

## Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* как генетические предикторы развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей

Жабин С. Н.<sup>1</sup>, Лазаренко В. А.<sup>1</sup>, Азарова Ю. Э.<sup>1</sup>, Клёсова Е. Ю.<sup>1</sup>, Быканова М. А.<sup>1</sup>, Черноусова С. С.<sup>1</sup>, Башкатов Д. А.<sup>2</sup>, Чурносков М. И.<sup>3</sup>, Солодилова М. А.<sup>1</sup>, Полоников А. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить вовлеченность однонуклеотидных полиморфизмов rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* в развитие облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (ОАЧК).

**Материал и методы.** В исследование было включено 1278 человек, в т.ч. 630 больных ОАЧК и 648 относительно здоровых лиц. Генотипирование SNP rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* проводилось с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4. Анализ ассоциации аллелей, генотипов, гаплотипов и диплотипов с риском развития ОАЧК проводился с использованием статистических программ SNPStats, PLINK, v1.9 и STATISTICA 13.3. Адаптивный пермутационный тест использовался для расчета уровня статистической значимости ассоциаций ( $P_{perm}$ ).

**Результаты.** Установлено, что аллели rs445925-A ( $P_{perm}=1,0 \times 10^{-6}$ ) и rs4420638-G ( $P_{perm}=0,006$ ), а также генотипы rs445925-G/A-A/A ( $P_{perm}=1,0 \times 10^{-6}$ ) и rs4420638-A/G-G/G ( $P_{perm}=0,006$ ) ассоциированы с повышенным риском ОАЧК. Полиморфизм rs445925 также ассоциировался с уровнем холестерина крови у пациентов с ОАЧК ( $P_{perm}=0,04$ ). Гаплотипы rs445925A-rs4420638A и rs445925A-rs4420638G, а также три диплотипа *APOC1* показали выраженную взаимосвязь с предрасположенностью к ОАЧК. В частности, диплотипы rs445925G/A×rs4420638A/A (отношение шансов (OR) 6,59, 95% доверительный интервал (ДИ): 4,20-10,35,  $P=2,4 \times 10^{-19}$ ) и rs445925G/A×rs4420638A/G (OR 4,24, 95% ДИ: 2,23-8,03,  $P=2,0 \times 10^{-6}$ ) были ассоциированы с повышенным риском ОАЧК, тогда как диплотип rs445925G/G×rs4420638A/A обладал протективным эффектом в отношении развития болезни (OR 0,26, 95% ДИ: 0,20-0,35,  $P=1,3 \times 10^{-20}$ ). Также выявлены ассоциации гаплотипов со степенью стенозирования периферических артерий различной локализации ( $P<0,05$ ).

**Заключение.** По результатам настоящего исследования впервые установлено, что полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* являются частью генетической предрасположенности к ОАЧК и оказывают значимое влияние на степень стенозирования периферических артерий. Молекулярные механизмы, лежащие в основе выявленных гено-фенотипических ассоциаций, могут затрагивать не только нарушения липидного обмена, но и пролиферации иммунокомпетентных клеток, процессов активации и агрегации тромбоцитов, воспаление и апоптоз.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, степень стеноза артерий, патогенез, генетическая предрасположенность, однонуклеотидный полиморфизм, аполипопротеин C1.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

## *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants as genetic predictors of occlusive peripheral arterial disease of lower extremities

Zhabin S. N.<sup>1</sup>, Lazarenko V. A.<sup>1</sup>, Azarova Yu. E.<sup>1</sup>, Klesova E. Yu.<sup>1</sup>, Bykanova M. A.<sup>1</sup>, Chernousova S. S.<sup>1</sup>, Bashkatov D. A.<sup>2</sup>, Churnosov M. I.<sup>3</sup>, Solodilova M. A.<sup>1</sup>, Polonikov A. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the involvement of *APOC1* rs445925 and rs4420638 single nucleotide polymorphisms (SNP) in the development of occlusive peripheral arterial disease (PAD) of lower extremities.

