https://doi.org/10.17816/22217185.2021.4.201262

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения

Д.А. Никулин[1,2], А.А. Чернова[1,2], С.Ю. Никулина✉[2], С.В. Прокопенко[1,2], Н.М. Марьина[1]

[1]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Аннотация

Цель. Изучение ассоциации rs662799 гена *APOA5* с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и факторами риска их развития.

Материал и методы. Обследованы 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Возрастной диапазон пациентов основной группы определен от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], лица контрольной группы имели возраст от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Распределение по полу лиц основной группы было следующим: 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Половозрастной состав лиц контрольной группы сопоставим с лицами основной группы: 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]). Методы исследования основной группы: клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Контрольная группа нашего исследования – это популяционная выборка жителей г. Новосибирска, проходивших обследование по стандарту международного проекта HAPIEE. Обследование лиц контрольной группы включало анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиограмму покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. Всем пациентам основной и контрольной групп проводился молекулярно-генетический анализ венозной крови. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

Результаты. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ишемической болезни сердца. Наиболее часто встречающимся ССЗ, предшествующим ОНМК, была артериальная гипертензия – АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения ритма сердца по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК. В контрольной группе АГ диагностирована у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие ССЗ и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали. Верифицировано статистически значимое преобладание носительства редкого генотипа GG и аллеля G среди больных с ОНМК по сравнению со здоровыми пациентами (4,7% пациентов в основной группе против 0,4% в группе контроля; p=0,001). Наряду с этим у больных с ОНМК определено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A по сравнению с контрольной группой (61,8% в основной группе против 83,5% в группе контроля; p=0,000). В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо реже встречался распространенный генотип AA (59,9%), чем среди мужчин группы контроля (82,9%; p=0,000; отношение шансов – ОШ 3,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,95–5,46). Генотип AG достоверно преобладал в подгруппе мужчин с ОНМК (33,6%), чем в контрольной группе мужчин (17,1%; p=0,001). Редкий генотип GG выявлен у 6,6% мужчин с ОНМК, а среди мужчин контрольной группы данный генотип отсутствовал (p=0,001). В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимо чаще встречался генотип AG (33,3%), чем среди женщин группы контроля (14,7%; p=0,002). Генотип AA, напротив, достоверно преобладал в контрольной подгруппе женщин (84,3%) по сравнению с женщинами с ОНМК (64,7%; p=0,001; ОШ 2,93, 95% ДИ 1,49–5,75). В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено. Так, в подгруппе женщин с ОНМК генотип GG однонуклеотидного варианта rs662799 (A>G) встречался у 2,0% пациентов, в контрольной подгруппе женщин – у 1,0% (p=0,56). Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей rs662799 (A>G) гена *APOA5* среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК. Частота генотипа AA в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, составила 62,1%, в контрольной группе – 78,9% (p=0,003; ОШ 2,28, 95% ДИ 2,13–5,98). Генотип AG выявлен у 33,7% пациентов с АГ и ОНМК и у 21,1% лиц контрольной группы (p=0,022). Генотип GG в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК встречался с частотой 4,1%, в контрольной группе отсутствовал (p=0,045). В подгруппе па-

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
БЦА – брахиоцефальная артерия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМ – инфаркта миокарда
МС – метаболический синдром
НРС – нарушения ритма сердца
ОНВ – однонуклеотидный вариант
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССП – сердечно-сосудистая патология
ТГ – триглицериды

циентов с дислипидемией и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG (p=0,008) и снижение числа носителей генотипа AA (p=0,002; ОШ 2,11, 95% ДИ 1,32–3,38) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, не получено (p=0,05). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался среди пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем среди лиц контрольной группы (p=0,001; ОШ 2,01, 95% ДИ 1,35–3,16). В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота носительства генотипа AA составила 63,8%, частота генотипа AG – 33,0%, частота генотипа GG – 2,3%. В подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG (p=0,001) и снижение числа носителей генотипа AA (p=0,000; ОШ 2,74, 95% ДИ 1,59–4,72) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено (p=0,09). Носительство редкого аллеля G статистически значимо чаще встречалось среди пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем среди контрольной группы (p=0,000; ОШ 2,50, 95% ДИ 1,54–4,05).

Заключение. Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфного варианта с целью изучения возможных механизмов его влияния на развитие ССЗ и цереброваскулярной патологии. Мы можем предполагать, что носительство генотипа AG и аллель G однонуклеотидного варианта rs662799 (A>G) повышают риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующих ССЗ и факторов риска, в том числе у пациентов с АГ, наджелудочковыми тахиаритмиями, атеросклерозом БЦА, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: мозговое кровообращение, сердечно-сосудистые заболевания, генотипы, аллели, дислипидемия, гемостаз, артериальная гипертония, атеросклероз

Для цитирования: Никулин Д.А., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Прокопенко С.В., Марьина Н.М. Генотипическая стратификация риска острого нарушения мозгового кровообращения. CardioСоматика. 2021;12(4):206–213. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201262

ORIGINAL ARTICLE

Genotypic stratification of risk of acute cerebral circulation disorder

Dmitriy A. Nikulin[1,2], Anna A. Chernova[1,2], Svetlana Yu. Nikulina✉[2], Semen V. Prokopenko[1,2], Natalia M. Mar'ina[1]

[1]Federal Siberian Research and Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia;
[2]Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To study the association of rs662799 gene *APOA5* with the development of Acute Cerebrovascular Event in patients with cardiovascular diseases (CVD) and their risk factors.

