НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

УДК 616.1/132.2-612.398.3/6.052.4-089–084 на правах рукописи

**КАЛИМБЕТОВА АКЕРКЕ БАУРЖАНОВНА**

**Молекулярно-генетическое прогнозирование риска развития новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий**

Диссертация на соискание степени

доктора философии PhD по специальности

8D10100 «Медицина»

Научные консультанты: Тайжанова Дана Жумагалиевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «МУК», Караганда, Казахстан

Акильжанова Айнур Рахметуловна, PhD, Ассоциированный профессор, Руководитель лаборатории Геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

Grigoris T Gerotziafas, профессор гематологии-гемостаза Отдела функциональных и генетических исследований сосудистого риска, Университет Сорбонна, Париж, Франция

г. Караганда, 2023 год

СОДЕРЖАНИЕ

[НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ 4](#_Toc122001661)

[ОПРЕДЕЛЕНИЯ 5](#_Toc122001662)

[ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ 6](#_Toc122001663)

[ВВЕДЕНИЕ 8](#_Toc122001664)

[ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 13](#_Toc122001665)

[1.1 Современное состояние проблемы сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. 13](#_Toc122001666)

[1.2 Генетические факторы развития кардиоваскулярных событий 14](#_Toc122001667)

[1.3. Ассоциация генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа с риском развития кардиоваскулярных событий 16](#_Toc122001668)

[1.4 Ассоциация генов биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий 19](#_Toc122001669)

[1.5 Гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями 23](#_Toc122001670)

[1.5 Гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями 25](#_Toc122001671)

[2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 29](#_Toc122001672)

[2.1. Формирование выборки пациентов и общая характеристика пациентов, участвующих в исследовании. 29](#_Toc122001673)

[2.1.1 Объект исследования 30](#_Toc122001674)

[2.1.2 Клиническая характеристика пациентов. 31](#_Toc122001675)

[2.2. Методы исследования 32](#_Toc122001676)

[2.2.1. Генетическое исследование для определения полиморфизма генов кардиологического профиля (выделение человеческого ДНК методом высаливания) 33](#_Toc122001677)

[2.2.2 Генетическое исследование для определения полиморфизма генов кардиологического профиля (генотипирование) 34](#_Toc122001678)

[2.3. Методы статистического анализа результатов исследования 36](#_Toc122001679)

[2.4. Этическое одобрение 37](#_Toc122001680)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 38](#_Toc122001681)

[3.1Оценка клинико-лабораторных характеристик риска развития новых сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства. 38](#_Toc122001682)

[3.2Роль полиморфизмов генов в риске развития новых сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от этнической принадлежности пациентов и патогенетических факторов развития заболевания. 46](#_Toc122001683)

[3.2.1. Гены биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий 49](#_Toc122001684)

[3.2.2Гены биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий 69](#_Toc122001685)

[3.2.3 Гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями 89](#_Toc122001686)

[3.2.4 Гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями 126](#_Toc122001687)

[3.3. Оценка прогностической значимости полиморфизмов в риске развития осложнений и исходов после чрескожного коронарного вмешательства 157](#_Toc122001689)

[3.4 Предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства 157](#_Toc122001690)

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 159](#_Toc122001691)

[СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ 164](#_Toc122001692)

[ПРИЛОЖЕНИЕ А 173](#_Toc122001693)

[ПРИЛОЖЕНИЕ Б 175](#_Toc122001694)

[ПРИЛОЖЕНИЕ В 176](#_Toc122001695)

[ПРИЛОЖЕНИЕ Г 177](#_Toc122001696)

[ПРИЛОЖЕНИЕ Д 178](#_Toc122001697)

[ПРИЛОЖЕНИЕ Е 179](#_Toc122001698)

[ПРИЛОЖЕНИЕ Ж 180](#_Toc122001699)

# НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Закон Республики Казахстан «О науке» от 18.02.2011 г. № 407-IV ЗРК
2. Инструкция по оформлению диссертации и автореферата, утвержденные приказом Председателя ВАК МОН РК №377-3ж от 28.09.2004
3. Правила присуждения ученых степеней, утвержденные приказом МОН РК от 31 марта 2011 года № 127
4. Межгосударственные стандарты: ГОСТ 7.32–2001 (Введен взамен ГОСТ 7.32-2017 с 01.02.2019 г. с установлением переходного периода для ГОСТ 7.32- 2001 до 01.02.2020 г.). Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления
5. ГОСТ 7.1–2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.
6. ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
7. Заключение этической комиссии НАО «МУК» (протокол № 32 от 23.12.2019 года).

# ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Отношение шансов (OR, OR от «odds ratio») —** статистика, отражающая в числовом выражении, как отсутствие или наличие определенного исхода связано с наличием или отсутствием определенного фактора в той или иной статистической группе.

**Однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism, SNP) —** отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C). SNPs возникают в результате точечных мутаций.

# ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСК – ацетилсалициловая кислота

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

БСК – болезни системы кровообращения

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат

ДИ - доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КБА – коронарная баллонная ангиопластика

ЛП – лекарственные препараты

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛС – лекарственные средства

ММР – матриксные металлопротеиназы

МНН – международное непатентованное название

МНО – международное нормализованное отношение

НИЗ – неинфекционные заболевания

ОАК – общий анализ крови

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОКС БПС ST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКС СПС ST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОНМК- острое нарушение мозгового кровообращения

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОСН-острая сердечная недостаточность

ПВ – протромбиновое время

ПДЛ – протоколы диагностики и лечения

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

РВС – Рестеноз внутри стента

РК – Республика Казахстан

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СЛП – стенты с лекарственным покрытием

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГ – триглицериды

ТИА-транзиторная ишемическая атака

ХС – холестерины

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФР – факторы риска

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКС – эхокардиоскопия

CX – Левая огибающая коронарная артерия

LAD – Левая коронарная артерия

MAF – Minor allele frequency/ Показатель частоты минорного аллеля

OR – odds ratio (отношение шансов)

RCA – Правая коронарная артерия

SNP- Single nucleotide polymorphism/однонуклеотидный полиморфизм

# **ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность исследования**

Проблема лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. Несмотря на достигнутые за последнее десятилетие значимые успехи в профилактике и лечении ИБС, заболевание продолжает занимать ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых индустриальных стран.

Вопреки прогрессу и широкому использованию чрескожного коронарного вмешательства, развитие новых сердечно-сосудистых событий являются решающими факторами, которые лимитируют его долгосрочную эффективность.

Развитие кардиоваскулярных событий может зависеть от процедуры интракоронарного вмешательства, наличия сопутствующих заболеваний, степени и обширности поражения, длины поражения, диаметра просвета сосуда после имплантации и других факторов.

На сегодняшний день существует ряд диагностических концепций, определяющих актуальность исследовании, направленных на изучение факторов, влияющих на развитие новых сердечно-сосудистых событий после реваскуляризации коронарных артерий.

Одним из важных направлении, представляющих интерес в современном мире, является изучение роли полиморфизма генов в развитии фатальных сердечно-сосудистых событий.

В предпринимаемых генетических исследованиях в области кардиологии продолжаются научные дискуссии о значимости полиморфизма генов в риске развития сердечно-сосудистых осложнений после интервенционных вмешательств, что несомненно вызывает значимый интерес в оценке молекулярных и генетических предикторов в развитии cердечно-сосудистых событий.

**Научная гипотеза:** Полиморфизм генов влияют на риск развития новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь клинических и полиморфных генетических маркеров с риском развития новых сердечно-сосудистых событий при ИБС в раннем и отдаленном периодах после установки стента.

**Задачи исследования:**

1. Оценить значимость клинико-лабораторных показателей в риске развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства.
2. Определить ассоциацию полиморфных генетических маркеров с риском развития сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства в этнической группе казахов в зависимости от патогенетических факторов развития заболевания.
3. Оценить прогностическую значимость полиморфизма генов в риске развития осложнений и исходов после чрескожного коронарного вмешательства.
4. Разработать предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после чрескожного коронарного вмешательства.

**Научная новизна:**

-Выявлены новые клинические маркеры, ассоциированные с риском развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после установки стента в этнической группе казахов.

По материалам диссертации получены 2 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права:

- KZ №13260. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом от 17 ноября 2020г. «Анкета оценки риска осложнении на фоне двойной антиагрегантной терапии у кардиологических пациентов», авторы Бодаубай Р., Тайжанова Д.Ж. Вистерничан О.А., Калимбетова А.Б.

- KZ №13249. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом от 16 ноября 2020г. «Анкета оценки факторов риска при фибрилляции предсердия», авторы Тайжанова Д.Ж. Базарова Н.К., Бодаубай Р., Калимбетова А.Б.

-Впервые определена ассоциация генетических вариантов полиморфизма с кардиоваскулярными рисками у пациентов с принадлежностью к этнической группе казахов: rs1234313-TNFSF4; rs3184504 - SH2B3; rs2340690 - HSPE1; rs6725887 - ICA1L; rs1799963 - CKAP5; rs1799983 -CKAP5; rs688034 -SEZ6L; rs268 - LPL; rs2229616 - MC4R; rs2943634; rs599839 - PSRC1; rs2774279 - USF1; rs1800783 - NOS3; rs1051730 - NOS3; rs10116277 - CDKN2B-AS1; rs2383207 - CDKN2B-AS1; rs2713604 - DNAJB8-AS1; rs9536314 - KL.

-Впервые определен генетический полиморфизм в риске развития сердечно-сосудистых событий после эндоваскулярного вмешательства у пациентов с ИБС в отдаленном периоде.

-Установлены новые ассоциации клинико-генетических предикторов, повышающих риск новых кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства.

По материалам диссертации полученo свидетельствo о регистрации прав на объект авторского права:

KZ №31084. Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. 14 декабря 2022г. «Алгоритм прогнозирования развития новых сердечно- сосудистых событий после ЧКВ. Тері арқылы коронарлық араласудан кейін жаңа жүрек-қан тамырлары оқиғаларының дамуын болжау алгоритмі», авторы Тайжанова Д.Ж., Калимбетова А.Б.

**Практическая значимость:** Будут предложены клинико-генетические предикторы для прогнозирования риска развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после установки стента.

**Внедрение в практику:**

Результаты исследования внедрены в кардиологическую практику для прогнозирования осложнений после проведения чрескожного коронарного вмешательства в раннем и отдаленном периодах. В учебный процесс кафедры внутренних болезней НАО «МУК» по образовательной программе: 7R01108 "Кардиология взрослая, детская" для резидентов внедрена информация по предикторам прогнозирования сердечно-сосудистых событий после ЧКВ в рамках практических занятий и семинаров (ПРИЛОЖЕНИЕ Д, Е)

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Риск новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства повышается при наличии факторов риска в виде избыточной массы тела, ожирения 1 и 2 степени, высокого уровня липопротеидов низкой плотности, а также пожилого возраста пациента: (соответственно: 3,9; 12,6; 8,0; 1,6; 1,07 раз). Кардиальный риск значительно возрастает при наличии нарушения ритма и хронической сердечной недостаточности: (соответственно: 9,0; 25,0 раз) .

**2.**Идентификация интергенного полиморфизма гена rs2943634 после чрескожного коронарного вмешательства прогнозирует высокий риск развития кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде (OR- 4,0 раза, р=0,006).

**3**. Идентификацияполиморфизма гена биомаркеров воспаления (Rs 1234313 гена TNFSF4)**,**  гена иммунного ответа (Rs 3184504 гена SH2D3), гена биомаркеров липидного обмена (Rs 2943634), гена биомаркеров сосудистого эндотелия (Rs 2713604, DNAJB8-AS1) повышают риск развития новых кардиоваскулярных событий.

4.К генетическим полиморфизмам, увеличивающим кардиоваскулярные риски у пациентов с этнической принадлежностью казахам относятся:

-генотипы генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа: rs1234313 TNFSF4, р=0,000; rs3184504 - SH2B3, р=0,000; rs2340690 - HSPE1, р=0,002; rs6725887 - ICA1L, р=0,002.

-генотипы генов биомаркеров системы гемостаза: rs1799963 - CKAP5, р=0,000; rs1799983 -CKAP5, р=0,008; rs688034 -SEZ6L, р=0,045.

-генотипы генов биомаркеров липидного обмена: rs268 - LPL, р=0,022; rs2229616 - MC4R, р=0,000; rs2943634, р=0,030; rs599839 - PSRC1, р=0,030; rs2774279 - USF1, р=0,006.

-генотипы генов биомаркеров эндотелия: rs1800783 - NOS3, р=0,000; rs1051730 - NOS3, р=0,001; rs10116277 - CDKN2B-AS1, р=0,001; rs2383207 - CDKN2B-AS1, р=0,004; rs2713604 - DNAJB8-AS1 , р=0,000; rs9536314 - KL, р=0,000.

5. В развитии новых сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периодах после эндоваскулярных вмешательств относятся комплекс клинико-генетических предикторов: пожилой возраст пациента, избыточная масса тела, ожирение 1-2 степени, повышение липопротеидов низкой плотности, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность в ассоциации с полиморфными генетическими маркерами.

**Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами**

Диссертационная работа выполнена на кафедре внутренних болезней и в Лаборатории коллективного пользования НАО «МУК».

Реализация диссертационной работы осуществлялась в рамках программно-целевого финансирования МОН РК на 2018-2020гг. по теме: «Персонифицированный подход в решении ряда значимых заболеваний», по задаче 3: «Поиск и оценка основных генетических маркеров устойчивости к антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца среди представителей основной этнической группы Казахстана». Регистрационный номер №0118РКО1034.

**Апробация диссертации**

Основные положения диссертации представлены:

- The International Conference of the European Society of Cardiology «Heart & Stroke», 24.01.-25.01.2020г., Барселона, Испания в виде постерного доклада;

- Российском национальном конгрессе кардиологов, 29.09. -01.10. 2020г., Казань, Россия;

- Российском национальном конгрессе кардиологов, 21.10. -23.10. 2021г., Санкт**-**Петербург, Россия;

- Онлайн конференции “Gene polymorphism and oncogenesis”, 25.05. 2022 г., которая проводилась совместно НАО «МУК» и «Life Science Leadership School» в рамках серии семинаров «Permanent International Conference On Health Innovative Solutions», 2021-2022гг., Караганды, Казахстан в виде устных докладов;

- I Межвузовской конференции «Актуальные вопросы соматических заболеваний», 09.06.-10.06.2022г., Москва, Россия.

- На расширенном заседании кафедры внутренних болезней (протокол №10/A от 29.06.2022 года) НАО «МУК».

**Сведения о публикациях**

Опубликовано 19 научных работ, включая 7 статей, 12 тезисов. Из них 3 работы в изданиях рейтингового агентства Scopus > 25 процентилей , 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК Республики Казахстан, 1 в зарубежном журнале. Результаты исследования по клиническим данным доложены в работе 5 конференции в виде 4 постерных докладов и 2 устных докладов. Получены 3 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (KZ №13260, KZ №13249, KZ №31084).

**Личный вклад автора**

Проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Осуществлен сбор и обработка первичного материала, формирование базы данных, выделение ДНК методом высаливания. Совместно с научными сотрудниками Лаборатории коллективного пользования НАО «МУК проведено выполнение молекулярно-генетического анализа. Самостоятельно на завершающем этапе исследования выполнена статистическая обработка, анализ и изложение полученных результатов.

**Объём и структура диссертации**

Диссертация имеет традиционную структуру в соответствии положению: содержание, список обозначений и сокращений, введение, обзор литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, список цитируемой литературы и приложения. Диссертация изложена на 181 листов компьютерного текста. Список литературы содержит 120 источников, в том числе 3 на русском и 117 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками, 235 таблицами, включает 7 приложении.

# **ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

# **1.1 Современное состояние проблемы сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.**

Болезни системы кровообращения (БСК) во всем мире и в Республике Казахстан занимают первые места по заболеваемости и смертности.

Согласно опубликованным от 9 декабря 2020г. «Глобальным оценкам здоровья» (ВОЗ), 7 из 10 основных причин смерти в мире являются неинфекционными заболеваниями (НИЗ). В 2000г. только четыре неинфекционных заболевания были среди ведущих причин смерти. Новые данные охватывают период с 2000 по 2019 гг. [1].

Первое место в списке десяти ведущих причин смерти по-прежнему занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). ССЗ были основной причиной смерти во всем мире в течение 20 лет. Однако они никогда не уносили столько жизней, как на сегодняшний период. С 2000г. число умерших от ССЗ увеличилось более чем на 2 млн и в 2019г.достигло почти 9 млн. В современный период на ССЗ приходится 16% всех смертей в мире. Более половины из 2 млн. дополнительных смертей от ССЗ были зарегистрированы в регионе Западной части Тихого океана (ВОЗ, 09.12.2020г). В то же время в Европейском регионе наблюдалось относительное снижение смертности от болезней сердца на 15% [1].

Болезни сердца, диабет, инсульт, рак легких и хроническая обструктивная болезнь легких вместе взятые привели к потере почти 100 млн дополнительных лет здоровой жизни в 2019г. по сравнению с 2000г. [1].

В Республике Казахстан основное бремя НИЗ приходится на 7 ведущих факторов риска: повышение артериального давления, курение, злоупотребление алкоголем, увеличение холестерина в крови, избыточная масса тела, недостаточное потребление овощей и фруктов, малоподвижный образ жизни. Так, среди казахстанских подростков (дети от 10 до 19 лет) у 5% выявлено ожирение и у 2% детей регистрируется избыточный вес. Потребление соли в Казахстане превышает рекомендуемый показатель ВОЗ, и по некоторым данным в 4 раза. Ежедневное потребление фруктов и овощей населением Республики Казахстан определяется ниже, чем средний Европейский показатель. По результатам оценок в 2015г. 28% мужчин и 25% женщин старше 18 лет имели повышенное артериальное давление. Последние данные оценки уровня холестерина показывают, что у 46% граждан в возрасте 25 лет и старше и констатируется повышенный уровень общего холестерина. В Казахстане распространенность табакокурения составляет 42,4% среди мужчин и 4,5% среди женщин [2].

В структуре заболеваний среди причин смертности первое место занимают БСК. В 2018 году от БСК умерло 167,38 на 100 тыс. человек, что на 13% ниже, чем в 2015 году. Среди умерших от БСК в стационарах пациентов 40,4% были трудоспособного возраста (от 15 до 64 лет). Среди БСК лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС), от которой в Казахстане в год умирает 11,3 тыс. человек (71,7 на 100 тыс. населения); а также острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в год умирает 11,1 тыс. пациентов (71,8 на 100 тыс. населения). Из числа лиц, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), на диспансерный учет берется 69%, из числа пролеченных пациентов с ОНМК на диспансерный учет берется 24%, тогда как целью является наблюдение всех лиц, перенесших инсульт [2].

Одним из значимых целевых индикаторов Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020–2025 годы является снижение уровня риска преждевременной смертности от 30 до 70 лет от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний (НИЗ) до 15,43% [2].

По предварительным данным Министерства здравоохранения РК за 9 месяцев 2020 года общая заболеваемость на 100 тыс. населения снизилась на 2,6%, составив 53 909,4 в сравнении с аналогичным периодом 2019 года 55 364,9. На текущее время самый высокий показатель заболеваемости приходится на болезни органов дыхания (19 715,5 случаев на 100 тыс. населения), далее болезни системы кровообращения (увеличение случаев на 4,9%) составив 3 198,6 случаев на 100 тыс. населения, против 3049,1 случаев за аналогичный период 2019 года [3].

Ежегодно, в целом по республике на 10% увеличивается количество кардиохирургических операций, так по итогам 2016 года составив 36027 (2015г. – 32604), в том числе 11862 операций на открытом сердце (АКШ) и 24165 интервенционных оперативных вмешательств (2015г. - 11193 АКШ и 21411 интервенционных операций). Кроме того, на 13% увеличивается число выполненных интервенционных исследований, которые по итогам 2016 года составили 49225 против 43648 в 2015 году [3].

На сегодняшний день COVID-19 уже унес более 1,5 миллион жизней. Люди с другими заболеваниями (такими как болезни сердца, диабет и респираторные заболевания) подвергаются повышенному риску осложнений и смерти в случае заражения COVID-19. Органам здравоохранения во всем мире нужны актуальные, надежные и действенные данные для обоснованного принятия решений, особенно в условиях глобальной пандемии [1].

Таким образом, несмотря на прогрессирование в кардиологии, высоким остается процент неблагоприятных исходов среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

# **1.2 Генетические факторы развития кардиоваскулярных событий**

Согласно современной концепции, ИБС рассматривается как полиэтиологическое заболевание с выраженной генетической детерминантой. В связи с этим большое внимание уделяется анализу генетических особенностей, влияющих на развитие данного патологического состояния. В настоящее время существует два подхода к поиску генов, предрасполагающих к развитию заболеваний с генетической детерминантой. Первый (ассоциативный) основан на гипотезах о возможной роли того или иного гена в развитии заболевания. Другой подход сочетает в себе методы, свободные от выбранных гипотез. Это метод сцепления, основанный на позиционном картировании локуса, и более современный метод полногеномного анализа ассоциаций (GWAS). Метод GWAS основан на сравнении результатов генотипирования тысяч полиморфных вариантов в когортах пациентов и контрольной группы.

В современный период в рaмках accоциативного подхода рaccмотрено более 300 генов-кандидатов развития ИБС, а в ходе исследований GWAS выявлено более 32 локусов. Однако, несмотря на огромное количество работ по этой теме за поcледние 5 лет, более 7000, выполненных в ведущих лабораториях мира, данные о влиянии тех или иных генов на развитие ИБС в большинстве случаев противоречивы. Причиной этого являются этнические различия; плейотропный эффект генов; наличие субклинических фенотипов; неучтенные факторы внешней среды, влияющие на фенотипическое проявление генетических особенностей индивида и др.

Для систематизации имеющихся данных гены были объединены в группы в соответствии с процессами, в которых участвуют кодируемые ими белки.

Рассмотрены следующие группы генов:

- Гены биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий (цитокин семейства факторов некроза опухоли TNFSF4, цитокин группы интерлейкинов IL 4, толл подобный рецептор, который участвует во врожденном иммунитете TLR 4, ген фермента, участвующего в структуре ремоделирования внеклеточного матрикса MMP 9, адаптерный белок лимфоцитов SH2B3, ген цитоплазматического белка, регулирующего ядерного нацеливания BRAP);

- Гены биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий (ген протромбина F2, свёртывающий фактор V(фактор Лейдена) F5, ген фибриногена FGB, тромбоцитарный гликопротеин IIIA ITGB3, метилентетрагидрофолат редуктазы MTHFR и т.д. )

-Гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями (ген белка плазмы, облегчающий транспорт эфиров холестерина и триглицеридов между липопротеинами CETP,ген триацилглицерол печеночной липазы, расщепляющей триацилглицериды печени LIPC, ген белка переноса фосфолипидов PLTP, ген липопротеинлипазы LPL и т.д);

- Гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями (ген эндотелиального (NOS-3) синтазы оксида азота, ген сосудистого эндотелина EDN1, ген регулирующий биосинтез оксида азота, ген пролиферации клеток сосудистой стенки CDKN2B-AS1, и т.д.).

Анализ имеющихся данных литературы возможно будет способствовать выбору оптимальной тактики генoтипирования для пациентов с кардиоваскулярной патологией и лиц группы риска.

# **1.3. Ассоциация генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа с риском развития кардиоваскулярных событий**

Важную роль в патофизиологии кардиоваскулярных событий играют процессы воспаления и иммунного ответа. В связи с этим изучению ассоциативных связей между полиморфизмом генов, вовлеченных в каскад реакций воспаления и иммунного ответа, экспрессией этих генов и риском развития сердечно-сосудистой патологии посвящено большое количество исследований.

Одним из крупнейших исследований по этой теме является работа Б. Брауна и др.[4], в котором проанализировано действие 51 полиморфного варианта в 35 генах воспалительной системы (IL1A, IL1B, IL4, IL6, IL9, IL10, IL13, IL4R, IL5RA, CCR2, CCR3, CCR5, VCAM, SELP, SELE, CTLA4, GC, CD14, TGF7, CSF2, ADRB2, LTC4S, LTA, TNF, NOS2A, NOS3, C5, SDF1, UGB, FCERB1, VDR, SCYA11, TGFB1, ICAM1 C3) на риск развития ИБС у 2870 жителей Великобритании из 930 семей . Наиболее статистически значимая связь отмечена для кластера генов IL1 (интерлейкина-1), в котором локализованы гены IL1A и IL1B, кодирующие цитокины IL-1α и IL-1. Установлено, что носители гаплотипа ССС по генам IL1A (rs1800587, C-889T) и IL1B (rs1143634, C3954T; rs16944, C-511T), встречающиеся в европейской популяции с частотой 41%, имеют повышенный риск ИБС (р=0,006), ИМ (р=0,01), ИБС в возрасте до 50 лет (р=0,0002). В данном исследовании также выявлен повышенный риск ИБС для некоторых гаплотипов генов SCYA11 (эотаксин, rs3744508, G361A) и IL4R (рецептор IL 4, rs1805010, A398G), однако статистическая значимость результатов оказалась значительно ниже.

Ген IL4 кодирует интерлейкин 4, цитокин, который индуцирует дифференцировку хелперных Т-клеток (клеток Th0) в клетки Th2. После активации IL4 клетки Th2 впоследствии продуцируют дополнительный IL4 в петле положительной обратной связи. Он тесно связан и имеет функции, аналогичные IL13 (интерлейкин 13) [4].

Ген TNF, также известный как TNF-альфа, кодирует цитокин с обширными воспалительными и иммунными функциями. Среди наиболее изученных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) TNF есть два, обнаруженные в промоторе, оба из которых могут влиять либо на конститутивную, либо на индуцированную экспрессию TNF [4].

Одним из представляющих интерес направлении в последнее время, является изучение роли полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ (ММР) в развитии новых сердечно-сосудистых событий. Функция ММР может моделироваться определенными фармакологическими агентами, которые можно использовать для диагностики и лечения новых сердечно-сосудистых событий.

В генах ММР обнаружены полиморфные участки, варианты нуклеотидов, которые ассоциированы с уровнем экспрессии данных генов [5-7].

Принимая во внимание, что ОНП присутствуют с рождения и, как известно, связаны с изменениями активности MMP. Таким образом, изучение ОНП может дать оценку воздействия в течение всей жизни и может помочь в получении дополнительной информации о причинно-следственной связи [8].

В 2007г было продемонстрировано, что одной из причин возникновения избыточной артериальной жесткости при артериальной гипертензии (АГ) и ИБС является разрушение межклеточного матрикса, в результате влияния замены цитозина на тимин полиморфизма MMP 9 (-1564) C/T. Наличие аллеля Т напрямую связано с высокими показателями СРПВ [9]. Ряд исследований последних лет продемонстрировали яркие гендерные различия в присутствии аллеля Т и высокой СРПВ. Установлено, что у китаянок, имеющих Т-аллель, значительно выше СРПВ, и, особенно часто эта связь наблюдалась в группе пациенток в периоде менопаузы [10-11]. При этом не только гомозиготы ТТ, но и гетерозиготы СТ имеют более высокую СРПВ, нежели гомозиготы СС; в результате высказано предположение о дозозависимым эффекте данной мутации [12-14]. В исследовании 2014года [15] установлено, что у лиц, имеющих признаки метаболического синдрома, данный полиморфизм функционально более активен (ОШ=3,7) и имеет связь с развитием острых коронарных событий. Роль MMP2 (-1306 C/T) в гипертрофии левого желудочка при АГ подтверждена [16], но влияние на СРПВ не изучалось.