**Material and methods.** The study included 1278 people, including 630 patients with occlusive PAD and 648 relatively healthy individuals. Genotyping of *APOC1*

rs445925 and rs4420638 SNPs was performed using the MassARRAY-4 genomic mass spectrometer. The analysis of the association of alleles, genotypes, haplotypes and diplotypes with the risk of occlusive PAD was performed using the statistical programs SNPStats, PLINK, v1.9 and STATISTICA 13.3. The adaptive permutation test was used to assess statistical significance of associations ( $P_{perm}$ ).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): polonikov@rambler.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОАЧК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, УЗИ — ультразвуковое исследование, *APOC1* — apolipoprotein C1 (аполипопротеин C1), GWAS — genome-wide association study (полногеномное ассоциативное исследование), OR — отношение шансов,  $P_{perm}$  — уровень значимости ассоциаций, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

Рукопись получена 27.03.2024

Рецензия получена 08.06.2024

Принята к публикации 19.06.2024



**Для цитирования:** Жабин С. Н., Лазаренко В. А., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Черноусова С. С., Башкатов Д. А., Чурносков М. И., Солодилова М. А., Полоников А. В. Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* как генетические предикторы развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5860. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5860. EDN UROTQE

**Results.** The rs445925-A ( $P_{\text{perm}}=1,0 \times 10^{-6}$ ) and rs4420638-G ( $P_{\text{perm}}=0,006$ ) alleles, as well as the rs445925-G/A-A/A ( $P_{\text{perm}}=1,0 \times 10^{-6}$ ) and rs4420638-A/G-G/G ( $P_{\text{perm}}=0,006$ ) genotypes were associated with an increased risk of occlusive PAD. The rs445925 polymorphism was also associated with the blood cholesterol level in patients with occlusive PAD ( $P_{\text{perm}}=0,04$ ). The rs445925A-rs4420638A and rs445925A-rs4420638G haplotypes, as well as three *APOC1* diplotypes, showed a pronounced relationship with a predisposition to occlusive PAD. In particular, the rs445925G/A×rs4420638A/A (odds ratio (OR) 6,59, 95% confidence interval (CI) 4,20-10,35,  $P=2,4 \times 10^{-19}$ ) and rs445925G/A×rs4420638A/G (OR 4,24, 95% CI 2,23-8,03,  $P=2,0 \times 10^{-6}$ ) diplotypes were associated with an increased risk of occlusive PAD. The rs445925G/G×rs4420638A/A diplotype had a protective effect on the disease development (OR 0,26, 95% CI 0,20-0,35,  $P=1,3 \times 10^{-20}$ ). Associations of haplotypes with the severity of peripheral arterial stenosis of various locations were also revealed ( $P<0,05$ ).

**Conclusion.** The study results established for the first time that *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants are part of a genetic predisposition to occlusive PAD and have a significant effect on the severity of peripheral arterial stenosis. The molecular mechanisms underlying the identified genotypic associations can affect not only lipid metabolism disorders, but also the proliferation of immunocompetent cells, platelet activation and aggregation processes, inflammation and apoptosis.

**Keywords:** occlusive peripheral arterial disease of lower extremities, severity of arterial stenosis, pathogenesis, genetic predisposition, single nucleotide polymorphism, apolipoprotein C1.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, Kursk; <sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; <sup>3</sup>Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

Zhabin S. N. ORCID: 0000-0002-9324-0972, Lazarenko V. A. ORCID: 0000-0002-2069-7701, Azarova Yu. E. ORCID: 0000-0001-8098-8052, Klesova E. Yu. ORCID: 0000-0002-1543-9230, Bykanova M. A. ORCID: 0000-0001-5420-3557, Chernousova S. S. ORCID: none, Bashkatov D. A. ORCID: 0000-0002-7404-4933, Churnosov M. I. ORCID: 0000-0003-1254-6134, Solodilova M. A. ORCID: 0000-0003-4607-4913, Polonikov A. V.\* ORCID: 0000-0001-6280-247X.

\*Corresponding author:  
polonikov@rambler.ru

**Received:** 27.03.2024 **Revision Received:** 08.06.2024 **Accepted:** 19.06.2024

**For citation:** Zhabin S. N., Lazarenko V. A., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu., Bykanova M. A., Chernousova S. S., Bashkatov D. A., Churnosov M. I., Solodilova M. A., Polonikov A. V. *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants as genetic predictors of occlusive peripheral arterial disease of lower extremities. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5860. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5860. EDN UROTQE

### Ключевые моменты

- Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* являются частью генетической предрасположенности к облитерирующему атеросклерозу сосудов нижних конечностей.
- Полиморфизмы rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* оказывают значимое влияние на степень стенозирования периферических артерий атеросклеротическим процессом.
- Полиморфизм rs445925 гена *APOC1* ассоциирован с уровнем общего холестерина крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.
- Молекулярные механизмы влияния исследованных полиморфных вариантов на риск развития болезни могут опосредоваться через нарушения липидного обмена, сосудистой пролиферации иммунокомпетентных клеток, агрегации тромбоцитов, воспаление и апоптоз.