Material and methods. 260 Acute Cerebrovascular Event patients (main group) and 272 control group patients were examined. The age range of patients of the main group is defined from 32 to 69 years [57.0; 51.0–62.0], individuals in the control group were 37 to 68 years old [55.0; 51.0–62.0]. The distribution by sex of the main group was as follows: 157 men (age [56.5; 51.0–62.0]) and 103 women (age [57.0; 51.0–62.0]). The sex and age composition of the control group is comparable to those of the main group: 170 men (age [55.0; 51.0–62.0]) and 102 women (age [55.0; 51.0–62.0]). The main group's research methods were as follows: clinical examination, computed brain tomography, electrocardiography, echocardioscopy, ultrasound duplex scanning extracranial brachiocephalic arteries, daily monitoring of blood pressure and heart rate, blood coagulation system analysis. The control group of our study is a population sample of residents of Novosibirsk, who were examined according to the standard of the international HAPIEE project. Examination of individuals in the control group included: questionnaire (socio-economic living conditions, chronic diseases, level of physical activity, mental health), anthropometry (height, weight, waist volume, hips), survey on smoking, alcohol consumption (frequency and typical dose), blood pressure measurement, lipid profile assessment, stress angina detection (Rose) survey, resting electrocardiogram in 12 leads. All patients of the main and control groups underwent molecular genetic analysis of venous blood. Statistical processing of the material was carried out using the set of applications Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22.

Results. 199 patients (123 men and 76 women) of the main group had ischemic stroke, 51 patients (28 men and 23 women) were diagnosed with hemorrhagic stroke, 10 patients (6 men and 4 women) showed a mixed type of Acute Cerebrovascular Event. Of the 260 patients, 19 (13 men and 6 women) had repeated Acute Cerebrovascular Event. None of the patients examined had clinical, anamnestic and instrumental evidence suggesting the presence of CVD. The most common CVD preceding Acute Cerebrovascular Event was arterial hypertension – AH (249 people, 153 of them men and 96 women). Heart rhythm disorders by type of paroxysmal supraventricular tachycardia, including atrial fibrillation, were detected in 31 patients (20 men and 11 women). Among the risk factors for Acute Cerebrovascular Event in the patient group surveyed, dyslipidemia was observed (159 patients, 95 men and 64 women), atherosclerosis of brachiocephalic artery (160 patients, 94 men and 66 women), disorders of the hemostasis system towards hypercoagulation (90 patients, 53 of them men and 37 women), 28 patients (19 men and 9 women) had an aggravated hereditary history according to Acute Cerebrovascular Event. In the control group AH was diagnosed in 177 patients, of which 98 were men and 79 were women. Other CVD and their risk factors were absent in the control group at the time of the survey. The statistically significant prevalence of rare GG genotype and G allele wearability among Acute Cerebrovascular Event patients compared to healthy patients was verified (4.7% of patients in the main group versus 0.4% in the control group; p=0.001). In addition, a statistically significant decrease in the number of carriers of the advanced AA genotype and allele A compared to the control group (61.8% in the main group versus 61.5% in the control group, p=0.000) was determined in patients with Acute Cerebrovascular Event. In the subgroup of men with Acute Cerebrovascular Event, the common AA genotype was statistically significantly less common (59.9%) than among men in the control groups (82.9%; p=0.000; odds ratio – OR 3.26, 95% confidence interval – CI 1.95–5.46). The AG genotype was significantly predominant in the subgroup of men with Acute Cerebrovascular Event (33.6%), than in the control group of men (17.1%; p=0.001). A rare GG genotype was detected in 6.6% of men with Acute Cerebrovascular Event, and among men in the control group this genotype was absent

