

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18

**Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов
APOA2, APOA5 и APOH с гиперлипидемией****С.В. Михайлова¹, Д.Е. Иваношук^{1,2}, Н.С. Широкова³, П.С. Орлов^{1,2},
А. Бейркдар^{1,3}, Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Аннотация

Гиперлипидемия – одно из самых распространенных нарушений метаболизма у человека, в случае несвоевременной диагностики и отсутствии терапии приводящее к развитию атеросклероза. Известно, что нарушения обмена липидов могут быть связаны не только с образом жизни, но и с генетической предрасположенностью. Однако даже у пациентов с клинически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией ее генетическая причина остается неизвестной в 30 % случаев. Поиск генетических вариантов, ассоциированных с гиперлипидемиями, является перспективным направлением развития диагностики и методов персонализированной медицины. Цель исследования – оценка ассоциации полиморфных сайтов rs3813627, rs3135506 и rs3785617 генов аполипопротеинов APOA2, APOA5 и APOH соответственно с показателями липидного обмена и индексом атерогенности в популяции г. Новосибирска. **Материал и методы.** Проведено генотипирование методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК по полиморфным сайтам rs3813627, rs3135506 и rs3785617 у 522 человек из случайной выборки 9360 человек населения г. Новосибирска и у 266 человек из этой же основной выборки с уровнем общего холестерина более 300 мг/дл. Выполнен однофакторный дисперсионный анализ ассоциации генетических вариантов с уровнем липидов крови и индексом атерогенности. **Результаты.** Частоты аллелей всех изученных полиморфных сайтов в популяционной выборке г. Новосибирска отличались от выявленных ранее в Европейских популяциях. Обнаружено увеличение концентрации общего холестерина в ряду генотипов AA – AG – GG по rs3785617 гена APOH ($p = 0,02$). Частота генотипа CC rs3135506 гена APOA5 в выборке населения с содержанием общего холестерина, превышающим 300 мг/дл, была меньше ($p = 0,038$, отношение шансов 0,66, 95%-й доверительный интервал 0,46–0,97), чем в контрольной группе. Для rs3813627 различий в частотах генотипов между выборками, а также в показателях липидного обмена у носителей разных генотипов не выявлено. **Заключение.** Варианты rs3135506 и rs3785617 могут модифицировать фенотип гиперлипидемии у европеоидного населения Западной Сибири.

Ключевые слова: гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, триглицериды, холестерин, ген APOA2, ген APOA5, ген APOH.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Михайлова С.В. – вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Иваношук Д.Е. – вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Широкова Н.С. – вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Орлов П.С. – анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Бейрқдар А. – анализ данных, полная ответственность за содержание; Шахтшнейдер Е.В. – вклад в дизайн исследования, анализ данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного бюджетного проекта FWNR-2022-0021.

Автор для переписки: Иваношук Д.Е., e-mail: dinara2084@mail.ru

Для цитирования: Михайлова С.В., Иваношук Д.Е., Широкова Н.С., Орлов П.С., Бейрқдар А., Шахтшнейдер Е.В. Анализ ассоциации вариантов генов аполипротеинов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* с гиперлипидемией. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 6–18. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18

Analysis of association of apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH* variants with hyperlipidemia

S.V. Mikhailova¹, D.E. Ivanoshchuk^{1, 2}, N.S. Shirokova³, P.S. Orlov^{1, 2},
A. Bairqdar^{1, 3}, E.V. Shachtshneider^{1, 2}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Novosibirsk State University
1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Hyperlipidemia is one of the most common metabolic disorders in humans, leading to the atherosclerosis. It is known that lipid metabolism disorders can be associated with genetic predisposition. However, even in patients with clinically confirmed familial hypercholesterolemia, its genetic cause remains unknown in 30 % of cases. The search for genetic variants associated with primary hyperlipidemias is a promising direction in the development of diagnostics and personalized medicine. Aim of the study was to assess the association of polymorphic sites rs3813627, rs3135506 and rs3785617 of the apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH*, respectively, with lipid metabolism and atherogenic index in the population of Novosibirsk. **Material and methods.** Genotyping by polymerase chain reaction followed by analysis of restriction fragment length polymorphism at the rs3813627, rs3135506 and rs3785617 of the *APOA2*, *APOA5* and *APOH* genes, respectively, was carried out in 522 people from 9360 a random population sample of Novosibirsk and in 266 people from the same sample with a total cholesterol content more than 300 mg/dl. A one-way ANOVA of the association of genetic variants with serum lipid levels and atherogenicity index was performed. **Results.** The allele frequencies of all studied polymorphic sites in the Novosibirsk population differed from those previously identified among Europeans. A significant increase ($p = 0.02$) in average total cholesterol content in AA – AG – GG genotype series for rs3785617 of the *APOH* was revealed. The frequency of the CC genotype for the rs3135506 of the *APOA5* in the group with total cholesterol concentration exceeding 300 mg/dl was lower compared to the control group ($p = 0.038$, odds ratio 0.66, 95 % confidence interval 0.46–0.97). For rs3813627, there were no differences in genotype frequencies and in lipid metabolism. **Conclusions.** The rs3135506 and rs3785617 can modify the hyperlipidemia phenotype among the Caucasoid population of Western Siberia.

Keywords: hyperlipidemia, hypercholesterolemia, atherosclerosis, triglycerides, cholesterol, *APOA2* gene, *APOA5* gene, *APOH* gene.

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

Contribution of the authors. Svetlana V. Mikhailova – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Dinara E. Ivanoshchuk – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Nina S. Shirokova – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Pavel S. Orlov – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Ahmad Bairqdar – data analysis, fully responsible for the content; Elena V. Shakhtshneider – contribution to the design of the study, data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Funding. This study was supported by Russian State Budget program FWNR-2022-0021.

Correspondence: Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara2084@mail.ru

Citation: Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shirokova N.S., Orlov P.S., Bairqdar A., Shakhtshneider E.V. Analysis of association of apolipoprotein genes *APOA2*, *APOA5* and *APOH* variants with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 6–18. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18

Введение

Гиперлипидемия – одно из наиболее часто встречающихся нарушений метаболизма у человека, которое выражается в повышении уровня липидов и/или липопротеинов в плазме крови. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), одна из форм первичной гиперлипидемии, является распространенным моногенным заболеванием с преимущественно аутосомно-доминантным наследованием. По некоторым данным в мире более 15 млн человек имеют клиническую картину СГХС, но выявлено только 10 % из них, адекватное лечение проводится лишь у 5 % [1, 2]. Известно, что мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* служат наиболее частой причиной развития аутосомно-доминантной формы СГХС, мутации гена *LDLRAP1* обуславливают аутосомно-рецессивную форму СГХС. Еще несколько генов (*CYP7A1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8*, *PNPLA5*) включены в анализ предрасположенности к СГХС недавно [3]. Генетический скрининг рекомендован для выявления пациентов с СГХС, в том числе и до развития клинических проявлений заболевания [4]. Однако даже у лиц с клинически подтвержденной СГХС генетическая причина заболевания остается неизвестной в 30 % случаев [5, 6]. Генетика полигенных форм гиперлипидемии изучена в еще меньшей степени, многие выявленные ассоциации имеют этнотерриториальную специфичность в связи с различиями как условий жизни и пищевых привычек населения, так и генетического и эпигенетического «фона» [7, 8]. Для 32 % пациентов европейского происхождения с тяжелой гипертриглицеридемией показано повышенное количество распространенных генетических вариантов, ассоциированных с дислипидемией, и

только 1,1 % являются гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по редким вариантам, для 46,3 % пациентов характерна полигенная форма этого заболевания [9]. Это свидетельствует о необходимости анализа аллелей риска, определяющих даже относительно небольшое изменение отношения шансов (ОШ) в развитии дислипидемий, но дающих кумулятивный эффект совместно с факторами внешней среды [10].

