

Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти

Василий Александрович Качнов*, Евгений Владимирович Крюков,
Светлана Николаевна Колюбаева, Геннадий Геннадьевич Кутелев,
Вадим Витальевич Тыренко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Цель. Изучить частоту полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти, выявить взаимосвязи полиморфизмов генов с факторами риска внезапной сердечной смерти и разработать математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в этих генах.

Методы. Обследованы 436 человек молодого возраста (средний возраст $19,8 \pm 1,6$ года), проведены стандартное обследование и анкетирование по специально разработанной нами анкете, направленное на выявление повышенного риска внезапной сердечной смерти. Отобраны 59 человек с риском внезапной сердечной смерти. Группу контроля составили 65 человек, она была сопоставима с группой обследования. Проведено исследование крови для определения липидного профиля и полиморфизмов: *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL*, *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC*. Статистический анализ выполнен с помощью пакетов SPSS 17.0 и Statistica 6.0. Применяли параметрические критерии Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни, критерий Пирсона, критерий χ^2 , метод ранговой корреляции по Спирмену, метод логистической регрессии.

Результаты. Выявлены высокая частота полиморфизма *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1* в группе лиц с риском внезапной сердечной смерти и корреляционная взаимосвязь со случаями смерти родственников до 50 лет. Разработаны математические модели прогнозирования наличия полиморфизмов в генах, ассоциированных с нарушением липидного обмена. Среди построенных математических моделей наибольшей чувствительностью, специфичностью и точностью обладали модели по выявлению носителей минорного аллеля в полиморфизме *Gln192Arg* гена *PON1*, полиморфизме *Ser447Ter* гена *LPL* и полиморфизма *250 G>A* в гене *LIPC*.

Вывод. В группе риска внезапной сердечной смерти целесообразно проведение анализа для поиска мутаций генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, особенно полиморфизма *Gln192Arg* в гене *PON1*.

Ключевые слова: гены, ассоциированные с нарушением липидного обмена, липидный обмен, профилактика, внезапная сердечная смерть, прогнозирование, однонуклеотидный полиморфизм.

Для цитирования: Качнов В.А., Крюков Е.В., Колюбаева С.Н., Кутелев Г.Г., Тыренко В.В. Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (6): 805–814. DOI: 10.17816/KMJ2021-805.

Gene polymorphisms associated with lipid metabolism disorders in young adults with risk of sudden cardiac death

V.A. Kachnov, E.V. Kryukov, S.N. Kolyubaeva, G.G. Kutelev, V.V. Tyrenko
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Aim. To study the frequency of polymorphisms in genes associated with lipid metabolism disorders in young people with risk of sudden cardiac death, to identify the relationships between gene polymorphisms and risk factors of sudden

cardiac death, and to develop mathematical models to identify the probability of carrying mutations in these genes. **Methods.** The study included 436 young people (mean age 19.8±1.6 years). A standard examination and survey by questionnaire specially developed by us were conducted to identify an increased risk of sudden cardiac death. 59 individuals with a risk of sudden cardiac death were selected. The control group was 65 people, which was comparable to the study group. A blood test was performed to determine lipid profile and polymorphisms: *Leu28Pro* (rs 429358) in gene *APOE*, *C3238G* (rs 5128) in gene *APOC3*, *Gln192Arg* (rs 662) in gene *PONI*, *Ser447Ter* (rs 328) in gene *LPL*, *G250A* (rs 1800588) in gene *LIPC*. Statistical analysis was performed using the statistical package SPSS 17.0 and Statistica 6.0. The parametric Kruskal–Wallis test, the Mann–Whitney U-test, the Pearson’s chi-squared test, the Spearman rank correlation coefficient, and logistic regression analysis were used.

Results. We revealed a high frequency of *Gln192Arg* (rs 662) polymorphism in the *PONI* gene in the group of individuals at risk of sudden cardiac death and its correlation with the deaths in relatives under age 50 years. Mathematical models for predicting the presence of polymorphisms in genes associated with lipid metabolism disorders have been developed. Among the developed mathematical models, the models for identifying carriers of the minor allele of *Gln192Arg* polymorphism in the *PONI* gene, *Ser447Ter* in the *LPL* gene, and *250 G>A* in the *LIPC* gene had the highest sensitivity, specificity, and accuracy.

Conclusion. In persons at risk for sudden cardiac death, it is advisable to conduct a screening for mutations in genes associated with lipid metabolism disorders, especially in *Gln192Arg* polymorphism in gene *PONI*.

Keywords: genes associated with lipid metabolism disorders, lipid metabolism, prevention, sudden cardiac death, prognosis, single-nucleotide polymorphism.

For citation: Kachnov V.A., Kryukov E.V., Kolyubaeva S.N., Kutelev G.G., Tyrenko V.V. Gene polymorphisms associated with lipid metabolism disorders in young adults with risk of sudden cardiac death. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (6): 805–814. DOI: 10.17816/KMJ2021-805.

Актуальность. Смертность людей молодого и среднего возраста в Российской Федерации остаётся на достаточно высоком уровне. Так, в 2019 г. численность населения по Российской Федерации составляла 146,781 млн человек, из них лиц молодого возраста (20–44 лет) — 52,383 млн человек, среднего возраста (45–59 лет) — 29,506 млн человек, смертность же людей трудоспособного возраста (16–59 лет) в 2018 г. составила 379 883 случая, из которых смертность по причинам болезней системы кровообращения — 114 236 случаев [1].