(*p*=0.001). In the subgroup of women with Acute Cerebrovascular Event, the AG genotype was statistically more common (33.3%) than among women in the control group (14.7%; *p*=0.002). The AA genotype, in contrast, significantly predominated in the control subgroup of women (84.3%) compared to women with Acute Cerebrovascular Event (64.7%; *p*=0.001; OR 2.93, 95% CI 1.49–5.75). No statistically significant differences were obtained with respect to the GG genotype. Thus, in the subgroup of women with Acute Cerebrovascular Event, the GG genotype of ONV rs662799 (A>G) occurred in 2.0% of patients, in the control subgroup of women – in 1.0% (*p*=0.56). We analyzed the frequencies of the genotypes and alleles rs662799 (A>G) of the *APOA5* gene among patients with AH undergoing Acute Cerebrovascular Event and individuals in the control group without AH and Acute Cerebrovascular Event. The frequency of the AA genotype in the subgroup of AH patients undergoing Acute Cerebrovascular Event was 62.1%, in the control group – 78.9% (*p*=0.003; OR 2.28, 95% CI 2.13–5.98). The AG genotype was detected in 33.7% of patients with AH and Acute Cerebrovascular Event and in 21.1% of individuals in the control group (*p*=0.022). The GG genotype in the subgroup of patients with AH and Acute Cerebrovascular Event occurred at a frequency of 4.1%, was absent in the control group (*p*=0.045). In the subgroup of patients with dyslipidemia and Acute Cerebrovascular Event, a statistically significant predominance of the number of AG genotype carriers (*p*=0.008) and a decrease in the number of AA genotype carriers (*p*=0.002; OR 2.11, 95% CI 1.32–3.38) compared to control. With respect to the GG genotype, no statistically significant differences were obtained as in the subgroup of patients with brachiocephalic artery atherosclerosis (*p*=0.05). The rare G allele was statistically significantly more common among patients with dyslipidemia and Acute Cerebrovascular Event than among the control group (*p*=0.001; OR 2.01, 95% CI 1.35–3.16). In a subset of patients with impairment in the hemostasis system who underwent Acute Cerebrovascular Event, similar results were obtained. So, among patients with hypercoagulation, the frequency of carrying the AA genotype was 63.8%, the frequency of the AG genotype was 33.0%, and the frequency of the GG genotype was 2.3%. In a subgroup of patients with impaired hemostasis and Acute Cerebrovascular Event, a statistically significant predominance of the number of AH genotype carriers (*p*=0.001) and a decrease in the number of AA genotype carriers (*p*=0.000; OR 2.74, 95% CI 1.59–4.72) compared to control. No statistically significant differences were obtained with respect to the GG genotype (*p*=0.09). The wearing of the rare G allele was statistically significantly more common among patients with hypercoagulation and Acute Cerebrovascular Event than among the control group (*p*=0.000; OR 2.50, 95% CI 1.54–4.05).

Conclusion. The results of our study suggest the need for further investigation of this polymorphic variant in order to study the possible mechanisms of its influence on the development of CVD and cerebrovascular pathology. We may suggest that the wearing of the AG genotype and the G allele rs662799 (A>G) increase the risk of Acute Cerebrovascular Event in patients regardless of previous CVD and risk factors, including those with AH, supra-ventricular tachyarrhythmias, brachiocephalic artery atherosclerosis, impairedlipid metabolism and hemostasis systems.

Keywords: cerebral circulation, cardiovascular diseases, genotypes, alleles, dyslipidemia, hemostasis, arterial hypertension, atherosclerosis
For citation: Nikulin DA, Chernova AA, Nikulina SYu, Prokopenko SV, Mar'ina NM. Genotypic stratification of risk of acute cerebral circulation disorder. Cardiosomatics. 2021;12(4):206–213. DOI: 10.17816/22217185.2021.4.201262

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как является основной причиной смертности и инвалидизации населения.

Мультифакторный характер заболевания побуждает исследователей к поиску новых генетических вариаций, ответственных за увеличение риска ОНМК у пациентов с той или иной кардиологической патологией.

Расширение спектра генетических маркеров ОНМК может способствовать улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактике у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ССП). Патогенез развития ОНМК представляет собой многофакторный процесс, существенный вклад в развитие которого вносит генетическая компонента. В последние годы в целом ряде научных исследований определили гены, в той или иной степени детерминирующие развитие ОНМК. В нашей статье представлены результаты репликации rs662799 (-1131T>C) гена *APOA5* у пациентов с ОНМК в популяции Восточной Сибири.

Однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs662799 (-1131T>C) локализуется в промоторе гена *APOA5* на длинном плече хромосомы 11 (11q23.3) [1].

Белок, кодируемый этим геном, является аполипопротеином и ассоциирован с показателями триглицеридов (ТГ) в плазме крови. Также он косвенно определяет уровень липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, хиломикронов. Согласно данным литературы, принимая во внимание его связь с уровнями липопротеинов, определено, что *APOA5* вовлечен в развитие метаболического синдрома (МС) [2].

Полиморфизм rs662799 в промоторной области верифицирован у 6% здорового европейского населения. Распространенность данного ОНВ в других популяциях значимо выше: 30% японского населения, 27% китайского и 20% индийского населения являются носителями минорного аллеля, ассоциированного с повышенными уровнями ТГ и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), МС и инсульта. Носительство минорного аллеля rs2266788 также ассоциировано с повышением содержания ТГ, но при этом его связь с развитием цереброваскулярных заболеваний и МС не подтверждена [3].

Полногеномное ассоциативное исследование по поиску генетических предикторов, определяющих концентрацию ТГ в плазме крови, проведено в Южной Корее. В исследовании приняли участие 28 445 добровольцев в возрасте от 40 до 77 лет. Генетические варианты, которые влияют на концентрацию ТГ в плазме, отобраны с использованием генетической модели после поправки на возраст, пол, место проживания и индекс массы тела. Носители минорных аллелей *APOA5* rs662799 и rs2266788 имели более высокие концентрации ТГ в плазме крови – в 1,86 и 1,51 раза соответственно по сравнению с носителями основных аллелей. Для лиц мужского пола определены более высокие концентрации ТГ в плазме. Полиморфизмы оказались ассоциированными с потреблением углеводов, жиров и кальция, потреблением алкоголя и статусом курения [4].

Согласно литературным данным, ген *APOA5* ассоциирован с повышенным риском развития ИБС. В 2011 г. опубликованы результаты итальянского национального исследования раннего инфаркта миокарда (ИМ), в котором изучена связь между ранним началом ИМ, уровнями липидов и 20 ОНВ в кандидатных генах у 1864 пациентов с первым ИМ в возрасте до 45 лет и у 1864 лиц контрольной группы. ОНВ *APOA5*-1131T>C (rs662799) показал статистически значимую связь с риском раннего ИМ [5].