Аполипопротеины – гетерогенная группа белков, связанных с липидами в плазме крови. Их основная функция – регуляция транспорта холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), поэтому именно их генам уделяется основное внимание при поиске генетических вариантов, предрасполагающих к нарушению метаболизма липидов. Показаны ассоциации генов аполипопротеинов *APOA1*, *APOA2*, *APOA3*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC3*, *APOC4*, *APOE* и *APOI1* с гиперлипидемиями [11–13]. Аполипопротеины апо А2, апо А5 и апо Н (также известный как β-2 гликопротеин I, β2ГПП) входят в состав хиломикрон, липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности [14].

Белок апо А2 является одним из основных структурных белков частиц ЛПВП, занимая по распространенности второе место после апо А1. Он регулирует стабильность и размер ЛПВП и способствует переносу ХС через мембраны клеток [15]. Считается, что апо А2 служит конкурентным антагонистом апо А1 и, таким образом, модулирует функции лецитин-холестерол-ацилтрансферазы и липазы [16]. Показано, что белок апо А2 претерпевает посттрансляционные модификации, выявлено 9 различных его протеоформ, 6 из них – димеры, различающиеся длиной С-концов, и 3 – мономеры. Некоторые из

этих вариантов в смешанной выборке молодых американцев африканского и европейского происхождения ассоциированы с уровнем холестерина ЛПВП и показателями ожирения. Димеры однократно укороченных цепей апо А2 показали наибольшую ассоциацию с содержанием ХС ЛПВП и эфлюксом ЛПВП [17]. Показано, что окисление ЛПВП при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) приводит к образованию в них гетеродимера апо А1/апо А2. Такие частицы снижают миграцию эндотелиальных клеток, необходимую для заживления сосудов, и, как предполагают, играют ключевую роль в развитии ССЗ [18].

Кодирующий апо А2 ген *APOA2* находится в кластере *APOE-APOC1-APOC4-APOC2*. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs3813627 (с.-1730G>Т) лежит в промоторе *APOA2* и перекрывает мотивы нескольких связанных транскрипционных факторов [17], он ассоциирован с уменьшением концентрации ЛПВП и апо А1 в плазме только у пациентов с избыточным весом, гомозиготный генотип ТТ rs3813627 гена *APOA2* связан с более низким уровнем ЛПВП [17]. Предполагается, что этот ОНП связан с повышенным риском ИБС, метаболического синдрома и дислипидемии [19, 20].

Циркулирующий в крови апо А5 способствует связыванию рецепторов ХС ЛПНП и гепарансульфатпротеогликанов на поверхности гепатоцитов, что приводит к выведению липопротеиновых частиц из кровотока [21]. Также апо А5 влияет на гомеостаз ТГ в крови и на их запасы в гепатоцитах и адипоцитах [22–24]. Известно, что кодирующий его ген находится в кластере *APOA1/C3/A4/A5-ZPR1-BUD13*, для которого в зависимости от пола исследуемых показана ассоциация с разными формами первичной дислипидемии [25]. Гомозиготная делеция гена *APOA5* приводит к тяжелой гипертриглицеридемии [26]. В ходе полногеномного поиска ассоциаций в корейской популяционной когорте показано, что ген *APOA5* связан с метаболически нездоровыми фенотипами среди людей как с нормальным весом, так и с ожирением [27]. С использованием данных 309 780 участников европейского происхождения из Британского биобанка показано, что более низкий уровень ТГ, обусловленный генетической изменчивостью в *APOA5*, ассоциирован со снижением риска ишемической болезни сердца (ИБС) и благоприятным липопротеиновым профилем. Это позволяет предположить, что апо А5 может быть новой терапевтической мишенью для предотвращения ИБС [28]. Описано более 40 полиморфных вариантов гена *APOA5*, влияющих на концентрацию ТГ в крови [29]. ОНП rs3135506 гена *APOA5*

с частотой минорного аллеля, варьирующей от 0,00084 до 0,29 в зависимости от популяции, находится в 3-м экзоне этого гена (с.56С>G) и приводит к замене серина на триптофан в положении 19 (p.Ser19Trp) в сигнальном пептиде белка. Показана ассоциация минорного аллеля rs3135506 с повышенным уровнем ТГ, увеличением риска развития ИБС, инфаркта миокарда и инсульта в связи с окклюзией сосудов атеросклеротическими бляшками [30, 31]. Сочетание rs3135506 с редкими патогенными вариантами в других генах обмена липидов является наиболее частым генотипом у пациентов с синдромом многофакторной хиломикронемии [32].

β2ГП1 участвует в регуляции системы комплемента, в частности, посредством усиления деградации фактора свертывания крови С3 [33]. Повышенный уровень β2ГП1 в плазме коррелирует с факторами риска развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени и ССЗ [34, 35]. Показано, что ген *APOH* ассоциирован с быстрым развитием атеросклероза и окислительным стрессом, при этом восстановленная форма β2ГП1 защищает эндотелиальные клетки от вызванного им повреждения [36]. β2ГП1 активно связывается с окисленными формами ХС ЛПНП, которые играют существенную роль в развитии атеросклероза, способствуя превращению макрофагов в пенистые клетки. Циркулирующие комплексы окисленных ХС ЛПНП и β2ГП1 запускают воспалительные и иммунные события, сопровождающиеся эндотелиальной дисфункцией и секрецией провоспалительных цитокинов, и способствуют раннему атерогенезу [37–39].

Для большого числа однонуклеотидных полиморфизмов гена *APOH* показана ассоциация с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, тромбозом и концентрацией других аполипопротеинов в крови, но большинство выявленных ассоциаций расо-, этно- и гендерноспецифичны. Малоизученный ОНП rs3785617 расположен в области 4-го интрона этого гена (с.6482A>G) [40]. В результате таргетного секвенирования гена *APOH* показана ассоциация данного полиморфизма с повышением содержания ОХС и ХС ЛПНП [36].

Таким образом, показано, что некоторые варианты генов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* ассоциированы с изменениями липидного профиля, однако имеющиеся данные противоречивы и зависят от расовой принадлежности обследуемых, кроме этого не известна распространенность вариантов этих генов среди пациентов с гиперлипидемией в российской популяции. Целью данного исследования являлось изучение ассоциации распространенных полиморфных вариантов

rs3813627 гена *APOA2*, rs3135506 гена *APOA5* и rs3785617 гена *APOH* с гиперлипидемией у европеоидного населения Западной Сибири.

