

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 575.113:615.03

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ RS1004467 И RS11191548 ГЕНА *CYP17A1* СВЯЗАНЫ С РАННИМ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ ОТВЕТом НА ТЕРАПИЮ РОЗУВАСТАТИНОМ

Кононов С. И.¹, Азарова Ю. Э.¹, Клёсова Е. Ю.¹, Быканова М. А.¹,
Кононова И. Н.², Полоников А. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Курск, Россия

Контактная информация:

Кононов Станислав Игоревич,
 ФГБОУ ВО «Курский государственный
 медицинский университет» Минздрава
 России,
 ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, Россия,
 305041.
 E-mail: ck325@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.05.2022
 и принята к печати 15.05.2022.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Полиморфные варианты гена *CYP17A1* известны своей связью с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии, уровнями половых гормонов, однако до настоящего времени не исследовались в контексте фармакогенетики. **Цель.** Изучить связь полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 гена *CYP17A1* с эффективностью терапии розувастатином в отношении динамики изменения липидов плазмы крови и толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии, а также исследовать ассоциации данных полиморфизмов с риском развития ИБС и АГ в российской популяции. **Материалы и методы.** В фармакогенетическое исследование включались 116 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения, длительность наблюдения — 12 месяцев; в генетико-ассоциативное: 749 пациентов с ИБС и 737 — с АГ. Генотипирование выполнено по технологии iPLEX на геномном масс-спектрометре MassARRAY-4. **Результаты.** Оба исследованных полиморфизма не были ассоциированы с риском развития ИБС и АГ. Наиболее значимые ассоциации с ослабленной динамикой снижения ХС ЛНП наблюдались через 1 месяц терапии (у гомозигот по минорному аллелю обоих полиморфизмов, $p = 0,0002$), с динамикой триглицеридов — через 6 месяцев терапии (у гетерозигот по rs1004467 и rs11191548, $p = 0,0015$ и $0,0013$ соответственно). Ослабление регресса ТИМ за 6 месяцев наблюдения было ассоциировано с вариантом rs11191548 ($p = 0,034$). **Заключение.** В работе впервые установлены ассоциации полиморфных вариантов

rs1004467 и rs11191548 гена *CYP17A1* с эффективностью применения розувастатина, которые были наиболее значимы в раннем периоде терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, комплекс интима-медиа, липопротеиды низкой плотности, полиморфизм, розувастатин, триглицериды, фармакогенетика, холестерин, *CYP17A1*.

Для цитирования: Кононов С.И., Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Быканова М.А., Кононова И.Н., Полоников А.В. Полиморфные варианты rs1004467 и rs11191548 гена *CYP17A1* связаны с ранним гиполипидемическим ответом на терапию розувастатином. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(3):47-60. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-47-60

POLYMORPHISMS RS1004467 AND RS11191548 AT *CYP17A1* ARE ASSOCIATED WITH EARLY HYPOLIPIDEMIC RESPONSE TO ROSUVASTATIN THERAPY

Kononov S. I.¹, Azarova Yu. E.¹, Klyosova E. Yu.¹, Bykanova M. A.¹, Kononova I. N.², Polonikov A. V.¹

¹ Federal State Budget Educational Establishment of Higher Education "Kursk State Medical University" Ministry of Health Care of Russian Federation, Kursk, Russia

² Regional Budget Health Care Establishment "Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care", Kursk, Russia

Corresponding author:

Kononov Stanislav I.,
Kursk State Medical University,
Karl Marx str., 3, Kursk, Russia, 305041.
E-mail: ck325@yandex.ru

Received 02 May 2022; accepted 15 May 2022.

ABSTRACT

Background. Polymorphisms of the *CYP17A1* gene are known for their association with the risk of coronary artery disease (CAD), and essential hypertension (EH), dyslipidemia, and with the levels of sex hormones. However, pharmacogenetics aspects of these polymorphisms have not so far been investigated. **Objective.** To study the association of rs1004467 and rs11191548 variants at *CYP17A1* with the effectiveness of rosuvastatin therapy in terms of change in plasma lipids and carotid intima-media thickness (CIMT), and the association with the risk of CAD and EH in Russians. **Design and methods.** The pharmacogenetics study included 116 patients with CAD, stable angina pectoris, observation period was 12 months; genetic association study — 749 patients with CAD, 737 EH patients. Genotyping was performed using

the MassARRAY-4 system. **Results.** Both *CYP17A1* polymorphisms were not associated with CAD and EH risk. The most significant associations with the attenuated decrease in LDL-C were observed in 1 month of therapy (in variant homozygotes of both polymorphisms, $p = 0,0002$), and with triglyceride level change in 6 months (in heterozygotes of rs1004467 and rs11191548, $p = 0,0015$ и $0,0013$, respectively). Attenuated CIMT regression in 6 months was associated with rs11191548 variant ($p = 0,034$). **Conclusion.** We have found for the first time the associations of rs1004467 and rs11191548 of *CYP17A1* with the effectiveness of rosuvastatin therapy, and the associations were the strongest in the early period of treatment.

Key words: carotid intima-media thickness, cholesterol, coronary artery disease, *CYP17A1*, low-density lipoproteins, pharmacogenetics, polymorphism, rosuvastatin, triglycerides.

For citation: Kononov SI, Azarova IuE, Klyosova Elu, Bykanova MA, Kononova IN, Polonikov AV. Polymorphisms rs1004467 and rs11191548 at CYP17A1 are associated with early hypolipidemic response to rosuvastatin therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(3):47-60. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-3-47-60

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин плазмы крови, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, eQTL — expression quantitative trait loci (англ., локусы, связанные с количественными изменениями в профиле экспрессии генов).

ВВЕДЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не теряет своей актуальности [1] ввиду сохранения этой категории болезней как ведущей причины смертности населения, как в целом в мире и Европе, так и в России, в частности. Согласно анализу структуры сердечно-сосудистого риска в Европе, Россия в настоящее время остается регионом с очень высоким риском, с уровнем сердечно-сосудистой смертности более 300 случаев на 100 тыс. населения [2]. Важной особенностью большого количества кардиологических пациентов является сочетание ишемической болезни сердца (ИБС), дислипидемии как одной из ее причин и артериальной гипертензии (АГ). Такое сочетание нозологий может объясняться не только общими факторами риска, но и влиянием общих генов. Проведено большое число исследований, вы-

явивших гены предрасположенности к ИБС и АГ. В частности, таковыми являются полиморфные варианты rs1004467 и rs11191548, расположенные в области гена *CYP17A1*, а также генов *NT5C2*, *CNNM2*, *AS3MT*, которые продемонстрировали ассоциации с уровнем артериального давления, риском развития артериальной гипертензии, а также с ответом на гипотензивную терапию [3, 4, 5, 6]. При этом первый из указанных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) известен своей связью не только с АГ, но и с ИБС [7, 8] и дислипидемией [9]. В России проведено лишь одно исследование полиморфизма rs1004467, в котором установлена его связь с риском развития инсульта, но не выявлено ассоциаций с АГ, дислипидемией и толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) брахиоцефальных артерий [10]. В отношении rs11191548 в России проведены 2 исследования, в которых не было получено статистически значимых ассоциаций с АГ [11, 12], исследование же ассоциаций с уровнями липидов плазмы, риском ИБС и ТИМ не проводилось.

