

Влияние аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 на фенотипические проявления семейной гиперхолестеринемии

Г.П. Смирнов¹, Т.А. Рожкова², М.Ю. Зубарева², Н.Б. Горнякова², Ю.А. Шувалова², А.И. Каминный², Д.В. Ребриков^{3,4}, В.А. Кошечкин⁵, П.П. Малышев²

¹ ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника №212 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

⁵ Медицинский институт Российского университета дружбы народов Министерства образования и науки Российской Федерации, Москва

Абстракт

Целью данной работы была оценка влияния аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 на фенотипические проявления заболевания (уровень липидов и апопротеинов плазмы, частоту возникновения скантом сухожилий и риск ИБС) в группе больных с СГ. В исследование включили 92 пациента с гетерозиготной СГ согласно британским клиническим SBR-критериям заболевания; генотип по позиции rs2230806 гена ABCA1 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в реальном времени» с использованием примыкающих проб и плавлением продуктов реакции после ПЦР. В нашей выборке больных с СГ частота полиморфизма rs2230806 составила 57%. Полученные нами данные не позволяют сделать однозначного вывода относительно влияния изучаемого полиморфизма ABCA1 на уровень апоА-I-содержащих липопротеинов плазмы. Результаты проведённого регрессионного анализа свидетельствуют о защитном эффекте варианта rs2230806 в отношении развития скантом у носителей гетерозиготного генотипа (ОШ 0,16; 95%-ный ДИ: 0,02–1,0; $p = 0,035$) в свёрхдоминантной модели наследования. Выявлен статистически незначимый ($p = 0,37$) тренд снижения числа случаев ИБС с увеличением числа аллелей А изучаемого полиморфизма ABCA1, для подтверждения чего необходимо проведение исследования с включением большего числа пациентов с СГ, страдающих ИБС.

Ключевые слова: АТФ-связывающий каскетный транспортёр А1, полиморфизм гена ABCA1, семейная гиперхолестеринемия, R219K, rs2230806.

The impact of the allelic variant rs2230806 of the ABCA1 gene on phenotypic expression of familial hypercholesterolemia

G. P. Smirnov¹, T. A. Rozhkova², M. Yu. Zubareva², N. B. Gornyakova², Yu. A. Shuvalova², A. I. Kaminsky², D. V. Rebrikov^{3,4}, V. A. Koshechkin⁵, P. P. Malyshev²

¹ City Polyclinic № 212 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

⁵ Medical Institute of RUDN University, Moscow, Russia

Abstract

The aim of this work was to evaluate the influence of allelic variant rs2230806 of the ABCA1 gene on the phenotype of the familial hypercholesterolemia (plasma lipid and apoprotein levels, the frequency of tendon xanthomas and the risk of coronary heart disease). The study included 92 patients with heterozygous FH according to the British clinical SBR-criteria of the FH. Genotype according to the position rs2230806 of the ABCA1 gene was determined by real-time polymerase chain reaction (PCR) using adjacent samples and melting of reaction products after PCR. The frequency of polymorphism rs2230806 was 57% in our sample of patients with FH. The data obtained by us do not allow us to make a definite conclusion regarding the effect of the studied gene polymorphism on the level of apoA-I-containing plasma lipoproteins. The results of the regression analysis show the protective effect of rs2230806 variant on the development of tendon xanthomas in heterozygous allele carriers (OR 0.16; 95% CI: 0.02–1.0; $p=0.035$) in the overdominant inheritance model. There was statistically insignificant trend of reducing the incidence of CHD with increasing number of alleles of the studied polymorphism ABCA1 gene ($p=0.37$). To confirm this effect it is necessary to conduct studies with inclusion of more patients with FH and coronary artery disease.

Keywords: ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1 gene polymorphism, familial hypercholesterolemia, R219K, rs2230806.