Материал и методы

Исследование одобрено этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия), протокол № 7 от 22.06.2008. Письменное информированное согласие на участие в нем и обследование получено от каждого пациента.

Набор материала проводился в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Выборка из популяции взрослого населения г. Новосибирска (Западная Сибирь, Россия) сформирована на базе одномоментного эпидемиологического обследования взрослого населения в двух административных районах г. Новосибирска, которое выполнено в рамках Международного многоцентрового проекта НАРІЕЕ – «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» (головной центр в Лондоне, Великобритания; принципиальные исследователи в Новосибирске, Россия – академик РАН, профессор, д-р мед. наук Ю.П. Никитин и профессор, д-р мед. наук С.К. Малютина) [41]. Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска и на 95 % представлен европеоидами. В каждом из выбранных районов города с помощью таблицы случайных чисел сформирована репрезентативная выборка населения 45–69 лет – 9600 человек. Во время скрининга проводился анализ антропометрических данных

и забор крови для биохимических анализов и выделения ДНК.

Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел отобрано 266 человек (3 % обследованных) с уровнем ОХС более 300 мг/дл (средний возраст 58 лет, 44,6 % мужчин). Популяционная группа сравнения составила 552 человека (6 % обследованных, средний возраст 57 лет, 39,9 % мужчин), отобранного методом случайных чисел из основной выборки, средний уровень ОХС в данной группе 240 мг/дл. Геномная ДНК для исследования выделена из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [42]. Генотипирование по полиморфизмам rs3813627 гена *APOA2*, rs3135506 гена *APOA5* и rs3785617 гена *APOH* выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов ДНК. Условия проведения ПЦР и рестриционного анализа rs3813627, rs3135506 и rs3785617 приведены в табл. 1.

Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 . В качестве фиксированного фактора для дисперсионного анализа выбран генотип, в качестве ковариат – пол, индекс массы тела и возраст, зависимые переменные – содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП и индекс атерогенности (ИА). ИА рассчитывался как отношение разности содержания ОХС и ХС ЛПВП к уровню ХС ЛПВП (ИА = (ОХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП). Все зависимые переменные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Условия проведения ПЦР и рестриционного анализа

Table 1

PCR and restriction analysis conditions

Ген, ОНП / Gene, rs	Праймер / Primers	Т отжига праймеров, °С / Annealing temperature, °С	Длина ПЦР-продукта / PCR product length	Эндонуклеаза рестрикции / Restriction endonuclease	Длина рестриционного фрагмента, пн / Restriction fragments length
<i>APOA2</i> , rs3813627	5'-GGTGGCAGAAAGAACGATTATG-3' 5'-TGTTTCAGCGAATAGTTCTGCTC-3'	55	287	TaqI	CC: 193, 70, 24 CA: 193, 94, 70, 24 AA: 193, 94
<i>APOA5</i> , rs3135506	5'-AGCATGGCTGCCGTGC-3' 5'-TTCCGTGCCTGGGTGGTC-3'	63	183	TaqI	CC: 164, 19 CG: 183, 164, 19 GG: 183
<i>APOH</i> , rs3785617	5'-CTTTGCCTTCAGAGAGTAAGCC-3' 5'-TTGCTTTTGCTAAAGACAGGC-3'	60	316	Hae III	AA: 249, 67 AG: 249, 67, 47, 20 GG: 249, 47, 20

Результаты

Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось в случайной популяционной выборке для всех исследованных аллелей ($\chi^2 = 0,005$ для rs3813627, $\chi^2 = 3,53$ для rs3135506, $\chi^2 = 0,53$ для rs3785617). Результаты сравнения частот генотипов и аллелей по вариантам rs3813627, rs3135506 и rs3785617 представлены в табл. 2. Частоты аллелей в случайной выборке населения г. Новосибирска отличались от представленных в базе данных gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) для европейцев не финно-угорского происхождения: для минорных аллелей rs3813627 и rs3785617 они были статистически значимо меньше ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), а для rs3135506 – больше ($p = 0,007$) в российской выборке.

В группе с повышенным содержанием ОХС по сравнению с контрольной группой жителей г. Новосибирска частота генотипа CC rs3135506 гена *APOA5* была ниже, $p = 0,038$, ОШ = 0,66, 95 % ДИ 0,46–0,97, а частота аллеля G – выше, $p = 0,002$, ОШ = 1,86, 95 % ДИ 1,33–2,61 (см. табл. 2). Частота минорного аллеля G по ОНП rs3785617 гена *APOH* в выборках была одинаковой, однако частоты генотипов AG и GG в группе с повышенным ОХС по этому ОНП отличались от популяционной выборки разнонаправленно – AG и AA + GG: $p = 0,028$, ОШ = 1,41, 95 % ДИ 1,04–1,89; GG и AA + GA: $p = 0,007$, ОШ = 0,44, 95 % ДИ 0,24–0,8 (см. табл. 2). Статистически значимых различий в частоте полиморфизма rs3813627 гена *APOA2* между контрольной группой и группой с повышенным содержанием ОХС не обнаружено.

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей изученных полиморфизмов генов *APOA2*, *APOA5* и *APOH*

Table 2

Genotype frequencies for the polymorphisms of the *APOA2*, *APOA5* and *APOH* genes

Генотип, минорный аллель / Genotype, minor allele	ОХС > 300 мг/дл / TC > 300 mg/dl		Популяция / Population		<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)
	<i>n</i>	<i>q</i>	<i>n</i>	<i>q</i>		
rs3813627, <i>APOA2</i>						
CC	122	0,52	227	0,49	0,423	1,14 (0,83–1,57)
CA	95	0,41	195	0,42	0,745	0,94 (0,69–1,30)
AA	16	0,07	41	0,09	0,464	0,76 (0,42–1,38)
A	0,273		0,299		0,317	0,88 (0,69–1,12)
Европейцы, gnomAD / Non-finnish Europeans, gnomAD			0,337			
rs3135506, <i>APOA5</i>						
CC	206	0,77	393	0,84	0,038*	0,66 (0,46–0,97)
CG	45	0,17	76	0,16	0,836	1,05 (0,70–1,58)
GG	15	0,06	0	0	–	–
G	0,141		0,081		0,002*	1,86 (1,33–2,61)
Европейцы, gnomAD / Non-finnish Europeans, gnomAD			0,064			
rs3785617, <i>APOH</i>						
AA	113	0,43	253	0,46	0,546	0,91 (0,68–1,22)
AG	133	0,51	236	0,43	0,028*	1,40 (1,04–1,89)
GG	14	0,05	63	0,11	0,007*	0,44 (0,24–0,8)
G	0,302		0,328		0,495	0,92 (0,73–1,15)
Европейцы, gnomAD / Non-finnish Europeans, gnomAD			0,372			

Примечание. *n* – число носителей; *q* – частота генотипа; *p* – уровень значимости различий между группами (* – $p < 0,05$); ОШ – отношение шансов; 95 % ДИ – 95%-й доверительный интервал.

Note. *n* – number of carriers; *q* – genotype frequency; TC – total serum cholesterol; *p* – significance level of differences between groups (* – $p < 0.05$); OR – odds ratio; 95 % CI – 95 % confidence interval.