Ген *CYP17A1* кодирует фермент 17 α -гидроксилазу/17,20-лиазу, принимающий участие в синтезе кортикостероидов и половых гормонов, в частности, дигидроэпиандростерона, недостаток которого, как известно, способствует развитию дисфункции эндотелия, атерогенезу и метаболическим нарушениям [10]. Вариант rs1004467 ассоциирован с действием половых гормонов еще при внутриутробном развитии, что проявляется в его ассоциации с длиной второго и четвертого пальцев кисти

[13], а также с уровнем общего холестерина (ОХС) [9]. В литературе отсутствуют данные о фармакогенетических исследованиях полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 при лечении статинами, хотя проведение таковых представляется актуальным, учитывая их связь с ИБС и АГ, липидами плазмы крови. Таким образом, целью настоящего исследования явилось установление связи полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 в области гена *CYP17A1* с риском развития ИБС и АГ, а также оценка влияния полиморфизмов на динамику изменения липидов плазмы крови и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов с ИБС, получающих терапию розувастатином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Описание выборки. В рамках настоящей работы выполнены генетико-эпидемиологическое и фармакогенетическое исследования. В последнее было включено 116 пациентов, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов с наличием дислипидемии, определяемой по уровням ОХС более 4,0 ммоль/л и уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) более 1,8 ммоль/л в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению и профилактике нарушений липидного обмена V пересмотра, которые действовали на момент сбора материала. Диагноз стабильной стенокардии напряжения устанавливался на основании клинических данных, данных нагрузочных проб (тредмил-тест или велоэргометрия), а также суточного ЭКГ-мониторирования. Средний возраст пациентов составил $61,0 \pm 7,25$ года (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение), мужчины и женщины соотносились в пропорции 73:27 %, средний индекс массы тела (ИМТ) составил $28,8 \pm 4,2$ кг/м², большинство пациентов — 113 (97,5 %) страдали сопутствующей гипертонической болезнью. Стартовые показатели липидного обмена составляли: 5,28 (4,61; 6,03) ммоль/л для ОХС (данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей), 3,27 (2,70; 4,08) ммоль/л для ХС ЛНП, 1,06 (0,97; 1,28) ммоль/л для холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), и 1,68 (1,22; 2,37) ммоль/л для триглицеридов (ТГ). Стартовые показатели ТИМ составили 0,80 (0,60; 1,00) мм для максимальной и 0,70 (0,55; 0,85) мм для средней ТИМ. В генетико-эпидемиологическое исследование, кроме описанной выше выборки пациентов ($n = 116$), было включено 633 пациента с ИБС (включающей стабильную стенокардию напряжения и перенесенный инфаркт

миокарда, средний возраст $59,9 \pm 8,8$ года, средний ИМТ — $29,9 \pm 6,0$ кг/м²), а также 403 относительно здоровых человека (средний возраст $60,4 \pm 8,1$ года, средний ИМТ $27,0 \pm 4,5$ кг/м²) (всего 1152 лица, из них 749 пациентов с ИБС) из биобанка НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, данные о которых были накоплены в ранее проведенных генетических исследованиях [14, 15, 16, 17]. Расширение объема выборки позволило увеличить мощность исследования для анализа ассоциаций генотипов с риском развития ИБС и с показателями липидного обмена и ТИМ. Для анализа ассоциаций ОНП с риском развития АГ были доступны данные 737 пациентов, страдающих гипертонической болезнью (средний возраст — $60,9 \pm 9,0$ лет, средний ИМТ — $29,6 \pm 5,9$ кг/м²; в их число вошли 113 пациентов из 116, включенных в фармакогенетическое исследование, имеющие сопутствующую гипертоническую болезнь), и данные ранее указанных относительно здоровых лиц, накопленные в биобанке НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии. Все участники исследования являлись жителями Центральной России славянского происхождения.

Дизайн фармакогенетического исследования. Фармакогенетическое исследование являлось проспективным, в него включались пациенты, ранее регулярно не принимавшие статины. Пациентам рекомендовалась диета со сниженным содержанием насыщенных жиров. Розувастатин назначался в стартовой дозе 5 мг в сутки для достижения целевых показателей липидного обмена (ОХС менее 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л) согласно Российским рекомендациям V пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена. Липидный спектр оценивался через 1 месяц, при достижении целевых показателей пациент продолжал принимать препарат в указанной дозе с контролем липидных показателей через 6 и 12 месяцев терапии. При недостижении целевых показателей доза последовательно повышалась до 10–20–40 мг в сутки с контролем 1 раз в месяц.

Лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки липидного состава проводился забор венозной крови из кубитальной вены после 12-часового голодания и легкого ужина накануне. Уровни ОХС и ТГ определялись энзиматическим методом на автоматическом лабораторном анализаторе Vitalab Flexor E (Vital Scientific, Нидерланды) с использованием реагентов производства компании Analyticon® Biotechnologies AG (Германия).

Содержание ХС ЛВП определялось прямым иммунотурбидиметрическим методом без предварительного осаждения с использованием реагентов производства Roche Diagnostics (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas с 311 (Германия). Уровень ХС ЛНП рассчитывался по формуле Фридвальда при условии уровня ТГ не более 4,5 ммоль/л.

Дуплексное сканирование сонных артерий выполнялось в В-режиме линейным датчиком ультразвукового разрешения на ультразвуковой системе MyLab™ 40 (Esaote, Нидерланды). Толщина комплекса интима-медиа измерялась с обеих сторон в дистальной трети общей сонной артерии на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке как расстояние между первой и второй эхопозитивными линиями [18, 19]. Оценивались два показателя — максимальная ТИМ (максимальное значение из всех измерений с обеих сторон) и средняя ТИМ (среднее арифметическое из всех измерений с обеих сторон); в дальнейшем эти показатели оценивались в динамике — через 6 и 12 месяцев терапии.