В исследованиях in vivo генетический полиморфизм имеет влияние на дифференциальную экспрессию ММР [17]. Более того, полиморфизмы генов ММР ассоциированы с атеросклерозом и появлением острого инфаркта миокарда.

Одним из значимых дизайнов исследований является “случай-контроль”. Имеется ряд исследований «случай-контроль», которые выявили потенциальную связь полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с сердечно-сосудистыми событиями. Хотя результаты до сих пор противоречивы, основные метаанализы [18-20], указывают на то, что полиморфизмы генов MMP-3 Glu45Lys и MMP9 1562 C / T были связаны с риском развития ИБС.

Также имеются данные, что развитие аневризм также взаимосвязаны с полиморфизмом генов ММР. Например, некоторые генетические и морфологические исследования свидетельствуют о том, что аневризмы при двухстворчатом клапане есть следствие нарушенного строения и экспрессии ряда генов собственно аортальной стенки: снижение количества фибриллина, фрагментация эластина, изменение активности матриксных металлопротеиназ (ММР), особенно увеличение активности ММР 2 и фермента TIMP1 (тканевой ингибитор коллагеназы), и снижение активности ММР 1 [21,22,23]. Есть указания на тот факт, что подобные изменения могут являться следствием генных мутаций, поэтому представляет интерес изучение полиморфизма генов, кодирующих эти белки и регуляторы их активности [24]. Интересно, что ген TIMP1, кодирующий ингибитор активности ММР1, локализован на Х-хромосоме [25], и его генетическая вариабельность может отчасти объяснить наблюдаемое нами преобладание больных мужского пола (3:1).

Blankenberg et al. (2003) показали, что концентрация MMР 9 была выше у пациентов с ИБС и может быть новым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний. На уровень активности ферментов ММР влияют многие факторы, такие как генетический полиморфизмы ММР, лекарственные препараты и другие факторы [34].

Lacchini et al. (2010) обнаружили, что существуют межэтнические различия в генетических полиморфизмах ММР. Так, распределение аллеля Т гораздо выше у пациентов с ИБС в Восточной Азии, чем у жителей Запада или Запада Азии. Связь между генотипом ММР и концентрацией MMР также различаются в разных этнических группах. Кроме того, не выявлена тесная взаимосвязь между генетическим полиморфизмом ММР 9 и активностью фермента ММР 9 у здоровой популяции европеоидов [35]. Хотя в другом исследовании (Metzger et al. (2012))., положительная связь была подтверждена у афроамериканцев [36].

В обзорном исследовании Juan et al наличие Т-аллеля С-1562Т полиморфизма гена ММР-9 может быть восприимчивым к пациентам с инфарктом миокарда только у европейцев, но не у азиатов [37]. Напротив, в другом обзоре Wang et al, MMP-9 C-1562T был значительно связан с повышенным риском развития инфаркта миокарда в азиатской популяции, но ни в коем случае не у европейцев [38].

Таким образом, в связи тем, что имеются научные дискуссии о значимости полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ в риске развития сердечно-сосудистых осложнений после интервенционных вмешательств, вызывает интерес оценка генетических предикторов развития cердечно-сосудистых событий.

Анализ связи между полиморфизмом генов системы воспаления и развитием ИБС представляется чрезвычайно актуальным. Важно установить причинно-следственную связь между биомаркером и развитием ИБС. Если биомаркер играет роль в развитии ИБС, знание аллельных вариантов генов, которые могут влиять на уровень его экспрессии или особенности функционирования, позволит проводить профилактические мероприятия для пациентов группы риска. Если изменение уровня биомаркера связано с течением заболевания (в субклинической или клинической форме), то важно знать, как активность рассматриваемого биомаркера влияет на тяжесть ИБС (клинический исход), что предопределяет актуальность поиска генетических вариантов, ответственных за особенности течения данного патологического процесса. Возможен и противоположный подход – по результатам генотипирования больных по генам воспаления и биомаркерам иммунного ответа в проспективных и ретроспективных исследованиях определить генетические варианты, связанные с риском развития (особенностями течения) ИБС, и механизмы, посредством которых этот эффект реализуется.

# **1.4 Ассоциация генов биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий**

Активация и агрегация тромбоцитов играют важную роль в патогенезе атеросклероза и развитии его важнейших осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ). В клинической практике хорошо известно, что, несмотря на доказанное наличие прогрессирующего атеросклероза, только у определенной группы больных развивается острый инфаркт миокарда (ОИМ). Причины персонализированных различий в предрасположенности ИМ мало изучены. Пациенты с повышенной свертываемостью крови и повышенной склонностью к образованию тромбов могут подвергаться высокому риску. Однако это трудно оценить в клинической практике, поскольку не существует уникального и надежного лабораторного маркера гиперкоагуляции. Кроме того, функциональные пробы, оценивающие концентрацию и функции белков свертывания и гемостаза, часто дают неадекватные результаты из-за применения антиагрегантов и антикоагулянтов или наличия сопутствующего воспаления. Генетические полиморфизмы с доказанным функциональным влиянием на белки свертывания крови могут быть полезным диагностическим и прогностическим маркером. За последнее десятилетие исследования полиморфизмов генов как факторов риска развития ИБС дали во многом убедительные результаты.

Фибриноген (фактор I) — один из основных факторов свертывающей системы, участвующий в процессе гемостаза. В дополнение к своей роли в реакции коагуляции, фибриноген участвует в патогенезе атеросклероза, способствуя адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к поверхности эндотелия и модулируя связывание плазмина с его рецептором. Данные эпидемиологических исследований и метаанализов показывают, что повышенный уровень фибриногена в плазме связан с повышенным риском ИМ. Повышение уровня фибриногена плазмы на 1 г/л связано с более чем двукратным увеличением риска развития инсульта и сосудистой смертности [39]. Высокая концентрация фибриногена в плазме считается независимым предиктором риска развития ИМ [40].

Фибриноген циркулирует в плaзме в виде димера. Зрелый бeлок фибриногена cоcтоит из 2 цепей, кaждaя из которых в cвою очередь имeeт α-, β -, γ – полипeптиды, которые кодируются генaми FGA, FGB и FGG, рaсположeнными в одном клaccтере на хромосоме 4. В генах фибриногена обнаружены ОНП, ассоциированные с различиями в уровнях фибриногена в плазме. «Случай-контроль» исследование с участием 305 пациентов с ИБС или ОКС и 305 здоровых лиц (группа контроля) выполнено в целях оценки влияния ОНП и гаплотипов по генам FGA, FGB и FGG на развитие заболевания. ОНП FGB – 156 C>T (rs1800787) и FGB – 1428 G>A (rs1800789) оказывают протективное действие, снижая риск развития ССЗ приблизительно на 50 % у гомозигот по минорным аллелям [41].

Минорные aллели четырeх полиморфизмов в гeнe FGB, двух в гeнe FGA и oднoгo полиморфизмa в гeнe FGG accоциировaны c пoвышенным уровнем фибриногена в плазме. ОНП в промоторе гена FGB (-455GA, rs1800790) и в промоторе гена FGA (-58GA, rs2070011) влияют на уровень фибриногена в плазме и ассоциированы с риском развития ИБС.

Aвторы исследования пришли к выводу, что при изучении причинно-cледственной связи между ОНП генов фибриногена и уровнем фибриногена в плазме крови и развитием ИБС нужно включать в исследование эти две ОНП. Аллель FGB – 455A действует как независимый фактор риска развития ИБС, ОКС, болезни периферических артерий и ОНМК [42] Исследования in vitro показали, что аллель FGB – 455 A, связанный с высоким уровнем фибриногена, нарушает связывание с белком-репрессором, вследствие чего выростает транскрипция цепи FGB [43].

M.N.Manila и соавторы изучили 8 распространенных полиморфизмов фибриногена у 377 пациентов с ПИМ и 387 здоровых людей и обнаружили, что гаплотипы, не индивидуальные полиморфизмы в отдельных генах фибриногена, связаны с риском развития ИМ [40]. Наиболее распространенный гаплотип FGG – FGA\*1 (FGG 1299 +79T / FGA – 58 G, частота 46,6 %) ассоциирован с повышенным риском развития ИМ, в то время как наименее распространенный гаплотип FGG – FGA\*4 (FGG 1299 + 79 C / FGA – 58 A, частота частота 11,8 %), снижает риск развития ИМ.

Фактор V Лейденской системы свертывания крови входит в многочисленную группу факторов каскада коагуляции. Лейденская мутация типа «усиление функции» - замена гуанина на аденин в позиции1691 (F5 1691 GA, Arg506Gln, rs6025), которая приводит к замене аргинина – 506 на глицин в молекуле белка и является причиной гиперкоагуляции и ответственна за высокий риск развития спонтанных венозных тромбозов.

Мутация GA (rs1799963) в гене фактора II, кодирующем фактор коагуляции фактора II - протромбин, также относится к мутациям типа «усиление функции» и является фактором риска венозного тромбоза. Мета-анализ 66155 случаев ИМ и стеноза коронарных артерий (контрольная группа включала в себя 91307 здоровых лиц) обнаружил небольшое, но значимое увеличение риска ИБС, ассоциированное с мутацией либо фактора V Leiden, либо протромбина [44]. Таким образом, Лейденская мутация и ОНП фактора II – установленные факторы риска не только венозной тромбоэмболии, но и артериального тромбоза.

Минорный аллель полиморфизма фактора V ассоциирован с повышенным риском ИМ у лиц моложе 45 лет, причем ассоциация значима после статистической поправки на традиционные факторы (p=0,006). Ранний ИМ выбран в качестве модели в связи с тем, что генетические факторы играют более заметную роль в возникновении ОИМ у молодых людей до 45 лет [45, 46, 47]. Результаты по фактору V Лейденской системы независимо подтверждены в паралельном генотипировании, проведенном в рамках контроля качества, выполняемого перед включением образцов ДНК в исследования геномных accоциаций [48] . Accoциация фактора II c ИМ в этом исследовании не была статистически значима [46].

Мембранный рецептор тромбоцитов гликопротеин GPIIIa (гликопротеин, β3- cубъединица, αIIbβ3 - интегрина) связывается с фибриногеном и ФВ, что ведет к агрегации тромбоцитов и образованию кровяного сгустка. Известны две аллельные изоформы А1 и А2 гликопротеина GPIIIa. Структурной основой этого ОНП является мутация замены цитозина на тимидин в гене ITGB3, кодирующем гликопротеин GPIIIa, которая приводит к замене Leu33Pro в молекуле рецептора. Полиморфизм ITGB3 A1/A2 (rs 5918), распространенный полиморфизм тромбоцитов, изменяет функции αIIbβ3 – интегрина, такие как адгезия и ретракция кровяного сгустка, и играет важную роль в патогенезе атеротромботических заболеваний.

Полиморфизм A1/A2 ассоциирован с изменениями морфологии и структуры атеросклеротических бляшек и повышенным риском ИМ с подъемом сегмента ST у пациентов до 45 лет, тромбоза стента, рестеноза коронарных артерии и окклюзии стента [49,50]. Аллель 2 повышает тромботический риск путем усиления связывания фибриногена и агрегации тромбоцитов. S.M. Boekholdt и соавторы показали, что аллель 2 существенно влияет на риск развития ССЗ у лиц с максимальным содержанием фибриногена [51]. ИМ с подъемом сегмента ST cоставляет более 80% всех случаев ИМ у пациентов до 45 лет и чаще всего является результатом острого окклюзионного тромбоза в месте разрыва атеросклеротической бляшки в коронарной артерии. Эффект ОНП Leu33Pro на характеристики бляшки наблюдается только у гомозигот по рисковому аллелю. Полиморфизм Leu33Pro accoциирован не только с повышенным уровнем активации тромбоцитов, но и с уменьшением толщины фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. Связаны ли это два проявления протромботического состояния причинно-следственной связью, не установлено. Однако результаты позволяют предположить, что гомозиготы по рисковому аллелю Leu33Pro могут быть предрасположены к повышенному риску развития разрыва атеросклеротической бляшки как из-за истончения ее фиброзного покрытия, так и в результате длительного провоспалительного состояния [49-53].

В последние годы наблюдается значительный интерес к роли вариаций генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме гомоцистеина и фолиевой кислоты. Считается, что эти полиморфизмы увеличивают риск ИБС, хотя механизм, с помощью которого это может происходить, неясен. В нескольких молекулярно-эпидемиологических исследованиях оценивалась роль полиморфизмов генов метионинсинтетазы (MTR) A2756G, метионинсинтетазы редуктазы (MTRR) A66G и бетангомоцистеинметилтрансферазы (BHMT) G742A и некоторых других в патогенезе ИБС; Связь между этими полиморфизмами и риском ИБС остается спорной.

Гомоцистеин (ГЦ) — токсичный продукт повышенного содержания метионина, в норме не накапливается за счет обратного превращения метионина с помощью витаминов группы В. Патогенные мутации в генах остатков фолиевой кислоты ограничивают конверсию, что может привести к гипергомоцистеинемии. Накапливаясь в очаге, гомоцистеин повреждает ткани сосудов с образованием атеросклеротических бляшек, что может привести к тромбозу или разрыву сосудов. Наиболее тяжелыми осложнениями гипергомоцистеинемии являются инсульты и инфаркты. Среди генов ферментов, обогащенных ГЦ и фолатами, наиболее изучен ген MTHFR, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (метилентетрагидрофолатредуктазу, MTHFR), особенно ОНП - C677T -rs1801133 этого гена. Фермент MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, активную циркулирующую структуру фолиевой кислоты и ко-субстрат в реакции метилирования HC в метионин. Снижение активности MTHFR связано с предрасположенностью к атеросклерозу и ИБС.

Интенсивные исследования взаимосвязи между полиморфизмом C677T MTHFR и риском ИБС продолжаются более 20 лет. Несмотря на это, до сих пор нет единого мнения относительно самого факта влияния, а также того, какой аллель с большей вероятностью предрасполагает к этому заболеванию. Одним из крупнейших исследований влияния ОНП - MTHFR C677T на риск развития ишемической болезни сердца является метаанализ данных 80 клинических исследований (26 000 пациентов с ИБС и 31 183 здоровых контролей из населения Европы, Северной Америки, Азии и Австралии), которые продемонстрировали большую неоднородность результатов. Так, влияние носительства генотипа MTHFR 677TT, ассоциированного с гипергомоцистеинемией, в отношении риска развития ИБС оценивали от протективного до выраженно отрицательного [54]. Более свежие данные свидетельствуют о том, что ОНП - MTHFR С677T приводит к снижению активности MTHFR, генотип 677TT ассоциирован с более высокими уровнями ГЦ по сравнению с вариантом 677CC, однако клиническая эффективность выявления этого ОНП не доказана [55].

P. Ashfield-Watt и соавт. [56] показали, что различия в концентрации ГЦ у носителей разных генотипов по полиморфизму MTHFR C677T зависят от содержания фолатов в плазме крови (сильно выражены при низком уровне фолиевой кислоты и исчезают после применения диеты, богатой фолатами). и/или препараты фолиевой кислоты). Чтобы объяснить неоднородность имеющихся результатов относительно влияния ОНП- MTHFR 677CT на риск развития ИБС. S. Lewis et al. [57] проанализировали связь средних концентраций ГЦ в плазме крови у носителей генотипов ТТ и СС с риском развития этой сердечно-сосудистой патологии. Полученные данные убедительно свидетельствуют о положительной связи между оцениваемыми параметрами. Сделан вывод, что влияние полиморфизма MTHFR 677CT на риск развития ИБС значимо при наличии различий в уровне ГЦ между носителями разных генотипов. В свою очередь, эти различия во многом связаны с содержанием фолиевой кислоты в плазме крови и во многом определяются особенностями питания индивидуума. Влияние полиморфизма MTHFR C677T на риск развития ИБС практически отсутствует у лиц, проживающих в Австралии и Северной Америке, и выражено у жителей Азии. Считается, что одной из причин отсутствия этой связи у жителей Северной Америки является регулируемое в США обогащение пищевых продуктов фолиевой кислотой, что приводит к повышению концентрации фолатов и снижению содержание ГЦ в плазме крови [57]. Возможно, изучение влияния ОНП - MTHFR C677T на фоне терапии фолиевой кислотой является методологической ошибкой, приведшей к противоречивым результатам и отсутствию консенсуса.

K. Mehlig и соавт. [58] анализировали ассоциацию ОНП С677T с риском развития ИБС (рассматривались такие клинические проявления, как инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия) у жителей Швеции (дизайн исследования «случай–контроль»). В результате исследования установлено, что с повышенным уровнем ГЦ и риском развития ИБС ассоциирован не термолабильный аллель T, а аллель C, вне зависимости от таких факторов риска развития ИБС как курение, физическая активность и ожирение. Одним из объяснений гетерогенности имеющихся в литературе данных об ассоциации Т или С аллеля с риском развития ИБС могут быть другие полиморфные варианты в самом гене MTHFR или в иных генах, кодирующих ферменты метаболизма метионина и фолатов, также оказывающих влияние на уровень ГЦ и риск развития ИБС.

Гемостаз как сложное явление модулируется взаимодействием нескольких генетических факторов, не оказывающих преимущественного действия. Полигенный подход как инструмент выявления лиц с повышенным риском осложнений предполагает, что одновременное наличие нескольких генетических вариаций со слабым, но значимым влиянием на процесс гемостаза может влиять на риск серьезных тромботических осложнений и что у пациентов с далеко зашедшим атеротромботическим заболеванием количество протромботических аллелей коррелирует с риском развития инфаркта миокарда.

# **1.5 Гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями**

В последние десятилетия, в связи с развитием биотехнологии и внедрением молекулярно-генетических методов в клинико-генетические исследования, научное сообщество приблизилось к более глубокому пониманию механизмов регуляции липидного обмена и генетической природы развития ИБС. Классическими стали исследования, направленные на поиск генетических причин семейной гиперхолестеринемии. С помощью анализа сцепления генов удалось установить моногенный характер отдельных форм ИБС, развивающихся в результате наследования мутаций в отдельных генах, непосредственно участвующих в регуляции липидного обмена [65–67].

К настоящему времени идентифицировано множество полиморфных вариантов генов, ассоциированных с риском развития полигенных форм ИБС [68]. Наиболее выраженными эффектами в отношении риска развития болезни обладали такие гены, как PCSK9 [68–71], LPA [72], NPC1L1 [73], ST3GAL4 [74], генный кластер APOE-C1-C2-C4 [75], COBLL1 [73], LRP4 [72], STARD3 [75], ABCA1 [72, 75], SCARB1 [76-78], CETP [79,80], PLTP [81,82], LCAT [72]. Продукты экспрессии идентифицированных генов не ограничены влияниями на липидный обмен, а вовлечены в разнообразные молекулярные механизмы развития ИБС.

PCSK9(пропротеиновая конвертаза субтилизин- кексинового типа 9) – ген, кодирующий фермент- гидролазу семейства пропротеиновых конвертаз подсемейства протеиназ К. Белок PCSK9 способен связываться с EGF-A-доменом рецептора ЛПНП и блокировать его активность. Снижение активности рецептора ЛПНП закономерно вызывает снижение метаболизма ЛПНП и гиперхолестеринемию. Уровень активности PCSK9 определяет базальную концентрацию холестерина в крови, делая его одним из важнейших регуляторов липидного гомеостаза [66]. Кроме того, ген участвует в регуляции синтеза аполипопротеина B [67]. Уровень PCSK9 в крови в зна- чительной мере зависит для пола и возраста [83]. Ген локализован на хромосоме 1, p32.3, состоит из 12 экзонов, кодирующих гликопротеин, состоящий из 692 аминокислот. Ген PCSK9 – высоко полиморфный. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs17111503 гена PCSK9с развитием атеросклеротических поражений сосудов у китайцев [68, 69]. Также показано, что носители полиморфного варианта требуют специальной тактики для коррекции уровня хо лестерина в крови [84].

LPA – липопротеин (a) – ген, кодирующий аполипопротеин а, является основным компонентом соответствующего липопротеина (а). Он состоит из частицы ЛПНП и молекулы аполипопротеина (а), связанной через дисульфидную связь с апо В ЛПНП [85]. Ген расположен на длинном плече 6 хромосомы – 6q25-q26. Установлено, что полиморфный вариант rs1564348 гена LPA оказывает влияние на уровень общего холестерина плазмы по результатам независимых скрининговых исследований, проводимых в трех этнических группах (восточные азиаты, южные азиаты, афроамериканцы) [72,73].

CETP (белок-транспортер эфиров холестерина) представляет собой транспортный белок эфиров холестерина – фермент, ответственный за перераспределение сложных эфиров холестерина и триглицеридов между ЛПОНП, ЛПНП из ЛПВП. Снижение уровня CETP приводит к увеличению количества ЛПВП. Ген CETP расположен на хромосоме 16, q13. Полиморфный вариант rs3764261 ассоциирован с ИБС в исследованиях, проводимых для китайской [79] и индийской популяций [80]. Была выявлена связь данного полиморфизма с ИБС в японской популяции [86, 87]. В латвийской популяции эту взаимосвязь обнаружили I. Radovica с соавт. [88]. У взрослого населения США ассоциацию rs3764261 с липидным обменом выявили M. H. Chang с соавт. [89].

PLTP (белок-транспортер фосфолипидов) представляет собой транспортер фосфолипидов – фермент, осуществляющий перераспределение триглицеридов из ЛПОНП, ЛПНП в пользу ЛПВП для последующего транспорта и метаболизма в печени. В плазме белок присутствует в двух изоформах: активной и неактивной. Ген PLTP расположен на хромосоме 20, q13.12. Полиморфный вариант rs6065906 обеспечивает повышение уровня ЛПВП и снижение триглицеридов плазмы [81, 72], вероятно, за счет биологической плейотропии гена PLTP[82].

Основными метаболическими изменениями, лежащими в основе развития ИБС, являются нарушения липидного обмена или дислипопротеинемии, которые находятся под контролем различных полиморфных вариантов генов. Предрасположенность к подавляющей части форм ИБС обусловлена именно совокупным вкладом множества полиморфных вариантов генов, каждый из которых характеризуется относительно слабым или умеренным эффектом на липидный метаболизм и развитие заболевания. Однако многочисленные исследования, направленные на подтверждение выявленных ассоциаций ИБС с отдельными генами-кандидатами, показали низкую степень воспроизводимости результатов в различных популяциях мира. Так, рядом исследователей выявлены и значительные различия в генетической структуре и вкладе отдельных генов в патогенез ИБС в европейской и азиатской популяциях [90, 91]. Низкая воспроизводимость генетических ассоциаций может объясняться различиями не только в генетической структуре между популяциями, но и влияниями разнообразных средовых факторов риска. В этой связи изучение генетической структуры казахстанских популяций в контексте её влияния на риск развития ИБС открывает широкие возможности для широкомасштабного скрининга генетических маркеров и мониторинга основных маркеров с целью первичной профилактики болезни в Республики Казахстан.

# **1.5 Гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями**

Эндотелий принимает самое активное участие в  
регуляции сосудистого тонуса, вырабатывая различные биологически активные вещества.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) локуса 9p21.3 ассоциированы с заболеваниями сердечно-сосудистого континуума (артериальная гипертензия, атеросклероз коронарных артерий и сонных артерий (СА), инфаркт миокарда, ишемический инсульт, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа), а также с патогенетически значимыми для них признаками (уровень артериального давления, индекс массы тела, уровень глюкозы сыворотки крови) [92].

Оксид азота является универсальным регулятором метаболических процессов в различных тканях человека. NO синтезируется из L-аргинина с участием нитрооксидсинтетазы, которая имеет три изоформы: две конститутивные — нейрональная (nNOS, ген NOS1) и эндотелиальная (eNOS, ген NOS3) и одну индуцибельную (iNOS, ген NOS2). Все изоформы NOS осуществляют свое действие при наличии множества ко- факторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидробиоптерина. Считается, что в регуляции сердечно-сосудистой системы главной является изоформа еNOS, которой отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базового уровня NO, необходимого для реализации механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержании сосудистого гомеостаза. Снижение активности этой изоформы приводит к эндогенной недостаточности NO и является одним из ключевых звеньев патогенеза ИБC и цереброваскулярной патологии. Мембраносвязанная форма eNOS локализована в клетках эндотелия кровеносных сосудов [93].

Аллельный полиморфизм генов, вовлеченных в контроль биосинтеза NO, может оказывать влияние на содержание NO и, тем самым, на риск развития сосудистых катастроф [94]. Согласно данным Human Genome Epidemiology (HuGE) Navigator browser (www.hugenavigator.net), гены NOS являются одними из самых изучаемых в связи с проблемой ИБС (ИМ), а также гипертензией и сахарным диабетом.

Результаты мета-анализа ассоциативных исследований по изучению ОНП NOS3 rs1799983 (G894T, Glu298Asp) и rs2070744 (T–786C) свидетельствуют об ассоциации минорных аллелей этих полиморфизмов с риском развития ИБС [95]. Полученные данные согласуются с данными мета-анализа, выполненного ранее J. Casas и соавт. [96]. S. Salimi и соавт. [97] подтвердили ассоциацию ОНП rs2070744 с риском развития ИБС (аллель С является фактором риска) в популяции Ирана. В исследовании A. Levinsson и др. [98] ассоциации 58 однонуклеотидных замен в генах NOS c развитием ИБС и артериальной гипертензии показано, что на развитие ИБС оказывают влияние ОНП в гене NOS1 rs3782218 и rs2682826 и NOS3 rs1549758, а с артериальной гипертензией ассоциированы полиморфные сайты NOS1 rs3782218 и NOS3 rs3918226. B. Brown и др. [99] анализировали связь с ИБС полиморфизмов NOS3 rs1800779 (–A922G) и rs1799983(G894T). Ни для одного из вариантов не был достигнут порог статистической значимости, однако показан пониженный риск развития ИБС и ИМ у лиц старше 50 лет с гаплотипом АТ по гену NOS3 (–922A, 894T), который встречается в популяции с частотой 11%.

R. Carreras-Torres и соавт. [100] проанализировали 78 ОНП в генах NOS в 30 популяциях Европы, Северной Африки, Центральной Азии и выявили 4 ОНП, ассоциированных с риском развития ИМ: rs3793342, rs3918188, упомянутый ранее rs17999833 в гене NOS3 и rs3782219 в гене NOS1. Анализ распределения ассоциированного с генами NOS риска продемонстрировал существенную вариабельность риска от носительства неблагоприятных аллелей в зависимости от популяции. Так, показано, что наименьший риск отмечен для жителей юга Европы с постепенным увеличением по направлению к северу и северо-востоку до максимальных значений в Великобритании, Польше и Финляндии. Кроме того, повышенный риск отмечался в Испании, Турции на Среднем Востоке [101, 102]. Вопрос, с чем преимущественно связаны выявленные межпопуляционные различия, – обусловлены ли они различиями в факторах внешней среды или же в большей степени связаны с тем, что эффект от конкретного локуса может быть модифицирован неучтенными полиморфными вариантами, влияющими на фенотип, – остается открытым.