Далее в исследовавшихся нами выборках был выполнен анализ ассоциации генотипов rs3813627 гена *APOA2*, rs3135506 гена *APOA5* и rs3785617 гена *APOH* с содержанием липидов крови (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ) и ИА. Для rs3135506 гена *APOA5* и rs3813627

гена *APOA2* статистически значимых ассоциаций не выявлено (табл. 3, 4). Обнаружено увеличение ($p = 0,02$) содержания ОХС в ряду генотипов AA – AG – GG rs3785617 в выборке с повышенным уровнем холестерина (табл. 5).

Таблица 3

Уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и ИА для генотипов rs3135506 гена *APOA5*

Table 3

Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG content (mg/dl) and the atherogenic coefficient for the genotypes of the rs3135506 polymorphism of the *APOA5* gene

Генотип / Genotype	Содержание ОХС / TC content	Содержание ХС ЛПВП / HDL-C content	Содержание ТГ / TG content	Содержание ХС ЛПНП / LDL-C content	Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient
Популяционная выборка / Population sampling					
CC	239,5 ± 45,3	59,7 ± 12,9	129,9 ± 69,7	121,4 ± 41,2	3,2 ± 1,1
CG	237,9 ± 47,1	58,1 ± 11,8	120,6 ± 48,8	125,6 ± 38,7	3,2 ± 1,0
<i>p</i>	0,665	0,139	0,888	0,306	0,224
Выборка с повышенным уровнем холестерина / A sample with elevated cholesterol levels					
CC	342,7 ± 59,8	63,7 ± 18,5	203,3 ± 118,8	187,6 ± 57,4	4,8 ± 2,0
CG	356,7 ± 51,1	59,1 ± 13,5	231,3 ± 170,0	193,5 ± 73,2	5,4 ± 2,1
GG	376,4 ± 71,0	69,6 ± 13,1	222,6 ± 131,5	198,6 ± 39,1	4,7 ± 2,1
<i>p</i>	0,095	0,066	0,318	0,790	0,082

Примечание. *p* – уровень статистической значимости фактора в общей одномерной линейной модели.

Note. *p* – level of statistical significance of a factor in the general one-dimensional linear model.

Таблица 4

Уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и ИА для генотипов rs3813627 гена *APOA2*

Table 4

Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG content (mg/dl) and the atherogenic coefficient for the genotypes of the rs3813627 of the *APOA2* gene

Генотип / Genotype	ОХС, мг/дл / TC mg/dl	ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dl	ТГ, мг/дл / TG, mg/dl	ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dl	Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient
Популяционная выборка / Population sampling					
CC	236,1 ± 39,0	58,4 ± 14,0	137 ± 37,9	116 ± 37,9	3,2 ± 1,1
CA	241,8 ± 44,2	59,6 ± 14,2	132,1 ± 60,6	122,8 ± 38,5	3,2 ± 1,1
AA	246,2 ± 40,6	62,4 ± 17,4	128 ± 51,6	126,1 ± 38,0	3,1 ± 1,0
<i>p</i>	0,117	0,222	0,668	0,077	0,698
Выборка с повышенным уровнем холестерина / A sample with elevated cholesterol levels					
CC	352,6 ± 70,7	62,1 ± 17,9	229,7 ± 161,4	187,1 ± 71,1	5,1 ± 2,4
CA	347,3 ± 46,9	63,3 ± 17,1	195,7 ± 90,2	194,5 ± 49,8	4,8 ± 1,6
AA	343,2 ± 40,1	68,6 ± 24,5	204,0 ± 97,7	182,6 ± 45,9	4,6 ± 2,1
<i>p</i>	0,581	0,560	0,201	0,503	0,512

Примечание. *p* – уровень статистической значимости фактора в общей одномерной линейной модели.

Note. *p* – level of statistical significance of a factor in the general one-dimensional linear model.

Уровень ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ крови (мг/дл) и ИА для генотипов rs3785617 гена *APOH*Total cholesterol, HDL-C, LDL-C, TG content (mg/dl) and the atherogenic coefficient for the genotypes of the rs3785617 of the the *APOH* gene

Генотип / Genotype	ОХС, мг/дл / TC mg/dl	ХС ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dl	ТГ, мг/дл / TG, mg/dl	ХС ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dl	Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient
Популяционная выборка / Population sampling					
AA	242,4 ± 40,6	59 ± 15,0	135,9 ± 67,6	122,2 ± 38,1	3,3 ± 1,2
AG	240,1 ± 44,0	59,9 ± 14,1	137,2 ± 67,9	118,5 ± 40,5	3,2 ± 1,1
GG	235,1 ± 39,7	60,2 ± 12,5	125,9 ± 58,3	118,3 ± 39,0	3,1 ± 1,0
<i>p</i>	0,370	0,695	0,225	0,511	0,119
Выборка с повышенным уровнем холестерина/ A sample with elevated cholesterol levels					
AA	339,6 ± 48	63 ± 16,9	204,2 ± 123,2	183,4 ± 52,9	4,5 ± 1,8
AG	351,4 ± 68	63,3 ± 18,9	211,2 ± 131,6	193,1 ± 64	5 ± 2,3
GG	365 ± 66,1	60,7 ± 12	214,9 ± 133,7	207,6 ± 33,5	5,1 ± 1,1
<i>p</i>	0,020*	0,843	0,516	0,177	0,203

Примечание. *p* – уровень статистической значимости фактора в общей одномерной линейной модели.

Note. *p* – level of statistical significance of a factor in the general one-dimensional linear model.

Обсуждение

При оценке общего риска ССЗ учитывается уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и ИА. При различных патологических состояниях повышается содержание ОХС и/или холестерина липопротеинов одного или нескольких типов: ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, липопротеинов промежуточной плотности [43–45]. Уровень ТГ является независимым критерием риска ССЗ, часто увеличение их концентрации сочетается с низким уровнем ХС ЛПВП и высоким уровнем ХС ЛПНП [46, 47]. Гипертриглицеридемии с умеренным возрастанием содержания ТГ, как правило, имеют полигенное наследование и распространены существенно шире моногенных тяжелых форм данного состояния [21, 48]. Гиперхолестеринемии, в том числе СГХС, могут сопровождаться гипертриглицеридемиями, при этом патогенные мутации в некоторых генах метаболизма холестерина всегда вызывают подъем уровня ТГ (*LIPA*, *ABCG5* и *ABCG8*), что не характерно для других генов. Мутации в некоторых генах, не способные сами по себе приводить к СГХС, могут модифицировать ее фенотип, усугубив тяжесть клинических проявлений [3], в результате среди пациентов встречаются лица, чей фенотип обусловлен мутациями в более чем одном гене. В связи с этим ведется поиск распространенных вариантов генов, для

которых ранее показана ассоциация с уровнем липопротеинов и ТГ, а также поиск новых генов, определяющих метаболизм липидов. Роль некоторых описанных генетических вариантов до сих пор остается непонятной из-за противоречивых результатов, полученных разными группами исследователей. В данной работе мы оценили частоты распространенных вариантов генов *APOA2*, *APOA5* и *APOH*, для которых ранее показана ассоциация с содержанием ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, но опубликованные результаты исследований имели различные ограничения (небольшая выборка, только азиатская популяция или группы, отобранные по определенному фенотипическому признаку, например с ожирением).