Анализ генетических ассоциаций. Полиморфизм rs1004467 гена *CYP17A1* был отобран для настоящего исследования в связи с его ассоциацией с ИБС [7, 8], АГ [4, 20, 21] и липидами плазмы крови [9]. Также принято во внимание влияние полиморфизма rs1004467 на функцию *CYP17A1* — метаболизм половых гормонов (в основном, дигидроэпиандростерона) и его потенциальное участие в обмене холестерина [10, 13, 22]. Известно, что полиморфный вариант rs11191548 ассоциирован с артериальной гипертензией [5, 6, 21].

ДНК из венозной крови выделялась стандартным методом фенол-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование проводилось по технологии iPLEX на геномном масс-спектрометре MassARRAY-4 производства компании Agena Bioscience (США). Программное обеспечение MassARRAY Assay Design Suite (<https://agenasx.com>) использовалось для дизайна мультиплексной панели генотипирования ОНП.

Статистический анализ. Данные проверялись на соответствие их распределения нормальному закону распределения по критериям Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. Показатели липидного обмена и ТИМ характеризовались распределением, отличным от нормального, и представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей. Статистическая значимость изменения уровней липидов и ТИМ за время терапии препаратом оценивалась с помощью критерия

Вилкоксона для парных сравнений. Соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга определялось в соответствии с точным критерием Фишера. Для оценки влияния генотипа на уровни липидов и ТИМ, их динамику использован линейный регрессионный анализ трансформированных переменных. Тестируются генетические модели: доминантная, рецессивная, кодоминантная, сверхдоминантная, лог-аддитивная. Ассоциации ОНП с фенотипами оценивались с поправкой на пол, возраст, ИМТ, дозу розувастатина. Связь генотипов с риском развития заболеваний рассчитана методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ИМТ. Результаты всех расчетов считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и онлайн-инструмента SNPStats (<https://SNPstats.net>) [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение генотипов обоих исследованных полиморфных вариантов — rs1004467 ($p = 0,45$) и rs11191548 ($p = 0,25$) — соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Оценивалось наличие ассоциаций генотипов по изучаемым ОНП с риском развития ИБС и АГ. В отношении как ИБС ($p = 0,65$ и $0,19$ для rs1004467 и rs11191548 соответственно), так и АГ ($p = 0,75$ и $0,54$ для rs1004467 и rs11191548 соответственно, дополнительно с поправкой на наличие ИБС) статистически значимых ассоциаций в исследованной нами российской популяции обнаружено не было.

Среди пациентов, страдающих ИБС, оценивалось наличие ассоциаций с уровнями липидов плазмы крови и ТИМ вне гиполипидемической терапии (доступны данные ОХС для 637 пациентов, ХС ЛНП — для 414, ХС ЛВП — для 421, ТГ — для 489 пациентов). Уровень ОХС составил 5,6 (4,79; 6,20) ммоль/л, ХС ЛНП — 2,00 (1,35; 2,75) ммоль/л, ХС ЛВП — 1,36 (1,10; 1,70) ммоль/л, ТГ — 3,04 (1,80; 3,82) ммоль/л. Результаты анализа ассоциаций генотипа с уровнями липидов представлены в таблице 1.

Значимые ассоциации были установлены только для полиморфного варианта rs1004467 — у носителей минорного аллеля G с высоким уровнем ХС ЛНП ($p = 0,033$) и более низким уровнем ХС ЛВП ($p = 0,042$). ОНП rs11191548 статистически значимых ассоциаций с уровнями липидов плазмы не показал. В отношении ТИМ как полиморфный вариант rs1004467 ($p = 0,22$ и $0,18$ для средней и максимальной ТИМ соответственно), так и rs11191548 ($p =$

Таблица 1. Связь полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 гена CYP17A1 со стартовыми уровнями липидов плазмы крови

Ген (ОНП)	Генотип	Частоты генотипов		Значение уровней липидов
		N	%	Ме (Q1; Q3)
ОХС				
CYP17A1 rs1004467 (A>G)	A/A	470	73,8	5,64 (4,69; 6,2)
	A/G	158	24,8	5,5 (4,94; 6,28)
	G/G	9	1,4	5,15 (4,99; 5,82)
CYP17A1 rs11191548 (T>C)	T/T	493	77,5	5,65 (4,7; 6,2)
	T/C	138	21,7	5,5 (4,92; 6,18)
	C/C	5	0,8	5,5 (4,99; 5,82)
ХС ЛНП				
CYP17A1 rs1004467 (A>G)	A/A	296	71,5	1,90 (1,29; 2,66)
	A/G	111	26,8	2,00 (1,49; 3,00)
	G/G	7	1,7	2,24 (2,00; 2,40)
CYP17A1 rs11191548 (T>C)	T/T	314	76,0	1,9 (1,3; 2,7)
	T/C	94	22,8	2,0 (1,48; 2,99)
	C/C	5	1,2	2,3 (2,24; 2,4)
ХС ЛВП				
CYP17A1 rs1004467 (A>G)	A/A	301	71,5	1,4 (1,14; 1,7)
	A/G	113	26,8	1,32 (1,1; 1,58)
	G/G	7	1,7	1,14 (0,93; 1,89)
CYP17A1 rs11191548 (T>C)	T/T	319	76,0	1,4 (1,13; 1,7)
	T/C	96	22,8	1,32 (1,08; 1,59)
	C/C	5	1,2	1,14 (1,01; 1,6)
ТГ				
CYP17A1 rs1004467 (A>G)	A/A	352	72,0	3,08 (1,84; 3,83)
	A/G	130	26,6	2,88 (1,62; 3,82)
	G/G	7	1,4	2,47 (2,41; 3,25)
CYP17A1 rs11191548 (T>C)	T/T	372	76,2	3,06 (1,85; 3,83)
	T/C	111	22,8	2,8 (1,55; 3,82)
	C/C	5	1,0	2,45 (2,41; 3,0)

* - значение p с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела.

ОНП — однонуклеотидный полиморфизм; ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды; Me (Q1; Q3) — медиана (первый-третий квартили)

0,23 и 0,23 для средней и максимальной ТИМ соответственно) не показали статистически значимых ассоциаций.