Большинство ОНП данного локуса сцеплены между собой в протяженный гаплоблок, который охватывает кластер генов ингибиторов циклин-зависимых киназ: CDKN2A (кодирует p14/ARF и p16/INK4A) и CDKN2B (кодирует p15/INK4B). Продукты этих генов вовлечены в регуляцию клеточного цикла и пролиферацию клеток [103,104]. Оба гена, CDKN2A и CDKN2B, считываются с дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в обратном направлении, в то время как в прямом направлении происходит транскрипция гена CDKN2B-AS1, продуктом которого является длинная некодирующая РНК ANRIL (англ. antisense non- coding RNA in the INK4 locus) [104].

Показано, что ANRIL является компонентом множества генных путей, вовлеченных в пролиферацию, адгезию, старение и апоптоз клеток — ключевые ме- ханизмы атеросклеротического поражения артерий [105,106]. Имеются данные о том, что SNPs в локусе 9p21.3 обусловливают повышение в клетках сосудов экспрессии ANRIL, которая подавляет CDKN2A/2B, что, в свою очередь, усиливает пролиферацию клеток и способствует развитию атеросклероза [103]. Связь полиморфизмов локуса 9p21.3 с атеросклерозом объясняется и наличием в данном регионе “энхансеров дальнего действия”, способных изменять функциональную активность генов данного локуса, в т.ч. CDKN2A/2B. Однако детальный механизм связи генетических вариантов с патологическим фенотипом остается неизвестным [104].

Несмотря на многочисленные исследования ассоциации полиморфизма гена CDKN2B-AS1 и ИБС, четкого консенсуса достигнуто не было. В 2013 г. Sakalar и соавт. обнаружили, что частота аллеля полиморфизма гена CDKN2B-AS1 у пациентов с инфарктом миокарда была значительно выше, чем у контрольной группы населения Турции [107]. Аналогичным образом, в 2020 г. Hua и соавторы исследовали связь между полиморфизмом гена CDKN2B-AS1 и ИБС в китайской популяции и обнаружили, что аллель G является участком предрасположенности к ИБС [108]. Напротив, в 2007 г. Samani и соавторы сообщили, что частота аллеля G значительно ниже у пациентов с ИБС, чем у контрольной группы в исследовании WTCCC британской популяции [109].

EDN1 представляет собой белок из 212 аминокислот, секретируемый эндотелиальными клетками в виде пептида из 21 аминокислоты [110]. Было продемонстрировано, что обладает выраженным сосудосуживающим действием, а также метаболические свойствами. Из-за сосудосуживающего действия активности EDN1, генетические исследования EDN1 были в основном сосредоточены на артериальном давлении. Действительно, замена аминокислоты мутация (Lys/Asn) в кодоне 198 (rs5370) в EDN1 была связанные с повышенным артериальным давлением. Еще более загадочным является тот факт, что эта несинонимичная замена происходит в кодоне 198, в часть белка, расщепляемая различными протеазами и чья функция остается неизвестной [111-113].

Недавние данные свидетельствуют о том, что эндотелин может иметь активная роль в обмене веществ в целом и резистентности к инсулину особенно. EDN1 ингибирует IRS-1, важный медиатор действия инсулина, в гладкомышечных клетках [114] и уменьшает инсулин-стимулируемая транслокация GLUT4, глюкозы транспортер в адипоцитах [115-116]. Особый интерес представляет один отчет, который показал, что эндотелин может модулировать секрецию адипонектина адипоцитами in vitro.

Таким образом, кардиоваскулярные события вызваны нелинейным взаимодействием многочисленных генетических и других факторов риска. Несовпадение данных различных исследований объясняется тем, что генетический риск ИБС основывается не на эффекте одного гена, а на взаимодействиях между несколькими патофизиологическими путями, контролируемыми несколькими генами, и другими факторами риска [115].Ассоциативные исследования имеют важное ограничение, которое состоит в том, что коронарная ангиография остается золотым стандартом в диагностике ИБС, однако ее использование не позволяет делать прямые выводы об ассоциации факторов риска с доклинической стадией заболевания [115]. Тем не менее, чтобы исключить возможность ошибочной стратификации участников исследования и распределения индивидов с латентной ИБС в контрольную группу, рекомендуется проводить коронарную ангиографию или стресс-тест, что имеет ключевое значение в анализе корреляции генотип–фенотип [41]. Другое ограничение исследований типа «случай–контроль» состоит в том, что в исследование включены только оставшиеся в живых больные ССЗ. Это приводит к недооценке влияния генетической изменчивости на риск ССЗ [116]. Ассоциативные исследования часто не могут исключить возможность того, что тестируемые полиморфизмы/гаплотипы находятся в неравновесном сцеплении с еще неидентифицированным полиморфным сайтом/геном предрасположенности, ответственным за наблюдаемые ассоциации. Указанные проблемы обуславливают необходимость продолжения исследовании по изучению комплексных физиологических и молекулярных механизмов, приводящих к развитию ССЗ со сложной этиологией и патогенезом. Подобные направления научного поиска позволят в раннем периоде прогнозировать сердечно-сосудистые осложнение и исход заболевания, а также оптимизировать терапевтический выбор и идентифицировать новые лекарственные мишени.

# **2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

# **2.1. Формирование выборки пациентов и общая характеристика пациентов, участвующих в исследовании.**

Диссертационное исследование выполнено на кафедре внутренних болезней и в Лаборатории коллективного пользования НАО «МУК» с 2019 по 2022 гг. в рамках программно-целевого финансирования МОН РК на 2018-2020 гг. на тему: «Персонифицированный подход в решении ряда значимых заболеваний» по задаче: «Поиск и оценка основных генетических маркеров устойчивости к антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца среди представителей основной этнической группы Казахстана», регистрационный номер №0118РКО1034. Научное исследование одобрено этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол № 32 от 23.12.2019 года). Данное исследование является молекулярно-генетическим исследованием, дизайн исследования: когортное проспективное исследование. Дизайн исследования представлен в рисунке 1.

**Дизайн исследования: Когортное проспективное исследование**

Основная группа (пациенты с ОКС, n=163)

Контрольная группа (n=91)

Оценка клинических факторов и определение полиморфизмов генов

Определение в течение года сердечно-сосудистых событий

ОНМК или ТИА

ОСН и декомпенсация ХСН

Общая смертность

Жизнеугрожающие нарушения ритма

Рецидив ИМ, рестеноз коронарных артерий, ранняя постинфарктная стенокардия

Оценка характера взаимосвязи полиморфизма генов кардиологической панели с частотой и видом сердечно-сосудистых событий

Рисунок 1– Дизайн исследования.

# **2.1.1 Объект исследования**

Выборка участников исследования формировалась из числа больных, обратившихся за экстренной специализированной медицинской помощью в связи с ОКС, а также практически здоровых лиц.

В рамках исследования соблюдены принципы научной этики, перед включением пациента в группу исследования разъяснена вся информация о предстоящем исследовании, пациенту предоставлен бланк информированного согласия. Пациент включался в исследование только на добровольной основе, т. е. имел право выбора участвовать в исследовании или нет. Перед началом любых процедур все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Отбор пациентов, включенных в исследование, производился в соответствии критериям включения и критериям исключения в соответствии протоколу диагностики и лечения РК и международным рекомендациям ESC. Критерии включения и исключения представлен в таблице 1.

Таблица 1– Критерии включения и исключения

|  |  |
| --- | --- |
| Критерии включения | Критерии исключения |
| - подписанное пациентом информированное согласие;  -возраст старше 18 лет;  - ОКС, установленный согласно протоколу диагностики и лечения РК от 2017г;  -симптомы ишемии миокарда;  - повышение сегмента ST или впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса;  - патологический зубец Q на ЭКГ;  - появление нежизнеспособного миокарда или вывление зон гипокинеза или акинеза;  - выявление интракоронарного тромбоза при ангиографическом исследовании.  - длительность от начала симптомов заболевания 12 часов.  -практически здоровые. | - хроническая сердечная недостаточность IIБ, III ст. – ФК III-IV;  - хроническая ревматическая болезнь сердца;  - острое нарушение мозгового кровообращения;  - бронхиальная астма;  - хроническая обструктивная болезнь легких 2-3 стадии;  - декомпенсированный цирроз печени;  - нарушения функции почек;  - злокачественные новообразования;  - наличие подагры;  - отказ от участия в исследовании. |

В итоге, в соответствии с вышеописанными критериями в исследование включены 254 респондентов , из них 163 были включены в основную группу, пациенты с ишемической болезнью сердца, прошедшие процедуру чрескожного коронарного вмешательства, обеих полов в возрасте старше 18 лет. Клинические обследования проводились в кардиологических, в том числе отделении интервенционной кардиологии при Многопрофильной больнице №1 и Многопрофильной больнице №2 г.Караганды. Молекулярно-генетическая часть исследования проведено в Лаборатории коллективного пользования НАО «Медицинский университет Караганды». Остальные 91 респондентов – практически здоровые, которые включены в контрольную группу. Количество респондентов представлено в рисунке 2.

254 респондента

Контрольная группа (практически здоровые, n=91)

Основная группа (пациенты с ОКС, n=163)

Рисунок 2 – Общее количество респондентов.

# **2.1.2 Клиническая характеристика пациентов.**

Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой методике с заполнением первичной документации, которая включает в себя данные тщательно собранного анамнеза, сведений о сопутствующей патологии и лекарственной терапии, физикального обследования пациентов и лабораторно - инструментального исследования пациентов в соответствии протоколу диагностики и лечения РК от 2017 года. Всем участникам проводилось углубленное лабораторное исследование, который включал общий анализ крови (ОАК), показатели липидограммы (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды), показатели коагулограммы (АЧТВ, фибриноген, ПВ, МНО, РФМК). Также проводилось оценка коронарной ангиографии. Средний возраст респондентов в основной группе составил 62,7± 6,19 лет, в контрольной группе 45,3 ± 14,4 лет. Из них мужчин 69% и женщин 31% в основной группе, в контрольной группе 54% и 46% соответственно. Средний возраст мужчин в основной группе - 67,1 ± 8,9, в контрольной группе 45,3 ± 14,8, и женщин 60,6 ± 8,6 в основной группе, в контрольной группе 45,4 ± 14,0. Выборка была этнически не однородна: респонденты в основном относились к основной этнической группе, таким образом в основной группе казахи-72%, русские – 17%, украинцы – 4%, другие национальности (включали немцев, белорус) – 5%, в контрольной группе 77%, 11%, 9% и 3% соответственно. Таким образом, изучая литературные данные было решено разделить по расе: азиаты(казахи), европоидная раса (русские, украинцы, немцы, белорусы). Все респонденты были представителями казахстанской популяции, проживающие на территории г.Караганды и Карагандинской области.

# **2.2. Методы исследования**

На первом этапе исследования были собраны паспортные и анамнестические данные респондентов. Были собраны данные о модифицируемых и немодифицируемых факторах риска развития сердечно-сосудистых событий. Также, у всех исследуемых фиксировался возраст, пол, этническая принадлежность, данные экспертного анамнеза, антропометрические данные (вес, рост, на основании этого определялся индекс массы тела (ИМТ)), курения, употребление алкоголя, стиль питания. Карта исследуемого представлена в ПРИЛОЖЕНИИ А.

Были проанализированы лабораторно-инструментальные данные: общий анализ крови, развернутый с лейкоцитарной формулой; показатели гемостаза: растворимый фибрин-мономерный комплекс, протромбиновое время, протромбиновый индекс, ретракция кровяного сгустка, активированное частичное тромбопластиновое время, рассмотрены данные коронароангиографии.

Наше исследование было проведено в два этапа, так как являлось когортным проспективным исследованием. Всего в исследовании участвовали 163 пациентов, группа контроля – 91 практически здоровых лиц. Остальные по тем или иным причинам были исключены из исследований. На первом этапе все пациенты с острым коронарным синдромом проходили общеклиническое обследование, стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, биохимическое обследование), электрокардиограмма, R-графия грудной клетки, чрескожное коронарное вмешательство, анализ крови на молекулярно-генетические маркеры. Вторым этапом оценивались конечные точки. Конечными точками были новые сердечно-сосудистые события: повторные госпитализации (стенокардии, повторный ИМ), смерть от сердечно-сосудистых причин, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН, инсульт и некоронарная реваскуляризация с указанием сроков и причин завершения госпитализации, нарушение ритма и т.д. У всех пациентов забиралась кровь для изучения молекулярно-генетических маркеров. Проведенный на последнем этапе статистический анализ и построение регрессионной модели позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

# **2.2.1. Генетическое исследование для определения полиморфизма генов кардиологического профиля (выделение человеческого ДНК методом высаливания)**

Обследование проводилось при добровольном согласии исследуемого. Молекулярно-генетическое исследование было проведено в Лаборатории коллективного пользования НАО «Медицинского университета Караганды».

Материалом исследования являлась венозная кровь пациентов и практически здоровых лиц.

Взятие крови на генетический анализ осуществлялось во время включения участника в исследование. Специальной подготовки к исследованию не требовалось. Кровь для молекулярно-генетических исследований забиралась однократно. В качестве биологического материала использовалась цельная кровь, полученная из локтевой вены исследуемого. Образцы крови были собраны в вакутейнеры Becton Dickinson (BD Vacutainer) 2,7 мл, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) калия производства США. После взятия крови пробирка несколько раз переворачивалась для предотвращения образования сгустков. Затем проводилось выделение ДНК из цельной крови методом высаливания. Протокола метода высаливания был принят от авторов Миллер, Дюкec и Полески, 1988 г. [116]. Протокол выделения указан ниже.

**Протокол выделения ДНК из цельной крови методом высаливания.**

1. До начала выделения ДНК методом высаливания необходимо охладить низкоскоростную центрифугу Beckman со скоростью 2500 грm до 40 C в течении 15 мин;
2. Изолирование из ядер крови (кровь, собранная в пробирки с ЭДТА или ACD). В 15 мл полипропиленовую центрифужную пробирку вливаем 2,5 мл цельной крови, взятой с ЭДТА добавляем буфер А до верха;
3. Центрифугировать со скоростью скоростью 2500 грm до 40 C в течении 15 мин. После проведения осторожно слить супернатант, чтобы на дне или на стенке оставался осадок;
4. Ресуспендировать осадок ядер в 2,5 мл буфера Б размешать, добавить 300 µl 10% SDS и 30 µl протеиназы К (сток 10мг/ мл) (протеиназу К заранее размораживаем) и несколько раз переворачиваем;
5. Оставляем пробирки в термостате на сутки при температуре 370 С;
6. Через 24 часа берем пробирки, добавляем 700 мл насыщенного раствора NaCl в каждую пробирку. Хорошо перемешать в течении 10 мин;
7. Центрифугировать пробирки со скоростью 2500 грm течении 15 мин на низкоскоростной центрифуге Beckman;
8. Перенести супернатант в другую 15 мл прополиленовую пробирку (также можно в стеклянную для лучшей видимости ДНК преципетата), оставляя преципетированный осадок белков;
9. Добавить 1 мл ХЧ изопропанола (при 2 мл супернатанта) или же строго 0,6 мл (при 1 мл супернатанта) комнатной температуры и перевернуть пробирки несколько раз пока ДНК преципетат не станет видимым;
10. Извлечь ДНК с помощью пластикового шпателя или носика пипетки (можно расщепить немножко кончик носика, чтобы лучше наматывалась). Перевернуть чтобы изопропанол стек, подождать 20 -30 минут до некоторого высыхания;
11. Перенести в эпиндорфы, содержащие 300 µl TE буфера;
12. Оставить ДНК растворяться 2 часа при 370 С термостате перед измерением концентрации.

Через 2 часа берем эпиндорфы с ДНК перемешиваем в лабораторном вортексе (Vortex), затем измеряем концентрацию и степень очистки выделенной ДНК спектрофотометрически на наноспектофотометре P 330 (Implen). До дальнейшего использования образцы ДНК хранились при t = -20оС.

Средняя концентрация выделенной ДНК составила 70,38 ± 80,19, отношение А260/А280 = 1,75 ± 0,16, отношение А260/А230 = 1,79 ± 1,29.

# **2.2.2 Генетическое исследование для определения полиморфизма генов кардиологического профиля (генотипирование)**

Генотипирование проводилось методом, основанном на полимеразной цепной реакции в режиме Real Time. Метод исследования был выполнен в соответствии протокола производителя. Подготовка проб проводилась с использованием готовой смеси для ПЦР в режиме реального времени TaqMan® OpenArray® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems). Определение полиморфизмов генов осуществлялось с использованием системы QuantStudio TM 12K Flex Real-Time PCR (Applied Biosystems) на планшетах для генотипирования TaqMan® OpenArray® Genotyping Plate, Custom Format 64 QuantStudio TM 12K Flex (Applied Biosystems) с использованием генетического панеля кардиологического профиля (60 полиморфизмов в каждой). Планшеты заполнялись реакционной смесью при помощи автоматизированной станции QuantStudio TM 12K Flex Accufill System (Applied Biosystems).

Подготовка планшетов к ПЦР проводилась с использованием набора QuantStudio TM 12K Flex OpenArray® Accessories Kit (Applied Biosystems), пресса для планшетов OpenArray® Plate Press 2 (Applied Biosystems) и иммерсионного масла QuantStudio TM 12K Flex OpenArray® Immersion Fluid (Applied Biosystems).

Общий объем реакционной смеси составил 6 мкл, в котором 3 мкл 2×OppenArray Real-time master mix и 3 мкл ДНК концентрации 50 нг/мкл. Анализ результатов ПЦР (QuantStudio 12K) проводился в облачном сервисе ThermoFisher ([https://apps.thermofisher.com](https://apps.thermofisher.com/)). Описания панели указаны в приложении (ПРИЛОЖЕНИЕ Е).

Результаты каждой ПЦР реакции были представлены в 2-мерном пространстве с целью визуальной оценки распределение на пулы. В данном облачном сервисе можно было видеть дикий тип аллеля, а также мутационный тип аллеля. Кроме этого, была возможность проводить коррекции по распределению генотипирования аллелей. Результаты распределения генотипирования аллелей представлены на рисунках 3, 4,5,6.

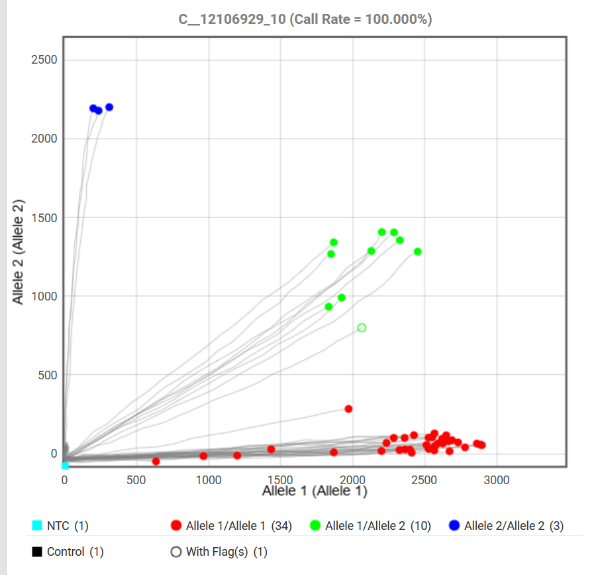
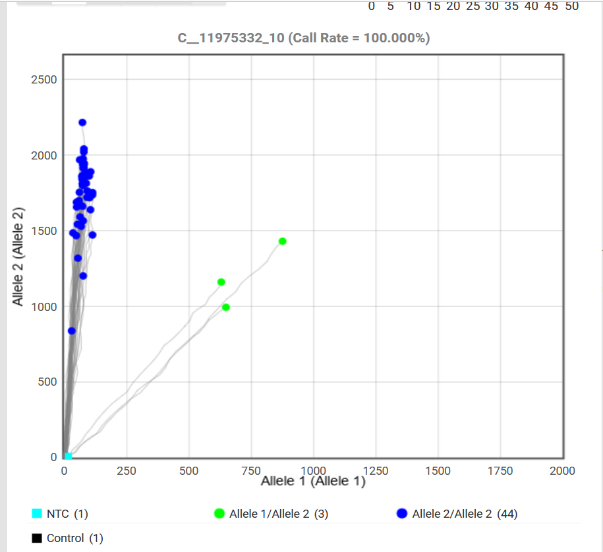
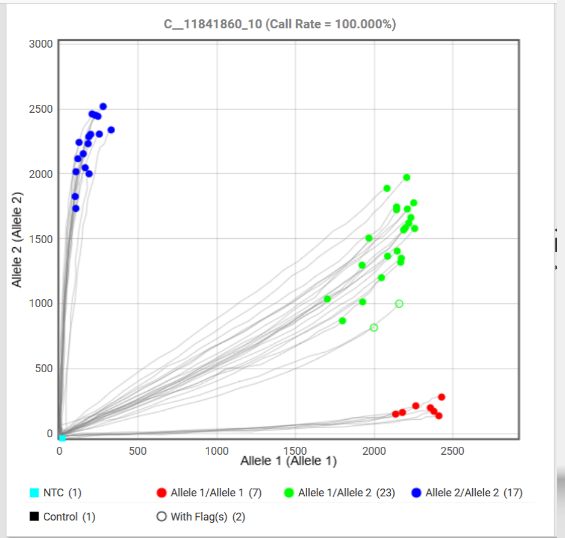


Рисунок 3 – Распределение результатов генотипирования

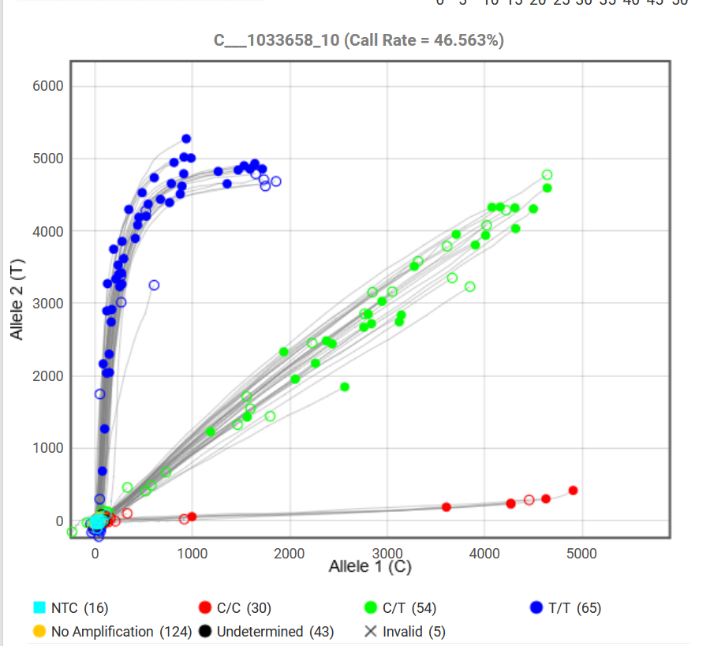
****

Рисунок 4 – Некачественно проведенное генотипирование

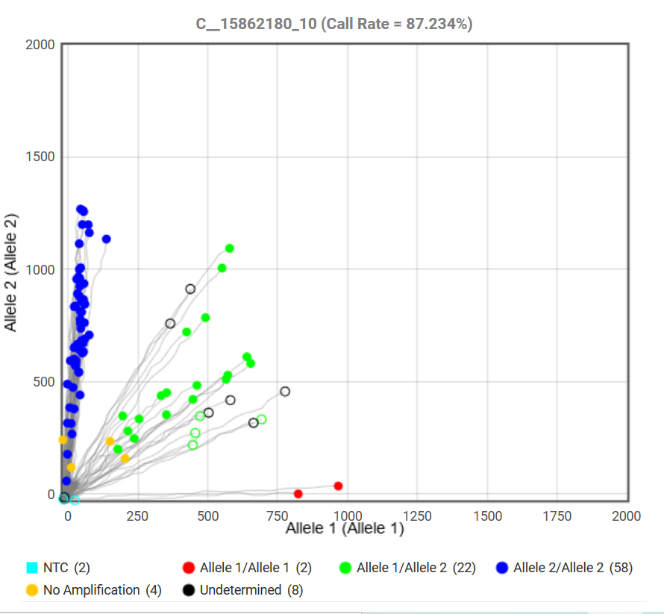


Рисунок 5 – Генотипирование до ручного высчитывания аллелей.

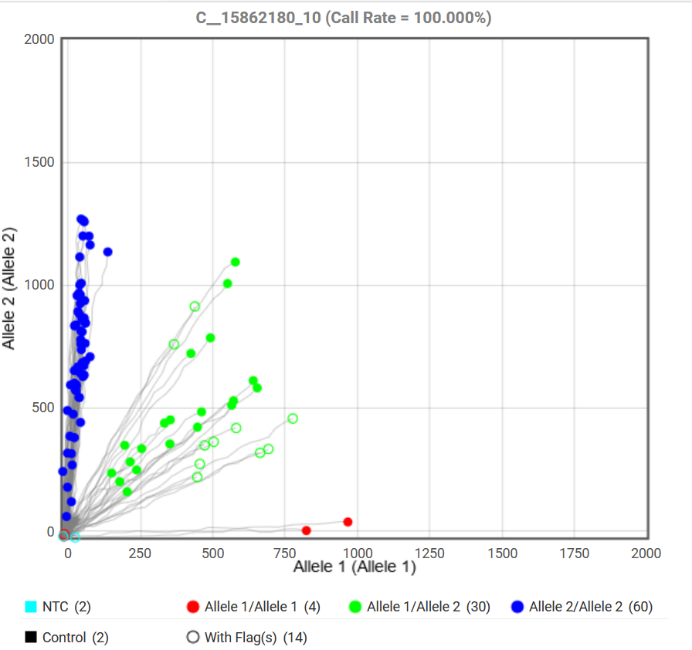


Рисунок 6 –Генотипирование после ручного высчитывания аллелей.

После автоматической аннотации и визуального контроля, для каждой пробы (пациента) были определены генотипы, что также можно редактировать и загрузить результаты в MS Excell для дальнейшей статистической обработки данных.

# **2.3. Методы статистического анализа результатов исследования**

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ SPSS.

Характер распределения на нормальность количественных данных оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова, так как количество наблюдений составляло более 50. (основная группа – 163, контрольная группа -91 соответственно). Количество наблюдений в группах и общее количество участников рассчитывалось в статистическом программном обеспечении Epi InfoTM.

Так как, у нас 2 группы, тип распределения данных определялся для каждой группы. При нормальном распределении количественных данных для описания использовались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При ненормальном распределении количественные данные описывались на основании медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (Q25, Q75).

Для описания качественных данных рассчитывалась доля лиц, с интересующим признаком и 95% доверительным интервалом доли, рассчитанного по методу χ2 Пирсона.

U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку. Логистический регрессионный анализ проводился с целью определения прогностической значимости неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Статистический анализ данных генотипирования проводился в программе SNPStat.

Для каждого полиморфизма, включённого в панель генотипирования были определены мажорные и минорные аллели, показатель частоты минорного аллеля (MAF –minor allele frequency), относительные величины для аллелей и генотипов, а также показатель значения p при расчете закона Харди-Вайнберга (HWE - Hardy–Weinberg equilibrium).