Причём следует отметить, что у многих умерших по причине болезней системы кровообращения произошла внезапная сердечная смерть (ВСС). Из-за достаточно высокой распространённости болезней системы кровообращения в целом и ВСС в частности возможностям первичной профилактики ВСС в настоящее время уделяют особо пристальное внимание [2, 3].

Первое представление об эпидемиологических особенностях ВСС на территории Российской Федерации дало отечественное исследование РЕЗОНАНС, проведённое в 2011 г. на людях, проживающих в Ханты-Мансийске, Воронеже и Рязани. В исследование РЕЗОНАНС вошли 285 736 человек, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). По результатам первичного анализа частота ВСС у больных ИБС составила 69 случаев на 100 тыс. населения мужского пола и 26 случаев на 100 тыс. населения среди женщин.

Для уточнения данного показателя были проведены анализ медицинской документации и опрос свидетелей наступления летального исхода, родственников и врачебного персонала, в результате чего частота ВСС составила 156 случаев на 100 тыс. населения мужского пола и 72 случая на 100 тыс. населения среди женщин. Уточнённый показатель частоты ВСС у пациентов, страдающих ИБС, превысил данные официальной статистики в 2,3 раза у мужчин и 2,8 раза у женщин. Таким образом, был сделан вывод о том, что в РФ не выявляют каждый второй случай ВСС у пациентов, страдающих ИБС, среди мужчин и две трети ВСС у больных ИБС среди женщин [2, 4].

Следующим крупным исследованием частоты ВСС в России стал регистр ГЕРМИНА, составленный Р.М. Линчаком и соавт. в 2012 г. на территории Брянской области. В исследование были включены 417 740 человек в возрасте 25–64 лет, из них была проанализирована медицинская документация у 1447 человек, умерших вследствие болезней системы кровообращения. Под критерии ВСС попали 106 умерших, что соответствовало частоте 25,4 на 100 тыс. населения. Среди умерших преобладали мужчины (85%), основные причины ВСС — острые (37%) и хронические (43%) формы ИБС, и большая часть ВСС произошла вне стационара (76%) [3].

В период с 2017 по 2019 г. проведено ещё одно крупное исследование по изучению частоты и структуры ВСС на территории Забайкаль-

ского края и г. Читы — ЗОДИАК. Исследование основывалось на изучении протоколов вскрытия лиц, летальный исход которых наступил вне медицинских организаций. Распространённость ВСС у людей трудоспособного возраста по данным регистра составила 29,6 на 100 тыс. населения в год. Среди преобладающих причин развития ВСС были различные формы ИБС (58% — острые формы, 21% — хронические) [5].

В данном регистре выявлено, что у мужчин, начиная с возраста 31 года, происходит рост частоты ВСС вплоть до 70-летнего возраста, а затем — её снижение, причём данный показатель среди мужчин значимо выше (в среднем на 36%), чем среди женщин. У женщин же рост ВСС по причине острых форм ИБС начинается с 51 года с максимумом в возрасте старше 70 лет. Другие формы ИБС в преобладающем большинстве регистрировали в группе лиц в возрасте 51–70 лет, как у мужчин, так и у женщин, однако количество мужчин значительно преобладало [5].

Таким образом, суммируя данные трёх крупных исследований по проблеме ВСС, проведённых на территории Российской Федерации, можно говорить о том, что частота ВСС составляет от 25,4 до 29,6 случая на 100 тыс. населения, а большинство случаев ВСС обусловлено ИБС, как острыми, так и хроническими её формами. Безусловно, ИБС — мультифакториальное заболевание, в основе которого в большинстве случаев лежит атеросклеротическое поражение венечных артерий, интенсивность развития которого в свою очередь определяется как факторами внешней среды, так и генетическими особенностями [2–5].

Развитие и прогрессирование атеросклероза обусловлено нарушением качественного и количественного состава липопротеинов, которые состоят из фосфолипидов, триглицеридов, холестерина и белковых компонентов — апо-липопротеинов (АПО). Белковые компоненты липопротеинов (АПО) обуславливают структуру молекул, осуществляют связь с клеточными рецепторами и ответственны за взаимодействие с ферментами.

В зависимости от АПО, входящих в структуру липопротеинов, их можно классифицировать на апоВ-содержащие (хиломикроны, липопротеины промежуточной, очень низкой и низкой плотности), апоАI-содержащие (липопротеины высокой плотности) и апоА-содержащие (липопротеин а) [6]. Наиболее атерогенными липопротеинами считают апоВ-содержащие, причём выраженность ате-

росклероза у каждого конкретного пациента прямо пропорциональна общему времени контакта эндотелиального слоя сосудистой стенки с этими липопротеинами [6].

В развитие дислипидемии значительный вклад вносят генетические полиморфизмы различных генов, ответственных за обмен липидов в организме. К наиболее изученным генам и полиморфизмам в них относят следующие: полиморфизм *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизм *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PON1*, полиморфизм *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL* и полиморфизм *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC* [7–17].