По результатам фармакогенетического исследования установлено статистически значимое снижение уровня ОХС по прошествии 1 месяца терапии розувастатином (-28,57 (-38,48; -19,84) % от исходного значения, $p < 0,0001$), а также 6 (-36,8 (-44,84;

-27,8) %, $p < 0,0001$) и 12 месяцев (-35,87 (-43,17; -29,47) %, $p < 0,0001$). Также значимая динамика имела место для ХС ЛНП (-41,45 (-53,53; -29,06) %, -52,53 (-60,38; -40,62) %, -50,0 (-60,26; -40,09) % для 1, 6 и 12 месяцев терапии соответственно, p на всех точках $< 0,0001$) и ТГ (-14,71 (-38,25; 0,69) %, -17,41 (-37,13; -2,78) %, -24,15 (-39,26; -5,62) % для 1, 6 и 12 месяцев терапии соответственно, p на всех точках

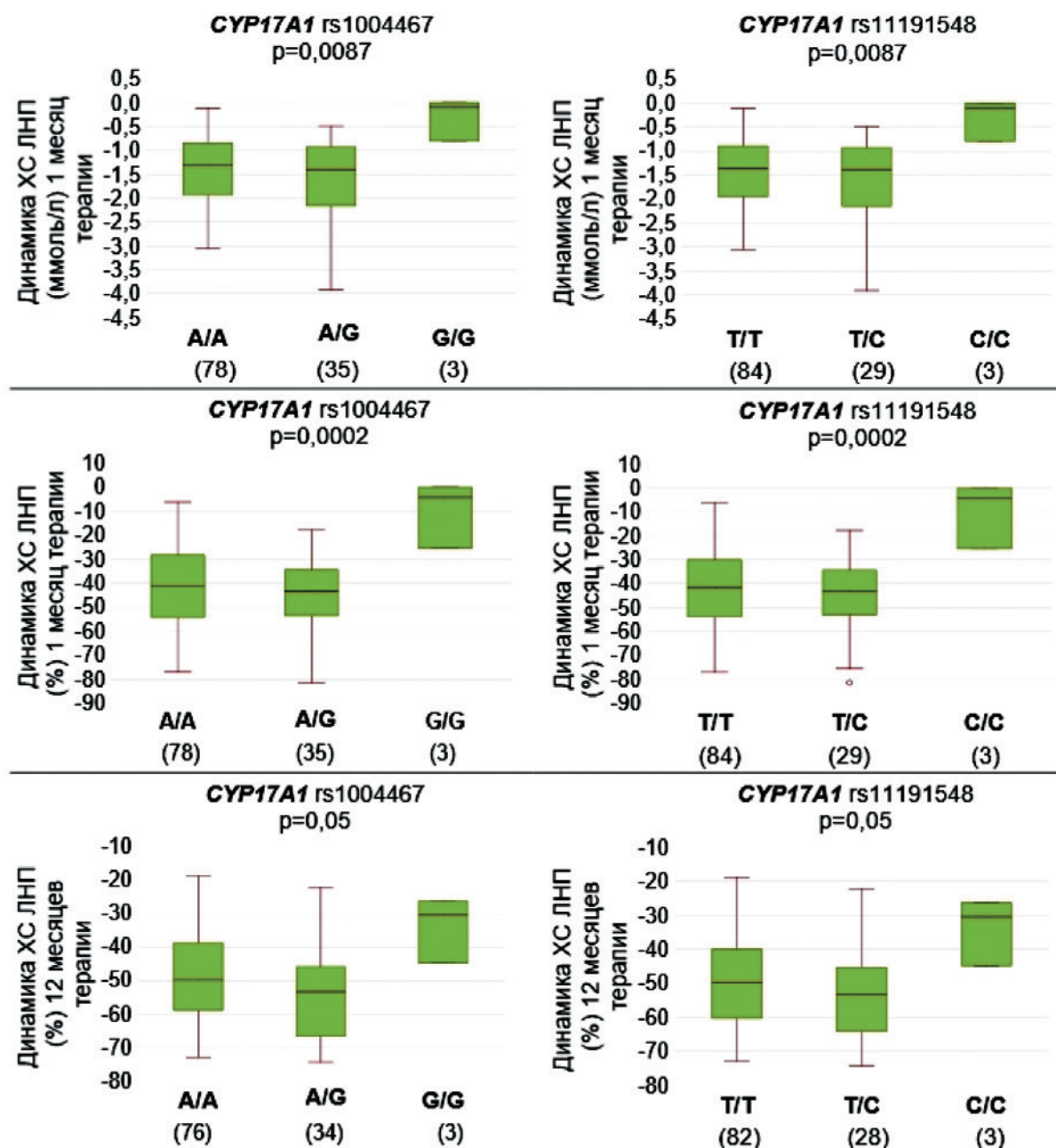


Рис. 1. Ассоциации полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 с динамикой изменения уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

$< 0,0001$). Динамика ХС ЛВП была статистически незначимой ($-1,17$ ($-13,16$; $12,5$) %, 0 ($-15,15$; $7,27$) %, $1,85$ ($-12,83$; $13,32$) % для 1, 6 и 12 месяцев терапии соответственно, $p = 0,42$, $0,16$ и $0,87$ соответственно). На конечной точке (12 месяцев от начала терапии) исследование завершили 113 человек (97,4 %).

Затем нами были оценены ассоциации исследуемых полиморфизмов с динамикой уровней липидов (в абсолютных значениях — ммоль/л и в относительных — в %) на контрольных точках исследования. Все уровни значимости представлены с поправкой на пол, возраст, ИМТ и дозу розувастатина. В отношении ОХС ассоциаций не было, как для rs1004467 ($p = 0,34$ и $0,33$ для абсолютной и относительной динамики за 1 месяц терапии, $p = 0,55$ и $0,58$ за 6 месяцев, $p = 0,73$ и $0,7$ за 12 месяцев терапии соответственно), так и для второго исследованного варианта rs11191548 ($p = 0,4$ и $0,33$ для абсолютной и относительной динамики за 1 месяц терапии, $p = 0,86$ и $0,58$ за 6 месяцев, $p = 0,73$ и $0,82$ за 12 месяцев терапии соответственно). Значительно более выраженные ассоциации были обнаружены в отношении связи исследованных ОНП с дина-

микой ХС ЛНП, в особенности, по итогам первого месяца терапии (см. рис. 1).