Оценка ассоциации генетических полиморфизмов с заболеванием/состоянием проводилась в соответствии с дизайном случай-контроль на основе обобщенной линейной модели (GLM - generalized linear model) предполагая основные модели (рецессивная, доминантная и лог-адиттивная).

# **2.4. Этическое одобрение**

Этическое одобрение исследования было получено от этического комитета НАО “Медицинский университет Караганды” (протокол № 32 от 23.12.2019 года).

В рамках исследования были соблюдены принципы научной этики. Все участники исследования были информированы о целях исследования и подписывали письменное информированное согласие. Пациент имел право выбора участвовать в исследовании или нет, включался в исследование только на добровольной основе. Все данные об участниках были введены в базу, идентификаторы каждого из участников были закодированы. Вся информация, полученная в ходе исследования, использована только в научных целях и является строго конфиденциальной.

# **3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

# **3.1Оценка клинико-лабораторных характеристик риска развития новых сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства.**

Характер распределения на нормальность количественных данных оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова, так как количество наблюдений составляло более 50. (основная группа – 163, контрольная группа -91 соответственно). Проведенный статистический анализ в основной и контрольной группах представлен в таблицах 2,3,4.

**Таблица 2 - Одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова по количественным переменным в основной группе**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | возраст | окружность живота | индекс курильщика | САД | ДАД | холестерин ммоль/л | ЛПВП | ЛПНП | триглицериды |
| M | 62,69 | 100,7 | 9,012 | 133,9 | 82,84 | 4,640 | 1,174 | 1,868 | 1,437 |
| SD | 9,198 | 17,06 | 15,59 | 25,61 | 11,69 | 1,367 | 0,643 | 1,157 | 0,707 |
| Статистика критерия | 0,100 | 0,104 | 0,344 | 0,144 | 0,196 | 0,074 | 0,175 | 0,160 | 0,145 |
| **р** | **0,000** | **0,000** | **0,000** | **0,000** | **0,000** | **0,029** | **0,000** | **0,000** | **0,000** |

**Таблица 3 - Одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова по количественным переменным в основной группе**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | эритроциты | тромбоциты | гемоглобин | лейкоциты | СОЭ | АЧТВ | фибриноген | ПТИ | ПВ | РФМК | МНО |
| M | 4,662 | 250,1 | 137,4 | 8,82 | 13,80 | 35,06 | 3,13 | 91,21 | 16,57 | 3,060 | 1,155 |
| SD | 0,492 | 64,34 | 22,81 | 3,062 | 10,19 | 10,16 | 1,244 | 13,93 | 6,300 | 3,402 | 0,518 |
| Статистика критерия | 0,100 | 0,075 | 0,089 | 0,132 | 0,139 | 0,200 | 0,112 | 0,191 | 0,264 | 0,213 | 0,301 |
| **р** | ,000 | ,026 | ,003 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 | ,000 |

Все количественные переменные в основной группе распределены ненормально, соответственно применяем непараметрические критерии.

В таблице 4 представлен одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова в контрольной группе.

**Таблица 4 – Одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова по количественным переменным в контрольной группе**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | возраст | окружность живота | вес | индекс курильщика |
| M | 45,396 | 89,626 | 73,049 | 4,1566 |
| SD | 14,4229 | 14,8006 | 13,1517 | 9,69369 |
| Статистика критерия | 0,126 | 0,127 | 0,079 | 0,435 |
| **р** | **0,001** | **0,001** | **0,2** | **0,000** |

По данным таблицы 4, количественные переменные в контрольной группе (возраст, окружность живота, индекс курильщика) распределены ненормально, а переменная вес имеет нормальное распределение.

Учитывая, что наша выборка в основной группе имела ненормальное распределение, количественные данные описывались на основании медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей (Q25, Q75). Описание количественных в основной группе представлены в таблице 5.

**Таблица 5 – Описание количественных данных в основной группе (Me, Q25 Q75)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Количественные данные** | **Me** | **Q25** | **Q75** |
| Возраст | 62 | 57 | 68 |
| Окружность живота | 98 | 88 | 114 |
| Индекс курильщика | 0 | 0 | 17 |
| САД | 130 | 120 | 150 |
| ДАД | 80 | 80 | 90 |
| Холестерин | 4,5 | 3,5 | 5,6 |
| ЛПВП | 1,025 | 0,8 | 1,37 |
| ЛПНП | 1,425 | 1,015 | 2,33 |
| Триглицериды | 1,27 | 0,93 | 1,85 |
| Эритроциты | 4,7 | 4,3 | 5,0 |
| Тромбоциты | 240 | 203 | 290 |
| Гемоглобин | 139 | 124 | 149 |
| Лейкоциты | 8,4 | 6,7 | 10,6 |
| СОЭ | 11 | 6 | 18 |
| АЧТВ | 33 | 30 | 37 |
| Фибриноген | 2,9 | 2,1 | 3,8 |
| ПТИ | 94 | 85 | 99 |
| ПВ | 16 | 15 | 18 |
| РФМК | 3 | 0 | 4 |
| МНО | 1,1 | 1,0 | 1,18 |

На основании таблицы 5 было выявлено, что возраст половины (Ме) больных составил 62 года, однако четверть примерно 57 лет, другая четверть более 68 лет. Окружность живота у всех больных был больше 80 см (относительно международных нормативов), что повышает кардиоваскулярный риск. САД у четверти больных (Q75) был больше 150 мм.рт.ст. Кроме того, наблюдалась также гиперхолестеринемия (Q75).

Количественные переменные в контрольной группе (возраст, окружность живота, индекс курильщика) распределены ненормально, в этой связи применены непараметрические критерии. Относительно переменной по массе тела определялось нормальное распределение, что позволило применять параметрические критерии. Следовательно, в таблице 6 представлены описание количественных данных в контрольной группе.

**Таблица 6 – Описание количественных данных в контрольной группе (Me, Q25, Q75)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Количественные данные | Me | Q25 | Q75 |
| Возраст | 46 | 34 | 55 |
| Окружность живота | 88 | 81 | 100 |
| Индекс курильщика | 0 | 0 | 0 |

На основании таблицы 6 было выявлено, что возраст у половины больных составил 46 лет, хотя у четверти обследованных составил около 34 года, тогда как другая четверть - более 55 лет. Окружность у всех больных был больше 80 см (относительно международных (международных) нормативов) , что также повышает кардиоваскулярный риск. Категория массы тела имело нормальное распределение, среднее значение (М) соответствовало 73,04 кг. Стандартное отклонение (SD) -13,15 кг. В таблице 7 представлены Анамнестические данные основной и контрольной группы.

**Таблица 7– Анамнестические данные основной и контрольной группы.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатели | Основная группа  (n=163) | Контрольная группа  (n=91) |
| 1 | 2 | 3 |
| **Национальность** | | |
| 1-азиаты | 119 (73%) | 71 (76,9%) |
| 2 -европоиды | 44 (27%) | 20 (23,1 %) |
| **Пол** | | |
| Мужчины | 112 (68,7 %) | 49 (53,8 %) |
| Женщины | 51 (31,3%) | 42 (46,2 %) |
| **ИМТ** | | |
| Нормальное ИМТ | 58 (35,6%) | 44 (48,4 %) |
| Избыточный вес | 66 (40,5 %) | 35 (38,5 %) |
| Ожирение 1 степени | 23 (14,1 %) | 10 (11%) |
| Ожирение 2 степени | 14 (8,6 %) | 2 (2,2%) |
| Ожирение 3 степени (классификация ожирения по ИМТ по данным европейских исследований) | 2 (1,2%) | 0 |
| **Курение** | | |
| 0-нет  1-да | 100 (61,3%) | 72 (79,1%) |
| 63 (38,7 %) | 19 (20,9 %) |
| **Алкоголь** | | |
| 0-нет | 113 (69,3%) | 82 (90,1 %) |
| 1-да | 50 (30,7 %) | 9 (9,9 %) |
| **Употребление животного жира** | | |
| 0-Нет | 15 (9,2 %) | 2 (2,2%) |
| 1-Да | 148 (90,8%) | 89 (97,8) |
| **Предрасположенность к ИБС** | | |
| 0-Нет | 98 (60,1 %) | 70 (76,9%) |
| 1-Да | 65 (39,9 %) | 21 (23,1 %) |

По данным таблицы 7 в обеих группах превалировали азиаты, 73% в основной группе и 76,9 % в контрольной группе. Также в обеих группах было больше мужчин, чем женщин: 68,7 % и 53,8% соответственно. Респонденты с избыточной массой тела превалировали в основной группе, в контрольной группе было больше людей с нормальным ИМТ. При этом в контрольной группе были пациенты как с избыточной массой тела, так и ожирением 1 и 2 степени. В соответствии Европейской классификацией ожирения в основной группе были представлены все 3 степени ожирения. По вредным привычкам, курили больше в основной группе, чем в контрольной группе. По употреблению жиров животного происхождения максимальный процент отмечался в обеих группах.

На основании анамнестических данных проводилась сравнительная характеристика общеклинических данных и лабораторных показателей в зависимости от пола в основной группе, что представлена в таблице 8.

**Таблица 8–Общеклинические и лабораторные показатели основной группы в зависимости от пола**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Мужчины  (n=112) | Женщины  (n=51) | р |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Национальность | | | |
| казахи | 84 (75 %) | 35 (68,6 %) | - |
| русские | 17 (15,2 %) | 12 (23,5 %) | - |
| украинцы | 4 (3,6% ) | 2 (3,9% ) | - |
| другие | 7 (6,3 %) | 2 (3,9 %) | - |
| азиаты | 84 (75%) | 35 (68,6 %) |  |
| европоиды | 28 (25 %) | 16 (31,4 %) |  |
| ИМТ (классификация ожирения по ИМТ по данным европейских исследований) | | | |
| 1. Нормальное ИМТ | 39 (34,8 %) | 19 (37,3 %) | - |
| 1. Избыточный вес | 50 (44,6 %) | 16 (31,4 %) | - |
| 1. Ожирение 1 степени | 16 (14,3 %) | 7 (13,7 %) | - |
| 1. Ожирение 2 степени | 5 (4,5 %) | 9 (17,6%) | - |
| Ожирение 3 степени | 2 (1,8%) | 0 | - |
| Курение | | | |
| 0-нет | 59 (52,7 %) | 41 (80,4 %) | - |
| 1-да | 53 (47,31 %) | 10 (19,6 %) | - |
| Алкоголь | | | |
| 0-нет | 70 (62,5 %) | 43 (84,3 %) | - |
| 1-да | 42 (37,5 %) | 8 (15,7 %) | - |
| Употребление животного жира | | | |
| 0-Нет | 10 (8,9 %) | 5 (9,8%) | - |
| 1-Да | 102 (91,1 %) | 46 (90,2 %) | - |
| Предрасположенность к ИБС | | | |
| 0-Нет | 69 (61,6 %) | 29 (56,9 %) | - |
| 1-Да | 43 (38,4 %) | 22 (43,1 %) | - |
| Стенокардия напряжения | | | |
| 0 – нет | 28 (25 %) | 12 (23,5%) | - |
| ФК1-1 | 46 (41,1 %) | 19 (37,3 %) | - |
| ФК2-2 | 29 (25,9 %) | 13,5 (25,5 %) | - |
| ФК3-3 | 8 (7,1 %) | 5 (9,8 %) | - |
| ФК4-4 | 1 (9 %) | 2 (3,9 %) | - |
| Артериальная гипертензия | | | |
| 0– нет | 26 (23,2 %) | 2 (3,9 %) | - |
| 1 степени | 13 (11,6 %) | 7 (13,7 %) | - |
| 2 степени | 28 (25 %) | 13 (25,5 %) | - |
| 3 степени | 45 (40,2 %) | 29 (56,9 %) | - |
| ХСН | | | |
| 0 – нет | 17 (15,2 %) | 5 (9,8 %) | - |
| ФК1-1 | 60 (53,6 %) | 31 (60,8 %) | - |
| ФК2-2 | 23 (20,5 %) | 15 (29,4 %) | - |
| ФК3-3 | 12 (10,7%) | 0 | - |
| ФК4-4 | 0 | 0 | - |
| Нарушение ритма | | | |
| 0 – нет | 92 (82,1 %) | 41 (80,4 %) | - |
| 1 – да | 20 (17, 9 %) | 10 (19,6 %) |
| Сахарный диабет | | | |
| 0 – нет | 89 (79, 5 %) | 33 (64,7 %) | - |
| 1 – да | 23 (20, 5 %) | 18 (35,3 %) | - |
| Язвенная болезнь | | | |
| 0 – нет | 104 (92,9 %) | 48 (94,1 %) | - |
| 1 – да | 8 (7,1 %) | 3 (5,9 %) | - |
| ПИМ | | | |
| 0 – нет | 29 (25,9 %) | 19 (37,3 %) | - |
| 1 – да | 83 (74,1 %) | 32 (62,7 %) | - |
| Поражение коронарного русла | | | |
| 0– нет | 0 | 3 (5,9%) | - |
| 1-однососудистое | 37 (33 %) | 15 (29,4 %) | - |
| 2-двухсосудистое | 29 (25,9%) | 15 (29,4 %) | - |
| 3-трехсосудистое | 46 (41,1%) | 18 (35,3%) | - |
| RCA | | | |
| 0 – нет | 42 (37,5 %) | 19 (37,3 %) | - |
| 1 – да | 70 (62,5 %) | 32 (62,7 %) | - |
| PDA | | | |
| 0 – нет | 86 (76,8 %) | 44 (86,3 %) | - |
| 1 – да | 26 (23,2 %) | 7 (13,7 %) | - |
| LCA | | | |
| 0 – нет | 95 (84,8 %) | 48 (94,1 %) | - |
| 1 – да | 17 (15,2 %) | 3 (5,9 %) | - |
| LAD | | | |
| 0 – нет | 26 (23,2 %) | 11 (21,6%) | - |
| 1 – да | 86 (76,8 %) | 40 (78,4%) | - |
| CX | | | |
| 0 – нет | 51 (45,5 %) | 21 (41,2 %) | - |
| 1 – да | 61 (54,5 %) | 30 (58,8 %) | - |
| OM | | | |
| 0 – нет | 77 (68,8 %) | 32 (62,7 %) | - |
| 1 – да | 35 (31,3 %) | 19 (37,3 %) | - |
| Тип ЧКВ (стентирование) | | | |
| 0 – нет | 44 (39,3 %) | 25 (49 %) | - |
| 1 – да | 68 (60,7 %) | 26 (51 %) | - |
| АКШ | | | |
| 0 – нет | 76 (67,9 %) | 30 (70,6 %) | - |
| 1 – да | 36 (32,1 %) | 15 (29,4 %) | - |
| Тип ЧКВ (баллонная ангиопластика) | | | |
| 0 – нет | 101 (90,2 %) | 44 (86,3 %) | - |
| 1 – да | 11 (9,8 %) | 7 (13,7 %) |
| Осложнения и исход | | | |
| 0-нет | 75 (67 %) | 1. 64,7 %) | - |
| 1. Рецидив ИМ, рестеноз коронарных артерий, ранняя постинфарктная стенокардия | 15 (13,4 %) | 1. (13,7% ) | - |
| 2. Жизнеугрожающие нарушение ритма | 1(0,9 %) | 2 (2 %) | - |
| 3. Общая смертность | 9 (8 %) | (5,9 %) | - |
| 4. ОСН и декомпенсация ХСН | 9 (8 %) | 4 (7,8 %) | - |
| 5.ОНМК или ТИА | 3 (2,7 %) | 3 (5,9 %) | - |
| Осложнения есть | 37 (33%) | 18 (35,3 %) | - |
| Осложнений нет | 75 (67%) | 33 (64,7) |
| ранние осложнения (≥3 мес) | 15 (68,2%) | 7 (31,8 %) |  |
| поздние осложнения (≤3 мес) | 22 (66,7%) | 11(33,3%) |
| Возраст *Me (Q25, Q75)* | 60 (54,25;65) | 66 (59;76) | 0,000\* |
| Окружность живота *Me (Q25, Q75)* | 98 (88;115) | 98 (88;113) | 0,837 |
| Индекс курильщика *Me (Q25, Q75)* | 0 (0;20) | 0 | 0,005\* |
| САД *Me (Q25, Q75)* | 130 (112,5;150) | 130 (120;160) | 0,074 |
| ДАД *Me (Q25, Q75)* | 80 (80;90) | 90 (80;90) | 0,104 |
| Холестерин *Me (Q25, Q75)* | 4,445 (3,3;5,5) | 4,8 (3,8;5,8) | 0,036 |
| ЛПВП *Me (Q25, Q75)* | 1,06 (0,8;1,4) | 1,0 (0,9;1,3) | 0,801 |
| ЛПНП *Me (Q25, Q75)* | 1,3 (1,02;2,3) | 2,0 (0,98;2,7) | 0,471 |
| Триглицериды *Me (Q25, Q75)* | 1,2 (0,9;1,8) | 1,41 (1,0;2,0) | 0,083 |
| Эритроциты *Me (Q25, Q75)* | 4,8 (4,52;5,1) | 4,41 (4,2;4,7) |  |
| Тромбоциты *Me (Q25, Q75)* | 230 (196;284,5) | 265 (216;295) | 0,081 |
| Гемоглобин *Me (Q25, Q75)* | 143,5 (132;153) | 132 (121;138) |  |
| Лейкоциты *Me (Q25, Q75)* | 8,5 (6,7;11,47) | 7,8 (6,5;9,0) | 0,103 |
| СОЭ *Me (Q25, Q75)* | 10 (5,0;18,0) | 14 (8,0;20,0) |  |
| АЧТВ *Me (Q25, Q75)* | 33 (30;36,75) | 32 (31;38) | 0,509 |
| Фибриноген *Me (Q25, Q75)* | 2,85 (2,0;3,775) | 3,02 (2,3;3,8) | 0,244 |
| ПТИ *Me (Q25, Q75)* | 91,5 (85;98) | 95 (86;100) | 0,145 |
| ПВ *Me (Q25, Q75)* | 16 (15,25;18) | 16 (15;18) | 0,883 |
| РФМК *Me (Q25, Q75)* | 3 (0;3,875) | 3 (0;4) | 0,267 |
| МНО *Me (Q25, Q75)* | 1,10 (1,0;1,195) | 1,05 (1,0;1,16) | 0,412 |
| \*- Статистический значимые различия по непараметрическому критерию Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку; | | | |

На основании таблицы 8 можно утверждать, что респонденты в основной группе по этническому признаку были не однородны: мужчин казахов было больше половины, чем женщин; при этом другие этнические группы существенно не отличались по половому признаку.

Таким образом, учитывая литературные данные по генетическим полиморфизмам в зависимости от этнической принадлежности обследуемые были разделены по расовому признаку: азиаты(казахи), европоидная раса (русские, украинцы, немцы, белорусы). Больше 50 % мужчин было с избыточной массой тела, тогда как у среди в женщин отмечалось как нормальное ИМТ, так и избыточная масса тела. У мужчин и у женщин в основной группе наблюдается употребление животного жира в максимальных цифрах: соответственно 91,1 % и 90,2 %.

По данным коронарной ангиографии было обнаружено, что среди мужчин и женщин наблюдается трехсосудистое поражение коронарного русла: 41,1 % и 35,3 % соответственно. Преимущественно отмечается поражение LAD у обоих полов, в связи с чем стентирование коронарных артерий проводилось как у мужчин, так и у женщин. У 55 больных отмечались осложнения (рецидив ИМ, рестеноз коронарных артерий, ранняя постинфарктная стенокардия, жизнеугрожающие нарушение ритма, общая смертность, ОСН и декомпенсация ХСН, ОНМК или ТИА), причем преимущественно у мужчин (33%). Наиболее частым осложнением у обоих полов являлся рецидив ИМ, рестеноз коронарных артерий, ранняя постинфарктная стенокардия, что относилось в основном к ранним кардиоваскулярным осложнениям. Также осложнения были рассматривались по критерию: ранние осложнения (≥3 мес) и поздние осложнения (≤3 мес ). Как ранние, так и поздние осложнения превалировали у мужчин, в обеих случаях больше 50%. Статистически значимыми отличиями между полами были возраст (р=0,000) и индекс курильщика (р=0,005). Лабораторные показатели между полами статистически значимые различия не были выявлены.

Для описания качественных данных рассчитывалась доля лиц, с интересующим признаком и 95% доверительным интервалом доли, рассчитанного по методу χ2 Пирсона. Описание качественных данных представлены в таблице 9.

**Таблица 9 – Качественные признаки в основной группе, рассчитанные по методу χ2 Пирсона**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | OR\* | P\* |
| Курение | 0,008 | 0,93 |
| СН ФК 1, 2, 3, 4 | 8,16 | 0,086 |
| АГ 1,2,3 степени | 11,29 | **0,010** |
| ХСН ФК 1, 2, 3 | 22,94 | **0,000** |
| Нарушение ритма | 4,34 | **0,037** |
| СД | 5,54 | **0,019** |
| ПИМ | 6,11 | **0,013** |
| Поражение коронарного русла | 7,48 | 0,058 |

Как следует из таблицы 9, статистический значимыми были следующие показатели: артериальная гипертензия 1,2 ,3 степени, ХСН ФК 1,2,3, нарушения ритма, наличие сахарного диабета в анамнезе, ПИМ. (р ≤ 0,05).

С целью определения прогностической роли клинико-лабораторных характеристик в развитии осложнений и исходов кардиоваскулярных событий был проведен логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 10.

**Таблица 10 – Регрессионный анализ риска развития кардиоваскулярных событий (зависимая переменная исход есть, исход нет)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Переменные** | **cOR (95% CI)** | **p** | **aOR\* (95% CI)** | | **p** |
| Возраст | 1,052 (1,014-1,091) | 0,007\* | | 1,072 (1,027-1,12) | **0,001** |
| Пол | 0,904 (0,45-1,82) | 0.77 | | 1,35 (0,56-3,27) | 0,501 |
| Курение | 0,97 (0,49-1,89) | 0,227 | | 1,038 (0,49-2,22) | 0,923 |
| ИМТ, кг/м2 | 3,8 (1,13-13,05) | 0,032 | | 12,57 (2,36-66,89) | **0,003** |
| Избыточный вес | 2,37 (1,043-5,238) | 0,039 | | 3,853 (1,198-12,391) | **0,024** |
| Ожирение 1 степени | 2,949 (1,041-8,349) | 0,042 | | 12,603(2,042-77,792) | **0,006** |
| Ожирение 2 степени | 3,833 (1,126-13,052) | 0,032 | | 7,998 (1,165-54,905) | **0,034** |
| ХСН ФК 1 | 3,770 (0,816-17,424) | 0,089 | | 8,980 (1,169-69,017) | **0,035** |
| ХСН ФК 2 | 7,273 (1,483-35,657) | 0,014 | | 24,84 (2,884-214,058) | **0,003** |
| Нарушение ритма | 2,325 (1,039-5,205) | 0,040 | | 3,206(1,104-9,307) | **0,032** |
| Объем талии, см | 1,009 (0,99-1,028) | 0,37 | | 0,98 (0,95-1,008) | 0,163 |
| САД, мм.рт.ст | 0,99 (0,97-1,005) | 0,203 | | 0,99 (0,96-1,02) | 0,655 |
| ДАД, мм.рт.ст | 0,98 (0,95-1,01) | 0,23 | | 1,00 (0,94-1,06) | 0,982 |
| Холестерин, ммоль/л | 0,92 (0,71-1,17) | 0,47 | | 0,86 (0,66-1,14) | 0,298 |
| ЛПНП | 1,304 (0,812-2,095) | 0,273 | | 1,358 (1,001-1,843) | **0,049** |

По данным таблицы 10 было выявлено, что по критерию ОШ больше 1, такие факторы как возраст (р=0,001), ИМТ(р=0,003), избыточный вес, ожирение 1-2 степени, ХСН ФК1(р=0,035), ХСН ФК 2 (р=0,003), нарушение ритма (р=0,032), ЛПНП(р=0,049) были статистически значимы.

Таким образом, у пациентов старшего возраста (ОШ= 1,072 , 95% ДИ (1,027: 1,12), а также с исходным избыточным весом, ожирением 1-2 степени, риск (ОШ) возникновения неблагоприятных событий после ЧКВ возрастает : соответственно в 3,853 раз - 95% ДИ (1,198:12,391), 12,603 раз - 95% ДИ (2,042:77,792), 7,998 раз – 95 % ДИ (1,165-54,905). Кроме этого, при наличии ХСН ФК 1-2 и при нарушении ритма риск возрастает соответственно: на 8,980 раз - 95% ДИ (1,169:69,017), 24,844 раза - 95% ДИ (2,884:214,058), и 3,206 раза - 95 % ДИ (1,104:9,307). Из лабораторных методов было выявлено, что при высоком ЛПНП риск развития кардиоваскулярных событий возрастает на 1,358 раза 95% ДИ (1,001:1,843).

# **3.2Роль полиморфизмов генов в риске развития новых сердечно-сосудистых событий у больных с ИБС после чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от этнической принадлежности пациентов и патогенетических факторов развития заболевания.**

По литературным данным, мы выбрали 53 SNPs, которые были ассоциированы с ИБС. Для проведения анализа разделили по преобладающим механизмам действия (данные представлены в таблицах 11,12,13,14):

**Таблица 11 – Гены биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Название гена** |
| 1 | rs1234313 | TNFSF4 |
| 2 | rs2243250 | IL4 |
| 3 | rs3850641 | TNFSF4 |
| 4 | rs4986790 | TLR4 |
| 5 | rs17576 | LOC100128028; MMP9 |
| 6 | rs3184504 | SH2B3; ATXN2 |
| 7 | rs3782886 | BRAP |
| 8 | rs1234315 | TNFSF4 |
| 9 | rs17228212 | SMAD3 |
| 10 | rs788016 | HSPD1 |
| 11 | rs2340690 | HSPE1; HSPE1-MOB4;HSPD1 |
| 12 | rs6725887 | ICA1L; WDR12 |

**Таблица 12 – Гены биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Название гена** |
| 1 | rs1799963 | CKAP**5;** F2 |
| 2 | rs6025 | F5 |
| 3 | rs1800787 | FGB |
| 4 | rs1799983 | CKAP5; F2 |
| 5 | rs2306374 | MRAS |
| 6 | rs5918 | ITGB3 |
| 7 | rs1746048 |  |
| 8 | rs688034 | SEZ6L |
| 9 | rs5361 | SELE |
| 10 | rs6922269 | MTHFD1L |

**Таблица 13 – Гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | rs | Название гена |
| 1 | rs183130 | CETP |
| 2 | rs1800588 | LIPC |
| 3 | rs3843763 | PLTP |
| 4 | rs268 | LPL |
| 5 | rs326 | LPL |
| 6 | rs17465637 | MIA3 |
| 8 | rs2229616 | MC4R |
| 9 | rs501120 |  |
| 10 | rs2230500 | PRKCH |
| 11 | rs2516839 | USF1; ARHGAP30; TSTD1 |
| 12 | rs2943634 |  |
| 13 | rs599839 | CELSR2; PSRC1 |
| 14 | rs5443 | LEPREL2; GNB3; CDCA3; USP5 |
| 15 | rs1042714 | ADRB2 |
| 16 | rs8055236 | CDH13 |
| 17 | rs2774279 | USF1; ARHGAP30;TSTD1 |
| 18 | rs2073658 | USF1; ARHGAP30; TSTD1 |
| 19 | rs11206510 | PCSK9 |

**Таблица 14 – Гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | rs | Название гена |
| 1 | rs383830 |  |
| 2 | rs5370 | EDN1 |
| 3 | rs1800779 | NOS3 |
| 4 | rs1800783 | NOS3 |
| 5 | rs1051730 | NOS3 |
| 6 | rs2383206 | CDKN2B-AS1 |
| 7 | rs10757278 | CDKN2B-AS1 |
| 8 | rs10116277 | CDKN2B-AS1 |
| 9 | rs1333049 | CDKN2B-AS1 |
| 10 | rs2383207 | CDKN2B-AS1 |
| 11 | rs3803 | DNAJB8-AS1;GATA2 |
| 12 | rs2713604 | DNAJB8-AS1;GATA2 |
| 13 | rs9536314 | KL |

На основании таблиц 11, 12, 13,14 были представлены гены биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в количестве 12 генов; гены биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в количестве 10 генов; гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями в количестве 19 генов; гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями в количестве 13 генов. В общей сложности были определены 53 генов связанных с развитием кардиоваскулярных событий.