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) — одна из наиболее распространенных форм заболеваний артерий нижних конечностей — нозологий, сопровождающихся постепенной закупоркой артерий сосудов и вызывающих синдром их хронической ишемии [1, 2]. В мире от заболеваний периферических артерий страдают около 236 млн человек [3]. Многочисленные исследования указывают на мультифакториальную природу

### Key messages

- *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants are part of a genetic predisposition to occlusive peripheral arterial disease of lower extremities.
- *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphisms have a significant effect on the severity of peripheral arterial stenosis.
- *APOC1* rs445925 polymorphism is associated with blood total cholesterol level in patients with occlusive peripheral arterial disease.
- Molecular mechanisms of the influence of the studied polymorphic variants on the disease risk can be mediated through lipid metabolism disturbances, vascular proliferation of immunocompetent cells, platelet aggregation, inflammation and apoptosis.

ОАСНК, что означает вовлеченность как средовых, так и генетических факторов в его развитие [4, 5]. Согласно данным каталога полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, genome-wide association study), к настоящему времени выполнено 5 крупных исследований, в результате которых установлено 260 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с предрасположенностью к заболеваниям периферических артерий (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>). Кроме того, огромное число исследований выполнено в отношении и других форм атеросклероза, и значительная доля локусов, имеющих патогене-

Таблица 1

Ассоциации полиморфных вариантов гена *APOC1* с ОАСНК

| SNP ID          | Генотип, аллель | Частоты генотипов, N (%) и аллелей, % |               | $P_{perm}^1$         | OR (95% ДИ) <sup>2</sup> |
|-----------------|-----------------|---------------------------------------|---------------|----------------------|--------------------------|
|                 |                 | Контрольная группа                    | Больные ОАСНК |                      |                          |
| rs445925 (G>A)  | G/G             | 572 (88,3)                            | 314 (49,8)    | $1,0 \times 10^{-6}$ | 7,75 (5,37-11,20)        |
|                 | G/A             | 66 (10,2)                             | 286 (45,4)    |                      |                          |
|                 | A/A             | 10 (1,5)                              | 30 (4,8)      |                      |                          |
|                 | A               | 6,6                                   | 27,5          | $1,0 \times 10^{-6}$ | 5,32 (3,85-7,33)         |
| rs4420638 (A>G) | A/A             | 474 (73,1)                            | 416 (66,0)    | 0,003                | 1,46 (1,13-1,88)         |
|                 | A/G             | 161 (24,8)                            | 197 (31,3)    |                      |                          |
|                 | G/G             | 13 (2,0)                              | 17 (2,7)      |                      |                          |
|                 | G               | 14,4                                  | 17,8          | 0,006                | 1,38 (1,10-1,72)         |

**Примечание:** <sup>1</sup> — уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа *APOC1* с риском развития ОАСНК ( $P_{perm}$  рассчитан посредством адаптивного пермутационного теста с помощью программы PLINK v1.9); <sup>2</sup> — OR и 95% ДИ ассоциации с риском развития ОАСНК с коррекцией по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, OR — отношение шансов,  $P_{perm}$  — уровень значимости ассоциаций, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

тическое значение для его развития, представлена генами, вовлеченными в регуляцию липидного обмена [6]. Одним из таких генов является *APOC1*, кодирующий аполипопротеин C1 — самый маленький из всех аполипопротеинов, который участвует в транспорте и метаболизме липидов [7]. В частности, GWAS установлены SNP rs445925 и rs4420638 в некодирующей части гена *APOC1*, которые показали сильные эффекты на уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [8]. Однако данные полиморфные варианты не были предметом исследований в оценке предрасположенности к атеросклерозу за исключением rs4420638, в отношении которого выявлена связь с ишемической болезнью сердца [9]. Учитывая потенциальную связь полиморфных вариантов гена *APOC1* с атерогенными изменениями липидного обмена, данные локусы представляют интерес как генетические маркеры предрасположенности к атеросклерозу. Целью настоящего пилотного исследования было изучение вовлеченности SNP rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* в развитие ОАСНК.

### Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (№ 9 от 10.12.2019). У всех участников было получено письменное информированное согласие до включения в исследование. Материалом исследования была выборка неродственных индивидов славянского происхождения общей численностью 1278 человек, в т.ч. 630 больных ОАСНК и 648 относительно здоровых лиц, не имеющих каких-либо хронических заболеваний. Больные ОАСНК проходили стационарное лечение на базе отделения

сосудистой хирургии ГМУ Курской областной клинической больницы. Для верификации диагноза ОАСНК использовали критерии Национальных рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019г. Для оценки степени поражения периферических артерий всем пациентам с ОАСНК проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование и ангиография артерий нижних конечностей. Степень атеросклеротического поражения артерий по результатам инструментального исследования выражали значениями: 1 (стеноз  $\leq 50\%$ ), 2 (стеноз 51-70%) и 3 (стеноз  $\geq 71\%$ ). Все участники исследования проходили анкетирование относительно факторов риска болезни с использованием валидированного опросника [10]. Для молекулярно-генетических исследований у каждого участника исследования проводился сбор 5 мл венозной крови в пробирки с 0,5 М ЭДТА. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование SNP rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* проводилось с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США). У части пациентов были доступны данные липидограммы крови: общего холестерина (58%), ЛНП (6%), липопротеиды высокой плотности (ЛВП) (9%) и триглицериды (14%).

Анализ ассоциации аллелей, генотипов и гаплотипов с риском развития ОАСНК проводился с использованием статистических программ SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) и PLINK, v1.9. Для оценки ассоциаций генетических маркеров с риском развития ОАСНК рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Уровень значимости ассоциаций ( $P_{perm}$ ) оценивался посредством адаптивного пермутационного теста в программе PLINK. Статистический пакет STATISTICA

Таблица 2

Анализ ассоциаций гаплотипов гена *APOC1* с риском развития ОАСНК

| Гаплотип                       | SNP | rs445925 | rs4420638 | Частоты гаплотипов |               | P <sup>1</sup>       | OR (95% ДИ) <sup>2</sup> |
|--------------------------------|-----|----------|-----------|--------------------|---------------|----------------------|--------------------------|
|                                |     |          |           | Контрольная группа | Больные ОАСНК |                      |                          |
| P <sub>Гаплотype</sub> <0,0001 |     |          |           |                    |               |                      |                          |
| H1                             |     | G        | A         | 0,7985             | 0,5932        | —                    | 1,00                     |
| H2                             |     | A        | A         | 0,0572             | 0,2234        | <0,0001              | 5,95 (3,98-8,89)         |
| H3                             |     | G        | G         | 0,1349             | 0,1315        | 0,03                 | 1,36 (1,03-1,80)         |
| H4                             |     | A        | G         | 0,0094             | 0,0518        | 1,0×10 <sup>-4</sup> | 7,12 (2,65-19,10)        |

**Примечание:** <sup>1</sup> — уровень значимости ассоциации гаплотипа *APOC1* с риском развития ОАСНК; <sup>2</sup> — OR и 95% ДИ ассоциации с риском развития ОАСНК с коррекцией по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, OR — отношение шансов, P<sub>Гаплотип</sub> — глобальный уровень значимости ассоциации гаплотипов, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

13.3 (TIBCO Software Inc., США) использовался для оценки характера распределения количественных признаков (тест Колмогорова-Смирнова) и анализа ассоциаций диплотипов с риском развития болезни. В случае отклонения количественного признака от нормального распределения проводили его нормализацию для использования линейно-регрессионного анализа и расчета уровня значимости ассоциации с фенотипом. Связь SNP с лабораторными и инструментальными характеристиками (липидный состав крови, данные дуплексного сканирования и ангиографии) анализировались с использованием программы SNPStats.