ОНВ -1131T>C (rs662799) гена *APOA5* также исследован в группе коморбидных пациентов, страдающих ИБС и сахарным диа-

бетом 2-го типа, в южноиндийской популяции. Генотип *APOA5*-1131CC и аллель C статистически значимо чаще наблюдались у больных с ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа, что позволило авторам исследования предлагать данный генетический вариант как маркер риска вышеуказанной патологии [6].

Ассоциация данного ОНВ rs662799 с ИБС подтверждена в популяции жителей Китая. Так, 355 пациентов с ИБС и 355 человек контрольной группы отобраны согласно критериям включения в данное исследование. Статистический анализ показал, что носительство аллеля C rs662799 коррелировало с повышенными уровнями ТГ в плазме крови в группе пациентов с ИБС. При исследовании гендерных различий отмечено статистически значимое преобладание данного ОНВ у мужчин и в возрастной группе от 55 до 65 лет [7].

Генотипирование 48 ОНВ в 22 локусах выполнено у 4990 лиц японской популяции, у 1347 пациентов с ИБС и у 1337 пациентов контрольной группы. Наиболее сильная ассоциация наблюдалась между *APOA5* rs662799 и уровнем ТГ [8].

В популяции жителей Пакистана исследование ОНВ rs662799 показало, что носительство редкого аллеля G rs662799 гена *APOA5* связано с более высокой концентрацией ТГ, и верифицирована сильная корреляционная связь с риском развития ИМ [9].

Еще одно исследование среди лиц китайской популяции подтвердило ассоциацию ОНВ rs662799 с ИБС [10].

Y. Yue и соавт. доказали ассоциативную связь ОНВ rs662799 с ишемическим инсультом (ИИ) [11].

В исследовании связи полиморфизмов генов аполипопротеинов с риском ИИ в китайской популяции генотипировали 14 ОНВ в 3 генах *APO* в 488 случаях ИИ и 503 случаях контроля с использованием технологии Sequenom Mass-ARRAY. Минорный аллель G rs662799 был связан со снижением риска ИИ в аддитивной модели [12].

A. Au и соавт. провели метаанализ 79 исследований, в которых сообщалось о связи между изученными полиморфизмами и риском ИИ. Данный метаанализ подтвердил значительную связь *APOA5* rs662799 CC, *APOA5* rs3135506 CG, *APOB* rs1801701 GA, *APOB* rs1042031 GA и ABCA1 rs2230806 GG с повышенным риском ИИ [13].

Таким образом, большинство исследований подтверждает ассоциацию носительства ОНВ rs662799 гена *APOA5* с развитием ИБС, в то время как результаты исследований его роли в развитии ОНМК противоречивы. В работе, подтвердившей связь rs662799 с ИИ, не учитывались ССЗ, имевшиеся у пациентов до развития ОНМК. Кроме того, в литературе нет сведений об ассоциации носительства rs662799 с ОНМК у представителей популяции Восточной Сибири.

Цель исследования – изучение ассоциации rs662799 гена *APOA5* с развитием ОНМК у пациентов с ССЗ и факторами риска их развития.

Материал и методы

Обследованы 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Возрастной диапазон пациентов основной группы определен от 32 до 69 лет [57,0; 51,0–62,0], лица контрольной группы имели возраст от 37 до 68 лет [55,0; 51,0–62,0]. Распределение по полу лиц основной группы было следующим: 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0–62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0–62,0]). Половозрастной состав лиц контрольной группы сопоставим с лицами основной группы: 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0–62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0–62,0]).

Лица основной группы проходили лечение в стационаре КГБУЗ КМКБ №20 им. И.С. Берзона и ФГБУ ФСНКЦ. Комплекс обследования: классический клинический осмотр, компьютерная томография головного мозга, электрокардиография, эхокардиоскопия, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей ССП и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ИИ, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающимся ССЗ, предшествующим ОНМК, была артериальная гипертензия – АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения ритма сердца (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа нашего исследования – это популяционная выборка жителей г. Новосибирска, проходивших обследование по стандарту международного проекта HAPIEE, выполненного в 2013–2017 гг. [14]. Обследование лиц контрольной группы включало анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрию (рост, масса тела, объем талии, бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля, опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиограмму покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. АГ диагностирована в группе контроля у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие ССЗ и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали [15].

Молекулярно-генетический анализ венозной крови пациентов с ОНМК и здоровых пациентов проводили в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. ОНВ rs662799 тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе StepOnePlus. Результаты молекулярно-генетического анализа получены на 254 пациентах основной группы и 272 пациентах контрольной группы.