АПО Е синтезируется в печени и головном мозге, входит в состав хиломикрон и липопротеинов низкой плотности, инициирует захват и удаление липопротеинов низкой плотности путём взаимодействия с рецепторами на поверхности гепатоцитов. Ген *APOE* локализован в 19-й хромосоме, а его мутации изменяют структуру молекулы АПО, что приводит к нарушению липидного обмена. Известно несколько полиморфных вариантов гена *APOE*, одному из которых — *Leu28Pro* (rs 429358), помимо влияния на липидный обмен через изменение структуры молекулы АПО Е, нарушения механизма липидного обмена и потенцирования гиперлипидемии, приписывают взаимосвязь с развитием ожирения. Традиционно к варианту риска относится носительство минорного аллеля Т в данном полиморфизме [7, 8, 18].

АПО С3 играет ключевую роль в метаболизме триглицеридов. Он уменьшает клиренс липопротеинов, насыщенных триглицеридами, и их ремнантов за счёт ингибирования липолиза, влияет на опосредованный АПО В и АПО Е захват этих липопротеинов и способствует образованию липопротеинов высокой плотности в печени [9, 19].

Ген *APOC3* кодирует относительно небольшой белок (79 аминокислот), который находится в том же локусе, что и ген *APOA5*, на хромосоме 11q23. Наиболее изученные полиморфизмы этого гена (однонуклеотидные замены оснований — ОНП, или SNP) — *1100 C>T* (*G34G*, rs 4520), *3238 C>G* (rs 5128), *455 T>C* (rs 2854116) и *482 C>T* (rs 2854117), изменения в которых ассоциированы с развитием гипертриглицеридемии, артериальной гипертензии и ИБС [10, 11]. Нами был изучен полиморфизм *3238 C>G* (rs 5128), традиционно к варианту риска относится носительство минорного аллеля G в данном полиморфизме [10, 11].

Сывороточная параоксоназа (PON1) — фермент, который секретируется в печени,

выделяется в кровоток, связывается с липопротеинами высокой плотности и предотвращает перекисное окисление липопротеинов. Наиболее изучены два полиморфизма в гене *PON1* — *Gln192Arg* (rs 662) и *L55M* (rs 854560), которые в основном обуславливают окисление липопротеинов низкой плотности [12]. Помимо этого, данный фермент обеспечивает гидролиз широкого спектра фосфорорганических соединений и обладает антиокислительными и антиатерогенными свойствами [13]. Выявлена взаимосвязь наличия полиморфизма аллелей гена *PON1* с риском инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста [14]. Нами был изучен полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662), традиционно к варианту риска относится носительство минорного аллеля G в данном полиморфизме [20].

Липопротеиновая липаза (LPL) — фермент, играющий ключевую роль в метаболизме липопротеинов и служащий модулятором метаболизма триглицеридов. Ген LPL расположен на хромосоме 8p22 и кодирует белок из 448 аминокислот, а изменения в этом гене повышают риск различных ишемических событий [21]. Основная функция LPL заключается в гидролизе триглицеридов в липопротеинах очень низкой плотности и хиломикронах, а также в дальнейшем в переносе продуктов гидролиза в периферические ткани [22]. Наиболее распространённый полиморфизм — вариант *Ser447Ter* (*S447X*), мутация в экзоне 9, которая приводит к преждевременному завершению кодона, а к варианту риска относится носительство минорного аллеля G в данном полиморфизме [15].

Ген печёночной липазы (*LIPC*) расположен на длинном плече 15-й хромосомы (15q21) и кодирует печёночную триглицеридлипазу — внеклеточный белок, синтезируемый клетками паренхимы печени и играющий решающую роль в метаболизме липопротеинов [23]. *LIPC* катализирует гидролиз триглицеридов и фосфолипидов из липопротеинов плазмы, способствуя ремоделированию ремнантов липопротеинов очень низкой, низкой и высокой плотности. Помимо этого, *LIPC* также играет важную роль в поглощении ремнантов липопротеинов высокой и низкой плотности печенью. Низкая активность *LIPC* ассоциирована с высокой концентрацией липопротеинов высокой плотности. Полиморфизм локусов *250G/A* в гене *LIPC* ассоциирован с инсулинорезистентностью и дислипидемией, развитием ИБС и мозгового инсульта. К варианту риска относится носительство минорного аллеля A в данном полиморфизме [16, 17].

Таким образом, вопрос стратификации риска ВСС и выявления новых вероятных предикторов её развития, особенно различных генетических полиморфизмов, в настоящее время остаётся чрезвычайно актуальным.

Цель. Изучить частоту полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском ВСС, выявить взаимосвязи полиморфизмов генов с факторами риска ВСС и разработать математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в этих генах.

Материал и методы исследования. Обследованы 436 мужчин при прохождении призыва на военную службу в возрасте от 18 до 24 лет. Проведено стандартное обследование в объёме общего анализа крови, мочи, флюорографии лёгких, электрокардиографии (ЭКГ) и консультации специалистами (терапевт, хирург, невролог, психиатр, офтальмолог, оториноларинголог и стоматолог). Помимо стандартного обследования, регистрировали данные 12-канальной ЭКГ с помощью комплекса «Кардиометр-МТ», выполняли эхокардиографию, осуществляли анкетирование по специально разработанной нами анкете, направленное на выявление повышенного риска ВСС. Проводили биохимический анализ крови для определения липидного профиля (холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины очень низкой плотности, липопротеины высокой плотности) и полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена.