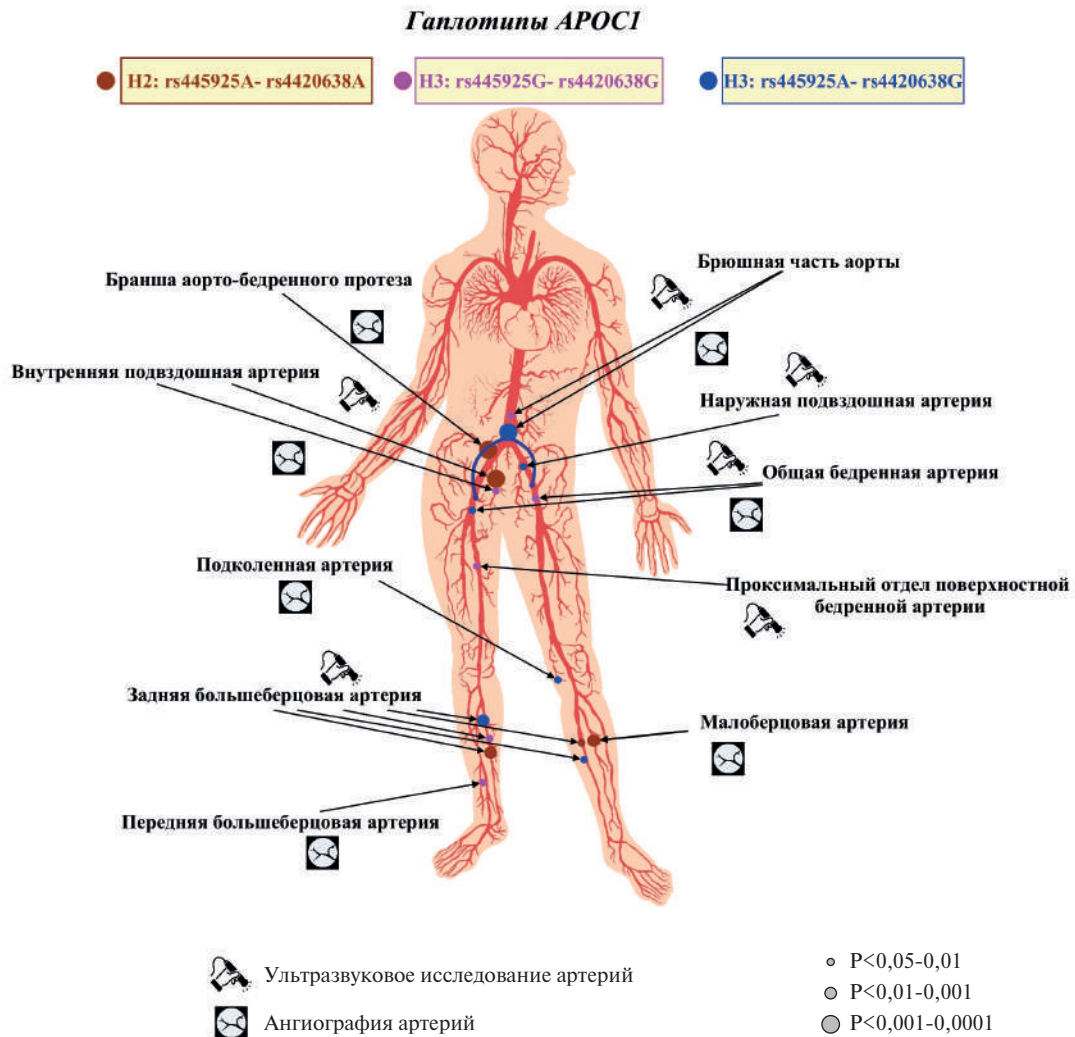
### Результаты

Результаты клинических и лабораторных исследований участников исследования были детально описаны в нашем предыдущем исследовании [11]. В таблице 1 представлены частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* в исследуемых группах. Генотипы ДНК-полиморфизмов находились в равновесии Харди-Вайнберга ( $P > 0,05$ ). Оба исследованных полиморфных варианта гена *APOC1* статистически значимо ассоциировались с развитием ОАСНК, независимо от пола, возраста, индекса массы тела и коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что аллели rs445925-A ( $P_{\text{perm}} = 1,0 \times 10^{-6}$ ) и rs4420638-G ( $P_{\text{perm}} = 0,006$ ), а также генотипы rs445925-G/A-A/A ( $P_{\text{perm}} = 1,0 \times 10^{-6}$ , доминантная модель) и rs4420638-A/G-G/G ( $P_{\text{perm}} = 0,006$ , доминантная модель) были ассоциированы с повышенным риском ОАСНК. В таблице 2 представлены результаты анализа ассоциаций гаплотипов гена *APOC1* с риском развития ОАСНК. Установлено 4 гаплотипа *APOC1*, 3 из которых с частотой  $> 5\%$ . Примечательно, что все 3 гаплотипа, несущие как минимум один вариантный аллель, характеризовались повышенным риском развития ОАСНК ( $P < 0,05$ ). Анализ неравновесия по сцепле-