Данные представлены в виде диаграмм размаха, где горизонтальная линия отражает медиану, «ящик» — нижний и верхний квартили для динамики холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в абсолютных (ммоль/л) или относительных (%) значениях, как отмечено на графиках. В скобках указано число пациентов с представленными генотипами

По итогам 1 месяца лечения имело место наличие ассоциаций обоих ОНП как с динамикой изменения ХС ЛНП в ммоль/л ($p = 0,0087$ для обоих полиморфных вариантов), так и с динамикой, выраженной в относительных значениях — % от исходного уровня ($p = 0,0002$ для обоих полиморфизмов), — более слабый гиполипидемический эффект препарата был характерен для гомозигот по редкому аллелю — rs1004467-G/G и rs11191548-C/C (см. рис. 1). Впоследствии по прошествии 6 месяцев терапии отмечалось более выраженное снижение уровня ХС ЛНП (в ммоль/л) у гетерозигот rs1004467-A/G ($p = 0,045$), при этом значимой связи

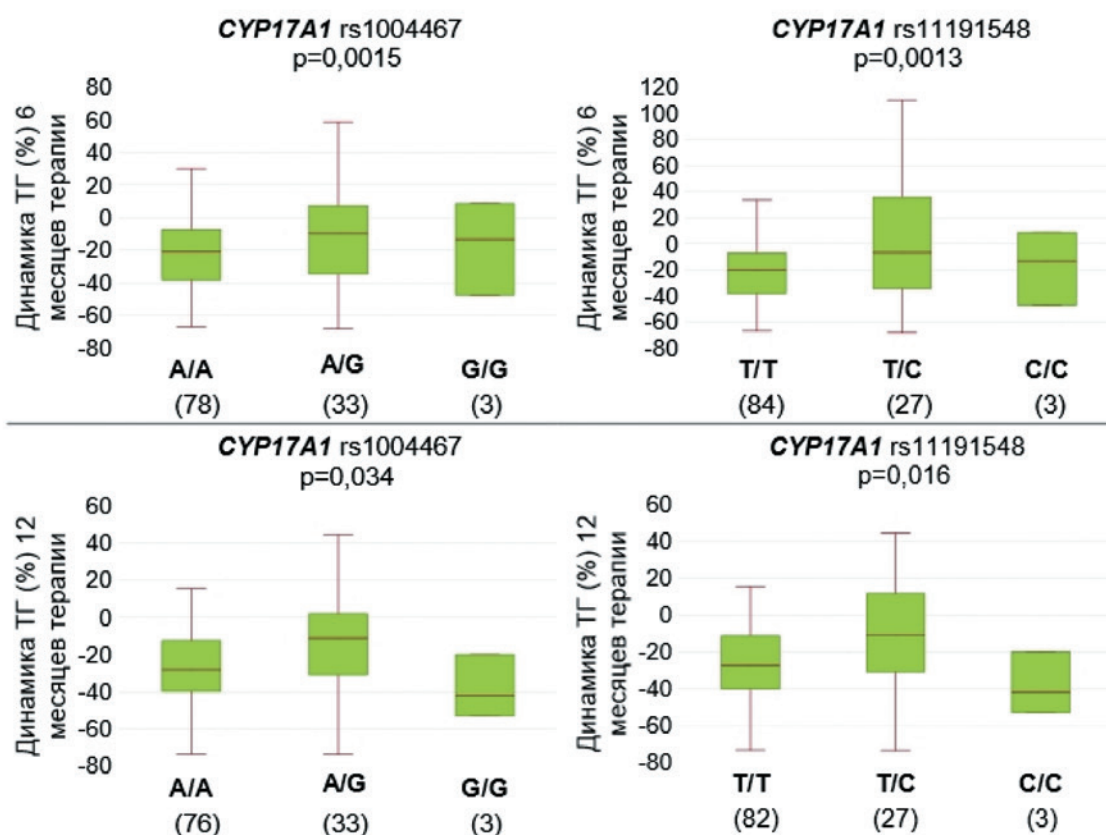


Рис. 2. Ассоциации полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 с динамикой изменения уровней триглицеридов у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

с rs11191548 не было ($p = 0,17$). Изменение ХС ЛНП за 6 месяцев терапии, выраженное в %, не было ассоциировано с генотипом по обоим вариантам ($p = 0,16$ и $0,27$ для rs1004467 и rs11191548 соответственно). По итогам 12 месяцев терапии для гетерозигот rs1004467-A/G сохранилась связь с абсолютной динамикой ХС ЛНП в виде более выраженного гиполлипидемического эффекта (сверхдоминирование, $p = 0,032$) при отсутствии значимой ассоциации для второго варианта rs11191548 ($p = 0,11$). И наконец, при оценке связи относительной динамики ХС ЛНП за 12 месяцев терапии с генотипом вновь сработала рецессивная модель — ассоциация с ослабленным эффектом, зарегистрированная на начальном этапе терапии (1 месяц), повторилась вновь — гомозиготы по вариантным аллелям обоих полиморфизмов характеризовались менее выраженным снижением уровня ХС ЛНП (в % от исходного уровня) в сравнении с носителями аллелей «дикого» типа, однако с пограничным уровнем значимости ($p = 0,05$ для обоих вариантов; см. рис. 1). Таким образом, гиполлипидемический эффект розувастатина (в отношении ХС ЛНП) в исследовании продемонстрировал свою зависимость от генотипов *CYP17A1* пациентов, как это было видно в постепенном снижении уровня статистической значимости от 1 месяца ($p = 0,0002$) к 12 месяцам терапии ($p = 0,05$). Данная закономерность может указывать на генетическую детерминированность именно раннего ответа на лекарственную терапию со стороны ХС ЛНП.

Также нами были обнаружены ассоциации исследованных ОНП с динамикой триглицеридов плазмы крови. В отличие от ХС ЛНП, первый ме-

сяц терапии не отличился связью с динамикой ТГ ($p = 0,17$ и $0,16$ для rs1004467, $p = 0,21$ и $0,23$ для rs11191548 в отношении абсолютной и относительной динамики ТГ соответственно). Однако изменения имели место по итогам 6 месяцев терапии: носители вариантных аллелей обоих ОНП (rs1004467-G и rs11191548-C, доминантная модель) характеризовались ослабленным гиполлипидемическим эффектом розувастатина в отношении ТГ в абсолютных числах (в ммоль/л; $p = 0,031$ и $0,036$ для rs1004467 и rs11191548 соответственно). Для динамики изменений ТГ, выраженной в %, наиболее статистически значимой была модель сверхдоминирования — гетерозиготы по обоим полиморфизмам характеризовались ослабленным регрессом уровней ТГ в крови ($p = 0,0015$ и $0,0013$ для первого и второго вариантов соответственно; см. рис. 2). Эффект сверхдоминирования также наблюдался относительно динамики ТГ по итогам 12 месяцев терапии ($p = 0,034$ и $0,016$ для rs1004467 и rs11191548 соответственно; см. рис. 2). Абсолютная динамика ТГ по итогам 12 месяцев терапии не ассоциировалась с носительством изученных полиморфных вариантов ($p = 0,12$ и $0,1$ для rs1004467 и rs11191548 соответственно).