# **3.2.1. Гены биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий**

**SNP: rs1234313**

Процент генотипированных образцов: 225/254 (88.58%). Частота аллелей rs1234313 представлены в таблице 15.

**Таблица 15 – Частота аллеля rs1234313 (n=225)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 259 | 0.58 | 96 | 0.64 | 163 | 0.54 |
| A | 191 | 0.42 | 54 | 0.36 | 137 | 0.46 |

По данным таблицы 15,225 образцов из 254 образца rs 1234313 были генотипирование, что составило 88,58 %. Частота аллеля G составило 58 %, 259 аллелей, из них в основной группе 54 %, 163 аллелей, в контрольной группе 64 %, 96 аллелей следовательно. Аллелей A было в общем 42 %, то есть 191 аллелей, в основной 46 %, 137 аллелей и в контрольной группе 36 %, 54 аллелей. Частота генотипов rs1234313 представлены в таблице 16.

**Таблица 16 – Частота генотипа rs1234313 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/A | 41 | 0.18 | 17 | 0.23 | 24 | 0.16 |
| G/G | 109 | 0.48 | 20 | 0.27 | 89 | 0.59 |
| NA | 75 | 0.33 | 38 | 0.51 | 37 | 0.25 |

На основании таблицы 16, частота генотипа rs 1234313 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 18 % в общем, то есть 41 генотипов, из них в основной группе 16 %, 24 генотипа, в контрольной группе 23 %, 17 генотипов. По гетерозиготному типу (G/A) составил 48 %, 109 генотипов, из них в основной группе 59 %, 89 генотипов, а в контрольной группе 27 % 20 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 33 %, соответственно 75 генотипов, из них в основной группе 25 %, 37 генотипов, а в контрольной группе 51 %, 38 генотипов соответственно. В таблице 17 представлен точный тест для равновесия Харди-Вайнбергаrs1234313.

**Таблица 17 – rs1234313 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=225)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P-value |
| Обе группы | 75 | 109 | 41 | 259 | 191 | 0.89 |
| Контрольная группа | 38 | 20 | 17 | 96 | 54 | 0.000 |
| Основная группа | 37 | 89 | 24 | 163 | 137 | 0.022 |

На основании таблицы 17, по точному тесту генотипы и аллели rs 1234313 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Однако в группах по отдельности не соответствовал. Ассоциация rs1234313 с моделями представлен в таблице 18.

**Таблица 18 – Ассоциация rs1234313 с моделями (n=225)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 38 (50.7%) | 37 (24.7%) | 1.00 | **<0.0001** |
| A/G | 20 (26.7%) | 89 (59.3%) | 4.57 (2.35-8.87) |
| A/A | 17 (22.7%) | 24 (16%) | 1.45 (0.67-3.13) |
| Доминантный | G/G | 38 (50.7%) | 37 (24.7%) | 1.00 | **<0.0001** |
| A/G-A/A | 37 (49.3%) | 113 (75.3%) | 3.14 (1.75-5.63) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 58 (77.3%) | 126 (84%) | 1.00 | 0.23 |
| A/A | 17 (22.7%) | 24 (16%) | 0.65 (0.32-1.30) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 55 (73.3%) | 61 (40.7%) | 1.00 | **<0.0001** |
| A/G | 20 (26.7%) | 89 (59.3%) | 4.01 (2.19-7.36) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.49 (0.99-2.24) | 0.05 |

По данным таблицы 18, Rs 1234313 ассоциированы со следующими моделями наследования: кодоминантный (A/G , ОШ= 4.57 (2.35-8.87),р=<0.0001), доминатный (A/G-A/A, ОШ=3.14 (1.75-5.63), р=<0.0001), сверхдоминатный (A/G, ОШ=4.01 (2.19-7.36), р=<0.0001), учитывая что при данных моделях ОШ более 1, риск развития кардиоваскулярных событий увеличивается на 4,57 раз, 3,14 раз и 4,01 раз соответственно.

**SNP: rs2243250**

Процент генотипированных образцов: 239/254 (94.09%). В таблице 19 представлена частота аллелей rs2243250.

**Таблица 19 – Частота аллеля rs2243250 (n=239)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 257 | 0.54 | 75 | 0.46 | 182 | 0.58 |
| T | 221 | 0.46 | 87 | 0.54 | 134 | 0.42 |

По таблице 19 можно понять, что 239 образцов из 254 образца rs 2243250 были генотипированы, что составило 94,09 %. Частота аллеля C составило 54 %, 257 аллелей, из них в основной группе 58 %, 182 аллелей, в контрольной группе также 46 %, 75 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 46 %, то есть 221 аллелей, в основной 42 %, 134 аллелей и в контрольной группе 54 %, 87 аллелей. В таблице 20 представлена частота генотипов rs2243250.

**Таблица 20 – Частота генотипа rs2243250 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 76 | 0.32 | 19 | 0.23 | 57 | 0.36 |
| C/T | 105 | 0.44 | 37 | 0.46 | 68 | 0.43 |
| T/T | 58 | 0.24 | 25 | 0.31 | 33 | 0.21 |
| NA | 15 | --- | 10 | --- | 5 | --- |

В соответствии таблицы 20, частота генотипа rs 2243250 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 32 % в общем, то есть 76 генотипа, из них в основной группе 36 %, 57 генотипов, в контрольной группе 23 %, 19 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 44 %, 105 генотипов, из них в основной группе 43 %, 68 генотипов, а в контрольной группе 46 % 37 генотипов. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 24 %, соответственно 58 генотипов, из них в основной группе 21 %, 33 генотипа, а в контрольной группе 31 %, 25 генотипов соответственно. В таблице 21 представлен rs2243250 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 21– rs2243250 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=239)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 76 | 105 | 58 | 257 | 221 | 0.07 |
| Контрольная группа | 19 | 37 | 25 | 75 | 87 | 0.5 |
| Основная группа | 57 | 68 | 33 | 182 | 134 | 0.14 |

По точному тесту генотипы и аллели rs 2243250 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах на основании таблицы 21. В таблице 22 представлена ассоциация rs2243250 с моделями наследования.

**Таблица 22 – Ассоциация rs2243250 с моделями наследования (n=239)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 19 (23.5%) | 57 (36.1%) | 1.00 | **<**0.051 |
| C/T | 37 (45.7%) | 68 (43%) | 0.61 (0.32-1.18) |
| T/T | 25 (30.9%) | 33 (20.9%) | 0.44 (0.21-0.92) |
| Доминантный | C/C | 19 (23.5%) | 57 (36.1%) | 1.00 | **<**0.044 |
| C/T-T/T | 62 (76.5%) | 101 (63.9%) | 0.54 (0.30-1.00) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 56 (69.1%) | 125 (79.1%) | 1.00 | 0.092 |
| T/T | 25 (30.9%) | 33 (20.9%) | 0.59 (0.32-1.09) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 44 (54.3%) | 90 (57%) | 1.00 | **<**0.7 |
| C/T | 37 (45.7%) | 68 (43%) | 0.90 (0.52-1.54) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.66 (0.46-0.96) | 0,026 |

На основании таблицы 22, rs2243250 ассоциированы со следующими моделями наследования: кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.44 (0.21-0.92),р=0.051), доминантный (C/T-T/T, ОШ= 0.54 (0.30-1.00),р=0.044), лог-аддитивный (ОШ=0.66 (0.46-0.96), р=0.026), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов при данных моделях наследования риск развития кардиоваскулярных событий уменьшается.

**SNP: rs3850641**

Процент генотипированных образцов: 198/254 (77.95%). В таблице 23 представлена частота аллелей rs3850641.

**Таблица 23 – Частота аллеля rs3850641 (n=198)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A | 295 | 0.74 | 83 | 0.77 | 212 | 0.74 |
| G | 101 | 0.26 | 25 | 0.23 | 76 | 0.26 |

В соответствии таблицы 23, 198 образцов из 254 образца rs 3850641 были генотипирование, что составило 77.95%. Частота аллеля А составило 74 %, 295 аллелей, из них в основной группе 74 %, 212 аллелей, в контрольной группе 77 %, 83 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 26 %, то есть 101 аллелей, в основной 26 %, 76 аллелей и в контрольной группе 23 %, 25 аллелей. В таблице 24 представлена частота генотипа rs3850641.

**Таблица 24 – Частота генотипа rs3850641 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 109 | 0.55 | 31 | 0.57 | 78 | 0.54 |
| A/G | 77 | 0.39 | 21 | 0.39 | 56 | 0.39 |
| G/G | 12 | 0.06 | 2 | 0.04 | 10 | 0.07 |
| NA | 56 | --- | 37 | --- | 19 | --- |

По данным таблицы 24, частота генотипа rs 3850641 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 55% в общем, то есть 109 генотипа, из них в основной группе 54 %, 78 генотипов, в контрольной группе 57 %, 31 генотип. По гетерозиготному типу (А/G) составил 39 %, 77 генотипов, из них в основной группе 39 %, 56 генотипов, а в контрольной группе 39 % 21 генотип. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 6 %, соответственно 12 генотипов, из них в основной группе 7 %, 10 генотипов, а в контрольной группе 4 %, 2 генотипа соответственно. В таблице 25 описан rs3850641 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 25 – rs3850641 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=198)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 109 | 77 | 12 | 295 | 101 | 0.85 |
| Контрольная группа | 31 | 21 | 2 | 83 | 25 | 0.71 |
| Основная группа | 78 | 56 | 10 | 212 | 76 | 1 |

По данным таблицы 25, то есть, по точному тесту генотипы и аллели rs 3850641 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 26 описана ассоциация rs3850641 с моделями наследования.

**Таблица 26 – Ассоциация rs3850641 с моделями наследования (n=198)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 31 (57.4%) | 78 (54.2%) | 1.00 | 0.66 |
| A/G | 21 (38.9%) | 56 (38.9%) | 1.06 (0.55-2.03) |
| G/G | 2 (3.7%) | 10 (6.9%) | 1.99 (0.41-9.59) |
| Доминантный | A/A | 31 (57.4%) | 78 (54.2%) | 1.00 | 0.68 |
| A/G-G/G | 23 (42.6%) | 66 (45.8%) | 1.14 (0.61-2.14) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 52 (96.3%) | 134 (93.1%) | 1.00 | 0.37 |
| G/G | 2 (3.7%) | 10 (6.9%) | 1.94 (0.41-9.16) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 33 (61.1%) | 88 (61.1%) | 1.00 | 1 |
| A/G | 21 (38.9%) | 56 (38.9%) | 1.00 (0.53-1.90) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.20 (0.71-2.02) | 0.5 |

В соответствии таблицы 26, Rs 3850641 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs4986790.**

Процент генотипированных образцов: 188/254 (74.02%). В таблице 27 представлена частота аллелей rs4986790.

**Таблица 27 – Частота аллеля rs4986790 (n=188)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A | 349 | 0.93 | 99 | 0.95 | 250 | 0.92 |
| G | 27 | 0.07 | 5 | 0.05 | 22 | 0.08 |

По данным таблицы 27, 188 образцов из 254 образца rs 4986790 были генотипированы, что составило 74,02 %. Частота аллеля А составило 93 %, 349 аллелей, из них в основной группе 92 %, 250 аллелей, в контрольной группе также 95 %, 99 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 7 %, то есть 27 аллелей, в основной 8%, 22 аллелей и в контрольной группе 5 %, 5 аллелей. В таблице 28 описана частота генотипов rs4986790.

**Таблица 28 – Частота генотипа rs4986790 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 163 | 0.87 | 47 | 0.9 | 116 | 0.85 |
| A/G | 23 | 0.12 | 5 | 0.1 | 18 | 0.13 |
| G/G | 2 | 0.01 | 0 | 0 | 2 | 0.01 |
| NA | 66 | --- | 39 | --- | 27 | --- |

По таблице 28, видно что, частота генотипа rs 4986790 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 87n% в общем, то есть 163 генотипа, из них в основной группе 85 %, 116 генотипа, в контрольной группе 9 %, 47 генотипa. По гетерозиготному типу (A/G) составил 12 %, 23 генотипа, из них в основной группе 13 %, 18 генотипов, а в контрольной группе 10 % 5 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 1 %, соответственно 2 генотипa, из них в основной группе 1 %, 2 генотипa, а в контрольной группе не было выявлено. Rs4986790 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга представлен в таблице 29.

**Таблица 29 – rs4986790 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=188)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 163 | 23 | 2 | 349 | 27 | 0.24 |
| Контрольная группа | 47 | 5 | 0 | 99 | 5 | 1 |
| Основная группа | 116 | 18 | 2 | 250 | 22 | 0.2 |

В соответствии таблицы 29, по точному тесту генотипы и аллели rs 4986790 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs4986790 с моделями наследования представлена в таблице 30.

**Таблица 30 – Ассоциация rs4986790 с моделями наследования (n=188)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 47 (90.4%) | 116 (85.3%) | 1.00 | 0.4 |
| A/G | 5 (9.6%) | 18 (13.2%) | 1.46 (0.51-4.16) |
| G/G | 0 (0%) | 2 (1.5%) | NA (0.00-NA) |
| Доминантный | A/A | 47 (90.4%) | 116 (85.3%) | 1.00 | 0.34 |
| A/G-G/G | 5 (9.6%) | 20 (14.7%) | 1.62 (0.57-4.57) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 52 (100%) | 134 (98.5%) | 1.00 | 0.25 |
| G/G | 0 (0%) | 2 (1.5%) | NA (0.00-NA) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 47 (90.4%) | 118 (86.8%) | 1.00 | 0.49 |
| A/G | 5 (9.6%) | 18 (13.2%) | 1.43 (0.50-4.08) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.68 (0.64-4.45) | 0.27 |

По таблице 30 понятно, что rs 4986790 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs17576**

Процент генотипированных образцов: 183/254 (72.05%). Частота аллелей rs17576 представлена в таблице 31.

**Таблица 31 – Частота аллеля rs17576 (n=183)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Аллель | Количество | Пропорция |
| A | 204 | 0.56 | 51 | A | 204 | 0.56 |
| G | 162 | 0.44 | 45 | G | 162 | 0.44 |

По данным таблицы 31, 183 образцов из 254 образца rs 17576 были генотипированы, что составило 72,05 %. Частота аллеля А составило 56 %, 204 аллелей, из них в основной группе 57 %, 153 аллелей, в контрольной группе 53 %, 51 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 44%, то есть 162 аллелей, в основной 43 %, 117 аллелей и в контрольной группе 47 %, 45 аллелей. В таблице 32 представлена частота генотипа rs17576.

**Таблица 32 – Частота генотипа rs17576 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 62 | 0.34 | 16 | 0.33 | 46 | 0.34 |
| A/G | 80 | 0.44 | 19 | 0.4 | 61 | 0.45 |
| G/G | 41 | 0.22 | 13 | 0.27 | 28 | 0.21 |
| NA | 71 | --- | 43 | --- | 28 | --- |

По таблице 32, частота генотипа rs 17576 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 34 % в общем, то есть 62 генотипов, из них в основной группе 34 %, 46 генотипа, в контрольной группе 33 %, 16 генотипов. По гетерозиготному типу (A/G) составил 44 %, 80 генотипов, из них в основной группе 45 %, 61 генотипов, а в контрольной группе 40 % 19 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 22 %, соответственно 41 генотип, из них в основной группе 21 %, 28 генотипов, а в контрольной группе 27 %, 13 генотипов соответственно. rs17576 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга представлен в таблице 33.

**Таблица 33 – rs17576 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=183)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 62 | 80 | 41 | 204 | 162 | 0.13 |
| Контрольная группа | 16 | 19 | 13 | 51 | 45 | 0.16 |
| Основная группа | 46 | 61 | 28 | 153 | 117 | 0.38 |

По таблице 33, по точному тесту генотипы и аллели rs 17576 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs17576 с моделями наследования описана в таблице 34.

**Таблица 34 – Ассоциация rs17576 с моделями наследования (n=183)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 16 (33.3%) | 46 (34.1%) | 1.00 | 0.65 |
| A/G | 19 (39.6%) | 61 (45.2%) | 1.12 (0.52-2.41) |
| G/G | 13 (27.1%) | 28 (20.7%) | 0.75 (0.31-1.79) |
| Доминантный | A/A | 16 (33.3%) | 46 (34.1%) | 1.00 | 0.93 |
| A/G-G/G | 32 (66.7%) | 89 (65.9%) | 0.97 (0.48-1.94) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 35 (72.9%) | 107 (79.3%) | 1.00 | 0.37 |
| G/G | 13 (27.1%) | 28 (20.7%) | 0.70 (0.33-1.51) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 29 (60.4%) | 74 (54.8%) | 1.00 | 0.5 |
| A/G | 19 (39.6%) | 61 (45.2%) | 1.26 (0.64-2.46) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.88 (0.56-1.37) | 0.57 |

По таблице 34, rs 17576 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs3184504.**

Процент генотипированных образцов: 217/254 (85.43%). В таблице 35 описана частота аллелей rs3184504.

**Таблица 35 – Частота аллеля rs3184504 (n=217)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 231 | 0.53 | 82 | 0.61 | 149 | 0.5 |
| T | 203 | 0.47 | 52 | 0.39 | 151 | 0.5 |

В соответствии таблицы 35, 217 образцов из 254 образца rs 3184504 были генотипированы, что составило 85.43%. Частота аллеля C составило 53 %, 231 аллелей, из них в основной группе 50 %, 149 аллелей, в контрольной группе 61 %, 82 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 47 %, то есть 203 аллелей, в основной 50 %, 151 аллель и в контрольной группе 39 %, 52 аллеля. Частота генотипа rs3184504 указана в таблице 36.

**Таблица 36 – Частота генотипа rs3184504 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 48 | 0.22 | 23 | 0.34 | 25 | 0.17 |
| C/T | 135 | 0.62 | 36 | 0.54 | 99 | 0.66 |
| T/T | 34 | 0.16 | 8 | 0.12 | 26 | 0.17 |
| NA | 37 | --- | 24 | --- | 13 | --- |

В соответствии таблицы 36, Частота генотипа rs 3184504 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 22 % в общем, то есть 48 генотипов, из них в основной группе 17 %, 25 генотипов, в контрольной группе 34 %, 23 генотипа. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 62 %, 135 генотипа, из них в основной группе 66 %, 99 генотипов, а в контрольной группе 54 % 36 генотипов. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 16 %, соответственно 34 генотипа, из них в основной группе 17 %, 26 генотипов, а в контрольной группе 12 %, 8 генотипов соответственно. В таблице 37 можно увидеть rs3184504 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 37 – rs3184504 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=217)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 48 | 135 | 34 | 231 | 203 | 0.000 |
| Контрольная группа | 23 | 36 | 8 | 82 | 52 | 0.44 |
| Основная группа | 25 | 99 | 26 | 149 | 151 | 0.000 |

По таблице 37, по точному тесту генотипы и аллели rs 3184504 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs3184504 с моделями наследования показана в таблице 38.

**Таблица 38 – Ассоциация rs3184504 с моделями наследования (n=217)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 23 (34.3%) | 25 (16.7%) | 1.00 | 0.017 |
| C/T | 36 (53.7%) | 99 (66%) | 2.53 (1.28-5.01) |
| T/T | 8 (11.9%) | 26 (17.3%) | 2.99 (1.13-7.92) |
| Доминантный | C/C | 23 (34.3%) | 25 (16.7%) | 1.00 | 0.000 |
| C/T-T/T | 44 (65.7%) | 125 (83.3%) | 2.61 (1.35-5.07) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 59 (88.1%) | 124 (82.7%) | 1.00 | 0.3 |
| T/T | 8 (11.9%) | 26 (17.3%) | 1.55 (0.66-3.62) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 31 (46.3%) | 51 (34%) | 1.00 | 0.087 |
| C/T | 36 (53.7%) | 99 (66%) | 1.67 (0.93-3.01) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.89 (1.15-3.09) | 0.009 |

На основании таблицы 38, Rs 3184504 ассоциирован со следующими моделями наследования: кодоминантный (С/Т, ОШ= 2.53 (1.28-5.01), Т/Т, ОШ= 2.99 (1.13-7.92), р=0.017), доминантный (C/T-T/T, ОШ=2.61 (1.35-5.07), р=0.000), лог-аддитивный (ОШ=1.89 (1.15-3.09), р=0.009). Учитывая, что при данной моделе ОШ более 1, можно полагать, что риск увеличивается.

**SNP: rs3782886**

Процент генотипированных образцов: 206/254 (81.1%). В таблице 39 указана частота аллелей rs3782886

**Таблица 39 – Частота аллеля rs3782886 (n=206)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 407 | 0.99 | 128 | 1 | 279 | 0.98 |
| C | 5 | 0.01 | 0 | 0 | 5 | 0.02 |

По таблице 39, 206 образцов из 254 образца rs 3782886 были генотипированы, что составило 81.1%. Частота аллеля T составило 99 %, 407 аллелей, из них в основной группе 98 %, 279 аллелей, в контрольной группе 1 %, 128 аллелей следовательно. Аллелей C было в общем 1 % о есть 5 аллелей, в основной 2 %, 5 аллелей и в контрольной группе аллеля С не было выявлено. Частота генотипов rs3782886 представлена в таблице 40.

**Таблица 40 – Частота генотипа rs3782886 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.01 |
| T/C | 3 | 0.01 | 0 | 0 | 3 | 0.02 |
| T/T | 202 | 0.98 | 64 | 1 | 138 | 0.97 |
| NA | 48 | --- | 27 | --- | 21 | --- |

По данным таблицы 40, частота генотипа rs 3782886 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) в общем 1 генотипа, который был выявлен в основной группе 1 %, 1 генотип, в контрольной группе С/C генотипа не было обнаружено. По гетерозиготному типу (Т/С) составил 1 %, 3 генотипа, из них в основной группе 2 %, 3 генотипа, а в контрольной группе генотип Т/С не был выявлен. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 98 %, соответственно 202 генотипов, из них в основной группе 97 %, 138 генотипов, а в контрольной группе 1 %, 64 генотипов соответственно. В таблице 41 указан. rs3782886 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 41 – rs3782886 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=206)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 202 | 3 | 1 | 407 | 5 | 0.024 |
| Контрольная группа | 64 | 0 | 0 | 128 | 0 | 1 |
| Основная группа | 138 | 3 | 1 | 279 | 5 | 0.035 |

По точному тесту генотипы и аллели rs 3782886 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах по данным таблицы 41. В таблице 42 указана Ассоциация rs3782886 с моделями наследования

**Таблица 42 –Ассоциация rs3782886 с моделями наследования (n=206)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 64 (100%) | 138 (97.2%) | 1.00 | 0.22 |
| T/C | 0 (0%) | 3 (2.1%) | NA (0.00-NA) |
| C/C | 0 (0%) | 1 (0.7%) | NA (0.00-NA) |
| Доминантный | T/T | 64 (100%) | 138 (97.2%) | 1.00 | 0.083 |
| T/C-C/C | 0 (0%) | 4 (2.8%) | NA (0.00-NA) |
| Рецессивный | T/T-T/C | 64 (100%) | 141 (99.3%) | 1.00 | 0.39 |
| C/C | 0 (0%) | 1 (0.7%) | NA (0.00-NA) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 64 (100%) | 139 (97.9%) | 1.00 | 0.13 |
| T/C | 0 (0%) | 3 (2.1%) | NA (0.00-NA) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | NA (0.00-NA) | 0.083 |

Rs 3782886 не ассоциирован с моделями наследования в соответствии данным таблицы 42.

**SNP: rs1234315**

Процент генотипированных образцов: 183/254 (72.05%). В таблице 43 указана частота аллелей rs1234315.

**Таблица 43 – Частота аллеля rs1234315 (n=183)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 198 | 0.54 | 53 | 0.6 | 145 | 0.52 |
| T | 168 | 0.46 | 35 | 0.4 | 133 | 0.48 |

По таблице 43, 183 образцов из 254 образца rs 1234315 были генотипированы, что составило 72,05 %. Частота аллеля C составило 54 %, 198 аллелей, из них в основной группе 52 %, 145 аллелей, в контрольной группе 60 %, 53 аллеля следовательно. Аллелей T было в общем 46 %, то есть 168 аллелей, в основной 48 %, 133 аллелей и в контрольной группе 40 %, 35 аллелей. Частота генотипа rs1234315 представлен в таблице 44.

**Таблица 44 –Частота генотипа rs1234315 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 60 | 0.33 | 18 | 0.41 | 42 | 0.3 |
| C/T | 78 | 0.43 | 17 | 0.39 | 61 | 0.44 |
| T/T | 45 | 0.25 | 9 | 0.2 | 36 | 0.26 |
| NA | 71 | --- | 47 | --- | 24 | --- |

В соответствии таблицы 44, частота генотипа rs 1234315 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 33 % в общем, то есть 60 генотипов, из них в основной группе 30 %, 42 генотипа, в контрольной группе 41%, 18 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 43 %, 78 генотипов, из них в основной группе 44 %, 61 генотипов, а в контрольной группе 39 % 17 генотипов. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 25 %, соответственно 45 генотипов, из них в основной группе 26 %, 36 генотипов, а в контрольной группе 20 %, 9 генотипов соответственно. В таблице 45 указан rs1234315 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 45 – rs1234315 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=183)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 60 | 78 | 45 | 198 | 168 | 0.054 |
| Контрольная группа | 18 | 17 | 9 | 53 | 35 | 0.21 |
| Основная группа | 42 | 61 | 36 | 145 | 133 | 0.17 |

По точному тесту генотипы и аллели rs 1234315 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах по таблице 45. Ассоциация rs1234315 с моделями наследования написана в таблице 46.