При регистрации данных ЭКГ автоматически оценивали такие параметры, как источник ритма, частота сердечных сокращений, длительность основных интервалов и сегментов, длительность и амплитуда всех основных зубцов во всех отведениях с расчётом их цифровых значений, проводили расчёт вольтажных критериев гипертрофии миокарда левого желудочка с последующей проверкой полученных значений врачом-кардиологом.

По данным анкеты выявляли жалобы на наличие синкопальных состояний, одышку или боль в области грудной клетки при физической нагрузке, признаки нарушений сердечного ритма и проводимости. Также по данным анкетирования оценивали наличие случаев ВСС у близких родственников в возрасте до 50 лет. При положительном ответе на данный вопрос проводили беседу для уточнения соответствия смертельного исхода у родственника существующим критериям ВСС.

По наличию вышеописанных жалоб и/или изменений по данным ЭКГ (удлинение или

укорочение скорректированного интервала QT , укорочение интервала PQ) нами были отображены 59 мужчин, которых рассценивали как принадлежащих к группе риска ВСС.

В качестве группы контроля случайным образом отобраны 65 человек без наличия вышеперечисленных жалоб и с нормальными данными ЭКГ.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 18 февраля 2020 г., протокол №232.

Определение полиморфизмов генов (SNP) обследуемым из группы риска и группы контроля проводили с помощью наборов фирмы «Литех» (Россия) в следующих генах: полиморфизм *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизм *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PONI*, полиморфизм *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL*, полиморфизм *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC*. Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов цельной крови по методике фирмы-производителя с последующей проверкой её частоты и концентрации на спектрофотометре Nanodrop 2000С. ДНК амплифицировали с применением амплификатора ДТ-прайм 5 (Россия).

Статистический анализ выполняли с использованием пакетов Statistica 6.0 и SPSS 17.0, применяли параметрические критерии Краскела–Уоллиса, U-критерий Манна–Уитни, критерий Пирсона, критерий χ^2 , метод ранговой корреляции по Спирмену. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для разработки модели прогнозирования наличия полиморфизма (гетеро- или гомозиготного) в исследованных генах, ассоциированных с нарушением липидного обмена, использовали метод логистической регрессии с выявлением основных факторов и последующей разработкой математических моделей. Разработку моделей проводили на основе группы риска ВСС. Информационная способность полученных моделей (чувствительность, специфичность и точность) определялась нами по данным группы контроля с расчётом точности, чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение. Средний возраст группы риска ВСС составил $19,7 \pm 1,6$ года. У обследованных не было хронических заболеваний, отклонений в стандартных лабораторных обследованиях также не выявлено. У 5 человек из обследованных отмечено наличие ожирения 1-й степени, у 2 — укорочение интервала PQ , у 1 — укорочение скорректированного

интервала QT , у 1 — удлинение скорректированного интервала QT до 472 мс. По результатам эхокардиографии значимой патологии выявлено не было. Так, толщина задней стенки левого желудочка составила $9,4 \pm 0,9$ мм, толщина межжелудочковой перегородки — $9,5 \pm 0,9$ мм, индекс массы миокарда левого желудочка — $72,2 \pm 14,5$ г/м², фракция выброса левого желудочка — $63,5 \pm 4,2\%$.

По результатам биохимического анализа крови нарушений липидного обмена выявлено не было. Уровень общего холестерина составил $4,35 \pm 0,59$ ммоль/л, триглицеридов — $1,23 \pm 0,56$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности — $2,17 \pm 0,70$ ммоль/л, липопротеинов очень низкой плотности — $0,54 \pm 0,26$ ммоль/л, липопротеинов высокой плотности — $1,57 \pm 0,41$ ммоль/л.

Клиническая характеристика группы риска ВСС и группы контроля представлена в табл. 1.

В дальнейшем в группе контроля (65 человек) и группе риска ВСС (59 человек) выполнено исследование крови с использованием наборов фирмы «Литех» для определения полиморфизмов генов, представляющих собой однонуклеотидные замены оснований-ОМП (или SNP) [23], в следующих генах: полиморфизм *Leu28Pro* (rs 429358) в гене *APOE*, полиморфизм *C3238G* (rs 5128) в гене *APOC3*, полиморфизм *Gln192Arg* (rs 662) в гене *PONI*, полиморфизм *Ser447Ter* (rs 328) в гене *LPL*, полиморфизм *G250A* (rs 1800588) в гене *LIPC*. В табл. 2 представлены результаты исследования полиморфизмов генов.

При сравнении результатов исследования генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, в группе с риском ВСС и группе контроля значимые различия получены только по гену *PONI* ($p = 0,006$). В группе риска ВСС чаще встречались гомозиготные варианты риска, и было меньше людей с нормальным генетическим вариантом ($p = 0,006$). Суммарное количество лиц с гомо- и гетерозиготными вариантами риска в этом гене также превышало количество аналогичных людей в группе контроля почти в 2 раза ($56,0\%$ против $32,3\%$ соответственно, $p = 0,006$). По остальным исследованным генам достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

Для изучения взаимосвязи между факторами риска ВСС и наличием полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена, проведён корреляционный анализ.