Данные представлены в виде диаграмм размаха, где горизонтальная линия отражает медиану, «ящики» — нижний и верхний квартили для динамики триглицеридов (ТГ) в относительных значениях (%). В скобках указано число пациентов с представленными генотипами

При оценке изменения толщины комплекса интима-медиа установлена статистически значимая

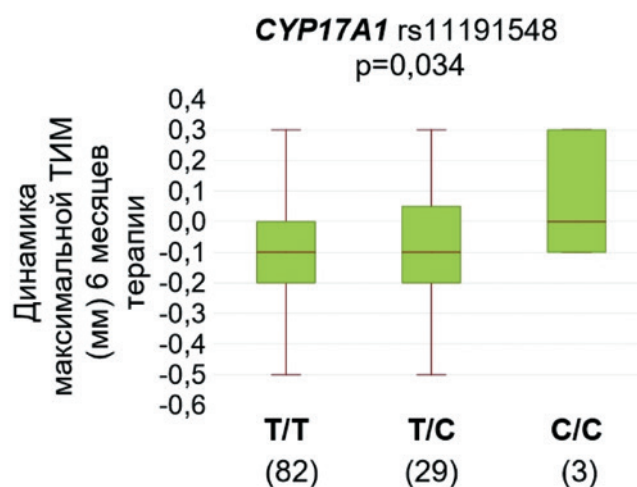


Рис. 3. Ассоциация полиморфного варианта rs11191548 с динамикой изменения максимальной толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии у пациентов с ИБС при лечении розувастатином

динамика ее уменьшения за время наблюдения. Изменение максимальной ТИМ за 6 месяцев составило $-0,10$ ($-0,20-0$) мм ($p < 0,0001$), за 12 месяцев $-0,10$ ($-0,25-0$) мм ($p < 0,0001$). Изменение средней ТИМ за 6 месяцев составило $-0,05$ ($-0,15-0,07$) мм ($p = 0,025$), за 12 месяцев $-0,07$ ($-0,15-0,02$) мм ($p < 0,0001$).

Мы оценили ассоциации генотипов с динамикой изменения ТИМ. Обнаружена статистически значимая связь полиморфного варианта rs11191548 с динамикой максимальной ТИМ по итогам 6 месяцев наблюдения ($p = 0,034$, аддитивная модель; см. рис. 3).

Данные представлены в виде диаграмм размаха, где горизонтальная линия отражает медиану, «ящик» — нижний и верхний квартили для динамики максимальной толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в миллиметрах (мм). В скобках указано число пациентов с представленными генотипами

Ассоциация данного ОНП с динамикой средней ТИМ за тот же период наблюдения ($p = 0,12$), а также с динамикой ТИМ за 12 месяцев терапии ($p = 0,21$ и $0,23$ для максимальной и средней ТИМ соответственно) была незначимой. В отношении rs1004467 связи с динамикой ТИМ выявить не удалось ($p = 0,11$ и $0,12$ за 6 месяцев, $p = 0,46$ и $0,23$ за 12 месяцев терапии для максимальной и средней ТИМ соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые установлено, что полиморфные варианты rs1004467 и rs11191548 гена *CYP17A1* представляют собой фармакогенетические маркеры, влияющие на эффективность гиполипидемической терапии розувастатином в отношении динамики изменения липидов плазмы крови и ТИМ. Ген *CYP17A1* экспрессируется преимущественно в надпочечниках, в печени же уровень экспрессии мРНК невысок, а белок, кодируемый данным геном, в печени не экспрессируется [24]. Рассматривая роль гена *CYP17A1* в организме, стоит указать на то, что данный ген кодирует фермент с двойной активностью: 17 α -гидроксилазу/17,20-лиазу, который является ключевым регулятором биосинтеза андрогенов, конвертируя прегненолон в 17-гидроксипрегненолон и дигидроэпиандростерон, а также прогестерон в 17-гидроксипрогестерон и андростендион в надпочечниках и тека-клетках яичников. Прегненолон образуется из холестерина под действием CYP11A1 [25]. Из литературы известна связь полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 гена *CYP17A1* со сниженным уровнем общего холестерина плазмы крови [9]. В нашем исследовании связи ОНП

с ОХС обнаружено не было, однако была установлена ассоциация rs1004467 с повышенными уровнями ХС ЛНП и сниженными — ХС ЛВП. Упомянутое выше исследование является единственным, в котором была установлена связь rs1004467 с дислипидемией, и проводилось оно в китайской популяции Хань, в России же в исследовании С. Ю. Никулиной и соавторов (2018) связи данного ОНП с дислипидемией обнаружено не было [10]. При этом по данным проекта «1000 геномов» существуют значительные различия в частоте минорного аллеля между указанной китайской популяцией (36,4 %) и европейской популяцией (9,4 %) [26]; в настоящем же исследовании частота минорного аллеля rs1004467-G составила 14 %.

Нами также установлено влияние минорных аллелей обоих исследованных полиморфизмов на динамику холестерина ЛНП при лечении розувастатином в виде ослабления гиполипидемического действия препарата у вариантных гомозигот (rs1004467-GG и rs11191548-CC) через 1 месяц от начала терапии, в последующем к 6 и 12 месяцам терапии такой эффект нивелировался и проявлялся только в виде гиполипидемического действия у гетерозигот (rs1004467-GA), и ассоциация ослаблялась к 12 месяцам терапии. Другими словами, имела место вариабельность ответа на терапию преимущественно в раннем периоде назначения препарата. Аналогичная ассоциация наблюдалась с динамикой максимальной ТИМ, но только для ОНП rs11191548 в виде ослабления регресса ТИМ у носителей минорного аллеля rs11191548-C по прошествии первых 6 месяцев наблюдения.