**Таблица 46 –Ассоциация rs1234315 с моделями наследования (n=183)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | | Контрольная группа | | Основная группа | | OR  (95% ДИ) | | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 18 (40.9%) | | 42 (30.2%) | | 1.00 | | 0.42 | |
| C/T | 17 (38.6%) | | 61 (43.9%) | | 1.54 (0.71-3.32) | |
| T/T | 9 (20.4%) | | 36 (25.9%) | | 1.71 (0.69-4.28) | |
| Доминантный | C/C | 18 (40.9%) | | 42 (30.2%) | | 1.00 | | 0.19 | |
| C/T-T/T | 26 (59.1%) | | 97 (69.8%) | | 1.60 (0.79-3.22) | |
| Рецессивный | C/C-C/T | 35 (79.5%) | | 103 (74.1%) | | 1.00 | | 0.46 | |
| T/T | 9 (20.4%) | | 36 (25.9%) | | 1.36 (0.60-3.10) | |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 27 (61.4%) | | 78 (56.1%) | | 1.00 | | 0.54 | |
| C/T | 17 (38.6%) | | 61 (43.9%) | | 1.24 (0.62-2.48) | |
| Лог-аддитивный | --- | --- | | --- | | 1.34 (0.84-2.11) | | 0.21 | |

По таблице 46, rs 1234315 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs17228212**

Процент генотипированных образцов: 189/254 (74.41%). В таблице 47 указана частота алллей rs17228212.

**Таблица 47 - Частота аллеля rs17228212 (n=189)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 316 | 0.84 | 93 | 0.89 | 223 | 0.81 |
| C | 62 | 0.16 | 11 | 0.11 | 51 | 0.19 |

По таблице 47 видно, что 189 образцов rs 1800588 были генотипированы, что составило 74.41 %. Частота аллеля Т составило 84 %, 316 аллелей, из них в основной группе 81 %, 223 аллеля, в контрольной группе 89 %, 93 аллеля следовательно. Аллелей С было в общем 16 %, то есть 62 аллеля, в основной 19 %, 51 аллель и в контрольной группе 11 %, 11 аллелей. В таблице 48 представлена частота генотипа rs17228212.

**Таблица 48 – Частота генотипа rs17228212 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 7 | 0.04 | 1 | 0.02 | 6 | 0.04 |
| T/C | 48 | 0.25 | 9 | 0.17 | 39 | 0.28 |
| T/T | 134 | 0.71 | 42 | 0.81 | 92 | 0.67 |
| NA | 65 | --- | 39 | --- | 26 | --- |

В соответствии таблицы 48, Частота генотипа rs 17228212 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 4% в общем, то есть 7 генотипов, из них в основной группе 4 %, 6 генотипов, в контрольной группе 2%, 1 генотип. По гетерозиготному типу (Т/С) составил 25%, 48 генотипа, из них в основной группе 28 %, 39 генотипов, а в контрольной группе 17% 9 генотипов. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 71%, соответственно 134 генотипов, из них в основной группе 67 %, 92 генотипа, а в контрольной группе 81%, 42 генотипа соответственно. В таблице 49 указан rs17228212 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 49 – rs17228212 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=189)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 134 | 48 | 7 | 316 | 62 | 0.29 |
| Контрольная группа | 42 | 9 | 1 | 93 | 11 | 0.45 |
| Основная группа | 92 | 39 | 6 | 223 | 51 | 0.57 |

Таблица 49 указывает, что по точному тесту генотипы и аллели rs 17228212 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 50 представлена ассоциация rs17228212 с моделями наследования.

**Таблица 50 – Ассоциация rs17228212 с моделями наследования (n=189)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 42 (80.8%) | 92 (67.2%) | 1.00 | 0.16 |
| C/T | 9 (17.3%) | 39 (28.5%) | 1.98 (0.88-4.45) |
| C/C | 1 (1.9%) | 6 (4.4%) | 2.74 (0.32-23.47) |
| Доминантный | T/T | 42 (80.8%) | 92 (67.2%) | 1.00 | 0.059 |
| C/T-C/C | 10 (19.2%) | 45 (32.9%) | 2.05 (0.95-4.47) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 51 (98.1%) | 131 (95.6%) | 1.00 | 0.39 |
| C/C | 1 (1.9%) | 6 (4.4%) | 2.34 (0.27-19.89) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 43 (82.7%) | 98 (71.5%) | 1.00 | 0.11 |
| C/T | 9 (17.3%) | 39 (28.5%) | 1.90 (0.85-4.27) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.87 (0.94-3.69) | 0.058 |

По таблице 50, rs 17228212 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs788016**

Процент генотипированных образцов: 169/254 (66.54%). Частота аллелей rs788016 указана в таблице 51.

**Таблица 51 – Частота аллеля rs788016 (n=169)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 216 | 0.64 | 51 | 0.61 | 165 | 0.65 |
| A | 122 | 0.36 | 33 | 0.39 | 89 | 0.35 |

По таблице 51, 169 образцов из 254 образца rs 788016 были генотипированы, что составило 66.54%. Частота аллеля G составило 64%, 216 аллелей, из них в основной группе 65 %, 165 аллелей, в контрольной группе 61 %, 51 аллель следовательно. Аллелей А было в общем 36 %, то есть 122 аллеля, в основной 35 %, 89 аллелей и в контрольной группе 39 %, 33 аллелей. В таблице 52 указана частота генотипа rs788016.

**Таблица 52 – Частота генотипа rs788016 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 24 | 0.14 | 7 | 0.17 | 17 | 0.13 |
| G/A | 74 | 0.44 | 19 | 0.45 | 55 | 0.43 |
| G/G | 71 | 0.42 | 16 | 0.38 | 55 | 0.43 |
| NA | 85 | --- | 49 | --- | 36 | --- |

По таблице 52, частота генотипа rs788016 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 14 % в общем, то есть 24 генотипа, из них в основной группе 13 %, 17 генотипов, в контрольной группе 17%, 7 генотипов. По гетерозиготному типу (G/A) составил 44%, 74 генотипа, из них в основной группе 43 %, 55 генотипов, а в контрольной группе 45 % 19 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 42 %, соответственно 71 генотип, из них в основной группе 43 %, 55 генотипов, а в контрольной группе 38 %, 16 генотипов соответственно. В таблице 53 указан rs788016 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 53 – rs788016 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=169)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 71 | 74 | 24 | 216 | 122 | 0.51 |
| Контрольная группа | 16 | 19 | 7 | 51 | 33 | 0.75 |
| Основная группа | 55 | 55 | 17 | 165 | 89 | 0.56 |

По таблице 53, по точному тесту генотипы и аллели rs 788016 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 54 указана ассоциация rs788016 с моделями наследования.

**Таблица 54 – Ассоциация rs788016 с моделями наследования (n=169)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 16 (38.1%) | 55 (43.3%) | 1.00 | 0.79 |
| A/G | 19 (45.2%) | 55 (43.3%) | 0.84 (0.39-1.81) |
| A/A | 7 (16.7%) | 17 (13.4%) | 0.71 (0.25-2.00) |
| Доминантный | G/G | 16 (38.1%) | 55 (43.3%) | 1.00 | 0.55 |
| A/G-A/A | 26 (61.9%) | 72 (56.7%) | 0.81 (0.39-1.65) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 35 (83.3%) | 110 (86.6%) | 1.00 | 0.6 |
| A/A | 7 (16.7%) | 17 (13.4%) | 0.77 (0.30-2.02) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 23 (54.8%) | 72 (56.7%) | 1.00 | 0.83 |
| A/G | 19 (45.2%) | 55 (43.3%) | 0.92 (0.46-1.87) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.84 (0.51-1.38) | 0.49 |

По таблице 54, rs 788016 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs2340690**

Процент генотипированных образцов: 173/254 (68.11%). Частоту аллелей rs2340690 можно увидеть в таблице 55.

**Таблица 55 – Частота аллеля rs2340690 (n=173)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A | 256 | 0.74 | 60 | 0.7 | 196 | 0.75 |
| G | 90 | 0.26 | 26 | 0.3 | 64 | 0.25 |

По таблице 55, 173 образцов из 254 образца rs 2340690 были генотипированы, что составило 68.11%. Частота аллеля А составило 74 %, 256 аллелей, из них в основной группе 75%, 196 аллелей, в контрольной группе 70%, 60 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 26 %, то есть 90 аллелей, в основной 25 %, 64 аллелей и в контрольной группе 30 %, 26 аллелей. Частота генотипа rs2340690 описана в таблице 56.

**Таблица 56 – Частота генотипа rs2340690 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 92 | 0.53 | 23 | 0.53 | 69 | 0.53 |
| A/G | 72 | 0.42 | 14 | 0.33 | 58 | 0.45 |
| G/G | 9 | 0.05 | 6 | 0.14 | 3 | 0.02 |
| NA | 81 | --- | 48 | --- | 33 | --- |

В соответствии таблицы 56, частота генотипа rs 2340690 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 53 % в общем, то есть 92 генотипа, из них в основной группе 53%, 69 генотипа, в контрольной группе 53 %, 23 генотипa. По гетерозиготному типу (A/G) составил 42 %, 72 генотипа, из них в основной группе 45 %, 58 генотипов, а в контрольной группе 33 % 14 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 5 %, соответственно 9 генотипов, из них в основной группе 2 %, 3 генотипa, а в контрольной группе 14 %, 6 генотипов соответственно. В таблице 57 описан rs2340690 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 57 – rs2340690 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=173)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 92 | 72 | 9 | 256 | 90 | 0.33 |
| Контрольная группа | 23 | 14 | 6 | 60 | 26 | 0.15 |
| Основная группа | 69 | 58 | 3 | 196 | 64 | 0.031 |

По таблице 57, по точному тесту генотипы и аллели rs 2340690 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 58 указана ассоциация rs2340690 с моделями наследования.

**Таблица 58 – Ассоциация rs2340690 с моделями наследования (n=173)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 23 (53.5%) | 69 (53.1%) | 1.00 | 0.017 |
| A/G | 14 (32.6%) | 58 (44.6%) | 1.38 (0.65-2.93) |
| G/G | 6 (13.9%) | 3 (2.3%) | 0.17 (0.04-0.72) |
| Доминантный | A/A | 23 (53.5%) | 69 (53.1%) | 1.00 | 0.96 |
| A/G-G/G | 20 (46.5%) | 61 (46.9%) | 1.02 (0.51-2.03) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 37 (86%) | 127 (97.7%) | 1.00 | 0.0064 |
| G/G | 6 (13.9%) | 3 (2.3%) | 0.15 (0.03-0.61) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 29 (67.4%) | 72 (55.4%) | 1.00 | 0.16 |
| A/G | 14 (32.6%) | 58 (44.6%) | 1.67 (0.81-3.45) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.73 (0.42-1.29) | 0.29 |

В соответствии таблицы 58, rs 2340690 ассоциирован со следующими моделями наследования: кодоминантный (G/G, ОШ=0.17 (0.04-0.72), р=0.017), рецессивный (G/G, ОШ=0.15 (0.03-0.61), р=0.0064), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs 6725887**

Процент генотипированных образцов: 171/254 (67.32%). В таблице 59 представлена частота аллелей rs6725887.

**Таблица 59 – Частота аллеля rs6725887 (n=171)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 265 | 0.77 | 58 | 0.76 | 207 | 0.78 |
| C | 77 | 0.23 | 18 | 0.24 | 59 | 0.22 |

По таблице 59, 171 образцов из 254 образца rs6725887 были генотипированы, что составило 67,32 %. Частота аллеля Т составило 77 %, то есть 265 аллелей, из них в основной группе 78 %, 207 аллелей Т, в контрольной группе 76 %, 58 аллелей. Аллелей С было в общем 23 %, следовательно 77 аллелей, что составило в основной группе 22 %, 59 аллелей, а в контрольной группе 24 %, 18 аллелей. В таблице 60 указана частота генотипа rs6725887.

**Таблица 60 – Частота генотипа rs6725887 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 23 | 0.13 | 6 | 0.16 | 17 | 0.13 |
| T/C | 31 | 0.18 | 6 | 0.16 | 25 | 0.19 |
| T/T | 117 | 0.68 | 26 | 0.68 | 91 | 0.68 |
| NA | 83 | --- | 53 | --- | 30 | --- |

По таблице 60 видно, что частота генотипа rs 6725887 по гомозиготному типу соответствовал генотип (С/С) 13 % в общем, из них в основной группе 13 %, в контрольной группе 16 %. По гетерозиготному типу генотип (Т/C) составил 18 %, из них в основной группе 19 %, а в контрольной группе 16 %. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 68 %, в основной группе и в контрольной группе по 68 % соответственно. 83 генотипов не были идентифицированы. В таблице 61 указан rs6725887 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 61 – rs6725887 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=171)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Т/Т | Т/С | С/С | Т | С | P-value |
| Обе группы | 117 | 31 | 23 | 265 | 77 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 26 | 6 | 6 | 58 | 18 | 0.0013 |
| Основная группа | 91 | 25 | 17 | 207 | 59 | <0.0001 |

В соответствии таблицы 61, по точному тесту генотипы и аллели rs 6725887 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 62 описана ассоциация rs6725887 с моделями наследования.

**Таблица 62 - Ассоциация rs6725887 с моделями наследования (n=171)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 26 (68.4%) | 91 (68.4%) | 1.00 | 0.84 |
| C/T | 6 (15.8%) | 25 (18.8%) | 1.19 (0.44-3.21) |
| C/C | 6 (15.8%) | 17 (12.8%) | 0.81 (0.29-2.26) |
| Доминантный | T/T | 26 (68.4%) | 91 (68.4%) | 1.00 | 1 |
| C/T-C/C | 12 (31.6%) | 42 (31.6%) | 1.00 (0.46-2.17) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 32 (84.2%) | 116 (87.2%) | 1.00 | 0.64 |
| C/C | 6 (15.8%) | 17 (12.8%) | 0.78 (0.28-2.15) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 32 (84.2%) | 108 (81.2%) | 1.00 | 0.67 |
| C/T | 6 (15.8%) | 25 (18.8%) | 1.23 (0.47-3.27) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.94 (0.58-1.55) | 0.82 |

По таблице 62 видно, что Rs 6725887 не ассоциирован с моделями наследования.

Таким образом, риск кардиоваскулярных событий был ассоциирован со следующими генами биомаркеров воспаления и иммунного ответа:

1. **Rs 1234313 гена TNFSF4**  ассоциированы со следующими моделями: кодоминантный (A/G , ОШ= 4.57 (2.35-8.87),р=<0.0001), доминантный (A/G-A/A, ОШ=3.14 (1.75-5.63), р=<0.0001), сверхдоминантный (A/G, ОШ=4.01 (2.19-7.36), р=<0.0001), учитывая что при данных моделях ОШ более 1, риск развития кардиоваскулярных событий увеличивается на 4,57 раз, 3,14 раз и 4,01 раз соответственно.
2. **Rs 2243250 гена IL4**  ассоциированы со следующими моделями: кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.44 (0.21-0.92),р=0.051), лог-аддитивный (ОШ=0.66 (0.46-0.96), р=0.026), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов при данных моделях наследования риск развития кардиоваскулярных событий уменьшается**.**
3. **Rs 3184504 гена SH2D3; ATXN2** ассоциирован с ИБС: по кодоминантной модели (С/Т , ОШ= 2.53 (1.28-5.01), Т/Т , ОШ= 2.99 (1.13-7.92), р=0.017), доминантный (C/T-T/T, ОШ=2.61 (1.35-5.07), р=0.000), лог-аддитивный (ОШ=1.89 (1.15-3.09), р=0.009). Учитывая, что при данной моделе ОШ более 1, можно полагать, что риск увеличивается.
4. **Rs 2340690** ассоциирован со следующими моделями: кодоминантный (G/G , ОШ= 0.17 (0.04-0.72),р=0.017), рецессивный (G/G, ОШ=0.15 (0.03- 0.61), р=0.0064), ОШ меньше 1, это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается, что свидетельствует о возможной протективной роли данного полиморфизма при ИБС.

# **3.2.2Гены биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий**

**SNP: rs1799963**

Процент генотипированных образцов: 201/254 (79.13%). Частота аллелей rs1799963 описан в таблице 63.

**Таблица 63 - Частота аллеля rs1799963 (n=201)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество |
| G | 333 | 0.83 | 99 | 0.81 | 234 |
| A | 69 | 0.17 | 23 | 0.19 | 46 |

По данным таблицы 63, 201 образцов из 254 образца rs 1799963 были генотипированы, что составило 79,13 %. Частота аллеля G составило 83 %, 333 аллелей, из них в основной группе 84 %, 234 аллелей , в контрольной группе также 81 %, 99 аллелей. Аллелей A было в общем 17 % , то есть 69 аллелей, в основной 16 %, 46 аллелей и в контрольной группе 19 %, 23 аллелей. Частота генотипа rs1799963 представлена в таблице 64.

**Таблица 64 - Частота генотипа rs1799963 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество |
| A/A | 2 | 0.01 | 1 | 0.02 | 1 |
| G/A | 65 | 0.32 | 21 | 0.34 | 44 |
| G/G | 134 | 0.67 | 39 | 0.64 | 95 |
| NA | 53 | --- | 30 | --- | 23 |

В соответствии таблицы 64, частота генотипа rs 1799963 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 1 % в общем, то есть 2 генотипа, из них в основной группе 1 %, 1 генотип, в контрольной группе 2 %, 1 генотип. По гетерозиготному типу (G/A) составил 32 %, 65 генотипа, из них в основной группе 44 %, 31 генотипов, а в контрольной группе 34 % 21 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 67 % , соответственно 134 генотипов, из них в основной группе 68 %, 95 генотипов, а в контрольной группе 64 %, 39 генотипов соответственно.В таблице 65 указан rs 1799963 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 65 - Rs 1799963 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=201)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A |
| Обе группы | 134 | 65 | 2 | 333 | 69 |
| Контрольная группа | 39 | 21 | 1 | 99 | 23 |
| Основная группа | 95 | 44 | 1 | 234 | 46 |

В соответствии таблицы 65, по точному тесту генотипы и аллели rs 1799963 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.Ассоциация rs1799963 с моделями наследованияпредставлена в таблице 66.

**Таблица 66 - Ассоциация rs1799963 с моделями наследования (n=201)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 39 (63.9%) | 95 (67.9%) | 1.00 | 0.76 |
| A/G | 21 (34.4%) | 44 (31.4%) | 0.86 (0.45-1.63) |
| A/A | 1 (1.6%) | 1 (0.7%) | 0.41 (0.03-6.73) |
| Доминантный | G/G | 39 (63.9%) | 95 (67.9%) | 1.00 | 0.59 |
| A/G-A/A | 22 (36.1%) | 45 (32.1%) | 0.84 (0.45-1.58) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 60 (98.4%) | 139 (99.3%) | 1.00 | 0.56 |
| A/A | 1 (1.6%) | 1 (0.7%) | 0.43 (0.03-7.02) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 40 (65.6%) | 96 (68.6%) | 1.00 | 0.68 |
| A/G | 21 (34.4%) | 44 (31.4%) | 0.87 (0.46-1.65) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.82 (0.45-1.50) | 0.53 |

По таблице 66 видно, что Rs 1799963 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs6025**

Процент генотипированных образцов: 174/254 (68.5%). Частота аллеляrs6025 представлена в таблице 67.

**Таблица 67- Частота аллеля rs6025 (n=174)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 302 | 0.87 | 73 | 0.79 | 229 | 0.89 |
| T | 46 | 0.13 | 19 | 0.21 | 27 | 0.11 |

В таблице 67 указано, что 174 образцов из 254 образца rs 6025 были генотипированы, что составило 68,5 %. Частота аллеля C составило 87 %, 302 аллелей, из них в основной группе 89 %, 229 аллелей , в контрольной группе также 79 %, 73 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 13 % , то есть 46 аллелей, в основной 11 %, 27 аллелей и в контрольной группе 21 %, 19 аллелей. Частота генотипа rs6025 представлена в таблице 68.

**Таблица 68 - Частота генотипа rs6025 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 142 | 0.82 | 32 | 0.7 | 110 | 0.86 |
| C/T | 18 | 0.1 | 9 | 0.2 | 9 | 0.07 |
| T/T | 14 | 0.08 | 5 | 0.11 | 9 | 0.07 |
| NA | 80 | --- | 45 | --- | 35 | --- |

По данным таблицы 68, частота генотипа rs 6025 по гомозиготному типу соответствовал (C/C) 82 % в общем, то есть 142 генотипа, из них в основной группе 86 %, 110 генотипа, в контрольной группе 70 %, 32 генотипa. По гетерозиготному типу (C/T) составил 10 %, 18 генотипа, из них в основной группе 7 %, 9 генотипов, а в контрольной группе 2 % 9 генотипов. Гомозиготный генотип ( T/T) соответствовал 8 % , соответственно 14 генотипов, из них в основной группе 7 %, 9 генотипов, а в контрольной группе 11 %, 5 генотипов соответственно.rs6025 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга описан в таблице 69.

**Таблица 69 - rs6025 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=174)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 142 | 18 | 14 | 302 | 46 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 32 | 9 | 5 | 73 | 19 | 0.012 |
| Основная группа | 110 | 9 | 9 | 229 | 27 | <0.0001 |

В соответствии таблицы 69, по точному тесту генотипы и аллели rs 6025 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs6025 с моделями наследования описана в таблице 70.

**Таблица 70 - Ассоциация rs6025 с моделями наследования (n=174)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 32 (69.6%) | 110 (85.9%) | 1.00 | 0.044 |
| C/T | 9 (19.6%) | 9 (7%) | 0.29 (0.11-0.79) |
| T/T | 5 (10.9%) | 9 (7%) | 0.52 (0.16-1.67) |
| Доминантный | C/C | 32 (69.6%) | 110 (85.9%) | 1.00 | 0.018 |
| C/T-T/T | 14 (30.4%) | 18 (14.1%) | 0.37 (0.17-0.83) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 41 (89.1%) | 119 (93%) | 1.00 | 0.43 |
| T/T | 5 (10.9%) | 9 (7%) | 0.62 (0.20-1.96) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 37 (80.4%) | 119 (93%) | 1.00 | 0.024 |
| C/T | 9 (19.6%) | 9 (7%) | 0.31 (0.11-0.84) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.60 (0.36-1.01) | 0.058 |

По таблице 70, rs 6025 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (C/T , ОШ= 0.29 (0.11-0.79),р=0.044), доминатный (C/T-T/T, ОШ=0.37 (0.17-0.83), р=0.018), сверхдоминантный (C/T,ОШ=0.31 (0.11-0.84), р=0.024 ), ОШ меньше 1 , это можно утверждать при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs1800787**

Процент генотипированных образцов: 170/254 (66.93%). Частота аллеля rs1800787 указан в таблице 71.

**Таблица 71 - Частота аллеля rs1800787 (n=170)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 229 | 0.67 | 48 | 0.53 | 181 | 0.72 |
| T | 111 | 0.33 | 42 | 0.47 | 69 | 0.28 |

По таблице 71**,** 170 образцов из 254 образца rs 1800787 были генотипированы, что составило 66.93%. Частота аллеля C составило 67 %, 229 аллелей, из них в основной группе 72 %, 181 аллелей , в контрольной группе 53 %, 48 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 33 % , то есть 111 аллелей, в основной 28 %, 69 аллелей и в контрольной группе 47 %, 42 аллеля. Частота генотипа rs1800787 представлена в таблице 72.

**Таблица 72 - Частота генотипа rs1800787 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 89 | 0.52 | 17 | 0.38 | 72 | 0.58 |
| C/T | 51 | 0.3 | 14 | 0.31 | 37 | 0.3 |
| T/T | 30 | 0.18 | 14 | 0.31 | 16 | 0.13 |
| NA | 84 | --- | 46 | --- | 38 | --- |

В соответствии таблицы 72, частота генотипа rs 1800787 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 52 % в общем, то есть 89 генотипа, из них в основной группе 58 %, 72 генотипа, в контрольной группе 38 %, 17 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 30 %, 51 генотип, из них в основной группе 30 %, 37 генотипов, а в контрольной группе 31% 14 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 18 % , соответственно 30 генотипов, из них в основной группе 13 %, 16 генотипов, а в контрольной группе 31 %, 14 генотипов соответственно. Остальные 84 генотипа не были идентифицированы, из них 38 в основной группе, 46 в контрольной группе следовательно.Rs1800787 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=170) указан в таблице 73.

**Таблица 73 - rs1800787 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=170)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 89 | 51 | 30 | 229 | 111 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 17 | 14 | 14 | 48 | 42 | 0.016 |
| Основная группа | 72 | 37 | 16 | 181 | 69 | 0.006 |

В соответствии таблицы 73, по точному тесту генотипы и аллели rs 1800787 не соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs1800787 с моделями наследования представлена в таблице 74.

**Таблица 74 - Ассоциация rs1800787 с моделями наследования (n=170)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 17 (37.8%) | 72 (57.6%) | 1.00 | 0.016 |
| C/T | 14 (31.1%) | 37 (29.6%) | 0.62 (0.28-1.40) |
| T/T | 14 (31.1%) | 16 (12.8%) | 0.27 (0.11-0.66) |
| Доминантный | C/C | 17 (37.8%) | 72 (57.6%) | 1.00 | 0.022 |
| C/T-T/T | 28 (62.2%) | 53 (42.4%) | 0.45 (0.22-0.90) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 31 (68.9%) | 109 (87.2%) | 1.00 | 0.008 |
| T/T | 14 (31.1%) | 16 (12.8%) | 0.33 (0.14-0.74) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 31 (68.9%) | 88 (70.4%) | 1.00 | 0.85 |
| C/T | 14 (31.1%) | 37 (29.6%) | 0.93 (0.44-1.95) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.53 (0.34-0.82) | 0.004 |

По таблице 74, rs 1800787 ассоциирован со следующими моделями наследования:кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.27 (0.11-0.66),р=0.016), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.45 (0.22-0.90), р=0.022), рецессивный (T/T, ОШ=0.33 (0.14-0.74), р=0.008), логаддитивный (ОШ=0.53 (0.34-0.82), р=0.004), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs1799983**

Процент генотипированных образцов: 217/254 (85.43%). Частота аллеля rs 1799983 представлена в таблице 75.

**Таблица 75 - Частота аллеля rs 1799983 (n=217)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 314 | 0.72 | 93 | 0.62 | 221 | 0.78 |
| T | 120 | 0.28 | 57 | 0.38 | 63 | 0.22 |

По таблице 75, 217 образцов из 254 образца rs 1799983 были генотипированы, что составило 85,43 %. Частота аллеля G составило 72 %, 314 аллелей, из них в основной группе 78 %, 221 аллелей , в контрольной группе 62 %, 93 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 28 % , то есть 120 аллелей, в основной 22%, 63 аллелей и в контрольной группе 38 %, 57 аллелей. Частота генотипа rs1799983 указана в таблице 76.

**Таблица 76 - Частота генотипа rs1799983 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/G | 104 | 0.48 | 23 | 0.31 | 81 | 0.57 |
| G/T | 106 | 0.49 | 47 | 0.63 | 59 | 0.42 |
| T/T | 7 | 0.03 | 5 | 0.07 | 2 | 0.01 |
| NA | 37 | --- | 16 | --- | 21 | --- |

По таблице 76, Частота генотипа rs 1799983 по гомозиготному типу соответствовал (G/G) 48 % в общем, то есть 104 генотипа, из них в основной группе 57 %, 81 генотипа, в контрольной группе 31 %, 23 генотипов. По гетерозиготному типу (G/Т) составил 49 %, 106 генотипа, из них в основной группе 42 %, 59 генотипов, а в контрольной группе 63 % 47 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 3 % , соответственно 7 генотипов, из них в основной группе 1 %, 2 генотипа, а в контрольной группе 7 %, 5 генотипов соответственно.Rs1799983 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга представлен в таблице 77.