В результате исследования полиморфизма rs3813627 гена *APOA2* в выборке европеоидного населения Западной Сибири не подтвердились показанные ранее для других европеоидных выборок ассоциации этого генетического варианта с повышенным уровнем ОХС, ХС ЛПНП и уменьшением содержания ХС ЛПВП [49, 50]. Вероятно, фенотипическое проявление вариантов гена *APOA2* зависит от других генетических или ненаследственных факторов. Частота минорного аллеля rs3135506 гена *APOA5* оказалась выше, чем в большинстве ранее исследованных европейских популяций ($p = 0,007$), и подтвердилась показанная ранее ассоциация этого по-

лиморфизма с увеличением концентрации ОХС [51]. Полиморфизм rs3135506 находится в кодирующей области гена и приводит к замене p.Ser19Trp, при этом изменяя последовательность сигнального пептида и снижая скорость выхода белка апо А5 из клетки [52, 53]. Таким образом, вероятно, происходит увеличение количества ЛПОНП в плазме крови, замедляется опосредованный липопротеинлипазой гидролиз ТГ и эндоцитоз липопротеинов гепатоцитами [54–57]. Большое количество полиморфизмов гена *APOA5*, ассоциированных с повышенным уровнем ТГ и имеющих частоты 5–10 % в европеоидных популяциях, подразумевает существенную роль генетического фона, создаваемого этим геном, в проявлении патологического фенотипа семейной гиперхолестеринемии. Помимо этого показано, что в определении уровня ТГ плазмы крови существенны взаимодействия гена *APOA5* с ненаследственными факторами: наличием ожирения, пищевыми привычками и потреблением алкоголя [57].

Самый малоизученный из вышеперечисленных ОНП rs3785617 гена *APOH*, как и было показано ранее, связан с уровнем ОХС, но ассоциация с содержанием ХС ЛПНП в исследованной нами выборке не подтвердилась [36, 58]. Данный полиморфизм находится в интронной области гена *APOH*, противоположные эффекты гомозиготного и гетерозиготного носительства минорного аллеля по этому ОНП на предрасположенность к повышению ОХС свидетельствуют о том, что данный ген влияет на метаболизм холестерина опосредованно. Наблюдаемое для rs3785617 гена *APOH* увеличение концентрации ОХС в ряду генотипов AA – AG – GG по rs3785617 в выборке с повышенным уровнем холестерина при отсутствии разницы в частоте аллеля между случайной популяционной выборкой и выборкой с повышенным ОХС говорит о том, что данный полиморфизм не может сам по себе вызывать гиперхолестеринемия, но в случае ее развития ассоциирован с повышением ОХС. Согласно литературным данным, влияние многих полиморфизмов гена *APOH* на развитие атеросклеротических поражений сосудов связано в большей степени с интенсивностью воспалительных процессов и тромбозом, чем с составом и количеством липопротеинов в плазме крови [59].

Таким образом, показанная в данной работе ассоциация полиморфизма rs3135506 гена *APOA5* с повышенным уровнем ОХС может быть использована для оценки риска развития атеросклероза и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Популяция Западной Сибири отличается от ранее описанных европейских выборок по частотам всех трех изученных вариантов rs3813627, rs3135506 и rs3785617 генов аполипопротеинов *APOA2*, *APOA5* и *APOH* соответственно. ОНП rs3785617 может модифицировать фенотип гиперлипидемии, носительство минорного аллеля G в доминантной модели однофакторного дисперсионного анализа ассоциировано с более высоким содержанием ОХС в популяционной выборке лиц с ОХС > 300 мг/дл. Частота генотипа CC rs3135506 гена *APOA5* в выборке населения г. Новосибирска с концентрацией ОХС, превышающей 300 мг/дл, статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой, что может говорить о протективном эффекте данного варианта против увеличения уровня ОХС. Полиморфизм rs3813627 гена *APOA2* не ассоциирован с исследованными липидными показателями плазмы крови и ИА, а также статистически значимо не различался в популяционной выборке и выборке лиц с повышенным содержанием ОХС.

Список литературы / References

1. Neil H.A., Hammond T., Huxley R., Matthews D.R., Humphries S.E. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*, 2000; 321 (7254): 148. doi: 10.1136/bmj.321.7254.148
2. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 2003; 168 (1): 1–14. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00330-1
3. Mikhailova S., Ivanoshchuk D., Timoshchenko O., Shakhtshneider E. Genes potentially associated with familial hypercholesterolemia. *Biomolecules*, 2019; 9 (12): 807. doi: 10.3390/biom9120807
4. Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Makarenkova K.V., Orlov P.S., Timoshchenko O.V., Bazhan S.S., Nikitin Yu.P., Voevoda M.I. Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (6): 178–179. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179. [Шахтшнейдер Е.В., Иваношчук Д.Е., Макаренкова К.В., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Бажан С.С. Никитин Ю.П., Воевода М.И. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Рос. кардиол. журн.*, 2017; (6): 178–179. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179]
5. Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wieg-

