792. doi: 10.21873/invivo.11540
19. Nagano M., Yamashita S., Hirano K., Takano M., Maruyama T., Ishihara M., Sagehashi Y., Kujiraoka T., Tanaka K., Hattori H., Sakai N., Nakajima N., Egashira T., Matsuzawa Y. Molecular mechanisms of cholesterol ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2004; 11: 110–121. doi: 10.5551/jat.11.110
20. Kuivenhoven J.A., de Knijff P., Boer J.M., Smalheer H.A., Botma G.J., Seidell J.C., Kastelein J.J., Pritchard P.H. Heterogeneity at the *CETP* gene locus: Influence on plasma *CETP* concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997; 17: 560–568. doi: 10.1161/01.atv.17.3.560
21. Guo S.X., Yao M.H., Ding Y.S., Zhang J.Y., Yan Y.Z., Liu J.M., Zhang M., Rui D.S., Niu Q., Jia H., Guo H., Ma R.L. Associations of cholesteryl ester transfer protein TaqIB Polymorphism with the composite ischemic cardiovascular disease risk and HDL-C concentrations: A meta-analysis. *Int. J. Env. Res. Public Health*, 2016; 13: 882. doi: 10.3390/ijerph13090882
22. Vargas-Alarcon G., Perez-Mendez O., Herrera-Maya G., Garcia-Sanchez C., Martinez-Rios M.A., Peña-Duque M.A., Posadas-Sanchez R., Posadas-Romero C., Escobedo G., Fragoso J.M. *CETP* and *LCAT* gene polymorphisms are associated with high-density lipoprotein subclasses and acute coronary syndrome. *Lipids*, 2018; 53: 157–166. doi: 10.1002/lipd.12017
23. Anagnostopoulou K.K., Kolovou G.D., Kostakou P.M., Mihas C., Hatzigeorgiou G., Marvaki C., Degiannis D., Mikhailidis D.P., Cokinos D.V. Sex-associated effect of *CETP* and *LPL* polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lipids Health Dis.*, 2009; 8: 24. doi: 10.1186/1476-511X-8-24
24. Odorvas J.M., Cupples L.A., Corella D., Otvos J.D., Osgood D., Martinez A., Lahoz C., Coltell O., Wilson P.W., Schaefer E.J. Association of cholesteryl ester transfer protein—TaqI B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: The Framingham study. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20: 1323–1329. doi: 10.1161/01.atv.20.5.1323
25. Chi J.S., Li J.Z., Jia J.J., Zhang T., Liu X.M., Yi L. Long non-coding RNA ANRIL in gene regulation and its duality in atherosclerosis. *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.*, 2017; 37: 816–822. doi: 10.1007/s11596-017-1812-y
26. Chen G., Fu X., Wang G., Liu G., Bai X. Genetic variant rs10757278 on chromosome 9p21 contributes to myocardial infarction susceptibility. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16 (5): 11678–11688. doi: 10.3390/ijms160511678
27. Орлов П.С., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д., Малутина С.К., Воевода М.И. Связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с инфарктом миокарда в разных возрастных группах европейцев Новосибирска. *Атеросклероз*, 2017; 13 (2): 5–11. [Orlov P.S., Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Kuimov A.D., Malutina S.K., Voevoda M.I. Contact ROS1, TAS2R50, ZNF627, MIAF3 genes and 16q23.1, 6p24, 9p21 chromosomal regions with myocardial infarction in Caucasians of Novosibirsk in two age groups. *Atherosclerosis*, 2017; 13 (2): 5–11. (In Russ.)].
28. Гончарова И.А., Макеева О.А., Голубенко М.В., Марков А.В., Тарасенко Н.В., Слепцов А.А., Пузырев В.П. Гены фиброгенеза в детерминации предрасположенности к инфаркту миокарда. *Молекулярная биология*, 2016; 50 (1): 94–105. doi: 10.7868/S0026898415060099 [Goncharova I.A., Makeeva O.A., Golubenko M.V., Tarasenko M.V., Sleptsov A.A., Puzyrev V.P. Genes for fibrogenesis in the determination of susceptibility to myocardial infarction. *Mol. Biol. (Mosk.)*, 2016; 50(1): 94–105. (In Russ.). doi: 10.7868/S0026898415060099].
29. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю., Мартынова Е.А., Демкина А.И., Орлов П.С., Максимов В.Н., Воевода М.И. Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9Sp21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.*, 2012; 6:14–18. [Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu., Martynova E.A., Demkina A.I., Orlov P.S., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Predictive role of chromosome 9P21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2012; 6:14–18. (In Russ.)].
30. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С., Куимов А.Д., Воевода М.И. Ассоциация генетических маркеров со сниженной сократительной функцией сердца у больных острым коронарным синдромом. *Медицина и образование в Сибири*, 2013; 3: 38. [Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Orlov P.S., Kuimov A.D., Voevoda M.I. Association of genetic markers with lowered retractive heart function at patients with acute coronary syndrome. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2013; 3: 38. (In Russ.)].
31. Schunkert H., Götz A., Braund P., McGinnis R., Tregouet D.A., Mangino M., Linsel-Nitschke P., Cambien F., Hengstenberg C., Stark K., Blankenberg S., Tiret L., Ducimetiere P., Keniry A., Ghorri M.J., Schreiber S., El Mokhtari N.E., Hall A.S., Dixon R.J., Goodall A.H., Liptau H., Pollard H., Schwarz D.F., Hothorn L.A., Wichmann H.E., König I.R., Fischer M., Meisinger C., Ouwehand W., Deloukas P., Thompson J.R., Erdmann J., Ziegler A., Samani N.J.; Cardiogenics Consortium. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*, 2008; 117 (13): 1675–1684. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730614
32. O'Donnell C.J., Kavousi M., Smith A.V., Kardina S.L., Feitosa M.F., Hwang S.J., Sun Y.V., Province M.A., Aspelund T., Dehghan A., Hoffmann U., Bielak L.F.,