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

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки

Таблица 1. Соотношение частот генотипов и аллелей ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы
Table 1. The ratio of the frequencies of genotypes and alleles of single nucleotide variant rs662799 (A>G) in patients with acute cerebrovascular accident and individuals from the control group

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n=254)			Контроль (n=272)			*p*
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	*p*=0,000
AG	85	33,5	5,80	44	16,2	4,38	*p*=0,000
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	*p**=0,001
Аллели							
Аллель A	399	78,5	3,57	498	91,5	2,34	*p*=0,000
Аллель G	109	21,5	3,57	46	8,5	2,34	
ОШ A/G; 95% ДИ ОШ	2,96; 2,01–4,27						
Суммарные генотипы							
AA	157	61,8	5,97	227	83,5	4,42	*p*=0,000
AG+GG	97	38,2	5,97	45	16,5	4,42	
ОШ; 95% ДИ ОШ	3,11; 2,07–4,69						
GG	12	4,7	2,61	1	0,4	0,72	*p*=0,001
AA+AG	242	95,3	2,61	271	99,6	0,72	
ОШ; 95% ДИ ОШ	13,44; 1,73–104,12						

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля, *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов (ОШ). Показатель критического уровня значимости (*p*) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [16, 17].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2. Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» на сайте https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/.

Результаты

Окончательные данные частот генотипов и аллелей ОНВ rs662799 (A>G) гена *APOA5* у больных с ОНМК (основная группа нашего исследования) и пациентов группы контроля указаны в **табл. 1**. Верифицировано статистически значимое преобладание носительства редкого генотипа GG и аллеля G среди больных с ОНМК по сравнению со здоровыми пациентами. Таким образом, подтверждается ассоциация редкого генотипа GG и аллеля G с развитием ОНМК. Наряду с этим у больных с ОНМК определено статистически значимое снижение числа носителей распространенного генотипа AA и аллеля A по сравнению с контрольной группой. Гетерозиготный генотип AG статистически значимо чаще регистрировался в группе пациентов с ОНМК, чем среди здорового контингента (**см. табл. 1**).

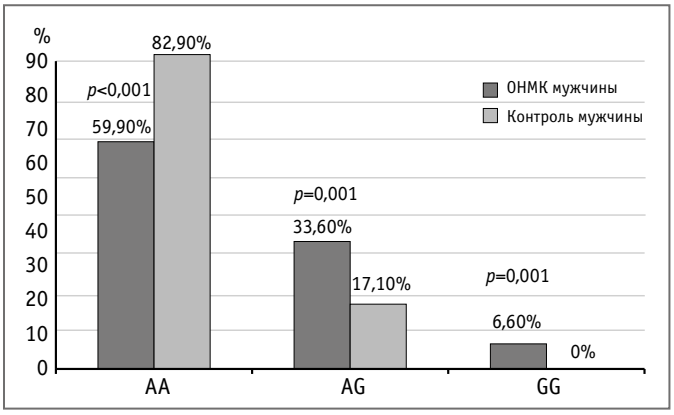

Рис. 1. Распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК мужского пола и мужчин контрольной группы.
Fig. 1. Frequency distribution of single nucleotide variant genotypes rs662799 (A>G) among male with Acute Cerebrovascular Event and male controls.

Оценивая половые различия в частотах генотипов и аллелей анализируемого ОНВ, получили данные, сопоставимые с основной группой.

В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо реже встречался распространенный генотип AA (59,9%), чем среди мужчин группы контроля (82,9%; *p*=0,000; ОШ 3,26, 95% доверительный интервал – ДИ 1,95–5,46). Генотип AG достоверно преобладал в подгруппе мужчин с ОНМК (33,6%), чем в контрольной группе мужчин (17,1%; *p*=0,001). Редкий генотип GG выявлен у 6,6% мужчин с ОНМК, а среди мужчин контрольной группы данный генотип отсутствовал (*p*=0,001). В подгруппе мужчин с ОНМК статистически значимо чаще встречался редкий аллель G (23,4%) и реже – аллель A (76,6%), чем в подгруппе мужчин контрольной группы (соответственно 8,5 и 91,5%; *p*=0,000; ОШ 3,27, 95% ДИ 2,05–5,21); **рис. 1**.

В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимо чаще встречался генотип AG (33,3%), чем среди женщин группы контроля (14,7%; *p*=0,002). Генотип AA, напротив, достоверно преобладал в контрольной подгруппе женщин (84,3%) по сравнению с женщинами с ОНМК (64,7%; *p*=0,001; ОШ 2,93, 95% ДИ 1,49–5,75). В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено. Так, в подгруппе женщин с ОНМК генотип GG ОНВ rs662799 (A>G) встречался у 2,0% пациентов, в контрольной подгруппе женщин – у 1,0% (*p*=0,56). Аллель G статистически значимо чаще наблюдался среди женщин с ОНМК (18,6%), чем среди женщин группы контроля (8,3%; *p*=0,002; ОШ 2,52, 95% ДИ 1,37–4,63); **рис. 2**.