Была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь слабой силы между ИМТ и полиморфизмом *250 G>A* в гене *LIPC* ($R = -0,26$,

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных (n=59)

Параметр	Группа риска (n=59)	Группа контроля (n=65)	P
Возраст, годы	19,7±1,6	21,5±4,4	p=0,52
ИМТ, кг/м ²	23,4±3,7	23,3±2,9	p=0,73
Ожирение 1-й степени, n (%)	5 (8,5)	8 (12,3)	p=0,487 $\chi^2=0,484$
Необъяснимые эпизоды потери сознания в анамнезе, n (%)	3 (5,3)	0	p=0,066 $\chi^2=3,387$
Выраженная одышка при физической нагрузке, n (%)	26 (45,6)	0	p=0,0001 $\chi^2=36,244$
Боль и/или дискомфорт в грудной клетке при физической нагрузке, n (%)	22 (38,6)	0	p=0,0001 $\chi^2=29,465$
Жалобы на перебои в работе сердца, n (%)	9 (15,8)	0	p=0,002 $\chi^2=10,691$
Приступы необоснованного учащённого сердцебиения, n (%)	11 (19,3)	0	p=0,0005 $\chi^2=13,298$
Случаи внезапной сердечной смерти у родственников, n (%)	16 (28,1)	0	p=0,0003 $\chi^2=20,239$
Корригированный интервал QT, мс	405,0±18,4	402,2±17,6	p=0,61
Укорочение интервала PQ, n (%)	2 (3,4)	0	p=0,135 $\chi^2=2,240$
Укорочение корригированного интервала QT, n (%)	1 (1,7)	0	p=0,292 $\chi^2=1,111$
Удлинение корригированного интервала QT, n (%)	1 (1,7)	0	p=0,292 $\chi^2=1,111$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела.

p=0,047). У людей с нормальным вариантом распределения аллелей (GG) в данном полиморфизме ИМТ составил 23,9±3,6 кг/м², у лиц с гетерозиготным вариантом риска (GA) — 22,8±4,2 кг/м², у лиц с гомозиготным вариантом риска (AA) — 22,1±1,9 кг/м².

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь средней силы между наличием жалоб на приступы необоснованного учащённого сердцебиения и полиморфизмом в гене *LPL Ser447Ter* (R=0,398, p=0,002) и обратная корреляционная взаимосвязь между длительностью корригированного интервала QT и полиморфизмом в гене *LPL Ser447Ter* (R=-0,26, p=0,046). У людей с нормальным вариантом распределения аллелей (CC) в данном полиморфизме у 7 (14%) человек были жалобы на приступы необоснованного учащённого сердцебиения, а длительность корригированного интервала QT составила 406 [397; 425] мс. Из лиц с гетерозиготным вариантом риска (CG) у 3 (50%) человек отмечены жалобы на учащённое сердцебиение, длительность корригированного интервала QT составила 391 [378; 393] мс, а среди лиц с гомозиготным вариантом риска (GG) у 1 (33,3%) человека зарегистрированы жалобы на учащён-

ное сердцебиение, длительность корригированного интервала QT составила 401 [388; 410] мс.

Наибольший интерес, на наш взгляд, представляет прямая корреляционная взаимосвязь между наличием случаев смерти у близких родственников до 50 лет по механизму ВСС согласно данным анкетирования и полиморфизмом *Gln192Arg* в гене *PON1* (R=0,24, p=0,046). Данная взаимосвязь была по определению слабой (R=0,24), однако само её наличие может свидетельствовать о значимости полиморфизма *Gln192Arg* в гене *PON1* в генезе развития ВСС. Из людей с нормальным вариантом распределения аллелей (AA) в данном полиморфизме у 7 (26,9%) человек были случаи смерти близких родственников по механизму ВСС, у лиц с гетерозиготным вариантом риска (AG) — у 4 (19,0%) человек, а у лиц с гомозиготным вариантом риска (GG) — у 5 (41,7%) человек.

В дальнейшем в результате применения метода логистической регрессии разработаны математические модели для выявления вероятности носительства мутаций в генах, ассоциированных с нарушением липидного обмена. Общий вид сформированных математических моделей представлен в виде:

Таблица 2. Результаты исследования генов, ассоциированных с нарушением липидного обмена

Ген, полиморфизм	Группа	Распределение пациентов-носителей генетического полиморфизма, n (%)				p
		С нормальным вариантом	С гетерозиготным вариантом риска	С гомозиготным вариантом риска	Общее количество гомо- и гетерозиготных вариантов	
APOE Leu28Pro (C>T) rs 429358	Контрольная, n=65	57 (87,7)	8 (12,3)	0 (0)	8 (12,3)	0,12
	Группа риска, n=59	58 (98,3)	1 (1,7)	0 (0)	1 (1,7)	
APOC3 C3238G (C>G) rs 5128	Контрольная, n=65	52 (80,0)	13 (20,0)	0 (0)	13 (20,0)	0,13
	Группа риска, n=59	42 (70,4)	15 (25,9)	2 (3,7)	17 (29,6)	
PON1 Gln192Arg (A>G) rs 662	Контрольная, n=65	44 (67,7)	21 (32,3)	0 (0)	21 (32,3)	0,006*
	Группа риска, n=59	26 (44,0)	21 (35,6)	12 (20,4)	33 (56,0)	
LPL Ser447Ter (C>G) rs 328	Контрольная, n=65	55 (84,6)	9 (14)	1 (1,4)	10 (15,4)	0,07
	Группа риска, n=59	50 (84,5)	6 (10,3)	3 (5,2)	9 (15,5)	
LIPC250 G>A rs 1800588	Контрольная, n=65	38 (58,5)	20 (30,7)	7 (10,8)	27 (41,5)	0,89
	Группа риска, n=59	36 (61,0)	17 (28,8)	6 (10,2)	23 (39,0)	