Однозначно объяснить влияние ОНП на динамику липидов и ТИМ не представляется возможным, однако можно предположить, что участие *CYP17A1* в метаболизме половых гормонов способно оказывать влияние на изменение липидных показателей. Так, известно, что при носительстве вариантного аллеля rs1004467-G имеет место снижение соотношения длины 2 пальца правой руки к четвертому, что предполагает повышенный уровень андрогенов и сниженный уровень эстрогенов еще во внутриутробном развитии. В целом, мужчины характеризуются большей длиной безымянного пальца по отношению к указательному, а женщины наоборот, что объясняется действием половых гормонов на плод [13]. Известно, что мужчины с генотипом rs1004467-GG характеризуются более высоким уровнем тестостерона и дигидротестостерона, что, возможно, находит отражение в большей встречаемости у таких лиц рака предстательной железы [22], который также ассоциирован со снижением вышеупомянутого соотношения второго пальца к чет-

вертому [27]. Наряду со связью описанного ОНП с уровнями гормонов, он также связан со сниженными уровнями ОХС [9] и сниженным риском развития артериальной гипертензии [28]. Это не доказывает прямого влияния полиморфизма на липиды через CYP17A1, но и не исключает его.

Следующим вопросом, возникающим при обсуждении результатов, является вопрос о возможности уже самих статинов влиять на CYP17A1. Известна способность статинов снижать сыровоточные уровни андрогенов у пациенток с поликистозом яичников. Авторы установили механизм такого эффекта на культуре тека-клеток, который заключался в ингибировании процесса изопренилирования, что приводило к снижению экспрессии (снижению уровней мРНК) CYP17A1 [25, 29]. Влияние непосредственно андрогенов на уровни холестерина и CYP17A1 было установлено в онкологии. Опухоль синтезирует андрогены для стимулирования ее собственного роста [30], кроме того, для опухолей характерен усиленный синтез холестерина, также ведущий к усилению их роста [31, 32, 33], при этом усиление синтеза андрогенов и синтеза холестерина связаны между собой посредством андрогенового рецептора и вовлечения сигнального пути: андрогеновый рецептор-SCAP-SREBPs-CYP17/ГМГ-КоА-редуктаза, что подтверждалось и клинически в виде синергизма статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) и ингибиторов CYP17A1 в отношении подавления роста опухоли [34]. Разумеется, вышеизложенные данные в отношении опухолей нельзя экстраполировать на здоровые ткани организма, однако стоит принять во внимание связь половых гормонов и регуляции синтеза холестерина через CYP17A1, ГМГ-КоА-редуктазу и участие статинов в этом механизме. Подводя итог обсуждению возможных механизмов, лежащих в основе выявленных в настоящем исследовании ассоциаций, можно предположить, что установленная нами связь полиморфных вариантов *CYP17A1* с эффектом розувастатина может быть объяснена генетически обусловленными различиями активности и/или экспрессии CYP17A1 посредством его влияния на метаболизм половых гормонов [9, 22]. Исследованные ОНП ассоциированы с изменением экспрессии ряда генов в надпочечниках, сосудах (коронарные, большеберцовые артерии, аорта), в крови (данные портала GTEx, <https://gtexportal.org/home/>) [35]. К сожалению, данные об изменении экспрессии генов в печени (что актуально в связи с синтезом ХС, липопротеидов именно в этом органе) отсутствуют. Тем не менее, из известной информации можно сделать вывод о сходстве функциональных эффектов полиморфизмов

в связи с изменением экспрессии ряда одинаковых генов, ассоциированных с исследованными нами ОНП — *MARCKSLIP1*, *ARL3*, *NT5C2*, *USMG5*, *TMEM180*, *AS3MT*, *SFXN2*. Для варианта rs11191548 изменение экспрессии рядом расположенных генов является логичным в связи с его межгенным расположением (между генами *CNNM2* и *NT5C2*, рядом с *AS3MT*; данные FIVE browser) [35]. Кроме того, принимая во внимание расположение rs11191548 в 3'-нетранслируемой области, вариант ассоциирован с рядом микро-РНК, связанных как с усилением (*hsa-miR-662*), так и с потерей мишени (*hsa-miR-4262*, *hsa-miR-181a-5p*, *hsa-miR-181b-5p*, *hsa-miR-181c-5p*, *hsa-miR-181d-5p*) по данным базы miRNASNP-v3 [36]. Таким образом, функциональные эффекты изученных ОНП реализуются через изменение экспрессии рядом расположенных генов, а также для rs11191548 — через функции микро-РНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании, проведенном среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения, впервые была продемонстрирована связь полиморфных вариантов rs1004467 и rs11191548 гена *CYP17A1* с динамикой изменения уровней липидов плазмы крови и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий в течение 1 года лечения розувастатином. Генотип, а именно: носительство редких аллелей исследованных полиморфизмов (rs1004467-G и rs11191548-C) было связано с ослаблением гиполипидемического действия препарата в отношении ХС ЛНП и ТГ, при этом, наиболее выраженные различия в лекарственном ответе имели место на ранних сроках лечения — через 1 месяц после назначения препарата. Регресс ТИМ также отличался в зависимости от генотипа по полиморфному варианту rs11191548 в виде его ослабления также на относительно раннем для данного показателя сроке — через 6 месяцев наблюдения. Ранее заявленные ассоциации полиморфных вариантов с риском развития ИБС и АГ в настоящем исследовании не были подтверждены, однако была установлена связь полиморфизма rs1004467 со стартовыми уровнями липидов плазмы крови (ХС ЛНП, ХС ЛВП вне гиполипидемической терапии) у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Mirzaev KB, Fedorin DS, Ivashchenko DV, et al. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406. In Russian [Мирзаев К.Б., Федоринов Д.С., Иващенко Д.В. и др. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):393–406.]
2. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454.
3. Tabara Y, Kohara K, Kita Y, et al. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension*. 2010;56(5):973–80.
4. Liu C, Li H, Qi Q, et al. Common variants in or near FGF5, CYP17A1 and MTHFR genes are associated with blood pressure and hypertension in Chinese Hans. *J Hypertens*. 2011 Jan;29(1):70–5. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833f60ab. PMID: 20852445.
5. Huber M, Lezius S, Reibis R, et al. A Single Nucleotide Polymorphism near the CYP17A1 Gene Is Associated with Left Ventricular Mass in Hypertensive Patients under Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17456–68.
6. Hamrefors V, Sjögren M, Almgren P, et al. Pharmacogenetic implications for eight common blood pressure-associated single-nucleotide polymorphisms. *J Hypertens*. 2012;30(6):1151–60.
7. Dai CF, Xie X, Yang YN, et al. Relationship between CYP17A1 genetic polymorphism and coronary artery disease in a Chinese Han population. *Lipids Health Dis*. 2015;14:16.
8. Dai CF, Xie X, Ma YT, et al. Haplotype analyses of CYP17A1 genetic polymorphisms and coronary artery disease in a Uyghur population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(2):389–398.
9. Zhang N, Chen H, Jia J, et al. The CYP17A1 gene polymorphisms are associated with hypercholesterolemia in Han Chinese. *J Gene Med*. 2019;21(8):e3102.
10. Nikulina SY, Shulman VA, Chernova AA, et al. Role of Single Nucleotide Polymorphism of CYP17A Gene in the Development of Stroke. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(4):488–493. In Russian [Никилина С.Ю., Шульман В.А., Чернова А.А. и др. Роль однонуклеотидного полиморфизма гена CYP17A в развитии инсульта. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):488–493.]
11. Kanaeva MD, Glotov AS, Vashukova YeS, et al. Research of genetic markers in susceptibility to arterial hypertension in Russian Northwest Region children. *Ecological genetics*. 2013;11(2):34–40. In Russian [Канаева М.Д., Глотов А.С., Вашукова Е.С. и др. Исследование генетической предрасположенности к развитию артериальной гипертензии у детей Северо-Западного региона России. *Экологическая генетика*. 2013;11(2):34–40.]
12. Kiseleva AV, Klimushina MV, Tyupaeva SA, et al. Contribution of genetic markers and production factors in the development of arterial hypertension in men in an organized workers cohort of machine-building plant. *Russ J Cardiol*. 2017;10(150):55–60. In Russian [Киселева А.В., Климушина М.В., Тюпаева С.А. и др. Вклад генетических маркеров и производственных факторов в развитие артериальной гипертензии у мужчин в организованной когорте работников машиностроительного завода. *Российский кардиологический журнал*. 2017;10(150):55–60.]
13. Zhang J, Yang M, Luan P, et al. Associations Between Cytochrome P450 (CYP) Gene Single-Nucleotide Polymorphisms and Second-to-Fourth Digit Ratio in Chinese University Students. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930591.
14. Solodilova MA, Medvedeva MV, Bykanova MA, et al. Polymorphism of the VEGFA gene, smoking and coronary heart disease: the significance of gene-environmental interactions for disease susceptibility. *Res. Results Biomed*. 2020;6(3):350–366.
15. Zvyagina MV, Mal GS, Bushueva OY, et al. Estimating the effectiveness of hypolipidemic therapy with rosuvastatin in patients with coronary heart disease depending on the genotype of lipoprotein lipase. *Eksp. Klin. Farmakol*. 2016;79(1):15–19.
16. Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene*. 2017;627: 451–459.
17. Polonikov AV, Vialykh EK, Churnosov MI, et al. The C718T polymorphism in the 3'-untranslated region of glutathione peroxidase-4 gene is a predictor of cerebral stroke in patients with essential hypertension. *Hypertens. Res*. 2012;35(5):507–512.
18. Balakhonova TV, Tripoten' MI, Pogorelova OA. Ultrasonic methods for assessing the thickness of the intima-media complex of the arterial wall. *SonoAce-Ultrasound*. 2010;21:57–63. In Russian [Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки. *SonoAce-Ultrasound*. 2010;21:57–63.]
19. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct

measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–1406.

20. German CA, Sinsheimer JS, Klimentidis YC, et al. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. *Genetic Epidemiology*. 2020;44(3):248–260.

21. Wei BL, Yin RX, Liu CX, et al. CYP17A1-ATP2B1 SNPs and Gene-Gene and Gene-Environment Interactions on Essential Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:720884.

22. Poniah P, Mohamed Z, Apalasamy YD, et al. Genetic polymorphisms in the androgen metabolism pathway and risk of prostate cancer in low incidence Malaysian ethnic groups. *Int J Clin Exp Med*. 2015;10(8):8.

23. Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–1929.

24. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419.

25. Ortega I, Cress AB, Wong DH, et al. Simvastatin reduces steroidogenesis by inhibiting Cyp17a1 gene expression in rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod*. 2012;86(1):1–9.

26. 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68–74.

27. Bunevicius A. The association of digit ratio (2D:4D) with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Dis Markers*. 2018;2018:7698193.

28. Zhang N, Jia J, Ding Q, et al. Common variant rs11191548 near the CYP17A1 gene is associated with hypertension and the serum 25(OH) D levels in Han Chinese. *J Hum Genet*. 2018;63(6):731–37.

29. Sokalska A, Stanley SD, Villanueva JA, et al. Comparison of effects of different statins on growth and steroidogenesis of rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod*. 2014;90(2):44.

30. Sun J, Wang D, Guo L, et al. Androgen Receptor Regulates the Growth of Neuroblastoma Cells in vitro and in vivo. *Front Neurosci*. 2017;11:116.

31. Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: Results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:2349–2356.

32. Munir MT, Ponce C, Powell CA, et al. The contribution of cholesterol and epigenetic changes to the pathophysiology of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;183:1–9.

33. Hashimoto M, Kobayashi K, Yamazaki M, et al. Cyp3a deficiency enhances androgen receptor activity and cholesterol synthesis in the mouse prostate. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;163:121–128.

34. Hu Z, Cheng C, Wang Y, et al. Synergistic Effect of Statins and Abiraterone Acetate on the Growth Inhibition of Neuroblastoma via Targeting Androgen Receptor. *Front Oncol*. 2021;11:595285.

35. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318–1330.

36. Liu CJ, Fu X, Xia M, et al. miRNASNP-v3: a comprehensive database for SNPs and disease-related variations in miRNAs and miRNA targets. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D1276–D1281.

Информация об авторах:

Кононов Станислав Игоревич, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Азарова Юлия Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры биохимии, заведующий лабораторией биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Клёсова Елена Юрьевна, ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, младший научный сотрудник лаборатории биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Быканова Марина Алексеевна, к.б.н., ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, научный сотрудник лаборатории геномных исследований НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Коконова Ирина Николаевна, врач-кардиолог ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;

Полоников Алексей Валерьевич, д.м.н., директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information:

Kononov Stanislav I., candidate of medical sciences, assistant lecturer of the Department of Internal Medicine N 2, Kursk State Medical University;

Azarova Yulia E., candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Biochemistry; head of Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University;

Klyosova Elena Yu., assistant lecturer of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology; junior researcher of Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University

Bykanova Marina A., candidate of biological sciences, assistant lecturer of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology; researcher of Laboratory of Genomic Research, Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University;

Kononova Irina N., cardiologist of Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care;

Polonikov Alexey V., doctor of medical sciences, professor of the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology; Head of Research Institute for Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University.