Нами проанализированы частоты генотипов и аллелей rs662799 (A>G) гена *APOA5* среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК. Частота генотипа AA в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, составила 62,1%, в контрольной группе – 78,9% (*p*=0,003; ОШ 2,28, 95% ДИ 2,13–5,98). Генотип AG выявлен у 33,7% пациентов с АГ и ОНМК и у 21,1% лиц контрольной группы (*p*=0,022). Генотип GG в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК встречался с частотой 4,1%, в контрольной группе отсутствовал (*p*=0,045); **рис. 3**. Носительство аллеля A выявлено у 70,4% пациентов с АГ и ОНМК и у 89,5% пациентов группы контроля, аллеля G – у 29,6% пациентов с АГ и ОНМК и у 10,5% пациентов контрольной группы (*p*=0,000; ОШ 3,57, 95% ДИ 2,13–5,98). Результаты аналогичны результатам, получен-

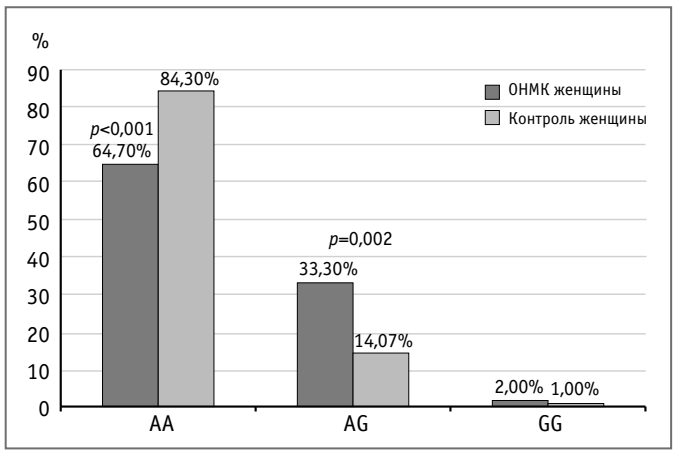

Рис. 2. Распределение частот генотипов ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ОНМК женского пола и женщин контрольной группы.
Fig. 2. Frequency distribution of single nucleotide variant genotypes rs662799 (A>G) among female with Acute Cerebrovascular Event and control group women.

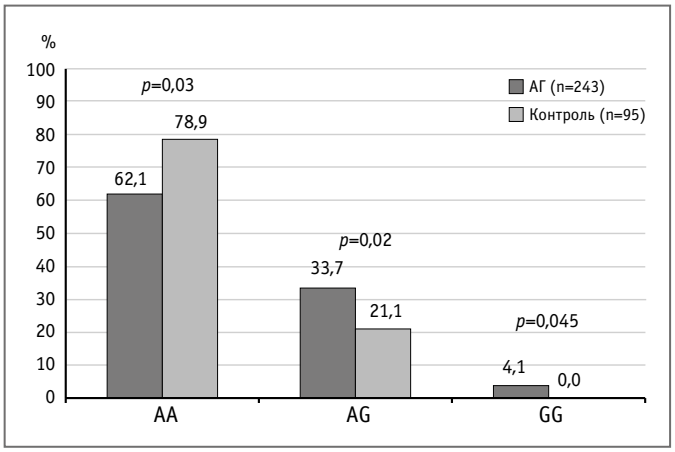

Рис. 3. Распределение генотипов ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без АГ и ОНМК.
Fig. 3. Distribution of single nucleotide variant genotypes rs662799 (A>G) among patients with arterial hypertension undergoing with Acute Cerebrovascular Event and individuals in the control group without arterial hypertension and with Acute Cerebrovascular Event.

ным в группе пациентов с ОНМК, статистическая значимость подтверждена по каждому из генотипов и аллелей.

В подгруппе пациентов с НРС, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: частота носительства генотипа AA составила 66,7%, частота генотипа AG – 33,3%, частота генотипа GG – 0,0%. Частоты генотипов в группе контроля представлены в **табл. 1**. Установлено статистически значимое преобладание носителей генотипа AG (p=0,02) и снижение числа носителей генотипа AA (p=0,02; ОШ 2,52, 95% ДИ 1,12–5,75) в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с группой контроля. Также установлено статистически значимое преобладание редкого аллеля G в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК по сравнению с контролем (p=0,037; ОШ 2,16, 95% ДИ 1,03–4,54); **рис. 4**.

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частота генотипа AA ОНВ rs662799 (A>G) составила 68,8%, частота генотипа AG – 28,7%, частота генотипа GG – 2,5%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого ОНВ в контрольной группе представлены в **табл. 1**. В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG (p=0,002) и снижение числа носителей генотипа AA (p=0,000; ОШ 2,29, 95% ДИ 1,44–3,65) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено (p=0,06). Носительство редкого аллеля G достоверно преобладало среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем среди контрольной группы (p=0,000; ОШ 2,19, 95% ДИ 1,44–3,35); **см. рис. 4**.

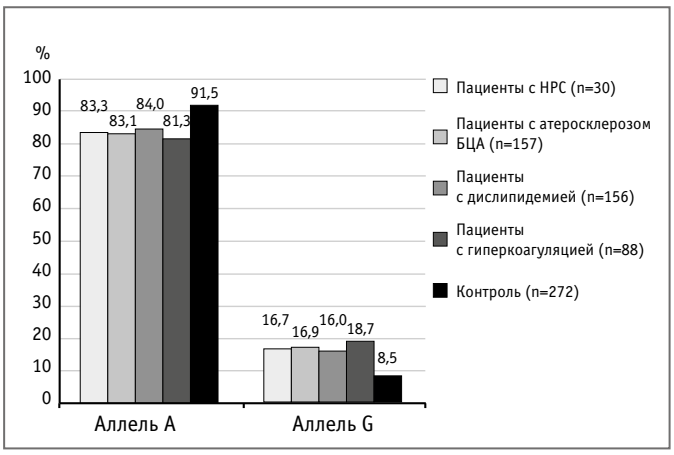

Рис. 4. Распределение частот аллелей ОНВ rs662799 (A>G) среди пациентов с ССП и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.
Fig. 4. Allocation of single nucleotide variant allele frequencies rs662799 (A>G) among patients with cardiovascular disease and risk factors undergoing with Acute Cerebrovascular Event and individuals in the control group.