Введение

Эпидемиологические исследования идентифицировали повышенный уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) плазмы как защитный фактор против раннего развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Установлено, что вариабельность уровней ЛВП плазмы между индивидами на 40–60% зависит от влияния генетических факторов [2]. Наиболее выраженный эффект на содержание в плазме антиатерогенных частиц ЛВП оказывают мутации гена ABCA1, нарушающие нормальное функционирование АТФ-связывающего кассетного белка-транспортёра ABCA1, что приводит к резкому снижению или даже отсутствию ЛВП в кровотоке у больных с Танжерской болезнью [3]. ABCA1 – трансмембранный белок, который опосредует отток ХС и фосфолипидов к аполипопротеинам (апо) А-I и Е плазмы, являющийся первой ступенью обратного транспорта ХС – процесса, при котором ХС от макрофагов и других клеток переносится в печень. К настоящему времени идентифицированы многочисленные полиморфизмы гена ABCA1, среди которых вариант rs2230806 в ряде исследований ассоциировался с влиянием как на уровни ХС ЛВП плазмы, так и риск ИБС [4–6]. Ген ABCA1 локализуется на хромосоме 9q31.1; локус длиной 149 килобаз содержит 50 экзонов размерами 33–249 п.н. и кодирует мембранный белок, состоящий из 2261 аминокислоты [7]. Полиморфизм rs2230806 (R219K, G1051A) сопровождается заменой аминокислоты аргинина на лизин в позиции 219 белка ABCA1.

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – относительно частое аутосомно-доминантное заболевание вследствие мутаций гена LDLR (реже – APOB или PCSK9), характеризующееся высоким содержанием в плазме липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и ранним возникновением атеросклеротического

поражения сосудов [8]. СГ свойственна значительная гетерогенность клинических проявлений, ответа на гиполлипидемическую терапию и прогноза, причём даже у носителей одинаковой мутации, что подчёркивает важное значение средовых и иных генетических влияний. Неблагоприятный (атерогенный) липидный профиль у больных с СГ характеризуется не только резким увеличением содержания в плазме апоВ-содержащих липопротеинов (ЛНП), но, зачастую, и снижением антиатерогенной фракции – ЛВП, что отражает нарушение процессов обратного транспорта ХС. Ген ABCA1 может представлять особый интерес в межгенных взаимодействиях при СГ, поскольку кодируемый им белок опосредует синтез ЛВП. Исследования, изучавшие влияние полиморфизмов ABCA1 на течение СГ и риск ИБС, малочисленны [9–11].

В данной работе мы оценили влияние аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 на фенотипические проявления заболевания (уровень липидов и апопротеинов плазмы, частоту возникновения ксантом сухожилий и риск ИБС) в группе больных с СГ.

Материалы и методы**Пациенты**

В исследование включали гетерозиготных пациентов с клиническим диагнозом СГ согласно SBR-критериям (The Simon Broome Register, Великобритания) (табл. 1). Результаты генетического тестирования на вариант rs2230806 ABCA1 были доступны у 92 пациентов с СГ. Набор больных проводился из числа обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ.

Диагноз ИБС устанавливали при наличии типичной ангинозной боли и положительного ЭКГ-теста с нагрузкой; документированного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе; гемодинамически

значимого поражения коронарного русла при проведении коронарографии; эндоваскулярных коронарных вмешательств или операции коронарного шунтирования в анамнезе. Диагноз перенесенного ИМ устанавливали при выявлении на ЭКГ патологического зубца Q, зон нарушенной локальной сократимости при проведении эхокардиографии или документированном повышении кардиоспецифических ферментов.

Измерение липидов сыворотки крови

Количественное определение общего ХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП и ЛНП, апоА-I и апоВ в сыворотке натощак проводили на биохимическом анализаторе «Architect C-8000» («Abbott», США) фотометрическими методами с использованием реактивов фирмы-производителя оборудования. Общий ХС и ТГ определяли унифицированным ферментативным методом, ХС ЛВП и ЛНП – прямым гомогенным методом, апопротеины – иммунотурбидиметрическим методом.