Примечание: *различия между группами статистически значимы.

$$P(Y) = 1 / (1 + e^{-(B_0 + B_1 * X_1 + B_2 * X_2 + \dots + B_n * X_n)}),$$

где $P(Y)$ — вероятность возникновения события Y , то есть вероятность отнесения исследуемого лица к группе носителей мутаций (гетеро- или гомозиготы) по исследованному гену, ответственному за нарушение липидного обмена; e — основание натурального логарифма ($\sim 2,72$); $X_1, X_2 \dots X_n$ — исследуемые признаки, включённые в модель прогнозирования; B — коэффициенты регрессионного уравнения, отражающие влияние соответствующих предикторов на зависимую переменную.

В процессе проведения исследования построены следующие математические модели.

1. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *C3238G* (rs 5128) полиморфизма в гене *APOC3* ($\chi^2=18,12$; df=3; $p < 0,001$):

$$P(Y) = 1 / (1 + e^{-(22,191 + 0,059 * X_1 + 10,967 * X_2 - 0,208 * X_3)}),$$

где X_1 — длительность интервала QT (мс); X_2 — амплитуда зубца P в отведении V_5 (мм); X_3 — время внутреннего отклонения в отведении V_3 (мс). Чувствительность построенной мо-

дели составила 87,5%, специфичность — 51,2%, точность — 61,4%.

2. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *Gln192Arg* (rs 662) полиморфизма в гене *PON1* ($\chi^2=41,605$; df=6; $p=0,001$):

$$P(Y) = 1 / (1 + e^{-(28,862 - 0,368 * X_1 + 0,254 * X_2 + 0,322 * X_3 - 2,261 * X_4 + 2,531 * X_5 - 0,408 * X_6)}),$$

где X_1 — угол альфа зубца P (градусы); X_2 — угол альфа зубца T (градусы); X_3 — длительность зубца Q в отведении V_4 (мс); X_4 — амплитуда зубца R в отведении V_1 (мм); X_5 — амплитуда зубца S в отведении aVL (мм); X_6 — время внутреннего отклонения в отведении aVF (мс). Чувствительность построенной модели составила 87,5%, специфичность — 80,0%, точность — 84,2%.

3. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля *Ser447Ter* (rs 328) полиморфизма в гене *LPL* ($\chi^2=38,59$; df=5; $p < 0,001$):

$$P(Y) = 1 / (1 + e^{-(2063,46 + 913,445 * X_1 + 713,95 * X_2 - 6,845 * X_3 - 85,943 * X_4 + 2,23 * X_5)}),$$

где X_1 — амплитуда зубца P в отведении V_3 (мм); X_2 — амплитуда зубца Q во II стандартном отведении (мм); X_3 — время внутреннего отклонения в отведении V_1 (мс); X_4 — длительность зубца Q во II стандартном отведении (мс); X_5 — значение минимального интервала RR (мс). Чувствительность построенной модели составила 88,8%, специфичность — 93,7%, точность — 92,9%.

4. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля $250 G>A$ (rs 1800588) полиморфизма в гене $LIPC$ ($\chi^2=48,591$; $df=6$; $p < 0,0001$):

$$P(Y)=1/(1+e^{-(3,109+6,974*X_1-10,189*X_2-0,782*X_3-0,548*X_4-2,261*X_5+1,548*X_6)}),$$

где X_1 — амплитуда зубца P в отведении V_6 (мм); X_2 — амплитуда зубца Q в отведении V_6 (мм); X_3 — длительность зубца Q в I стандартном отведении (мс); X_4 — длительность зубца Q в III стандартном отведении (мс); X_5 — длительность зубца Q в отведении V_4 (мс); X_6 — длительность зубца Q в отведении V_6 (мс). Чувствительность построенной модели составила 82,6%, специфичность — 85,3%, точность — 84,2%.

5. Математическая модель для выявления носителей минорного аллеля $Leu28Pro$ (rs 429358) полиморфизма в гене $APOE$ не построена в связи с низкой частотой гетеро- и гомозиготных вариантов риска.

Среди построенных математических моделей наибольшей информативностью (чувствительностью, специфичностью и точностью) обладали модели по выявлению носителей минорного аллеля полиморфизма $Gln192Arg$ в гене $PONI$, полиморфизма $Ser447Ter$ в гене LPL и полиморфизма $250 G>A$ в гене $LIPC$.