нию показал, что исследованные полиморфизмы не сцеплены друг с другом ( $P > 0,05$ ). Полиморфизм rs445925 также ассоциировался с уровнем общего холестерина в плазме крови пациентов с ОАСНК ( $\beta = -0,159$ ,  $P_{\text{perm}} = 0,04$ , доминантная модель). Не было установлено статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов гена *APOC1* с другими липидными показателями крови ( $P > 0,05$ ). Также не было установлено различий в ассоциациях полиморфных вариантов с ОАСНК в зависимости от наличия у пациентов фактора риска курения ( $P > 0,05$ ). Кроме того, не было обнаружено статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов *APOC1* с лодыжечно-плечевым индексом у пациентов с ОАСНК. Выявлено 5 диплотипов *APOC1*, статистически значимо ассоциированных с риском развития ОАСНК. Самый частый диплотип (rs445925G/G × rs4420638A/A), представленный комбинацией гомозигот по аллелям дикого типа, встречался в 2 раза чаще среди здоровых лиц (65,1%), чем среди больных ОАСНК (32,7%) и характеризовался выраженным протективным эффектом в отношении риска болезни (OR 0,26 95% ДИ: 0,20-0,35,  $P = 1,3 \times 10^{-20}$ ). Слабым протективным эффектом обладал диплотип rs445925G/G × rs4420638A/G (OR 0,65 95% ДИ: 0,46-0,92,  $P = 0,02$ ). Напротив, 2 диплотипа rs445925G/A × rs4420638A/A (OR 6,59 95% ДИ: 4,20-10,35,  $P = 2,4 \times 10^{-19}$ ) и rs445925G/A × rs4420638A/G (OR 4,24 95% ДИ: 2,23-8,03,  $P = 2,0 \times 10^{-6}$ ) показали выраженную ассоциацию с повышенным риском развития ОАСНК. "Рисковый" диплотип rs445925A/A × rs4420638A/G с частотой 2,9% обнаружен только среди больных ОАСНК ( $P = 0,003$ ).

Представляла интерес оценка совместного влияния исследованных полиморфных вариантов посредством анализа гаплотипов гена *APOC1* на степень атеросклеротического поражения периферических артерий. На рисунке 1 представлено схематическое изображение связи гаплотипов гена *APOC1*





**Рис. 1.** Связь галлотипов гена *APOC1* со степенью стеноза артерий различной локализации у больных ОАСНК по данным УЗИ и ангиографии артерий.

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с поражением отдельных ветвей периферических артерий у больных ОАСНК по результатам ангиографии и ультразвукового исследования (УЗИ) артерий. Установлено, что по данным УЗИ галлотип rs445925A-rs4420638A (*H2*) ассоциирован, с одной стороны, с большей степенью стеноза внутренней подвздошной артерии справа (0,57, 95% ДИ: 0,28-0,86,  $P=0,0001$ ), с другой — с меньшим стенозированием задней большеберцовой артерии как справа (-4,24, 95% ДИ: -6,69 — -1,79,  $P=0,0007$ ), так и слева (-2,87, 95% ДИ: -5,33 — -0,4,  $P=0,02$ ). По результатам ангиографического исследования выявлена связь галлотипа *H2* с большей степенью стеноза малоберцовой артерии слева (1,89, 95% ДИ: 0,9-2,87,  $P=0,0002$ ), а также выраженная связь со стенозированием бранши аорто-бедренного протеза справа (10,25, 95% ДИ: 7,7-12,81,  $P<0,0001$ ) у пациентов, у которых ранее выполнялась операция по аорто-бедренному шунтированию. До данным УЗИ галлотип rs445925G-

rs4420638G (*H3*) ассоциировался с повышенным стенозированием брюшного отдела аорты (1,18, 95% ДИ: 0,03-2,34,  $P=0,04$ ), общей бедренной артерии слева (6,08, 95% ДИ: 1,46-10,7,  $P=0,01$ ), проксимального отдела поверхностной бедренной артерии справа (3,29, 95% ДИ: 0,02-6,56,  $P=0,05$ ), а также с меньшей степенью стеноза задней большеберцовой артерии справа (-2,84, 95% ДИ: -5,44 — -0,25,  $P=0,03$ ). Согласно данным ангиографии галлотип *H3* также ассоциировался со степенью стеноза внутренней подвздошной артерии справа (1,75, 95% ДИ: 0,09-3,4,  $P=0,04$ ) и передней большеберцовой артерии справа (1,71, 95% ДИ: 0,16-3,26,  $P=0,03$ ). По данным ангиографического исследования также установлено, что галлотип rs445925A-rs4420638G (*H4*) ассоциирован со степенью стеноза брюшной аорты (13,26, 95% ДИ: 10,43-16,10,  $P<0,0001$ ), общей бедренной артерии справа (1,39, 95% ДИ: 0,05-2,74,  $P=0,04$ ) и подколенной артерии слева (3,84, 95% ДИ: 0,38-7,3,  $P=0,03$ ).