Таблица 1. Определение семейной гиперхолестеринемии согласно The Simon Broome Register Group (Великобритания) [12]

Несомненный диагноз СГ включает:

(а) уровень общего ХС выше 7,5 ммоль/л у взрослых или выше 6,7 ммоль/л у детей моложе 16 лет, ИЛИ уровень ХС ЛНП выше 4,9 ммоль/л у взрослых (выше 4 ммоль/л у детей) (либо до начала лечения, либо наиболее высокий на лечении) ПЛЮС (б) ксантомы сухожилий у пациента или родственника (родитель, сын (дочь), брат (сестра), дед (бабушка), тетя, дядя)

ИЛИ (в) наличие мутации гена LDLR при анализе ДНК

Возможный диагноз СГ устанавливается как (а) плюс (г) или (д):

(г) ИМ в возрасте моложе 50 лет у деда (бабушки), тети, дяди или моложе 60 лет у родителя, брата (сестры), сына (дочери)

(д) уровень общего ХС выше 7,5 ммоль/л у родственника 1–2-й степени родства

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, ЛНП – липопротеины низкой плотности, СГ – семейная гиперхолестеринемия, ХС – холестерин, LDLR – LDL receptor

Генотипирование варианта rs2230806 гена ABCA1

Генотип по позиции rs2230806 гена ABCA1 определяли методом ПЦР «в реальном времени» с использованием примыкающих проб и плавлением продуктов реакции после ПЦР [13]. Использовали коммерческую тест-систему «Генетика метаболизма» (ДНК-Технология, Россия, кат.№: R1-N908-N3/4). ПЦР проводили с помощью детектирующего амплификатора «ДТпрайм» («ДНК-Технология», Россия, кат.№

О-DTPRIME4M1). Использовали следующий температурный режим амплификации: 94 °С – 10 сек, 64 °С – 30 сек в течение 50 циклов. По завершении реакции амплификации получали кривые плавления путём повышения температуры реакционной смеси с 25 °С до 75 °С с шагом 1 °С, измеряя уровень флуоресценции на каждом шаге. Процедуру генотипирования проводили в двух повторностях.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0 и SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPStats>). Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения. При сравнении групп по количественному признаку использовали параметрический (однофакторный ANOVA) и непараметрический (ранговый анализ по Краскелу-Уоллису) методы. Корреляционный анализ проведен методом парных и частных корреляций. SNPStats – программа, разработанная для анализа генетических эпидемиологических исследований для изучения ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). С помощью данной программы для выбранного SNP получены результаты: частота аллелей и генотипов, тест на распределение по закону Харди-Вайнберга, анализ ассоциации SNP с ответом и с коррекцией на факторы, влияющие на ответ на основе однофакторной и множественной линейной регрессии. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика и уровни липидов исследованной группы показаны в таблице 2.

Таблица 2. Клинико-биохимическая характеристика 92 больных с СГ, исследованных на носительство аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1

Признак	Значение
Пол (м/ж)	32/60
Возраст (годы)	48,2 ± 15,7
Общий ХС (ммоль/л)	9,8 ± 1,9
ТГ (ммоль/л)	1,6 ± 0,9
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,47 ± 0,39
ХС ЛНП (ммоль/л)	7,55 ± 1,9
Ксантомы сухожилий (%)	48,9
ИБС (%)	23,6

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, СГ – семейная гиперхолестеринемия, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин

Таблица 3. Распределение частот генотипов и аллелей варианта rs2230806 гена ABCA1 в исследованной группе пациентов с СГ

Группа	Частоты генотипов			Аллельные частоты		
	G/G	G/A	A/A	G/A+A/A	G	A
Пациенты с СГ (n=92)	43%	37%	20%	57%	0,62	0,38

Примечание: СГ – семейная гиперхолестеринемия

Таблица 4. Уровень липидов и аполипопротеинов плазмы у больных с гетерозиготной СГ в зависимости от генотипа ABCA1