В процессе проведенного обследования людей с повышенным риском развития ВСС выявлен ряд особенностей. Так, у данной категории отмечена высокая частота гомозиготных вариантов риска полиморфизма $Gln192Arg$ (rs 662) в гене $PONI$, то есть полиморфизмов, ответственных за нарушение липидного обмена и обуславливающих раннее развитие ИБС. В то же время выявлена прямая корреляционная взаимосвязь слабой силы случаев смерти у близких родственников до 50 лет с наличием полиморфизмов $Gln192Arg$ в гене $PONI$, что может свидетельствовать о вкладе этого полиморфизма в развитие ВСС. Полученные данные могут свидетельствовать о целесообразности проведения исследования полиморфизма данного гена у людей молодого возраста с наличием риска ВСС, а полученные данные можно использо-

вать при стратификации риска ВСС. Построенная математическая модель прогнозирования наличия варианта риска (гетеро- или гомозиготного) полиморфизма $Gln192Arg$ в гене $PONI$ обладает высокой чувствительностью (87,5%), специфичностью (80,0%) и точностью (84,2%).

ВЫВОДЫ

1. В группе риска внезапной сердечной смерти чаще встречались носители минорного аллеля полиморфизма $Gln192Arg$ (rs 662) в гене $PONI$ ($p=0,06$). Значимых же различий в полиморфизме $Leu28Pro$ (rs 429358) в гене $APOE$, полиморфизме $C3238G$ (rs 5128) в гене $APOC3$, полиморфизме $Ser447Ter$ (rs 328) в гене LPL и полиморфизме $G250A$ (rs 1800588) в гене $LIPC$ в группе риска ВСС по сравнению с группой контроля не было.

2. Выявлена корреляционная взаимосвязь случаев смерти у близких родственников до 50 лет по данным анкетирования с наличием полиморфизмов $Gln192Arg$ в гене $PONI$ ($R=0,24$, $p=0,046$).

3. Разработанные математические модели по выявлению носителей минорного аллеля полиморфизма $Gln192Arg$ (rs 662) в гене $PONI$, полиморфизма $Ser447Ter$ (rs 328) в гене LPL и полиморфизма $G250A$ (rs 1800588) в гене $LIPC$ обладают высокой информативностью (чувствительностью, специфичностью и точностью).

4. У людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти целесообразно проводить поиск генетических полиморфизмов, ответственных за нарушение липидного обмена, особенно в полиморфизме $Gln192Arg$ гена $PONI$.