- Zhang Q., Eiriksdottir G., van Duijn C.M., Fox C.S., de Andrade M., Kraja A.T., Sigurdsson S., Elias-Smale S.E., Murabito J.M., Launer L.J., van der Lugt A., Kathiresan S.; CARDIoGRAM Consortium; Krestin G.P., Herrington D.M., Howard T.D., Liu Y., Post W., Mitchell B.D., O'Connell J.R., Shen H., Shuldiner A.R., Altshuler D., Elosua R., Salomaa V., Schwartz S.M., Siscovick D.S., Voight B.F., Bis J.C., Glazer N.L., Psaty B.M., Boerwinkle E., Heiss G., Blankenberg S., Zeller T., Wild P.S., Schnabel R.B., Schillert A., Ziegler A., Mьnzler T.F., White C.C., Rotter J.I., Nalls M., Oudkerk M., Johnson A.D., Newman A.B., Uitterlinden A.G., Massaro J.M., Cunningham J., Harris T.B., Hofman A., Peyser P.A., Borecki I.B., Cupples L.A., Gudnason V., Witteman J.C. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation*, 2011; 124(25): 2855–2864. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974899
33. Wang Q., Zhou S.B., Wang L.J., Lei M.M., Wang Y., Miao C., Jin Y.Z. Seven functional polymorphisms in the CETP gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 2014; 9(2): e88118. doi: 10.1371/journal.pone.0088118
34. Cao M., Zhou Z.W., Fang B.J., Zhao C.G., Zhou D. Meta-analysis of cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism and risk of myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*, 2014; 93 (26): e160. doi: 10.1097/MD.0000000000000160
35. Shao A., Shi J., Liang Z., Pan L., Zhu W., Liu S., Xu J., Guo Y., Cheng Y., Qiao Y. Meta-analysis of the association between Apolipoprotein E polymorphism and risks of myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2022; 22(1): 126. doi: 10.1186/s12872-022-02566-0
36. Xu H., Li H., Liu J., Zhu D., Wang Z., Chen A., Zhao Q. Meta-analysis of apolipoprotein E gene polymorphism and susceptibility of myocardial infarction. *PLoS One*, 2014; 9(8): e104608. doi: 10.1371/journal.pone.0104608
37. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
38. Sambrook J., Russel D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 1: pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
39. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Manolescu A., Gretarsdóttir S., Blondal T., Jonasdóttir A., Jonasdóttir A., Sigurdsson A., Baker A., Palsson A., Masson G., Gudbjartsson D.F., Magnusson K.P., Andersen K., Levey A.I., Backman V.M., Matthíasdóttir S., Jónsdóttir T., Palsson S., Einarsson H., Gunnarsdóttir S., Gylfason A., Vaccarino V., Hooper W.C., Reilly M.P., Granger C.B., Austin H., Rader D.J., Shah S.H., Quyyumi A.A., Gulcher J.R., Thorgerisson G., Thorsteinsdóttir U., Kong A., Stefansson K. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*, 2007; 316: 1491–1493. doi: 10.1126/science.1142842
40. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N., Stewart A., Roberts R., Cox D.R., Hinds D.A., Pennacchio L.A., Tybjaerg-Hansen A., Folsom A.R., Boerwinkle E., Hobbs H.H., Cohen J.C. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*, 2007; 316: 1488–1491. doi: 10.1126/science.1142447
41. Guo Y., Garcia-Barrio M. Experimental biology for the identification of causal pathways in atherosclerosis. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2016; 30: 1–11. doi: 10.1007/s10557-016-6644-7
42. Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А., Ложкина Н.Г., Куимов А.Д., Савченко С.В., Новоселов В.П., Воевода М.И., Малутина С.К. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; 10: 33–41. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-33-41 [Maksimov V.N., Orlov P.S., Ivanova A.A., Lozhkina N.G., Kuimov A.D., Savchenko S.V., Novoselov V.P., Voevoda M.I., Malyutina S.K. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors. *Russian Journal of Cardiology*, 2017; 10: 33–41. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-33-41].
43. Osmak G., Titov B., Matveeva N.A., Bashinskaya V.V., Shakhnovich R.M., Sukhinina T.S., Kukava N.G., Ruda M.Y., Favorova O.O. Impact of 9p21.3 region and atherosclerosis-related genes' variants on longterm recurrent hard cardiac events after a myocardial infarction. *Gene*, 2018; 647: 283–288. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.036
44. Bressler J., Folsom A.R., Couper D.J., Volcik K.A., Boerwinkle E. Genetic variants identified in a european genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.*, 2010; 171: 14–23. doi: 10.1093/aje/kwp377
45. Jansen M.D., Knudsen G.P., Myhre R., Høiseith G., Mørland J., Næss Ø., Tambs K., Magnus P. Genetic variants in loci 1p13 and 9p21 and fatal coronary heart disease in a Norwegian case-cohort study. *Mol. Biol. Rep.*, 2014; 41: 2733–2743. doi: 10.1007/s11033-014-3096-7
46. Pignataro P., Pezone L., di Gioia G., Franco D., Iaccarino G., Iolascon A., Ciccarelli M., Capasso M. Association study between coronary artery disease and rs1333049 polymorphism at 9p21.3 locus in Italian population. *J Cardiovasc Transl Res.*, 2017; 10 (5-6): 455–458. doi: 10.1007/s12265-017-9758-9
47. Koopal C., Geerlings M.I., Muller M., de Borst G.J., Algra A., van der Graaf Y., Visseren F.L.J., SMART Study Group. The relation between apolipoprotein E (APOE) genotype and peripheral artery disease in patients at high risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2016; 246: 187–192. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.009
48. Corsetti J.P., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L., Dullaart R.P.F. Apolipoprotein E levels and apolipoprotein E genotypes in incident cardiovascular disease risk in subjects of the Prevention of Renal and Vascular End-