	Генотипы ABCA1				P
	G/G	G/A	A/A	G/A+A/A	
Лица жен. пола	66,7%	63%	88,2%	72,7%	н. д.
Липиды и аполипопротеины					
ОХС (ммоль/л)	9,7 ± 1,9	9,5 ± 1,7	10,3 ± 2,1	9,8 ± 1,9	н. д.
ТГ (ммоль/л)	1,7 ± 1,1	1,7 ± 0,8	1,3 ± 0,5	1,5 ± 0,7	н. д.
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,54 ± 0,4	1,34 ± 0,4	1,53 ± 0,3	1,42 ± 0,4	н. д.
ХС ЛНП (ммоль/л)	7,4 ± 1,9	7,4 ± 1,6	8,2 ± 2,3	7,7 ± 1,9	н. д.
апоА-I (мг/дл)	151 ± 24	133 ± 29*	154 ± 19	142 ± 27	<0,05
апоВ (мг/дл)	165 ± 36	163 ± 37	162 ± 34	163 ± 35	н. д.

Примечание: * по сравнению с гомозиготами (А/А)

Апо – аполипопротеин, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ОХС – общий холестерин, СГ – семейная гиперхолестеринемия, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин.

Распределение частот генотипов аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 у пациентов с СГ

Частоты аллелей и генотипов аллельного варианта rs2230806 у больных с гетерозиготной СГ представлены в табл. 3. Распределение генотипов изучаемого варианта не подчинялось уравнению равновесия Hardy-Weinberg ($p=0,046$).

Анализ связи генотипа аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 с уровнями липидов у больных с гетерозиготной СГ

Уровни липидов сыворотки натощак, без лекарственной гиполипидемической терапии, у носителей и не-носителей аллеля А варианта rs2230806 показаны в табл. 4.

Апо – аполипопротеин, ЛВП – липопротеины высокой плотности, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ОХС – общий холестерин, СГ – семейная гиперхолестеринемия, ТГ – триглицериды, ХС – холестерин

У гомозиготных носителей изучаемого аллельного варианта, по сравнению с гетерозиготами, отмечался более высокий уровень ХС ЛВП, однако

различие не было значимым, тем не менее, содержание апоА-I плазмы было достоверно выше в группе генотипа А/А по сравнению с гетерозиготным генотипом (G/A). По остальным липидным показателям значимых различий между носителями разных генотипов обнаружено не было.

Анализ связи генотипа варианта rs2230806 гена ABCA1 с развитием ксантом сухожилий у больных с гетерозиготной СГ

Ксантомы сухожилий – патогномичный признак СГ, однако этот важный клинический признак является очень вариabельным в различных родословных и обычно встречается менее, чем у половины больных. На экспрессию сухожильных ксантом могут влиять факторы, вовлеченные в обратный транспорт ХС, ключевым белком которого является ABCA1. Как уже упоминалось ранее, ксантомы сухожилий отмечались почти у половины (49%) больных с СГ, включенных в данное исследование. В связи с этим в нашей работе была проведена оценка связи ксантом сухожилий с генотипом ABCA1. Хотя ксантомы встречались реже у носителей аллеля А (генотипы G/A+A/A), эти различия

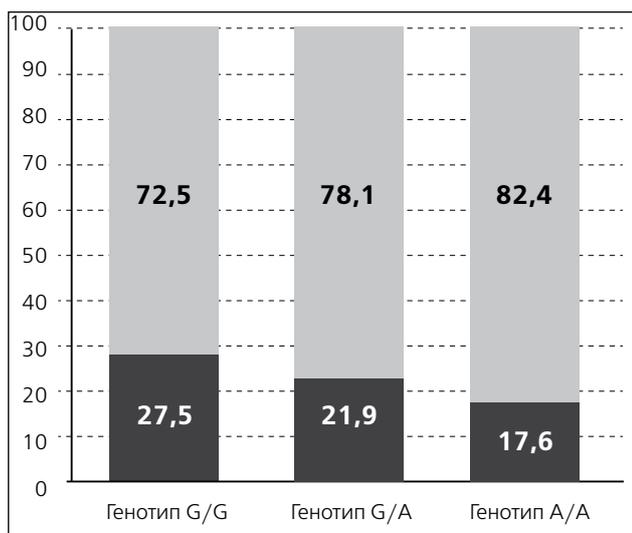
не достигали статистической значимости (данные не показаны).