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, частота носительства генотипа AA ОНВ rs662799 (A>G) составила 70,5%, частота генотипа AG – 26,9%, частота генотипа GG – 2,6%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфного варианта в контрольной группе представлены в **табл. 1**. В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG (p=0,008) и снижение числа носителей генотипа AA (p=0,002; ОШ 2,11, 95% ДИ 1,32–3,38) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий, как и в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, не получено (p=0,05). Редкий аллель G статистически значимо чаще встречался среди пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем среди контрольной группы (p=0,001; ОШ 2,01, 95% ДИ 1,35–3,16); **см. рис. 4**.

В подгруппе пациентов с нарушением в системе гемостаза, перенесших ОНМК, получены аналогичные результаты. Так, среди пациентов с гиперкоагуляцией частота носительства генотипа AA составила 63,8%, частота генотипа AG – 33,0%, частота генотипа GG – 2,3%. Частоты генотипов и аллелей исследуемого полиморфного варианта в контрольной группе представлены в **табл. 1**. В подгруппе пациентов с нарушением гемостаза и ОНМК установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AG (p=0,001) и снижение числа носителей генотипа AA (p=0,000; ОШ 2,74, 95% ДИ 1,59–4,72) по сравнению с контролем. В отношении генотипа GG статистически значимых различий не получено (p=0,09). Носительство редкого аллеля G статистически значимо чаще встречалось среди пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем среди контрольной группы (p=0,000; ОШ 2,50, 95% ДИ 1,54–4,05); **см. рис. 4**.

Обсуждение

Таким образом, при изучении ассоциации ОНВ rs662799 (A>G) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах и подгруппах

пациентов установлена связь между носительством аллеля G и повышенным риском ОНМК. Генотип GG показал значимые ассоциации с ОНМК только в основной группе пациентов, в подгруппе мужчин и в подгруппе пациентов с АГ. Отсутствие статистической значимости в отношении генотипа GG в других подгруппах, вероятно, связано с его низкой частотой встречаемости.

Примечательно, что во всех подгруппах установлены значимые ассоциации между носительством гетерозиготного генотипа AG и ОНМК, что позволяет обоснованно использовать его в качестве предиктора развития ОНМК у пациентов с различной ССП. Мы предполагаем, что носительство генотипа GG и аллеля G rs662799 (A>G) в подгруппах пациентов с факторами риска свидетельствует о снижении уровня аполипопротеина A5, снижении активности липопротеинлипазы, что способствует накоплению липопротеинов низкой плотности и ТГ, развитию атеросклеротического процесса и возможному развитию сосудистых катастроф.

Кластер генов аполипопротеина A1-C3-A5 (APOA1-C3-A5), учитывая его влияние на метаболизм липидов, играет важную роль в патогенезе ИИ. Проанализированы 812 пациентов с ИИ и 844 здоровых человека в контрольной группе в отношении 4 нуклеотидных полиморфизмов APOA1-C3-A5, rs670, rs2854116, rs2854117 и rs662799. Генотипы APOA1 rs670 CT/TT, генотипы *APOA5* rs662799 AG/GG и генотип APOC3 rs2854116 CC были связаны с повышенным риском ИИ согласно многомерному логистическому анализу после поправки на смещающие факторы. Значительно повышенный риск ИИ выявлен среди гаплотипов высокого риска (CCTA и TTCA) для rs670-rs2854116-rs2854117-rs662799, т.е. SNP rs670, rs2854116 и rs662799 кластера APOA1-C3-A5 связаны с ИИ у населения хань северной части Китая [18].

Так как основной причиной возникновения ОНМК является атеросклероз, заболевание может быть ассоциировано с генетически обусловленным повышением уровня ТГ. Для изучения ассоциации носительства rs662799 с развитием ИИ в популяции Турции исследованы 272 пациента с ИИ и 123 пациента в контроле. Среди пациентов – носителей аллеля -1131C, страдающих гипертонической болезнью, диабетом или ожирением, наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИИ по сравнению с пациентами, не являющимися носителями такого аллеля [19]. Результаты этого исследования сопоставимы с полученными нами данными по больным с ОНМК и гипертонической болезнью.