- stage disease study. *J. Clin. Lipidol.*, 2016; 10 (4): 842–850. doi: 10.1016/j.jacl.2016.03.003
49. Wang L., Shao C., Han C., Li P., Wang F., Wang Y., Li J. Correlation of *ApoE* gene polymorphism with acute myocardial infarction and aspirin resistance after percutaneous coronary intervention. *Am. J. Transl. Res.*, 2022; 14(5): 3303–3310.
50. Duncan L., Shen H., Gelaye B., Meijssen J., Ressler K., Feldman M., Peterson R., Domingue B. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat. Commun.*, 2019; 10: 3328. doi: 10.1038/s41467-019-11112-0
51. Reisberg S., Ijasenko T., Läll K., Fischer K., Vilo J. Comparing distributions of polygenic risk scores of type 2 diabetes and coronary heart disease within different populations. *PLoS One*, 2017; 12: e0179238. doi: 10.1371/journal.pone.0179238
52. Cross B., Turner R., Pirmohamed M. Polygenic risk scores: An overview from bench to bedside for personalised medicine. *Front. Genet.*, 2022; 13: 1000667. doi: 10.3389/fgene.2022.1000667
53. Ершова А.И., Мешков А.Н., Куценко В.А., Вяткин Ю.В., Киселева А.В., Сотникова Е.А., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Муромцева Г.А., Зайченко М., Жарикова А.А., Раменский В.Е., Белова О.А., Рачкова С.А., Покровская М.С., Шальнова С.А., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Валидация шкал генетического риска ишемической болезни сердца, разработанных на европейских популяционных выборках, у представителей российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2023; 22(12): 3856. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3856 [Ershova A.I., Meshkov A.N., Kutsenko V.A., Vyatkin Yu.V., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Limonova A.S., Garbuzova E.V., Muromtseva G.A., Zaichenoka M., Zharikova A.A., Ramensky V.E., Belova O.A., Rachkova S.A., Pokrovskaya M.S., Shalnova S.A., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Validation of genetic risk scores for coronary artery disease, developed on European population samples, in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2023; 22 (12): 3856. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3856].