- man A., Yamashita S., Kastelein J.J. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 171 (3): 309–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
6. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S., Hadfield S.G., Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2008; 19 (4): 362–368. doi:10.1097/MOL.0b013e32830636e5
 7. Alphonse P.A., Jones P.J. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids*, 2016; 51 (5): 519–536. doi: 10.1007/s11745-015-4096-7
 8. Mittelstraß K., Waldenberger M. DNA methylation in human lipid metabolism and related diseases. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2018; 29 (2): 116–124. doi: 10.1097/MOL.0000000000000491
 9. Dron J.S., Wang J., Cao H., McIntyre A.D., Iacocca M.A., Menard J.R., Movsesyan I., Malloy M.J., Pullinger C.R., Kane J.P., Hegele R.A. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J. Clin. Lipidol.*, 2019; 13 (1): 80–88. doi: 10.1016/j.jacl.2018.10.006
 10. Carrasquilla G.D., Christiansen M.R., Kilpeläinen T.O. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2021; 23 (8): 39. doi: 10.1007/s11883-021-00939-y
 11. Fullerton S.M., Buchanan A.V., Sonpar V.A., Taylor S.L., Smith J.D., Carlson C.S., Salomaa V., Stengård J.H., Boerwinkle E., Clark A.G., Nickerson D.A., Weiss K.M. The effects of scale: variation in the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster. *Hum. Genet.*, 2004; 115 (1): 36–56. doi: 10.1007/s00439-004-1106-x
 12. Dron J.S., Hegele R.A. Genetics of Lipid and Lipoprotein Disorders and Traits. *Curr. Genet. Med. Rep.*, 2016; 4 (3): 130–141. doi: 10.1007/s40142-016-0097-y
 13. Li Q., Fan P., Bai H., Liu R., Huang Y., Wang X., Wu H., Liu Y., Liu B. Distribution and effect of apoL-I genotype on plasma lipid and apolipoprotein levels in Chinese normal lipidemic and endogenous hypertriglyceridemic subjects. *Clin. Chim. Acta.*, 2009; 403 (1-2): 152–155. doi: 10.1016/j.cca.2009.02.007
 14. Koshechkin V.A., Malyshev P.P., Rozhkova T.A. Practical lipidology with medical genetics methods. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. P. 112. (In Russ.) [Кошечкин В.А., Малышев П.П., Рожкова Т.А. Практическая липидология с методами медицинской генетики. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 112].
 15. Boucher J., Ramsamy T.A., Braschi S., Sahoo D., Neville T.A., Sparks D.L. Apolipoprotein A-II regulates HDL stability and affects hepatic lipase association and activity. *J. Lipid. Res.*, 2004; 45 (5): 849–858. doi: 10.1194/jlr.M300431-JLR200
 16. Melchior J.T., Street S.E., Andraski A.B., Furtao J.D., Sacks F.M., Shute R.L., Greve E.L., Swertfeger D.K., Li H., Shah A.S., Lu L.J., Davidson W.S. Apolipoprotein A-II alters the proteome of human lipoproteins and enhances cholesterol efflux from ABCA1. *J. Lipid. Res.*, 2017; 58 (7): 1374–1385. doi: 10.1194/jlr.M075382
 17. Boughanem H., Banderá-Merchán B., Hernández-Alonso P., Moreno-Morales N., Tinahones F.J., Lozano J., Morcillo S., Macías-González M. Association between the APOA2 rs3813627 Single Nucleotide Polymorphism and HDL and APOA1 Levels Through BMI. *Biomedicines*, 2020; 8 (3): 44. doi: 10.3390/biomedicines8030044
 18. Kameda T., Horiuchi Y., Shimano S., Yano K., Lai S.J., Ichimura N., Tohda S., Kurihara Y., Tozuka M., Ohkawa R. Effect of myeloperoxidase oxidation and N-homocysteinylolation of high-density lipoprotein on endothelial repair function. *Biol. Chem.*, 2021; 403 (3): 265–277. doi: 10.1515/hsz-2021-0247
 19. Karadag M.K., Akbulut M. Low HDL levels as the most common metabolic syndrome risk factor in heart failure. *Int. Heart J.*, 2009; 50 (5): 571–580. doi: 10.1536/ihj.50.571
 20. Gordon T., Castelli W.P., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am. J. Med.*, 1977; 62 (5): 707–714. doi: 10.1016/0002-9343(77)90874-9
 21. Guardiola M., Ribalta J. Update on APOA5 Genetics: Toward a Better Understanding of Its Physiological Impact. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2017; 19 (7): 30. doi: 10.1007/s11883-017-0665-y
 22. Su X., Kong Y., Peng D.Q. New insights into apolipoprotein A5 in controlling lipoprotein metabolism in obesity and the metabolic syndrome patients. *Lipids Health Dis.*, 2018; 17 (1): 174. Published 2018 Jul 27. doi: 10.1186/s12944-018-0833-2
 23. Shu X., Nelbach L., Ryan R.O., Forte T.M. Apolipoprotein A-V associates with intrahepatic lipid droplets and influences triglyceride accumulation. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801 (5): 605–608. doi: 10.1016/j.bbailip.2010.02.004
 24. Zheng X.Y., Yu B.L., Xie Y.F., Zhao S.P., Wu C.L. Apolipoprotein A5 regulates intracellular triglyceride metabolism in adipocytes. *Mol. Med. Rep.*, 2017; 16 (5): 6771–6779. doi: 10.3892/mmr.2017.7461
 25. Bai W., Kou C., Zhang L., You Y., Yu W., Hua W., Li Y., Yu Y., Zhao T., Wu Y. Functional polymorphisms of the APOA1/C3/A4/A5-ZP1-BUD13 gene cluster are associated with dyslipidemia in a sex-specific pattern. *PeerJ*, 2019; 6: e6175. doi: 10.7717/peerj.6175
 26. Vasiliev P.A., Ivanova O.N., Semenova N.A., Strokova T.V., Taran N.N., Chubykina U.V., Ezhov M.V., Zakharova E.Y., Dadli E.L., Kutsev S.I. A Clinical Case of a Homozygous Deletion in the APOA5 Gene with Severe Hypertriglyceridemia. *Genes (Basel)*, 2022; 13 (6): 1062. doi: 10.3390/genes13061062
 27. Park J.M., Park D.H., Song Y., Kim J.O., Choi J.E., Kwon Y.J., Kim S.J., Lee J.W., Hong K.W. Understanding the genetic architecture of the metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese phenotypes in a Korean population. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 2279. doi: 10.1038/s41598-021-81940-y
 28. Ibi D., Boot M., Dollé M.E.T., Jukema J.W., Rosendaal F.R., Christodoulides C., Neville M.J., Koivula R., Rensen P.C.N., Karpe F., Noordam R., Willems van Dijk K. Apolipoprotein A-V is a potential target for treating coronary artery disease: evidence from genetic and metabolomic analyses. *J. Lipid. Res.*, 2022; 63 (5): 100193. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100193
 29. The Human Gene Mutation Database. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medi-