Анализ связи генотипа аллельного варианта rs2230806 гена ABCA1 с риском ИБС у больных с СГ

ИБС была диагностирована у 23,6% пациентов, включённых в исследование. Для оценки влияния изучаемого аллельного варианта на развитие ИБС у лиц с гетерозиготной СГ был проведён анализ-распределения частот аллелей и генотипов среди больных с наличием (+) и отсутствием (-) ИБС. Хотя частота аллеля А была ниже (0,31 против 0,39), а аллеля G – выше (0,69 против 0,61) в группе больных с ИБС, эти изменения не достигали статистической значимости ($p=0,37$).

При сравнении частоты ИБС среди носителей разных генотипов SNP rs2230806 выявлен статисти-

Рис. 1. Частота случаев ИБС при увеличении носительства числа аллелей А варианта rs2230806 гена ABCA1 среди пациентов с СГ (изменения статистически недостоверны)



стически незначимый тренд снижения числа случаев ИБС с увеличением носительства числа аллелей А (рисунок 1).

Оценка взаимодействия между вариантом rs2230806 гена ABCA1 и фенотипическими признаками у пациентов с СГ

Для оценки связи генотипов rs2230806 с фенотипическими признаками заболевания был проведён регрессионный анализ с применением разных моделей наследования. При однофакторном анализе не было получено значимых ассоциаций изучаемых генотипов с частотой ксантом сухожилий, ИБС, уровнями ОХС, ТГ, ХС ЛНП сыворотки (данные не показаны), однако были найдены взаимосвязи полиморфизма rs2230806 в сверхдоминантной модели с ХС ЛВП (различие: – 0,19 ммоль/л;

95% ДИ: – 0,37 – – 0,02 ммоль/л; $p=0,034$), а в кодоминантной (различие: – 18,43 мг/дл; 95% ДИ: – 34,45 – – 2,4 мг/дл; $p=0,041$) и сверхдоминантной (различие: – 19,49 мг/дл; 95% ДИ: – 34,06 – – 4,92 мг/дл; $p=0,012$) моделях – с апоА-I сыворотки.

Для выявления связи с ксантомами сухожилий и ИБС проводили также многофакторный анализ с коррекцией по уровню липидов (ХС ЛНП, ХС ЛВП) и апоА-I сыворотки. В сверхдоминантной модели была выявлена статистически значимая взаимосвязь rs2230806 со снижением частоты ксантом (ОШ = 0,16; 95% ДИ: 0,02–1,00; $p=0,035$).

Обсуждение

В нашей выборке больных с СГ частота полиморфизма rs2230806 (57%) оказалась несколько выше, чем среди пациентов различных групп и у здоровых лиц в работах отечественных исследователей (46,7–49,8%) [14, 15]. Единственное зарубежное исследование, в котором оценивали эффект варианта rs2230806 гена ABCA1 на риск развития ранней ИБС, уровни липидов плазмы, включая липопротеин (а), и экспрессию клинических проявлений СГ (ксантомы и липоидная дуга роговицы), было выполнено на когорте больных из Испании [9]. Частота аллельного варианта ABCA1 в этой работе составила 47,8%.

В нашем исследовании при анализе липидов и апопротеинов плазмы у носителей разных генотипов ABCA1 различие было выявлено только по уровню апоА-I плазмы, который был достоверно выше у пациентов с генотипом А/А по сравнению с гетерозиготным генотипом. АпоА-I является основным апобелком ЛВП и обеспечивает адекватную оценку содержания этих частиц в плазме. ХС ЛВП у носителей генотипа А/А также был выше, чем у носителей генотипа G/A, однако разница была недостоверной. В исследовании Senarro и соавт. у больных с СГ также не отмечалось значимых изменений содержания ХС ЛВП в плазме в зависимости от генотипа ABCA1 [9]. Возможная позитивная связь варианта rs2230806 с уровнями апоА-содержащих липопротеинов, по нашим данным, не поддерживается результатами проведенного регрессионного анализа. Так, достоверные различия, а именно, снижение уровней ХС ЛВП отмечалось в сверхдоминантной модели наследования, а снижение уровней апоА-I – в кодоминантной и сверхдоминантной моделях. Сверхдоминантная модель (overdominant model) предполагает, что значение признака у обоих типов гомозигот одинаково, в то время как у гетерозиготы значение признака может быть другим. Кодоминантная (codominant model) или «генотипическая» модель может быть описана тремя параметрами, которые соответствуют средним различным генотипическим группам. Ожидание признака при условии одного из генотипов (как правило, гомозиготы по более распространенному