Кроме того, по данным УЗИ артерий гаплотип *H4* был связан с более выраженной степенью стеноза наружной подвздошной артерии слева (3,94, 95% ДИ: 0,65-7,23,  $P=0,02$ ), задней большеберцовой артерии справа (19,81, 95% ДИ: 9,01-30,61,  $P=0,0003$ ) и слева (8,2, 95% ДИ: 1,40-14,64,  $P=0,02$ ).

### Обсуждение

Аполипопротеин С1 является одним из важных регуляторов метаболизма липидов, связывается с липопротеинами, богатыми триглицеридами, и ЛВП [7]. АПОС1 действует на рецепторы липопротеинов, ингибируя связывание АРОЕ и подавляя активность липопротеинлипазы, печеночную липазу, фосфолипазу А2, белка-переносчика холестерина, а также активируя лецитин-холестерин-ацилтрансферазу [7]. В результате настоящего исследования впервые установлено, что полиморфизмы rs445925 и rs4420638 тесно ассоциированы с предрасположенностью к ОАСНК и степенью стенозирования атеросклеротическим процессом различных периферических артерий. Рисковой значимостью характеризовались аллели rs445925A и rs4420638G. Наиболее сильное влияние на развитие ОАСНК показал полиморфизм rs445925, который расположен в 2,3kb в 5'-конце гена *APOC1*. Учитывая отсутствие сцепления между исследованными локусами, их эффекты на риск развития ОАСНК можно считать независимыми. Выраженные ассоциации диплотипов *APOC1* могут указывать на синергичный эффект исследованных полиморфизмов на ОАСНК — увеличение числа унаследованных вариантных аллелей пропорционально увеличивало риск развития болезни.

Данные функционального аннотирования SNP позволяют раскрыть молекулярные механизмы, посредством которых полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* могут быть вовлечены в патогенез ОАСНК. Согласно данным портала Ensembl (<https://www.ensembl.org>), полиморфизм rs4420638 представляет собой регуляторный вариант, ассоциированный со снижением экспрессии гена *APOC1* в большеберцовой артерии. Полиморфизм rs445925 ассоциирован со снижением экспрессии генов *MYOP* (фактор транскрипции, связанный с Myb, партнер профилина), *BCAM* (молекула базальноклеточной адгезии) и *ZNF180* (белок цинковых пальцев 180), а также повышением экспрессии генов *VASP* (вазодилатор-стимулирующий фосфопротеин) и *BCL3* (белок В-клеточной лимфомы 3) в большеберцовой артерии. Примечательно, что в отношении вышеупомянутых генов, экспрессия которых коррелирует с носительством рискового аллеля rs445925A, имеются литературные данные, свидетельствующие о причастности данных генов к атеросклерозу посредством различных механизмов: нарушение регу-

ляции пролиферации иммунокомпетентных клеток и воспаления (*ZNF180* и *BCAM*) [12, 13], агрегации тромбоцитов в стенке артерий (*VASP*) [14]. Также известно, что *BCL3* способствует регуляции транскрипционной активации генов-мишеней каскада NF-κB [15], который контролирует экспрессию генов регуляции воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза, что, как известно, имеет патогенетическое значение для атеросклероза. К сожалению, в настоящем исследовании малочисленность пациентов, имеющих данные липидограммы, не позволила нам выявить взаимосвязи данных показателей с полиморфными вариантами гена *APOC1*. Это не исключает того, что исследованные полиморфные варианты напрямую связаны с атерогенными изменениями липидного состава крови. Доказательством этого являются результаты GWAS [8], выявившего, что аллель rs4420638G ассоциирован с повышенным уровнем общего холестерина, ЛНП и триглицеридов, выраженным ( $P=1,0 \times 10^{-1788}$ ) повышением уровня аполипопротеина В, а также снижением уровня ЛВП, аполипопротеина А1 и С-реактивного белка плазме крови.