Участие авторов. В.А.К. — сбор данных, выполнение практической части исследования, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Е.В.К. — научное руководство работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; С.Н.К. — сбор клинических и лабораторных данных, анализ и интерпретация статистических данных, написание рукописи; Г.Г.К. — сбор клинических данных по пациентам, написание рукописи; В.В.Т. — научное руководство работой, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малков П.В., Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылёв С.Н., Бугакова Н.С., Ваган И.С., Гохберг Л.М., Григорьев Л.М., Егоренко С.Н., Елизаров В.В., Иванов Ю.Н., Кевеш А.Л., Кенчадзе Д.Д., Клочкова Е.Н., Косарев А.Е., Лайкам К.Э., Малева Т.М., Нестеров В.Н., Окладников С.М., Оксенойт Г.К., Рябушкин Б.Т., Смельов П.А., Суринов А.Е., Татарин А.А., Хамзин Р.А., Хорошилов А.В., Шаповал И.Н. *Российский статистический ежегодник*. 2019. М.: Росстат. 2019; 708 с. [Malkov P.V., Baranov E.F., Bezborodova T.S., Bobylev S.N., Bugakova N.S., Vagan I.S., Gokhberg L.M., Grigor'ev L.M., Egorenko S.N., Elizarov V.V., Ivanov Yu.N., Kevesh A.L., Kenchadze D.D., Klochkova E.N., Kosarev A.E., Laykam K.E., Maleva T.M., Nesterov V.N., Okladnikov S.M., Oksenoit G.K., Ryabushkin B.T., Smelov P.A., Surinov A.E., Tatarinov A.A., Khamzin R.A., Khoroshilov A.V., Shapoval I.N. *Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik*. (Russian statistical yearbook.) 2019. M.: Rosstat. 2019; 708 p. (In Russ.)]
2. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. *Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти*. 2-е изд. М.: Медпрактика-М. 2018; 247 с. [Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. *Natsional'nye rekomendatsii po opredeleniyu riska i profilaktike vnezapnoy serdechnoy smerti*. (National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death.) 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M. 2018; 247 p. (In Russ.)]
3. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (реГистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 45–50. [Linchak R.M., Nedbaykin A.M., Sementsova E.V., Yusova I.A., Strukova V.V. Incidence and structure of sudden cardiac death among working population of the Bryansk region. GERMINA register data. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2016; 12 (1): 45–50. (In Russ.)] DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-45-50.
4. Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Акинина С.А., Фурменко Г.И. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС). *Рос. кардиол. ж.* 2011; 16 (2): 59–64. [Boytsov S.A., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Akinina S.A., Furmenko G.I. Sudden cardiac death in patients with coronary heart disease: results of the Russian multi-centre epidemiological study of mortality, morbidity, and diagnostics and treatment quality in acute CHD (resonance). *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 16 (2): 59–64. (In Russ.)]
5. Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В., Василенко Е.А., Муха Н.В., Филёв А.П., Брижко А.Н., Петрова Н.Г., Сазонова Е.А. Результаты регистра внезапной сердечной смертности населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017–2019 гг. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (11): 108–114. [Zaitsev D.N., Vasilenko P.V., Govorin A.V., Vasilenko E.A., Mukha N.V., Filev A.P., Brizhko A.N., Petrova N.G., Sazonova E.A. 2017–2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 108–114. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3997.
6. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglou L., Wiklund O. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. ж.* 2020; 25 (5): 121–193. [Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., Graham I.M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T.R., Riccardi G., Richter D.J., Sabatine M.S., Taskinen M., Tokgozoglou L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (5): 121–193. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
7. Abondio P., Sazzini M., Garagnani P., Boattini A., Monti D., Franceschi C., Luiselli D., Giuliani C. The genetic variability of APOE in different human populations and its implications for longevity. *Genes*. 2019; 10: 222. DOI: 10.3390/genes10030222.
8. Farup P.G., Rootwelt H., Hestad K. APOE — a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity. *BMC Med. Genet.* 2020; 21 (1): 146. DOI: 10.1186/s12881-020-01082-2.
9. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., Catapano A.L. Apolipoprotein C-III: From pathophysiology to pharmacology. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36: 675–687. DOI: 10.1016/j.tips.2015.07.001.
10. Wei L.K., Au A., Teh L.K., Lye H.S. Recent advances in the genetics of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 956: 561–581. DOI: 10.1007/5584_2016_75.
11. Lin B., Huang Y., Zhang M., Wang J., Wu Y. Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease. *BMJ Open*. 2014; 4 (1): e004156. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004156.
12. Rodriguez Esparragon F., Lopez Fernandez J.C., Buset Rios N., Garcia-Bello M.A., Hernandez-Velazquez E., Cappiello L., Rodriguez-Perez J.C. Paraoxonase 1 and 2 gene variants and the ischemic stroke risk in Gran Canaria population: An association study and meta-analysis. *Int. J. Neurosci.* 2017; 127 (3): 191–198. DOI: 10.3109/00207454.2016.1165675.
13. Елькина А.Ю., Акимова Н.С., Шварц Ю.Г., Мартынович Т.В., Федотов Э.А. Показатели регуляции сосудистого тонуса и полиморфизм генов, ассоциированный с кардиоваскулярным риском, у молодых, относительно здоровых лиц. *Кардиоваск. терапия и профил.* 2019; 18 (2): 45–50. [Elkina A.Yu., Akimova N.S., Schwartz Yu.G., Martynovich T.V., Fedotov E.A. Vascular control parameters and gene polymorphism associated with cardiovascular risk in young and relatively healthy individuals. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (2): 45–50. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-45-50.
14. Zhang Z., Ou J., Cai P., Niu B., Li J. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (26): e11151. DOI: 10.1097/MD.00000000000011151.
15. Wang J., Du S., Wang J., Zhu M., Wen X., Yang W. Association of the lipoprotein lipase gene Ser447Ter polymorphism with hypertension and blood pressure variation: Evidence from an updated meta-analysis. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39 (7): 655–664. DOI: 10.1080/10641963.2017.1313848.

16. Zhao X., Ren Y., Li H., Wu Y. Association of LIPC -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 238. DOI: 10.1186/s12944-018-0884-4.
17. Verma P., Verma D.K., Sethi R., Singh S., Krishna A. The rs2070895 (-250G/A) single nucleotide polymorphism in hepatic lipase (HL) gene and the risk of coronary artery disease in North Indian population: a case-control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (8): GC01–GC06. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20496.8378.
18. Kulminski A.M., Raghavachari N., Arbeev K.G., Culminskaya I., Arbeeva L., Wu D., Ukraintseva S.V., Christensen K., Yashin A.I. Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the long life family study. *Biogerontology.* 2016; 17: 893–905. DOI: 10.1007/s10522-016-9659-3.
19. Au A., Griffiths L.R., Irene L., Kooi C.W., Wei L.K. 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.
20. Тришкин Д.В., Фисун А.Я., Макиев Р.Г., Черкашин Д.В. Современное состояние и перспективы развития персонализированной медицины, высоко-технологического здравоохранения и технологий здоровьесбережения в медицинской службе Вооружённых сил Российской Федерации. *Вестн. Рос. военно-мед. академии.* 2019; (3): 145–150. [Trishkin D.V., Fisun A.Ya., Makiyev R.G., Cherkashin D.V. Current state and prospects of development of personalized medicine, high-tech health care and health saving technologies in the medical service of the Armed forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military medical academy.* 2019; (3): 145–150. (In Russ.)]
21. Cao L., Li Q., Chen X. The HindIII and PvuII polymorphisms of lipoprotein lipase (LPL) gene reduce the risk of ischemic stroke (IS): a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (18): e0483. DOI: 10.1097/MD.00000000000010483.
22. Ren L., Ren X. Meta-analyses of four polymorphisms of lipoprotein lipase associated with the risk of Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2016; 619: 73–78. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.03.021.
23. Goodarzynejad H., Boroumand M., Behmanesh M., Ziaee S., Jalali A., Pourgholi L. Association between the hepatic lipase promoter region polymorphism (-514 C/T) and the presence and severity of premature coronary artery disease. *J. Tehran. Heart Cent.* 2017; 12: 119–127. PMID: 29062379.