Сведения об авторах:

Сергей Евгеньевич Семаев, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru

Лилия Валерьевна Щербакова, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

Павел Сергеевич Орлов, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФИЦ ИЦиГ СО РАН; Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

Динара Евгеньевна Иванощук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФИЦ ИЦиГ СО РАН; Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Софья Константиновна Малюткина, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный консультант, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Information about the authors:

Sergey E. Semaev, junior researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases of the RIIPM – Branch ICG SB RAS; junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases of IC&G SB of RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru

Liliya V. Shcherbakova, researcher in the laboratory of clinical-populational and prophylactic studies on internal and endocrine diseases RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

Pavel S. Orlov, researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of the therapeutic diseases of RIIPM – Branch ICG SB RAS; junior researcher at the laboratory of human molecular genetics of ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel186@gmail.com

Dinara E. Ivanoshchuk, researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of the therapeutic diseases of RIIPM – Branch ICG SB RAS; junior researcher at the laboratory of human molecular genetics of ICG SB RAS; Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Sofia K. Malyutina, PhD, MD, ScD, Professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Valery V. Gafarov, PhD, MD, ScD, Professor, head of the laboratory psychological and sociological problems RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Mikhail I. Voevoda, a member of the Russian Academy of Sciences, PhD, MD, ScD, Professor, Scientific consultant RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvoevoda@ya.ru

Yulia I. Ragino, MD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Elena V. Shakhtshneider, candidate of medical sciences, MD, leader researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of therapeutic disease RIIPM – Branch ICG SB RAS; head of the laboratory of the study of monogenic forms of human common disease of ICG SB RAS; Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Статья поступила 19.04.2024

После доработки 19.05.2024

Принята к печати 27.05.2024

Received 19.04.2024

Revision received 19.05.2024

Accepted 27.05.2024