Исследование ассоциации ОНВ rs662799 с ОНМК проведено среди жителей Северного Китая. В исследовании «случай-контроль» приняли участие 812 пациентов с ИИ и 844 пациента контрольной группы. Согласно многомерному логистическому анализу генотипы AG/GG rs662799 гена *APOA5* были связаны с повышенным риском ИИ. Гендерных отличий не выявлено [20].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфного варианта с целью изучения возможных механизмов его влияния на развитие ССП и цереброваскулярной патологии. Мы можем предполагать, что носительство генотипа AG и аллель G ОНВ rs662799 (A>G) повышают риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующей ССП и факторов риска, в том числе у пациентов с АГ, наджелудочковыми тахиаритмиями, атеросклерозом БЦА, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: nicoulina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6968-7627

Никулин Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики ФГБУ ФСНКЦ, ассистент каф. медицинской реабилитации с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-8916-724X

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, зав. отд. науки и инноваций ФГБУ ФСНКЦ, проф. каф. факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0003-2977-1792

Прокопенко Семен Владимирович – д-р мед. наук, проф., науч. рук. центра нейрореабилитации ФГБУ ФСНКЦ, зав. каф. нервных болезней с курсом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-4778-2586

Марьина Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по неврологии, врач центра диагностики и лечения головной боли ФГБУ ФСНКЦ

✉**Svetlana Yu. Nikulina** – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: nicoulina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6968-7627

Dmitriy A. Nikulin – Cand. Sci. (Med.), Federal Siberian Research and Clinical Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8916-724X

Anna A. Chernova – D. Sci. (Med.), Federal Siberian Research and Clinical Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2977-1792

Semen V. Prokopenko – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Siberian Research and Clinical Center, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4778-2586

Natalia M. Mar'ina – D. Sci. (Med.), Federal Siberian Research and Clinical Center

Литература/References

1. Castleberry M, Davis X, Liu M, et al. Functional recombinant apolipoprotein A5 that is stable at high conce ntrations at physiological pH. *J Lipid Res*. 2020;61(2):244-51. DOI:10.1194/jlr.D119000103
2. Kim M, Kim M, Yoo HJ, et al. A promoter variant of the APOA5 gene increases atherogenic LDL levels and arterial stiffness in hypertriglyceridemic patients. *PLoS One*. 2017;12(12):e0186693. DOI:10.1371/journal.pone.0186693
3. De Caterina R, Talmud PJ, Merlini PA, et al. Strong association of the APOA5-1131T>C gene variant and early-onset acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2011;214(2):397-403. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.011
4. Park S, Kang S. Alcohol, Carbohydrate, and Calcium Intakes and Smoking Interactions with APOA5 rs662799 and rs2266788 were Associated with Elevated Plasma Triglyceride Concentrations in a Cross-Sectional Study of Korean Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(8):1318-29.e1. DOI:10.1016/j.jand.2020.01.009
5. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-9. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60545-4
6. Bhaskar S, Ganesan M, Chandak GR, et al. Association of PON1 and APOA5 gene polymorphisms in a cohort of Indian patients having coronary artery disease with and without type 2 diabetes. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15(7-8):507-12. DOI:10.1089/gtmb.2010.0207
7. Chen H, Ding S, Zhou M. Association of rs662799 in APOA5 with CAD in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):2. DOI:10.1186/s12872-017-0735-7
8. Takeuchi F, Isono M, Katsuya T, et al. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals. *PLoS One*. 2012;7(9):e46385. DOI:10.1371/journal.pone.0046385
9. Iqbal R, Jahan N, Sun Y, Xue H. Genetic association of lipid metabolism related SNPs with myocardial infarction in the Pakistani population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(3):1545-52. DOI:10.1007/s11033-013-3000-x
10. Chen H, Ding S, Zhou M, et al. Association of rs662799 in APOA5 with CAD in Chinese Han population. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):2. DOI:10.1186/s12872-017-0735-7
11. Yue YH, Liu LY, Hu L, et al. The association of lipid metabolism relative gene polymorphisms and ischemic stroke in Han and Uighur population of Xinjiang. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):120. DOI:10.1186/s12944-017-0491-9
12. Xiao R, Sun S, Zhang J, et al. Association analysis of APO gene polymorphisms with ischemic stroke risk: a case-control study in a Chinese Han population. *Oncotarget*. 2017;8(36):60496-503. DOI:10.18632/oncotarget.15549
13. Au A, Griffiths LR, Irene L, et al. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;265:60-70. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.003
14. Hu Y, Malyutina S, Pikhart H, et al. The Relationship between Body Mass Index and 10-Year Trajectories of Physical Functioning in Middle-Aged and Older Russians: Prospective Results of the Russian HAPIEE Study. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(4):381-8. DOI:10.1007/s12603-016-0769-z
15. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6:255. DOI:10.1186/1471-2458-6-255
16. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001 [Borovikov VP. STATISTICA: iskusstvo analiza dannykh na komp'iutere. Saint Petersburg: Piter, 2001 (in Russian)].
17. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Petrie A, Sabin C. Medical statistics at a glance. Transl. from English. Ed. VP Leonov. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian)].
18. Wang Y, Liu F, Li L, et al. The association between apolipoprotein A1-C3-A5 gene cluster promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke in the northern Chinese Han population. *Med Res*. 2017;45(6):2042-52. DOI:10.1177/0300060517713517
19. Can Demirdöğen B, Şahin E, Türkanoğlu Özçelik A, et al. Apolipoprotein A5 polymorphisms in Turkish population: association with serum lipid profile and risk of ischemic stroke. *Mol Biol Rep*. 2012;39(12):10459-68. DOI:10.1007/s11033-012-1926-z
20. You Y, Wu YH, Zhang Y, et al. Effects of polymorphisms in APOA5 on the plasma levels of triglycerides and risk of coronary heart disease in Jilin, northeast China: a case-control study. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020016. DOI:10.1136/bmjopen-2017-020016

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021

Статья опубликована / Article published: 30.12.2021