аллелю) принимается за регрессионный отступ, а для двух других генотипов оценивается отклонение ожидаемого значения признака от отступа. Полученные нами данные согласуются с результатами крупного мета-анализа, показавшего, что полиморфизм rs2230806 значимо ассоциировался с более высокими уровнями ХС ЛВП только у лиц монголоидной, но не европеоидной расы [5].

При оценке влияния изучаемого полиморфизма ABCA1 на такие фенотипические проявления заболевания (СГ), как ксантомы сухожилий, в нашей работе также не было выявлено статистически значимых различий, хотя ксантомы встречались реже у носителей аллеля А. В работе испанских исследователей у носителей аллеля А (генотипы G/A+A/A) ксантомы находили достоверно реже ($p=0,04$) [9]. Образование ксантом сухожилий при СГ зависит от многих факторов. Так, в экспериментальных и клинических работах подтверждена связь между развитием ксантом и окислительной модификацией липопротеинов и обратным транспортом ХС [16]. В исследовании Senarro и соавт. частота сухожильных ксантом у пациентов с СГ значимо ассоциировалась с возрастом, полом, концентрацией ХС ЛНП плазмы и АГ [9]. В нашей работе при однофакторном анализе не было выявлено статистически значимой связи изучаемого варианта ABCA1 с частотой развития ксантом сухожилий, однако при регрессионном анализе с коррекцией по уровням ХС ЛВП, ХС ЛНП и апоА-I плазмы мы обнаружили достоверную ассоциацию rs2230806 со снижением частоты ксантом (ОШ 0,16; 95%-ный ДИ: 0,02–1,0; $p=0,035$) у гетерозиготных носителей варианта в сверхдоминантной модели наследования. Выявленные изменения могут свидетельствовать о протективной роли полиморфизма rs2230806 ABCA1 в отношении развития сухожильных ксантом у больных с СГ.

Несомненно, наиболее важной, с клинической точки зрения, является оценка потенциального атеропротективного эффекта rs2230806. По данным проведенных мета-анализов [5, 17] обнаружено защитное влияние данного полиморфизма против

ИБС и инсульта независимо от расы. Позитивное влияние rs2230806 на снижение риска ранней ИБС также подтвердилось в исследовании больных с СГ из Испании [9]. В этой работе частота минорного аллеля К (219К) была значительно выше у больных без ранней ИБС (0,32; 95% ДИ: 0,27–0,37), чем при её наличии (0,25; 95% ДИ: 0,21–0,29) ($p<0,05$). В нашей работе выявлен статистически незначимый тренд снижения числа случаев ИБС с увеличением носительства числа аллелей А (27,5% у больных с генотипом G/G, 21,9% – с генотипом G/A и 17,6% – с генотипом A/A). Вероятно, изменения не достигли статистической значимости из-за небольшого числа пациентов с ИБС (23,6% от группы в целом).