**Таблица 77 - rs1799983 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=217)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/T | T/T | G | T | P-value |
| Обе группы | 104 | 106 | 7 | 314 | 120 | 0.001 |
| Контрольная группа | 23 | 47 | 5 | 93 | 57 | 0.006 |
| Основная группа | 81 | 59 | 2 | 221 | 63 | 0.015 |

В соответствии 77, по точному тесту генотипы и аллели rs 1799983 не соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs1799983 с моделями наследования описана в таблице 78.

**Таблица 78 - Ассоциация rs1799983 с моделями наследования (n=217)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 23 (30.7%) | 81 (57%) | 1.00 | 0.001 |
| G/T | 47 (62.7%) | 59 (41.5%) | 0.36 (0.20-0.65) |
| T/T | 5 (6.7%) | 2 (1.4%) | 0.11 (0.02-0.62) |
| Доминантный | G/G | 23 (30.7%) | 81 (57%) | 1.00 | 0.001 |
| G/T-T/T | 52 (69.3%) | 61 (43%) | 0.33 (0.18-0.60) |
| Рецессивный | G/G-G/T | 70 (93.3%) | 140 (98.6%) | 1.00 | 0.043 |
| T/T | 5 (6.7%) | 2 (1.4%) | 0.20 (0.04-1.06) |
| Сверхдоминантный | G/G-T/T | 28 (37.3%) | 83 (58.5%) | 1.00 | 0.003 |
| G/T | 47 (62.7%) | 59 (41.5%) | 0.42 (0.24-0.75) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.35 (0.21-0.60) | 0.001 |

По таблице 78, Rs 1799983 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (G/T , ОШ= 0.36 (0.20-0.65), T/T ОШ=0.11 (0.02-0.62), р=0.001), доминатный (G/T-T/T, ОШ=0.33 (0.18-0.60), р=0.001), сверхдоминатный (G/T, ОШ=0.42 (0.24-0.75), р=0.003), логаддитивный (ОШ=0.35 (0.21-0.60), р=0.001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs2306374**

Процент генотипированных образцов: 205/254 (80.71%). Частота аллеля rs2306374 представлена в таблице 79.

**Таблица 79- Частота аллеля rs2306374 (n=205)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 352 | 0.86 | 104 | 0.83 | 248 | 0.87 |
| C | 58 | 0.14 | 22 | 0.17 | 36 | 0.13 |

По таблице 79, 205 образцов из 254 образца rs 2306374 были генотипированы, что составило 80.71%. Частота аллеля Т составило 86 %, 352 аллелей, из них в основной группе 87 %, 248 аллелей , в контрольной группе 83 %, 104 аллелей следовательно. Аллелей С было в общем 14 % , то есть 58 аллелей, в основной 13 %, 36 аллелей и в контрольной группе 17 %, 22 аллеля. Частота генотипа rs2306374 представлен в таблице 80.

**Таблица 80 - Частота генотипа rs2306374 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 14 | 0.07 | 7 | 0.11 | 7 | 0.05 |
| T/C | 30 | 0.15 | 8 | 0.13 | 22 | 0.15 |
| T/T | 161 | 0.79 | 48 | 0.76 | 113 | 0.8 |
| NA | 49 | --- | 28 | --- | 21 | --- |

По таблице 80, частота генотипа rs 2306374 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 7 % в общем, то есть 14 генотипа, из них в основной группе 5 %, 7 генотипов, в контрольной группе 11 %, 7 генотипов. По гетерозиготному типу (Т/С) составило 15 %, 30 генотипов, из них в основной группе 15 %, 22 генотипа, а в контрольной группе 11 % 7 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовало 79 % , соответственно 161 генотип, из них в основной группе 80 %, 113 генотипов, а в контрольной группе 76 %, 48 генотипов соответственно. Rs 2306374 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга указан в таблице 81.

**Таблица 81 - Rs 2306374 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=205)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T/T | T/C | C/C | T | C | P-value |
| Обе группы | 161 | 30 | 14 | 352 | 58 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 48 | 8 | 7 | 104 | 22 | <0.0001 |
| Основная группа | 113 | 22 | 7 | 248 | 36 | 0.001 |

В соответствии таблицы 81, по точному тесту генотипы и аллели rs 2306374 не соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 82 представлена aссоциация rs 2306374 с моделями наследования.

**Таблица 82 - Ассоциация rs 2306374 с моделями наследования (n=205)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 48 (76.2%) | 113 (79.6%) | 1.00 | 0.28 |
| C/T | 8 (12.7%) | 22 (15.5%) | 1.17 (0.49-2.81) |
| C/C | 7 (11.1%) | 7 (4.9%) | 0.42 (0.14-1.28) |
| Доминантный | T/T | 48 (76.2%) | 113 (79.6%) | 1.00 | 0.59 |
| C/T-C/C | 15 (23.8%) | 29 (20.4%) | 0.82 (0.40-1.67) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 56 (88.9%) | 135 (95.1%) | 1.00 | 0.12 |
| C/C | 7 (11.1%) | 7 (4.9%) | 0.41 (0.14-1.24) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 55 (87.3%) | 120 (84.5%) | 1.00 | 0.6 |
| C/T | 8 (12.7%) | 22 (15.5%) | 1.26 (0.53-3.01) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.76 (0.47-1.25) | 0.29 |

По таблице 82, rs 2306374 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs5918**

Процент генотипированных образцов: 192/254 (75.59%). Частота аллеля rs5918 представлена в таблице 83.

**Таблица 83 - Частота аллеля rs5918**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 338 | 0.88 | 93 | 0.86 | 245 | 0.89 |
| C | 46 | 0.12 | 15 | 0.14 | 31 | 0.11 |

По таблице 83, 192 образцов из 254 образца rs 5918 были генотипированы, что составило 75.59 %. Частота аллеля Т составило 88 %, 338 аллелей, из них в основной группе 89 %, 245 аллелей , в контрольной группе 86 %,93 аллелей следовательно. Аллелей С было в общем 12 % , то есть 46 аллелей, в основной 11 %, 31 аллель и в контрольной группе 14 %, 15 аллелей. Частота генотипа rs5918 представлена в таблице 84.

**Таблица 84 - Частота генотипа rs5918 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 7 | 0.04 | 3 | 0.06 | 4 | 0.03 |
| T/C | 32 | 0.17 | 9 | 0.17 | 23 | 0.17 |
| T/T | 153 | 0.8 | 42 | 0.78 | 111 | 0.8 |
| NA | 62 | --- | 37 | --- | 25 | --- |

По таблице 84, частота генотипа rs 5918 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 4 % в общем, то есть 7 генотипов, из них в основной группе 3 %, 4 генотипа, в контрольной группе 6 %, 3 генотипа. По гетерозиготному типу (Т/С) составил 17 %, 32 генотипа, из них в основной группе 17 %, 23 генотипов, а в контрольной группе 17 %, 9 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 80% , соответственно 153 генотипов, из них в основной группе 80 %, 111 генотипов, а в контрольной группе 78 %, 42 генотипов соответственно.В таблице 85 указан rs5918 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 85 - rs5918 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=192)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T/T | T/C | C/C | T | C | P-value |
| Обе группы | 153 | 32 | 7 | 338 | 46 | 0.008 |
| Контрольная группа | 42 | 9 | 3 | 93 | 15 | 0.049 |
| Основная группа | 111 | 23 | 4 | 245 | 31 | 0.068 |

В соответствии таблице 85, по точному тесту генотипы и аллели rs 5918 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 86 представлена aссоциация rs5918 с моделями наследования**.**

**Таблица 86 - Ассоциация rs5918 с моделями наследования (n=192)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 42 (77.8%) | 111 (80.4%) | 1.00 | 0.7 |
| C/T | 9 (16.7%) | 23 (16.7%) | 0.97 (0.41-2.26) |
| C/C | 3 (5.6%) | 4 (2.9%) | 0.50 (0.11-2.35) |
| Доминантный | T/T | 42 (77.8%) | 111 (80.4%) | 1.00 | 0.68 |
| C/T-C/C | 12 (22.2%) | 27 (19.6%) | 0.85 (0.40-1.83) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 51 (94.4%) | 134 (97.1%) | 1.00 | 0.4 |
| C/C | 3 (5.6%) | 4 (2.9%) | 0.51 (0.11-2.35) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 45 (83.3%) | 115 (83.3%) | 1.00 | 1 |
| C/T | 9 (16.7%) | 23 (16.7%) | 1.00 (0.43-2.33) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.82 (0.45-1.49) | 0.52 |

По таблице 86, rs 5918 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs1746048**

Процент генотипированных образцов: 214/254 (84.25%). Частота аллеля rs1746048 представлена в таблице 87.

**Таблица 87 - Частота аллеля rs1746048 (n=214)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 275 | 0.64 | 81 | 0.6 | 194 | 0.66 |
| T | 153 | 0.36 | 55 | 0.4 | 98 | 0.34 |

По таблице 87, 214 образцов из 254 образца rs 1746048 были генотипированы, что составило 84.25%. Частота аллеля C составило 64 %, 275 аллелей, из них в основной группе 66 %, 194 аллелей , в контрольной группе 60 %, 81 аллель следовательно. Аллелей T было в общем 36 % , то есть 153 аллелей, в основной 34 %, 98 аллелей и в контрольной группе 40 %, 55 аллелей. Частота генотипа rs1746048 представлена в таблице 88.

**Таблица 88 - Частота генотипа rs1746048 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 93 | 0.43 | 25 | 0.37 | 68 | 0.47 |
| C/T | 89 | 0.42 | 31 | 0.46 | 58 | 0.4 |
| T/T | 32 | 0.15 | 12 | 0.18 | 20 | 0.14 |
| NA | 40 | --- | 23 | --- | 17 | --- |

По таблице 88, частота генотипа rs 1746048 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 43 % в общем, то есть 93 генотипа, из них в основной группе 47 %, 68 генотипов, в контрольной группе 37 %, 25 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 42 %,89 генотипов, из них в основной группе 40 %, 58 генотипов, а в контрольной группе 46 % , 31 генотип. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 15 % , соответственно 32 генотипа, из них в основной группе 14 %, 20 генотипов, а в контрольной группе 18 %, 12 генотипов соответственно. В таблице 89 указан rs1746048 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 89 - rs1746048 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=214)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 93 | 89 | 32 | 275 | 153 | 0.18 |
| Контрольная группа | 25 | 31 | 12 | 81 | 55 | 0.62 |
| Основная группа | 68 | 58 | 20 | 194 | 98 | 0.2 |

В соответствии таблицы 89, по точному тесту генотипы и аллели rs 1746048 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs1746048 с моделями наследования описана в таблице 90.

**Таблица 90 - Ассоциация rs1746048 с моделями наследования (n=214)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 25 (36.8%) | 68 (46.6%) | 1.00 | 0.39 |
| C/T | 31 (45.6%) | 58 (39.7%) | 0.69 (0.37-1.30) |
| T/T | 12 (17.6%) | 20 (13.7%) | 0.61 (0.26-1.43) |
| Доминантный | C/C | 25 (36.8%) | 68 (46.6%) | 1.00 | 0.18 |
| C/T-T/T | 43 (63.2%) | 78 (53.4%) | 0.67 (0.37-1.20) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 56 (82.3%) | 126 (86.3%) | 1.00 | 0.46 |
| T/T | 12 (17.6%) | 20 (13.7%) | 0.74 (0.34-1.62) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 37 (54.4%) | 88 (60.3%) | 1.00 | 0.42 |
| C/T | 31 (45.6%) | 58 (39.7%) | 0.79 (0.44-1.41) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.76 (0.51-1.14) | 0.19 |

По таблице 90, rs 1746048 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs688034**

Процент генотипированных образцов: 202/254 (79.53%). В таблице 91 указана частота аллеля rs688034.

**Таблица 91 - Частота аллеля rs688034 (n=202)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 320 | 0.79 | 94 | 0.76 | 226 | 0.81 |
| T | 84 | 0.21 | 30 | 0.24 | 54 | 0.19 |

По таблице 91, 202 образца rs 688034 были генотипированы, что составило 79.53 %. Частота аллеля C составило 79 %, 320 аллелей, из них в основной группе 81 %, 226 аллелей , в контрольной группе 76 %, 94 аллеля следовательно. Аллелей T было в общем 21 % , то есть 84 аллеля, в основной 19 %, 54 аллеля и в контрольной группе 24 %, 30 аллелей. В таблице 92 указана частота генотипа rs688034.

**Таблица 92 - Частота генотипа rs688034 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 125 | 0.62 | 36 | 0.58 | 89 | 0.64 |
| C/T | 70 | 0.35 | 22 | 0.35 | 48 | 0.34 |
| T/T | 7 | 0.03 | 4 | 0.06 | 3 | 0.02 |
| NA | 52 | --- | 29 | --- | 23 | --- |

По таблице 92, частота генотипа rs 688034 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 62 % в общем, то есть 125 генотипов, из них в основной группе 64 %, 89 генотипов, в контрольной группе 35 %, 22 генотипа. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 35 %, 70 генотипов, из них в основной группе 34 %, 48 генотипов, а в контрольной группе 35 % , 22 генотипа. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 3 % , соответственно 7 генотипов, из них в основной группе 2 %,3 генотипа, а в контрольной группе 6 %, 4 генотипа соответственно.В таблице 93 описан rs688034 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 93 - Rs688034 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=202)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T |
| Обе группы | 125 | 70 | 7 | 320 | 84 |
| Контрольная группа | 36 | 22 | 4 | 94 | 30 |
| Основная группа | 89 | 48 | 3 | 226 | 54 |

В таблице 93 указана, что по точному тесту генотипы и аллели rs 688034 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.В таблице 94 представлена ассоциация rs688034 с моделями наследования.

**Таблица 94 - Ассоциация rs688034 с моделями наследования (n=202)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 36 (58.1%) | 89 (63.6%) | 1.00 | 0.31 |
| C/T | 22 (35.5%) | 48 (34.3%) | 0.88 (0.47-1.67) |
| T/T | 4 (6.5%) | 3 (2.1%) | 0.30 (0.06-1.42) |
| Доминантный | C/C | 36 (58.1%) | 89 (63.6%) | 1.00 | 0.46 |
| C/T-T/T | 26 (41.9%) | 51 (36.4%) | 0.79 (0.43-1.46) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 58 (93.5%) | 137 (97.9%) | 1.00 | 0.14 |
| T/T | 4 (6.5%) | 3 (2.1%) | 0.32 (0.07-1.46) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 40 (64.5%) | 92 (65.7%) | 1.00 | 0.87 |
| C/T | 22 (35.5%) | 48 (34.3%) | 0.95 (0.51-1.77) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.74 (0.44-1.24) | 0.25 |

По таблице 94, rs 688034 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs5361**

Процент генотипированных образцов: 175/254 (68.9%). Частота аллеля rs5361 представлена в таблице 95.

**Таблица 95 - Частота аллеля rs5361 (n=175)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 319 | 0.91 | 87 | 0.93 | 232 | 0.91 |
| G | 31 | 0.09 | 7 | 0.07 | 24 | 0.09 |

По таблице 95, 175 образцов из 254 образца rs 5361 были генотипированы, что составило 68.9 %. Частота аллеля Т составил 91 %, 319 аллелей, из них в основной группе 91 %, 232 аллелей , в контрольной группе 93 %, 87 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 9 % , то есть 31 аллель, в основной 9 %, 24 аллеля и в контрольной группе 7 %, 7 аллелей.Частота генотипа rs5361 представлена в таблице 96.

**Таблица 96 - Частота генотипа rs5361 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/G | 3 | 0.02 | 1 | 0.02 | 2 | 0.02 |
| T/G | 25 | 0.14 | 5 | 0.11 | 20 | 0.16 |
| T/T | 147 | 0.84 | 41 | 0.87 | 106 | 0.83 |
| NA | 79 | --- | 44 | --- | 35 | --- |

По таблице 96, частота генотипа rs 5361 по гомозиготному типу соответствовал (G/G) 2 % в общем, то есть 3 генотипа, из них в основной группе 2 %, 2 генотипа, в контрольной группе 2 %, 1 генотип. По гетерозиготному типу (T/G) составил 14 %, 25 генотипа, из них в основной группе 16 %, 20 генотипов, а в контрольной группе 11 % 5 генотипов. Гомозиготный генотип ( T/T) соответствовал 84 % , соответственно 147 генотипов, из них в основной группе 83 %, 106 генотипов, а в контрольной группе 87 %, 41 генотип соответственно.В таблице 97 представлен rs5361 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 97 - rs5361 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=175)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T/T | T/G | G/G | T | G | P-value |
| Обе группы | 147 | 25 | 3 | 319 | 31 | 0.13 |
| Контрольная группа | 41 | 5 | 1 | 87 | 7 | 0.21 |
| Основная группа | 106 | 20 | 2 | 232 | 24 | 0.3 |

В таблице 97 видно, что по точному тесту генотипы и аллели rs 5361 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.Ассоциация rs5361 с моделями наследования указана в таблице 98.

**Таблица 98 - Ассоциация rs5361 с моделями наследования (n=175)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 41 (87.2%) | 106 (82.8%) | 1.00 | 0.68 |
| G/T | 5 (10.6%) | 20 (15.6%) | 1.55 (0.54-4.40) |
| G/G | 1 (2.1%) | 2 (1.6%) | 0.77 (0.07-8.76) |
| Доминантный | T/T | 41 (87.2%) | 106 (82.8%) | 1.00 | 0.47 |
| G/T-G/G | 6 (12.8%) | 22 (17.2%) | 1.42 (0.54-3.75) |
| Рецессивный | T/T-G/T | 46 (97.9%) | 126 (98.4%) | 1.00 | 0.8 |
| G/G | 1 (2.1%) | 2 (1.6%) | 0.73 (0.06-8.25) |
| Сверхдоминантный | T/T-G/G | 42 (89.4%) | 108 (84.4%) | 1.00 | 0.39 |
| G/T | 5 (10.6%) | 20 (15.6%) | 1.56 (0.55-4.41) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.25 (0.54-2.89) | 0.59 |

По таблице 98, rs 5361 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs6922269**

Процент генотипированных образцов: 187/254 (73.62%). В таблице 99 указана частота аллеля rs6922269.

**Таблица 99 - Частота аллеля rs6922269 (n=187)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 299 | 0.8 | 80 | 0.78 | 219 | 0.81 |
| A | 75 | 0.2 | 22 | 0.22 | 53 | 0.19 |

По таблице 99, 187 образцов из 254 образца rs 6922269 были генотипированы, что составило 73,62 %. Частота аллеля G составило 80 %, 299 аллелей, из них в основной группе 81%, 219 аллелей , в контрольной группе 78 %, 80 аллелей следовательно. Аллелей A было в общем 20 % , то есть 75 аллелей, в основной 19 %, 53 аллелей и в контрольной группе 22 %, 22 аллелей. В таблице 100 указана частота генотипа rs6922269.

**Таблица 100 - Частота генотипа rs6922269 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 17 | 0.09 | 4 | 0.08 | 13 | 0.1 |
| G/A | 41 | 0.22 | 14 | 0.27 | 27 | 0.2 |
| G/G | 129 | 0.69 | 33 | 0.65 | 96 | 0.71 |
| NA | 67 | --- | 40 | --- | 27 | --- |

По таблице 100, частота генотипа rs 6922269 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 9 % в общем, то есть 17 генотипа, из них в основной группе 10 %, 13 генотипа, в контрольной группе 8 %, 4 генотипa. По гетерозиготному типу (G/A) составил 22%, 41 генотип, из них в основной группе 20 %, 27 генотипов, а в контрольной группе 27 % 14 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 69 % , соответственно 129 генотипов, из них в основной группе 71 %, 96 генотипов, а в контрольной группе 65 %, 33 генотипов соответственно. Втаблице 101 представлен rs6922269 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 101 - rs6922269 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P-value |
| Обе группы | 129 | 41 | 17 | 299 | 75 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 33 | 14 | 4 | 80 | 22 | 0.21 |
| Основная группа | 96 | 27 | 13 | 219 | 53 | <0.0001 |

В таблице 101 указано, что по точному тесту генотипы и аллели rs 6922269 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 102 описана ассоциация rs6922269 с моделями наследования.

**Таблица 102 - Ассоциация rs6922269 с моделями наследования (n=187)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 33 (64.7%) | 96 (70.6%) | 1.00 | 0.54 |
| A/G | 14 (27.4%) | 27 (19.9%) | 0.66 (0.31-1.41) |
| A/A | 4 (7.8%) | 13 (9.6%) | 1.12 (0.34-3.67) |
| Доминантный | G/G | 33 (64.7%) | 96 (70.6%) | 1.00 | 0.44 |
| A/G-A/A | 18 (35.3%) | 40 (29.4%) | 0.76 (0.39-1.51) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 47 (92.2%) | 123 (90.4%) | 1.00 | 0.71 |
| A/A | 4 (7.8%) | 13 (9.6%) | 1.24 (0.39-4.00) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 37 (72.5%) | 109 (80.2%) | 1.00 | 0.27 |
| A/G | 14 (27.4%) | 27 (19.9%) | 0.65 (0.31-1.38) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.91 (0.56-1.48) | 0.7 |

По таблице 102, rs 6922269 не ассоциирован с моделями наследования.

Таким образом, с риском развития кардиоваскулярных событий ассоциированы следующие гены биомаркеров системы гемостаза:

1. **Rs 6025 (F5)** ассоциированы со следующими моделями:

кодоминантный (C/T , ОШ= 0.29 (0.11-0.79),р=0.044), доминатный (C/T-T/T, ОШ=0.37 (0.17-0.83), р=0.018), сверхдоминантный (C/T,ОШ=0.31 (0.11-0.84), р=0.024 ), ОШ меньше 1 , это можно утверждать при наличии данных генотипов риск уменьшается.

1. **Rs 1800787 (FGB)** ассоциирован со следующими моделями:кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.27 (0.11-0.66),р=0.016), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.45 (0.22-0.90), р=0.022), рецессивный (T/T, ОШ=0.33 (0.14-0.74), р=0.008), логаддитивный (ОШ=0.53 (0.34-0.82), р=0.004), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.
2. **Rs 1799983 (CKAP5;F2)** ассоциированы со следующими моделями:кодоминантный (G/T , ОШ= 0.36 (0.20-0.65), T/T ОШ=0.11 (0.02-0.62), р=0.001), доминатный (G/T-T/T, ОШ=0.33 (0.18-0.60), р=0.001), сверхдоминатный (G/T, ОШ=0.42 (0.24-0.75), р=0.003), логаддитивный (ОШ=0.35 (0.21-0.60), р=0.001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

# **3.2.3 Гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями**

**SNP:rs183130**

Процент генотипированных образцов : 201/254 (79.13%).Частота аллеля rs183130 представлена в таблице 103.

**Таблица 103 - Частота аллеля rs183130 (n=201)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | |
| C | 290 | 0.72 | 76 | 0.63 | 214 | 0.76 | |
| T | 112 | 0.28 | 44 | 0.37 | 68 | 0.24 | |

По таблице 103 видно, что процент генотипированных образцов rs183130 составило 79,13 %, то есть 201 образцов из 254. Частота аллеля С составило 72 %, из них в основной группе 76 % , в контрольной группе 63 %. Аллель Т составил в общем 28 % , в основной группе 24 % и 37 % в контрольной группе соответственно. Частота генотипа rs183130 представлена в таблице 104.

**Таблица 104 - Частота генотипа rs183130 (n=254).**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 101 | 0.5 | 23 | 0.38 | 78 | 0.55 |
| C/T | 88 | 0.44 | 30 | 0.5 | 58 | 0.41 |
| T/T | 12 | 0.06 | 7 | 0.12 | 5 | 0.04 |
| NA | 53 | --- | 31 | --- | 22 | --- |

По таблице 104, частота генотипа rs183130 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 50 % в общем, то есть 101 образцов, из них в основной группе 55 %, 78 образцов, в контрольной группе 38 %, 23 образцов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 44 %, 88 образца, из них в основной группе 41 %, 58 образца, а в контрольной группе 50 %, 30 образца. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 6 % , соответственно 12 образца, из них в основной группе 4%, 5 образца, а в контрольной группе 12 %, 7 образца соответственно. Оставшиеся 53 образца не идентифицированы, из них 22 образца в основной группе, 31 образцов были из контрольной группы.В таблице 105 описан rs183130 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 105 - rs183130 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=201)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | С/С | С/Т | Т/Т | С | Т | P-value |
| Обе группы | 101 | 88 | 12 | 290 | 112 | 0.29 |
| Контрольная группа | 23 | 30 | 7 | 76 | 44 | 0.78 |
| Основная группа | 78 | 58 | 5 | 214 | 68 | 0.17 |

В таблице 105 указано, что по точному тесту генотипы и аллели rs 183130 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 106 описана ассоциация rs183130 с моделями наследования.

**Таблица 106 - Ассоциация rs183130 с моделями наследования (n=201 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 23 (38.3%) | 78 (55.3%) | 1.00 | 0.024 |
| C/T | 30 (50%) | 58 (41.1%) | 0.57 (0.30-1.08) |
| T/T | 7 (11.7%) | 5 (3.5%) | 0.21 (0.06-0.73) |
| Доминантный | C/C | 23 (38.3%) | 78 (55.3%) | 1.00 | 0.027 |
| C/T-T/T | 37 (61.7%) | 63 (44.7%) | 0.50 (0.27-0.93) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 53 (88.3%) | 136 (96.5%) | 1.00 | 0.034 |
| T/T | 7 (11.7%) | 5 (3.5%) | 0.28 (0.08-0.92) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 30 (50%) | 83 (58.9%) | 1.00 | 0.25 |
| C/T | 30 (50%) | 58 (41.1%) | 0.70 (0.38-1.28) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.51 (0.31-0.84) | 0.007 |

По таблице 106, Rs 183130 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.21 (0.06-0.73),р=0.024), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.50 (0.27-0.93), р=0.024), рецессивный (T/T, ОШ=0.50 (0.27-0.93), р=0.034),логаддитивный (ОШ=0.51 (0.31-0.84),р=0.007), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP:rs183130**

Процент генотипированных образцов : 201/254 (79.13%). В таблице 107 представлена частота аллеля rs183130.

**Таблица 107 - Частота аллеля rs183130 (n=201)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 290 | 0.72 | 76 | 0.63 | 214 | 0.76 |
| T | 112 | 0.28 | 44 | 0.37 | 68 | 0.24 |

По таблице 107, процент генотипированных образцов rs183130 составило 79,13 %, то есть 201 образцов из 254. Частота аллеля С составило 72 %, из них в основной группе 76 % , в контрольной группе 63 %. Аллель Т составил в общем 28 % , в основной группе 24 % и 37 % в контрольной группе соответственно. В таблице 108 описана частота генотипа rs183130.