- cal Genetics in Cardiff. <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php> (02.11.2022)
30. Rs3135506. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3135506> (06.11.2022)
 31. Maász A., Kisfali P., Szolnoki Z., Hadarits F., Melleg B. Apolipoprotein A5 gene C56G variant confers risk for the development of large-vessel associated ischemic stroke. *J. Neurol.*, 2008; 255 (5): 649–654. doi: 10.1007/s00415-008-0768-z
 32. D'Erasmo L., di Costanzo A., Cassandra F., Minicucci I., Polito L., Montali A., Ceci F., Arca M. Spectrum of Mutations and Long-Term Clinical Outcomes in Genetic Chylomicronemia Syndromes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019; 39 (12): 2531–2541. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313401
 33. Gropp K., Weber N., Reuter M., Micklisch S., Kopka I., Hallström T., Skerka C. β_2 -glycoprotein I, the major target in antiphospholipid syndrome, is a special human complement regulator. *Blood*, 2011; 118 (10): 2774–2783. doi: 10.1182/blood-2011-02-339564
 34. Castro A., Lázaro I., Selva D.M., Céspedes E., Girona J., NúriaPlana, Guardiola M., Cabré A., Simó R., Masana L. APOH is increased in the plasma and liver of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, 2010; 209 (1): 201–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.072
 35. Vujkovic M., Ramdas S., Lorenz K.M., Guo X., Darlay R., Cordell H.J., He J., Gindin Y., Chung C., Myers R.P., Schneider C.V., Park J., Lee K.M., Serper M., Carr R.M., Kaplan D.E., Haas M.E., MacLean M.T., Witschey W.R., Zhu X., Tcheandjieu C., Kember R.L., Kranzler H.R., Verma A., Giri A., Klarin D.M., Sun Y.V., Huang J., Huffman J.E., Creasy K.T., Hand N.J., Liu C.T., Long M.T., Yao J., Budoff M., Tan J., Li X., Lin H.J., Chen Y.I., Taylor K.D., Chang R.K., Krauss R.M., Vilarinho S., Brancale J., Nielsen J.B., Locke A.E., Jones M.B., Verweij N., Baras A., Reddy K.R., Neuschwander-Tetri B.A., Schimmer J.B., Sanyal A.J., Chalasani N., Ryan K.A., Mitchell B.D., Gill D., Wells A.D., Manduchi E., Saiman Y., Mahmud N., Miller D.R., Reaven P.D., Phillips L.S., Muralidhar S., DuVall S.L., Lee J.S., Assimes T.L., Pyarajan S., Cho K., Edwards T.L., Damrauer S.M., Wilson P.W., Gaziano J.M., O'Donnell C.J., Khera A.V., Grant S.F.A., Brown C.D., Tsao P.S., Saleheen D., Lotta L.A., Bastarache L., Anstee Q.M., Daly A.K., Meigs J.B., Rotter J.I., Lynch J.A., Regeneron Genetics Center; Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration, EPoS Consortium, VA Million Veteran Program, Rader D.J., Voight B.F., Chang K.M. A multiancestry genome-wide association study of unexplained chronic ALT elevation as a proxy for nonalcoholic fatty liver disease with histological and radiological validation. *Nat. Genet.*, 2022; 54 (6): 761–771. doi: 10.1038/s41588-022-01078-z
 36. Ioannou Y., Zhang J.Y., Passam F.H., Rahgozar S., Qi J.C., Giannakopoulos B., Qi M., Yu P., Yu D.M., Hogg P.J., Kriliš S.A. Naturally occurring free thiols within beta 2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood*, 2010; 116 (11): 1961–1970. doi: 10.1182/blood-2009-04-215335
 37. Zhang Y.G., Song Y., Guo X.L., Miao R.Y., Fu Y.Q., Miao C.F., Fu Y.Q., Miao C.F., Zhang C. Exosomes derived from oxLDL-stimulated macrophages induce neutrophil extracellular traps to drive atherosclerosis. *Cell Cycle*, 2019; 18 (20): 2674–2684. doi: 10.1080/15384101.2019.1654797
 38. Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Turiel M., Lopez L.R., Nurmohamed M.T. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med.*, 2014; 12: 47. doi: 10.1186/1741-7015-12-47
 39. Zhang X., Xie Y., Zhou H., Xu Y., Liu J., Xie H., Yan J. Involvement of TLR4 in oxidized LDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI-induced transformation of macrophages to foam cells. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2014; 21 (11): 1140–1151. doi: 10.5551/jat.24372
 40. Rs3785617. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs3785617> (06.11.2022)
 41. Pajak A., Szafraniec K., Kubinova R., Maljutina S., Peasey A., Pikhart H., Nikitin Y., Marmot M., Bobak M. Binge drinking and blood pressure: cross-sectional results of the HAPIEE study. *PLoS One*, 2013; 8 (6): e65856. Published 2013 Jun 7. doi: 10.1371/journal.pone.0065856
 42. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
 43. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watts G.F., Borén J., Fazio S., Horton J.D., Masana L., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., van de Sluis B., Taskinen M.R., Tokgözoğlu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J.K., Chapman M.J., Catapano A.L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.*, 2017; 38 (32): 2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
 44. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M., Frikke-Schmidt R., Barbalic M., Jensen M.K., Hindy G., Hölm H., Ding E.L., Johnson T., Schunkert H., Samani N.J., Clarke R., Hopewell J.C., Thompson J.F., Li M., Thorleifsson G., Newton-Cheh C., Musunuru K., Pirruccello J.P., Saleheen D., Chen L., Stewart A., Schillert A., Thorsteinsdottir U., Thorgeirsson G., Anand S., Engert J.C., Morgan T., Spertus J., Stoll M., Berger K., Martinelli N., Girelli D., McKeown P.P., Patterson C.C., Epstein S.E., Devaney J., Burnett M.S., Mooser V., Ripatti S., Surakka I., Nieminen M.S., Sinisalo J., Lokki M.L., Perola M., Havulinna A., de Faire U., Gigante B., Ingelsson E., Zeller T., Wild P., de Bakker P.I., Klungel O.H., Maitland-van der Zee A.H., Peters B.J., de Boer A., Grobbee D.E., Kamphuisen P.W., Deaneer V.H., Elbers C.C., Onland-Moret N.C., Hofker M.H., Wijnenga C., Verschuren W.M., Boer J.M., van der Schouw Y.T., Rasheed A., Frossard P., Demissie S., Willer C., Do R., Ordovas J.M., Abecasis G.R., Boehnke M., Mohlke K.L., Daly M.J., Guiducci C., Burt N.P., Surti A., Gonzalez E., Purcell S., Gabriel S., Marrugat J., Peden J., Erdmann J., Diemert P., Willenborg C., König I.R., Fischer M., Hengstenberg C., Ziegler A., Buys-