Заключение:

- в выборке больных с СГ частота полиморфизма rs2230806 составила 57%;
- полученные данные не позволяют сделать однозначного вывода относительно влияния изучаемого полиморфизма ABCA1 на уровень апоА-I-содержащих липопротеинов плазмы;
- результаты регрессионного анализа свидетельствуют о защитном эффекте варианта rs2230806 в отношении развития сухожильных ксантом у носителей гетерозиготного генотипа;
- выявлен статистически незначимый тренд снижения числа случаев ИБС с увеличением числа аллелей А (27,5% у больных с генотипом G/G, 21,9% – с генотипом G/A и 17,6% – с генотипом A/A) изучаемого полиморфизма ABCA1, для подтверждения чего необходимо проведение исследования с включением большего числа пациентов с СГ, страдающих ИБС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000
2. Wang X, Paigen B. Genetics of variation in HDL cholesterol in humans and mice. *Circ Res.* 2005;96:27–42
3. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouellette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nat Genet.* 1999;22(4):336–45
4. Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, Zwarts KY, Molhuizen HOF, Roomp K, Jukema JW, van Wijland M, van Dam M, Hudson TJ, Brooks-Wilson A, Genest J Jr, Kastelein JJ, Hayden MR. Common genetic variation in ABCA1 is associated with altered lipoprotein levels and a modified risk for coronary artery disease. *Circulation* 2001;103:1198–205
5. Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;215:428–34
6. Zargar S, Wakil S, Mobeirek AF, Al-Jafari AA. Involvement of ATP-binding cassette, subfamily A polymorphism with susceptibility to coronary artery disease. *Biomedical Reports* 2013;1:883–8
7. Haerian BS, Haerian MS, Roohi A, Mebrad-Majd H. ABCA1 genetic polymorphisms and type 2 diabetes mellitus and its complications. *Meta Gene* 2017;13:104–14
8. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New approaches in detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:109
9. Cenarro A, Artieda M, Castillo S, Mozas P, Reyes G, Tejedor D, Alonso R, Mata P, Pocovi M, Civeira F; Spanish FH group. A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet.* 2003;40(3):163–8
10. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Mulder M, Dehghan A, De fescbe JC, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. A frequent variant in the ABCA1 gene is associated with increased coronary heart disease risk and a better response to statin treatment in familial hypercholesterolemia patients. *Eur Heart J.* 2011;32(4):469–75
11. Guay SP, Brisson D, Munger J, Lamarche B, Gaudet D, Bouchard L. ABCA1 gene promoter DNA methylation is associated with HDL particle profile and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Epigenetics* 2012;7(5):464–72
12. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 2013;34:962–971
13. Rebrikov DV, Samatov HA, Trofimov DY. "Real time" PCR. – М.: BINOM, 2009. – 215 p. Russian. (Ребриков ДВ, Саматов ГА, Трофимов ДЮ. ПЦР в реальном времени. – М.: BINOM, 2009. – 215 с.)
14. Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, Shvarts YG. Polymorphism of genes, associated with increased cardiovascular risk, and cognitive disorders in patients with ischemic heart disease complicated with chronic heart failure. *Russian Heart Journal* 2015;14(1):13–8. Russian. (Мартынович ТВ, Акимова НС, Федотов ЭА, Шварц ЮГ. Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложнённой хронической сердечной недостаточностью. *Сердце* 2015;14(№1):13–8).
15. Rodigina TI, Demina EP, Scheidina AM, Zvereva VV, Kur'yanov PS, Vavilov VN, Schwarzman AL, Denisenko AD, Pchelina SN. The role of ABCA1 and PON1 genetic variants in atherosclerosis development and severity. *Regional hemodynamics and microcirculation* 2007;6(4):21–8. Russian. (Родыгина ТИ, Дёмнина ЕП, Шейдина АМ, Зверева ВВ, Курьянов ПС, Вавилов ВН, Шварцман АЛ, Денисенко АД, Пчелина СН. Влияние вариантов генов ABCA1 транспортера и параоксоназы 1 на риск развития и тяжесть течения атеросклероза. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2007; №4:21–8).
16. Zak A, Zeman M, Slaby A, Vecka M. Xanthomas: clinical and pathophysiological relations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2014;158(2):181–88
17. Yin YW, Li JC, Gao D, Chen YX, Li BH, Wang JZ, Liu Y, Liao SQ, Zhang MJ, Gao CY, Zhang LL. Influence of ATP-binding cassette transporter 1 R219K and M883I polymorphisms on development of atherosclerosis: a meta-analysis of 58 studies. *PLoS One* 2014; 9(1):e86480.