### Заключение

По результатам настоящего исследования впервые установлено, что полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* являются частью генетической предрасположенности к ОАСНК и оказывают влияние на степень стенозирования периферических артерий. Отсутствие функциональных исследований данных полиморфных локусов не позволяет на данный момент объяснить молекулярные механизмы, посредством которых данные генетические варианты вовлечены в патогенез болезни. Необходимы дальнейшие исследования по изучению вовлеченности различных полиморфных вариантов гена *APOC1* в развитие ОАСНК, а также атеросклероза коронарных и церебральных артерий с оценкой вовлеченности в патогенез болезни показателей липидного состава крови, коагуляции, иммунных и воспалительных маркеров. Результаты таких исследований позволят не только понять природу выявленных нами генно-фенотипических взаимосвязей, но и оказать востребованными в клинической практике ангиологов и сосудистых хирургов в качестве генетических предикторов атеросклероза периферических артерий и маркеров, на основании которых можно осуществлять индивидуальное прогнозирование риска развития рестенозов артерий и выбора способов хирургической реваскуляризации как элементов персонализированной медицины.

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

## Литература/References

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanian AA, et al. Markers of the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Angiol Sosud Khir.* 2021;27(2):17-23. (In Russ.) Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. и др. Маркеры течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2021;27(2):17-23. doi:10.33529/ANGIO2021203.
2. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
3. Horváth L, Németh N, Fehér G, et al. Epidemiology of Peripheral Artery Disease: Narrative Review. *Life (Basel).* 2022;12(7):1041. doi:10.3390/life12071041.
4. Zhabin SN, Dudchenko SS, Gavrikov AK, et al. Importance of using genetic markers in diagnostics and surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2019;(4):39-48. (In Russ.) Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К. и др. Значимость генетических маркеров для диагностики и выбора хирургического лечения больных с хронической артериальной недостаточностью. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".* 2019;(4):39-48. doi:10.21626/vestnik/2019-4/05.
5. Klarin D, Tsao PS, Damrauer SM. Genetic Determinants of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1805-17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318327.
6. Harshfield EL, Fauman EB, Stacey D, et al. Genome-wide analysis of blood lipid metabolites in over 5000 South Asians reveals biological insights at cardiometabolic disease loci. *BMC Med.* 2021;19(1):232. doi:10.1186/s12916-021-02087-1.
7. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5939. doi:10.3390/ijms20235939.
8. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet.* 2021;53(2):185-94. doi:10.1038/s41588-020-00757-z.
9. Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015;47(10):1121-30. doi:10.1038/ng.3396.
10. Klyosova EYu, Azarova IE, Sunyaykina OA, et al. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(1):130-7. (In Russ.) Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А. и др. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2022;8(1):130-7. doi:10.18413/2658-6533-2022-8-1-010.
11. Zhabin SN, Lazarenko VA, Chernousova SS, et al. Polymorphism rs7692387 of *GUCY1A1* as a genetic marker for peripheral artery disease in cigarette smokers. *Angiology and vascular surgery.* 2022;28(2):36-42. (In Russ.) Жабин С.Н., Лазаренко В.А., Черноусова С.С. и др. Полиморфизм rs7692387 гена *GUCY1A1* — генетический маркер развития облитерирующего атеросклероза у курильщиков. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского.* 2022;28(2):36-42. doi:10.33029/1027-6661-2022-28-2-36-42.
12. Lu Z, Zheng Z, Xu Y, et al. The Associated of the Risk of IVIG Resistance in Kawasaki Disease with ZNF112 Gene and ZNF180 Gene in a Southern Chinese Population. *J Inflamm Res.* 2022;15:5053-62. doi:10.2147/JIR.S378080.
13. Motswaledi MS, Kasvosve I, Oguntibeju OO. Potential role of Lu/BCAM in HIV-related atherosclerosis. *Afr J Lab Med.* 2019;8(1):792. doi:10.4102/ajlm.v8i1.792.
14. Ito Y, Ohno K, Morikawa Y, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is not a major mediator of platelet aggregation, thrombogenesis, haemostasis, and antiplatelet effect of prasugrel in rats. *Sci Rep.* 2018;8(1):9955. doi:10.1038/s41598-018-28181-8.
15. Seaton G, Smith H, Brancale A, et al. Multifaceted roles for BCL3 in cancer: a proto-oncogene comes of age. *Mol Cancer.* 2024;23(1):7. doi:10.1186/s12943-023-01922-8.