- chaert I., Lambrechts D., van de Werf F., Fox K.A., el Mokhtari N.E., Rubin D., Schrezenmeir J., Schreiber S., Schäfer A., Danesh J., Blankenberg S., Roberts R., McPherson R., Watkins H., Hall A.S., Overvad K., Rimm E., Boerwinkle E., Tybjaerg-Hansen A., Cupples L.A., Reilly M.P., Melander O., Mannucci P.M., Ardissino D., Siscovick D., Elo-sua R., Stefansson K., O'Donnell C.J., Salomaa V., Rader D.J., Peltonen L., Schwartz S.M., Altshuler D., Kathiresan S. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*, 2012; 380 (9841): 572–580. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60312-2
45. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R., Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366 (9493): 1267–1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1
 46. Emerging Risk Factors Collaboration, di Angelantonio E., Gao P., Pennells L., Kaptoge S., Caslake M., Thompson A., Butterworth A.S., Sarwar N., Wormser D., Saleheen D., Ballantyne C.M., Psaty B.M., Sundström J., Ridker P.M., Nagel D., Gillum R.F., Ford I., Ducimetiere P., Kiechl S., Koenig W., Dullaart R.P., Assmann G., D'Agostino R.B. Sr, Dagenais G.R., Cooper J.A., Kromhout D., Onat A., Tipping R.W., Gómez-de-la-Cámara A., Rosengren A., Sutherland S.E., Gallacher J., Fowkes F.G., Casiglia E., Hofman A., Salomaa V., Barrett-Connor E., Clarke R., Brunner E., Jukema J.W., Simons L.A., Sandhu M., Wareham N.J., Khaw K.T., Kauhane J., Salonen J.T., Howard W.J., Nordestgaard B.G., Wood A.M., Thompson S.G., Boekholdt S.M., Sattar N., Packard C., Gudnason V., Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, 2012; 307 (23): 2499–2506. doi: 10.1001/jama.2012.6571
 47. Silverman M.G., Ference B.A., Im K., Wiviott S.D., Giugliano R.P., Grundy S.M., Braunwald E., Sabatine M.S. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316 (12): 1289–1297. doi: 10.1001/jama.2016.13985
 48. Melegh B.I., Duga B., Sümegi K., Kisfali P., Maász A., Komlósi K., Komlósi K., Hadzsiev K., Komoly S., Kosztolányi G., Melegh B. Mutations of the apolipoprotein A5 gene with inherited hypertriglyceridaemia: review of the current literature. *Curr. Med. Chem.*, 2012; 19 (36): 6163–6170. doi: 10.2174/092986712804485719
 49. Peloso G.M., Demissie S., Collins D., Mirel D.B., Gabriel S.B., Cupples L.A., Robins S.J., Schaefer E.J., Brousseau M.E. Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL-cholesterol and coronary heart disease. *J. Lipid. Res.*, 2010; 51 (12): 3524–3532. doi: 10.1194/jlr.P008268
 50. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J., Johansen C.T., Fouchier S.W., Isaacs A., Peloso G.M., Barbalic M., Ricketts S.L., Bis J.C., Aulchenko Y.S., Thorleifsson G., Feitosa M.F., Chambers J., Orho-Melander M., Melander O., Johnson T., Li X., Guo X., Li M., Shin Cho Y., Jin Go M., Jin Kim Y., Lee J.Y., Park T., Kim K., Sim X., Twee-Hee Ong R., Creteau-Chonka D.C., Lange L.A., Smith J.D., Song K., Hua Zhao J., Yuan X., Luan J., Lamina C., Ziegler A., Zhang W., Zee R.Y., Wright A.F., Witteman J.C., Wilson J.F., Willemsen G., Wichmann H.E., Whitfield J.B., Waterworth D.M., Wareham N.J., Waeber G., Vollenweider P., Voight B.F., Vitart V., Uitterlinden A.G., Uda M., Tuomilehto J., Thompson J.R., Tanaka T., Surakka I., Stringham H.M., Spector T.D., Soranzo N., Smit J.H., Sinisalo J., Silander K., Sijbrands E.J., Scuteri A., Scott J., Schlessinger D., Sanna S., Salomaa V., Saharinen J., Sabatti C., Ruokonen A., Rudan I., Rose L.M., Roberts R., Rieder M., Psaty B.M., Pramstaller P.P., Pichler I., Perola M., Penninx B.W., Pedersen N.L., Pattaro C., Parker A.N., Pare G., Oostra B.A., O'Donnell C.J., Nieminen M.S., Nickerson D.A., Montgomery G.W., Meitinger T., McPherson R., McCarthy M.I., McArdle W., Masson D., Martin N.G., Marroni F., Mangino M., Magnusson P.K., Lucas G., Luben R., Loos R.J., Lokki M.L., Lettre G., Langenberg C., Launer L.J., Lakatta E.G., Laaksonen R., Kyvik K.O., Kronenberg F., König I.R., Khaw K.T., Kaprio J., Kaplan L.M., Johansson A., Jarvelin M.R., Janssens A.C., Ingelsson E., Igl W., Kees Hovingh G., Hottenga J.J., Hofman A., Hicks A.A., Hengstenberg C., Heid I.M., Hayward C., Havulinna A.S., Hastie N.D., Harris T.B., Haritunians T., Hall A.S., Gyllenstein U., Guiducci C., Groop L.C., Gonzalez E., Gieger C., Freimer N.B., Ferrucci L., Erdmann J., Elliott P., Ejebe K.G., Döring A., Dominiczak A.F., Demissie S., Deloukas P., de Geus E.J., de Faire U., Crawford G., Collins F.S., Chen Y.D., Caulfield M.J., Campbell H., Burt N.P., Bonnycastle L.L., Boomsma D.I., Boekholdt S.M., Bergman R.N., Barroso I., Bandinelli S., Ballantyne C.M., Assimes T.L., Quertermous T., Altshuler D., Seielstad M., Wong T.Y., Tai E.S., Feranil A.B., Kubzawa C.W., Adair L.S., Taylor H.A. Jr., Borecki I.B., Gabriel S.B., Wilson J.G., Holm H., Thorsteinsdottir U., Gudnason V., Krauss R.M., Mohlke K.L., Ordovas J.M., Munroe P.B., Kooner J.S., Tall A.R., Hegele R.A., Kastelein J.J., Schadt E.E., Rotter J.I., Boerwinkle E., Strachan D.P., Mooser V., Stefansson K., Reilly M.P., Samani N.J., Schunkert H., Cupples L.A., Sandhu M.S., Ridker P.M., Rader D.J., van Duijn C.M., Peltonen L., Abecasis G.R., Boehnke M., Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, 2010; 466 (7307): 707–713. doi: 10.1038/nature09270
 51. Hubacek J.A., Skodová Z., Adámková V., Lánská V., Poledne R. The influence of APOAV polymorphisms (T-1131>C and S19>W) on plasma triglyceride levels and risk of myocardial infarction. *Clin. Genet.*, 2004; 65 (2): 126–130. doi: 10.1111/j.0009-9163.2004.00199.x
 52. Hubacek J.A. Apolipoprotein A5 fifteen years anniversary: Lessons from genetic epidemiology. *Gene*, 2016; 592 (1): 193–199. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.070

53. Pennacchio L.A., Olivier M., Hubacek J.A., Krauss R.M., Rubin E.M., Cohen J.C. Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels. *Hum. Mol. Genet.*, 2002; 11 (24): 3031–3038. doi: 10.1093/hmg/11.24.3031
54. Weinberg R.B., Cook V.R., Beckstead J.A., Martin D.D., Gallagher J.W., Shelness G.S., Ryan R.O. Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278 (36): 34438–34444. doi: 10.1074/jbc.M303784200
55. van Dijk K.W., Rensen P.C., Voshol P.J., Havekes L.M. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2004; 15 (3): 239–246. doi: 10.1097/00041433-200406000-00002
56. Nilsson S.K., Lookene A., Beckstead J.A., Gliemann J., Ryan R.O., Olivecrona G. Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family. *Biochemistry*, 2007; 46 (12): 3896–3904. doi: 10.1021/bi7000533
57. Williams P.T. Gene-environment interactions due to quantile-specific heritability of triglyceride and VLDL concentrations. *Sci. Rep.*, 2020; 10 (1): 4486. doi: 10.1038/s41598-020-60965-9
58. Leduc M.S., Shimmin L.C., Klos K.L., Hanis C., Boerwinkle E., Hixson J.E. Comprehensive evaluation of apolipoprotein H gene (APOH) variation identifies novel associations with measures of lipid metabolism in GENOA. *J. Lipid. Res.*, 2008; 49 (12): 2648–2656. doi: 10.1194/jlr.M800155-JLR200
59. Reiss A.B., Jacob B., Ahmed S., Carsons S.E., DeLeon J. Understanding Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Toward Better Treatment and Prevention. *Inflammation*, 2021; 44 (5): 1663–1682. doi: 10.1007/s10753-021-01455-6

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Михайлова, канд. биол. наук, научный сотрудник, исполняющая обязанности зав. лабораторией молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473

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

Нина Сергеевна Широкова, студент, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8828-0259

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

Ахмад Бейрқдар, младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; аспирант НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7127-7793

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН; зам. руководителя по научной работе, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, candidate of biological sciences, head of the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473

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

Nina S. Shirokova, student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8828-0259

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

Ahmad Bairqdar, junior researcher at the division of monogenic forms of human common disease, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; Phd student at the Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7127-7793

Elena V. Shakhshneider, candidate of medical sciences, MD, leading researcher, head of the division of monogenic forms of human common Disease, Institute of Cytology and Genetics, SB RAS; leader researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of therapeutic diseases, RIIPM – Branch ICG RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025.

Статья поступила 12.12.2022

После доработки 16.01.2023

Принята к печати 25.01.2023

Received

12.12.2022

Revision received

16.01.2023

Accepted

25.01.2023