**Таблица 108 - Частота генотипа rs183130 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| C/C | 101 | 0.5 | 23 | 0.38 | 78 | | 0.55 |
| C/T | 88 | 0.44 | 30 | 0.5 | 58 | | 0.41 |
| T/T | 12 | 0.06 | 7 | 0.12 | 5 | | 0.04 |
| NA | 53 | --- | 31 | --- | 22 | | --- |

По таблице 108,частота генотипа rs183130 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 50 % в общем, то есть 101 образцов, из них в основной группе 55 %, 78 образцов, в контрольной группе 38 %, 23 образцов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 44 %, 88 образца, из них в основной группе 41 %, 58 образца, а в контрольной группе 50 %, 30 образца. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 6 % , соответственно 12 образца, из них в основной группе 4%, 5 образца, а в контрольной группе 12 %, 7 образца соответственно. Оставшиеся 53 образца не идентифицированы, из них 22 образца в основной группе, 31 образцов были из контрольной группы.В таблице 109 указан rs183130 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 109 - rs183130 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=201**)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | С/С | С/Т | Т/Т | С | Т | P-value |
| Обе группы | 101 | 88 | 12 | 290 | 112 | 0.29 |
| Контрольная группа | 23 | 30 | 7 | 76 | 44 | 0.78 |
| Основная группа | 78 | 58 | 5 | 214 | 68 | 0.17 |

По таблице 109, по точному тесту генотипы и аллели rs 183130 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 110 представлена ассоциация rs183130 с моделями наследования.

**Таблица 110 - Ассоциация rs183130 с моделями наследования (n=201 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 23 (38.3%) | 78 (55.3%) | 1.00 | 0.024 |
| C/T | 30 (50%) | 58 (41.1%) | 0.57 (0.30-1.08) |
| T/T | 7 (11.7%) | 5 (3.5%) | 0.21 (0.06-0.73) |
| Доминантный | C/C | 23 (38.3%) | 78 (55.3%) | 1.00 | 0.027 |
| C/T-T/T | 37 (61.7%) | 63 (44.7%) | 0.50 (0.27-0.93) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 53 (88.3%) | 136 (96.5%) | 1.00 | 0.034 |
| T/T | 7 (11.7%) | 5 (3.5%) | 0.28 (0.08-0.92) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 30 (50%) | 83 (58.9%) | 1.00 | 0.25 |
| C/T | 30 (50%) | 58 (41.1%) | 0.70 (0.38-1.28) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | ---, | 0.51 (0.31-0.84) | 0.007 |

В соответствии таблицы 110, rs 183130 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.21 (0.06-0.73),р=0.024), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.50 (0.27-0.93), р=0.024), рецессивный (T/T, ОШ=0.50 (0.27-0.93), р=0.034),логаддитивный (ОШ=0.51 (0.31-0.84),р=0.007), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs1800588**

Процент генотипированных образцов: 187/254 (73.62%). В таблице 111 указана частота аллеля rs1800588.

**Таблица 111 - Частота аллеля rs1800588 (n=187)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 237 | 0.63 | 64 | 0.64 | 173 | 0.63 |
| T | 137 | 0.37 | 36 | 0.36 | 101 | 0.37 |

В таблице 111, 187 образцов из 254 образца rs 1800588 были генотипированы, что составило 73,62 %. Частота аллеля C составило 63 %, 237 аллелей, из них в основной группе 63 %, 173 аллелей , в контрольной группе также 64 %, 64 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 37 % , то есть 137 аллелей, в основной 37 %, 101 аллелей и в контрольной группе 36 %, 36 аллелей.В таблице 112 описана частота генотипа rs1800588.

**Таблицеа 112 - Частота генотипа rs1800588 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 77 | 0.41 | 22 | 0.44 | 55 | 0.4 |
| C/T | 83 | 0.44 | 20 | 0.4 | 63 | 0.46 |
| T/T | 27 | 0.14 | 8 | 0.16 | 19 | 0.14 |
| NA | 67 | --- | 41 | --- | 26 | --- |

В таблице 112 частота генотипа rs 1800588 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 41 % в общем, то есть 77 генотипа, из них в основной группе 40 %, 55 генотипа, в контрольной группе 44 %, 22 генотипа. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 44 %, 83 генотипа, из них в основной группе 46 %, 63 генотипов, а в контрольной группе 40 % 20 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 14 % , соответственно 27 генотипов, из них в основной группе 14 %, 19 генотипов, а в контрольной группе 16 %, 8 генотипов соответственно. В таблице 113 указан rs1800588 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 113 - rs1800588 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=187)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 77 | 83 | 27 | 237 | 137 | 0.53 |
| Контрольная группа | 22 | 20 | 8 | 64 | 36 | 0.36 |
| Основная группа | 55 | 63 | 19 | 173 | 101 | 0.86 |

В таблице 113 по точному тесту генотипы и аллели rs 1800588 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.В таблице 114 представлена ассоциация rs1800588 с моделями наследования**.**

**Таблица 114 - Ассоциация rs1800588 с моделями наследования (n=187 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 22 (44%) | 55 (40.1%) | 1.00 | 0.76 |
| C/T | 20 (40%) | 63 (46%) | 1.26 (0.62-2.55) |
| T/T | 8 (16%) | 19 (13.9%) | 0.95 (0.36-2.49) |
| Доминантный | C/C | 22 (44%) | 55 (40.1%) | 1.00 | 0.64 |
| C/T-T/T | 28 (56%) | 82 (59.9%) | 1.17 (0.61-2.25) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 42 (84%) | 118 (86.1%) | 1.00 | 0.72 |
| T/T | 8 (16%) | 19 (13.9%) | 0.85 (0.34-2.08) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 30 (60%) | 74 (54%) | 1.00 | 0.46 |
| C/T | 20 (40%) | 63 (46%) | 1.28 (0.66-2.47) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.04 (0.65-1.65) | 0.88 |

По таблице 114 rs 1800588 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs3843763**

Процент генотипированных образцов: 219/254 (86.22%).В таблице 115 представлена частота аллеля rs3843763.

**Таблица 115 - Частота аллеля rs3843763 (n=219)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 317 | 0.72 | 107 | 0.76 | 210 | 0.7 |
| T | 121 | 0.28 | 33 | 0.24 | 88 | 0.3 |

В таблице 115, 219 образцов из 254 образца rs 3843763 были генотипированы, что составило 86,22 %. Частота аллеля C составило 72 %, 317 аллелей, из них в основной группе 70 %, 210 аллелей , в контрольной группе также 76 %, 107 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 28 % , то есть 121 аллелей, в основной 30 %, 88 аллелей и в контрольной группе 24 %, 33 аллелей.В таблице 116 представлена частота генотипа rs 3843763.

**Таблица 116 - Частота генотипа rs3843763 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 110 | 0.5 | 41 | 0.59 | 69 | 0.46 |
| C/T | 97 | 0.44 | 25 | 0.36 | 72 | 0.48 |
| T/T | 12 | 0.05 | 4 | 0.06 | 8 | 0.05 |
| NA | 35 | --- | 21 | --- | 14 | --- |

В таблице 116, частота генотипа rs 3843763 по гомозиготному типу соответствовал (C/C) 50 % в общем, то есть 110 генотипа, из них в основной группе 46 %, 69 генотипа, в контрольной группе 59 %, 41 генотипа. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 44 %, 97 генотипа, из них в основной группе 48 %, 72 генотипов, а в контрольной группе 36 % 25 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 5 % , соответственно 12 генотипов, из них в основной группе 5 %, 8 генотипов, а в контрольной группе 6 %, 4 генотипов соответственно.В таблице 117 представлен точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 117 - Точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=219)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 110 | 97 | 12 | 317 | 121 | 0.13 |
| Контрольная группа | 41 | 25 | 4 | 107 | 33 | 1 |
| Основная группа | 69 | 72 | 8 | 210 | 88 | 0.075 |

В таблице 117 по точному тесту генотипы и аллели rs3843763 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 118 представлена ассоциация rs3843763 с моделями наследования.

**Таблица 118 - Ассоциация rs3843763 с моделями наследования (n=219 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 41 (58.6%) | 69 (46.3%) | 1.00 | 0.2 |
| C/T | 25 (35.7%) | 72 (48.3%) | 1.71 (0.94-3.11) |
| T/T | 4 (5.7%) | 8 (5.4%) | 1.19 (0.34-4.19) |
| Доминантный | C/C | 41 (58.6%) | 69 (46.3%) | 1.00 | 0.09 |
| C/T-T/T | 29 (41.4%) | 80 (53.7%) | 1.64 (0.92-2.91) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 66 (94.3%) | 141 (94.6%) | 1.00 | 0.92 |
| T/T | 4 (5.7%) | 8 (5.4%) | 0.94 (0.27-3.22) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 45 (64.3%) | 77 (51.7%) | 1.00 | 0.078 |
| C/T | 25 (35.7%) | 72 (48.3%) | 1.68 (0.94-3.02) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.41 (0.86-2.30) | 0.16 |

По таблице 118, rs 3843763 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs 268**

Процент генотипированных образцов: 200/254 (78.74%). Частота аллеля rs 268 описана в таблице 119.

**Таблица 119 - Частота аллеля rs 268 (n=200)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | | Контрольная группа | | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| A | 340 | 0.85 | 89 | | 0.73 | 251 | | 0.9 |
| G | 60 | 0.15 | 33 | | 0.27 | 27 | | 0.1 |

В таблице 119, 200 образцов из 254 образца rs 268 были генотипированы, что составило 78,74 %. Частота аллеля A составило 85 %, 340 аллелей, из них в основной группе 90 %, 251 аллелей , в контрольной группе 73 %, 89 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 15% , то есть 60 аллелей, в основной 10 %, 27 аллелей и в контрольной группе 73 %, 89 аллелей. В таблице 120 указана частота генотипа rs 268.

**Таблица 120 - Частота генотипа rs 268 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | | Контрольная группа | | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| A/A | 146 | 0.73 | 32 | | 0.52 | 114 | | 0.82 |
| A/G | 48 | 0.24 | 25 | | 0.41 | 23 | | 0.17 |
| G/G | 6 | 0.03 | 4 | | 0.07 | 2 | | 0.01 |
| NA | 54 | --- | 30 | | --- | 24 | | --- |

В таблице 120, частота генотипа rs 268 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 73 % в общем, то есть 146 генотипов, из них в основной группе 82 %, 114 генотипов, в контрольной группе 52 %, 32 генотипа. По гетерозиготному типу (A/G) составил 24 %, 48 генотипа, из них в основной группе 17 %, 23 генотипов, а в контрольной группе 41 % 25 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 3 % , соответственно 6 генотипов, из них в основной группе 1 %, 2 генотипа, а в контрольной группе 7 %, 4 генотипов соответственно.В таблице 121 указан rs 268 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 121 - Rs 268 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=200)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 146 | 48 | 6 | 340 | 60 | 0.4 |
| Контрольная группа | 32 | 25 | 4 | 89 | 33 | 1 |
| Основная группа | 114 | 23 | 2 | 251 | 27 | 0.62 |

В таблице 121 по точному тесту генотипы и аллели rs 268 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs268 с моделями наследования представлена в таблице 122.

**Таблица 122 - Ассоциация rs268 с моделями наследования (n=200)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 32 (52.5%) | 114 (82%) | 1.00 | <0.0001 |
| A/G | 25 (41%) | 23 (16.6%) | 0.26 (0.13-0.51) |
| G/G | 4 (6.6%) | 2 (1.4%) | 0.14 (0.02-0.80) |
| Доминантный | A/A | 32 (52.5%) | 114 (82%) | 1.00 | <0.0001 |
| A/G-G/G | 29 (47.5%) | 25 (18%) | 0.24 (0.12-0.47) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 57 (93.4%) | 137 (98.6%) | 1.00 | 0.064 |
| G/G | 4 (6.6%) | 2 (1.4%) | 0.21 (0.04-1.17) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 36 (59%) | 116 (83.5%) | 1.00 | <0.0001 |
| A/G | 25 (41%) | 23 (16.6%) | 0.29 (0.14-0.56) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.29 (0.16-0.53) | <0.0001 |

По таблице 122, rs 268 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (A/G , ОШ= 0.26 (0.13-0.51), G/G , 0.14 (0.02-0.80), р=<0.0001), доминатный (A/G-G/G, ОШ=0.24 (0.12-0.47), р=<0.0001), сверхдоминатный (A/G-G/G, ОШ=0.29 (0.14-0.56), р=<0.0001), логаддитивный (ОШ=0.29 (0.16-0.53), р=<0.0001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск развития кардиоваскулярных событий уменьшается.

**SNP: rs326**

Процент генотипированных образцов: 202/254 (79.53%). Частота аллеля rs 326 представлена в таблице 123.

**Таблица 123 - Частота аллеля rs 326 (n=202)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | | Контрольная группа | | | Основная группа | | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| A | 322 | 0.8 | 101 | | 0.8 | 221 | | 0.79 |
| G | 82 | 0.2 | 25 | | 0.2 | 57 | | 0.21 |

По таблице 123, 202 образцов из 254 образца rs 326 были генотипированы, что составило 79.53 %. Частота аллеля А составило 80 %, 322 аллеля, из них в основной группе 79 %, 221 аллель , в контрольной группе 80 %, 101 аллель следовательно. Аллелей G было в общем 20 % , то есть 82 аллелей, в основной 21 %, 57 аллелей и в контрольной группе 20 %, 57 аллелей. Частота генотипа rs 326 представлена в таблице 124.

**Таблица 124 - Частота генотипа rs 326 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 135 | 0.67 | 45 | 0.71 | 90 | 0.65 |
| A/G | 52 | 0.26 | 11 | 0.17 | 41 | 0.29 |
| G/G | 15 | 0.07 | 7 | 0.11 | 8 | 0.06 |
| NA | 52 | --- | 28 | --- | 24 | --- |

По таблице 124 Частота генотипа rs 326 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 67 % в общем, то есть 135 генотипа, из них в основной группе 65 %, 90 генотипов, в контрольной группе 71 %, 45 генотипов. По гетерозиготному типу (А/G) составил 26 %, 52 генотипа, из них в основной группе 29 %, 41 генотип, а в контрольной группе 17 %, 11 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 7 % , соответственно 15 генотипов, из них в основной группе 6 %, 8 генотипов, а в контрольной группе 11 %, 7 генотипов соответственно.В таблице 125 представлен rs326 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 125 - rs326 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=202)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 135 | 52 | 15 | 322 | 82 | 0.007 |
| Контрольная группа | 45 | 11 | 7 | 101 | 25 | 0.001 |
| Основная группа | 90 | 41 | 8 | 221 | 57 | 0.29 |

В соответствии таблицы 125, по точному тесту генотипы и аллели rs 326 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.Ассоциация rs 326 с моделями наследования представлена в таблице 126.

**Таблица 126 - Ассоциация rs 326 с моделями наследования (n=202)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 45 (71.4%) | 90 (64.8%) | 1.00 | 0.11 |
| A/G | 11 (17.5%) | 41 (29.5%) | 1.86 (0.88-3.97) |
| G/G | 7 (11.1%) | 8 (5.8%) | 0.57 (0.19-1.68) |
| Доминантный | A/A | 45 (71.4%) | 90 (64.8%) | 1.00 | 0.35 |
| A/G-G/G | 18 (28.6%) | 49 (35.2%) | 1.36 (0.71-2.60) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 56 (88.9%) | 131 (94.2%) | 1.00 | 0.19 |
| G/G | 7 (11.1%) | 8 (5.8%) | 0.49 (0.17-1.41) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 52 (82.5%) | 98 (70.5%) | 1.00 | 0.063 |
| A/G | 11 (17.5%) | 41 (29.5%) | 1.98 (0.94-4.17) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.03 (0.64-1.67) | 0.89 |

По таблице 126rs 326 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs17465637**

Процент генотипированных образцов: 178/254 (70.08%). В таблице 127 представлена частота аллеля rs 17465637.

**Таблица 127 - Частота аллеля rs 17465637 (n=178)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A | 208 | 0.58 | 60 | 0.67 | 148 | 0.56 |
| С | 148 | 0.42 | 30 | 0.33 | 118 | 0.44 |

По таблице 127 процент генотипированных образцов rs 17465637 составило 70,08 %, то есть 178 образцов из 254. Частота аллеля A rs 5370 составило 58 % , из них в основной группе 56 % и в контрольной группе 67 % соответственно. Аллель C составило в общем 42 % , в основной группе 44 % и 33 % в контрольной группе. В таблице 128 представлена частота генотипа rs 17465637.

**Таблица 128 - Частота генотипа rs 17465637 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 41 | 0.23 | 20 | 0.44 | 21 | 0.16 |
| A/C | 126 | 0.71 | 20 | 0.44 | 106 | 0.8 |
| C/C | 11 | 0.06 | 5 | 0.11 | 6 | 0.05 |
| NA | 76 | --- | 46 | --- | 30 | --- |

В таблице 128 частота генотипа rs 17465637 по гомозиготному типу соответствовал (A/A) 23 % в общем, из них в основной группе 16 %, в контрольной группе 44 %. По гетерозиготному типу (A/C) составил 71 %, из них в основной группе 80 %, а в контрольной группе 44 %. Гомозиготный генотип ( C/C) соответствовал 6 % , в основной группе 5 %, в контрольной группе 11 % соответственно. В таблице 129 представлен rs17465637 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 129 - rs17465637 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | AA | AC | CC | A | C | P-value |
| Обе группы | 41 | 126 | 11 | 208 | 148 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 20 | 20 | 5 | 60 | 30 | 1 |
| Основная группа | 21 | 106 | 6 | 148 | 118 | <0.0001 |

В соответстии таблицы 129, по точному тесту генотипы и аллели rs 17465637 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs17465637 с моделями наследования представлена в таблице 130.

**Таблица 130 - Ассоциация rs17465637 с моделями наследования (n=178)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 20 (44.4%) | 21 (15.8%) | 1.00 | 0,0001 |
| A/C | 20 (44.4%) | 106 (79.7%) | 5.05 (2.32-10.98) |
| C/C | 5 (11.1%) | 6 (4.5%) | 1.14 (0.30-4.35) |
| Доминантный | A/A | 20 (44.4%) | 21 (15.8%) | 1.00 | 0,0002 |
| A/C-C/C | 25 (55.6%) | 112 (84.2%) | 4.27 (2.01-9.04) |
| Рецессивный | A/A-A/C | 40 (88.9%) | 127 (95.5%) | 1.00 | 0.13 |
| C/C | 5 (11.1%) | 6 (4.5%) | 0.38 (0.11-1.30) |
| Сверхдоминантный | A/A-C/C | 25 (55.6%) | 27 (20.3%) | 1.00 | <0.0001 |
| A/C | 20 (44.4%) | 106 (79.7%) | 4.91 (2.38-10.12) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 2.32 (1.19-4.55) | 0.013 |

По таблице 130, rs17465637 ассоциирован с моделями наследования, такими как, кодоминантный в 5,05 раз по генотипу A/C, доминантный 4,27 раз по генотипу A/C,C/C, сверхдоминантный 4,91 раз по генотипу A/C, а также лог-аддитивный 2,32 раза. Данные статистически значимы, так как р ≤ 0,05, 95 % доверительный интервал не содержит 1.

**SNP: rs2229616**

Процент генотипированных образцов: 195/254 (76.77%). В таблице 131 представлена частота аллеля rs2229616.

**Таблица 131 - Частота аллеля rs2229616 (n=195)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 314 | 0.81 | 76 | 0.68 | 238 | 0.86 |
| T | 76 | 0.19 | 36 | 0.32 | 40 | 0.14 |

По таблице 131 процент генотипированных образцов rs2229616 составило 76,77 %, то есть 195 образцов из 254. Частота аллеля С - 81%, из них в основной группе 86 % и в контрольной группе 68% следовательно. Аллель T в общем 30 % , из них в основной 14 % и 32% в контрольной группе соответственно. В таблице 132 представлен rs2229616 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 132 - rs2229616 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=195)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | СС | СТ | ТТ | С | Т | P-value |
| Обе группы | 127 | 60 | 8 | 314 | 76 | 0.82 |
| Контрольная группа | 24 | 28 | 4 | 76 | 36 | 0.37 |
| Основная группа | 103 | 32 | 4 | 238 | 40 | 0.48 |

В таблице 132 по точному тесту генотипы и аллели rs2229616 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2229616 с моделями наследования представлен в таблице 133.

**Таблица 133 - Ассоциация rs2229616 с моделями наследования (n=195 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 24 (42.9%) | 103 (74.1%) | 1.00 | <0.0001 |
| C/T | 28 (50%) | 32 (23%) | 0.27 (0.14-0.52) |
| T/T | 4 (7.1%) | 4 (2.9%) | 0.23 (0.05-1.00) |
| Доминантный | C/C | 24 (42.9%) | 103 (74.1%) | 1.00 | <0.0001 |
| C/T-T/T | 32 (57.1%) | 36 (25.9%) | 0.26 (0.14-0.50) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 52 (92.9%) | 135 (97.1%) | 1.00 | 0.2 |
| T/T | 4 (7.1%) | 4 (2.9%) | 0.39 (0.09-1.60) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 28 (50%) | 107 (77%) | 1.00 | <0.0001 |
| C/T | 28 (50%) | 32 (23%) | 0.30 (0.16-0.58) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.35 (0.20-0.60) | <0.0001 |

По таблице 133 rs 2229616 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (С/T , ОШ= 0.27 (0.14-0.52),р=<0.0001), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.26 (0.14-0.50), р=<0.0001), сверхдоминатный (С/T, ОШ=0.30 (0.16-0.58),р=<0.0001), логаддитивный (ОШ=0.35 (0.20-0.60), р=<0.0001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs501120**

Процент генотипированных образцов: 184/254 (72.44%). Частота аллеля rs501120 представлен в таблице 134.

**Таблица 134 - Частота аллеля rs501120 (n=184)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 226 | 0.61 | 57 | 0.65 | 169 | 0.60 |
| C | 142 | 0.39 | 31 | 0.35 | 111 | 0,40 |

По таблице 134, 184 образцов из 254 образца rs 501120 были генотипированы, что составило 72,44 %. Частота аллеля T составило 61 %, 226 аллелей, из них в основной группе 60 %, 169 аллелей , в контрольной группе 65 %, 57 аллелей следовательно. Аллелей C было в общем 39 % , то есть 142 аллелей, в основной 40 %, 111 аллелей и в контрольной группе 35 %, 31 аллелей. Частота генотипа rs501120 представлена в таблице 135.

**Таблица 135 - Частота генотипа rs501120 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 31 | 0.17 | 5 | 0.11 | 26 | 0,19 |
| T/C | 80 | 0.43 | 21 | 0.48 | 59 | 0,42 |
| T/T | 73 | 0.4 | 18 | 0.41 | 55 | 0,39 |
| NA | 70 | --- | 47 | --- | 23 | --- |

По таблице 135, частота генотипа rs 501120 по гомозиготному типу соответствовал (C/C) 17 % в общем, то есть 31генотипа, из них в основной группе 19 %, 26 генотипа, в контрольной группе 11 %, 5 генотипов. По гетерозиготному типу (Т/С) составил 43 %, 80 генотипа, из них в основной группе 42 %, 59 генотипов, а в контрольной группе 48 % 21 генотипов. Гомозиготный генотип (Т/Т) соответствовал 40 % , соответственно 73 генотипов, из них в основной группе 39 %, 55 генотипов, а в контрольной группе 41 %, 18 генотипов соответственно**.** В таблице 136 представлен rs501120 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 136 - rs501120 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=184)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T/T | T/C | C/C | T | | C | | P-value |
| Обе группы | 73 | 80 | 31 | | 226 | | 142 | 0.001 |
| Контрольная группа | 18 | 21 | 5 | | 57 | | 31 | 0.001 |
| Основная группа | 55 | 59 | 26 | | 169 | | 111 | 0.001 |

В таблице 136 по точному тесту генотипы и аллели rs 501120 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.Ассоциация rs501120 с моделями наследования представлена в таблице 137.

**Таблица 137 - Ассоциация rs501120 с моделями наследования (n=184)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 18 (40.9%) | 55 (39.3%) | 1.00 | 0.5 |
| C/T | 21 (47.7%) | 59 (42.1%) | 0.92 (0.44-1.91) |
| C/C | 5 (11.4%) | 26 (18.6%) | 1.70 (0.57-5.09) |
| Доминантный | T/T | 18 (40.9%) | 55 (39.3%) | 1.00 | 0.85 |
| C/T-C/C | 26 (59.1%) | 85 (60.7%) | 1.07 (0.54-2.13) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 39 (88.6%) | 114 (81.4%) | 1.00 | 0.25 |
| C/C | 5 (11.4%) | 26 (18.6%) | 1.78 (0.64-4.95) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 23 (52.3%) | 81 (57.9%) | 1.00 | 0.52 |
| C/T | 21 (47.7%) | 59 (42.1%) | 0.80 (0.40-1.57) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.19 (0.74-1.93) | 0.47 |

По таблице 137 rs 501120 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs2230500**

Процент генотипированных образцов: 189/254 (74.41%).В таблице 138 представлена частота аллеля rs2230500.

**Таблица 138 - Частота аллеля rs2230500 (n=189)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 348 | 0.92 | 101 | 0.94 | 247 | 0.91 |
| A | 30 | 0.08 | 7 | 0.06 | 23 | 0.09 |

В таблице 138, 189 образцов из 254 образца rs 2230500 были генотипированы, что составило 74,41 %. Частота аллеля C составило 92 %, 348 аллелей, из них в основной группе 91 %, 247 аллелей , в контрольной группе 94 %, 101 аллелей следовательно. Аллелей А было в общем 8 % , то есть 30 аллелей, в основной 9 %, 23 аллелей и в контрольной группе 6 %, 7 аллелей.Частота генотипа rs2230500 указана в таблице 139.

**Таблица 139 - Частота генотипа rs2230500 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 10 | 0.05 | 3 | 0.06 | 7 | 0.05 |
| G/A | 10 | 0.05 | 1 | 0.02 | 9 | 0.07 |
| G/G | 169 | 0.89 | 50 | 0.93 | 119 | 0.88 |
| NA | 65 | --- | 37 | --- | 28 | --- |

В таблице 139 частота генотипа rs 2230500 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 5 % в общем, то есть 10 генотипов, из них в основной группе 5 %, 7 генотипов, в контрольной группе 6 %, 3 генотипа. По гетерозиготному типу (G/A) составил 5 %, 10 генотипов, из них в основной группе 7 %, 9 генотипов, а в контрольной группе 2 % 1 генотип. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 89 % , соответственно 169 генотипов, из них в основной группе 88%, 119 генотипов, а в контрольной группе 93 %, 50 генотипов соответственно. 65 генотипов не были идентифицированы. В таблице 140 представлен rs2230500 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 140 - rs2230500 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=189)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P-value |
| Обе группы | 169 | 10 | 10 | 348 | 30 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 50 | 1 | 3 | 101 | 7 | <0.0001 |
| Основная группа | 119 | 9 | 7 | 247 | 23 | <0.0001 |

В таблице 140 по точному тесту генотипы и аллели rs 2230500 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2230500 с моделями наследования указана в таблице 141.

**Таблица 141 - Ассоциация rs2230500 с моделями наследования (n=189)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 50 (92.6%) | 119 (88.2%) | 1.00 | 0.34 |
| A/G | 1 (1.8%) | 9 (6.7%) | 3.78 (0.47-30.64) |
| A/A | 3 (5.6%) | 7 (5.2%) | 0.98 (0.24-3.95) |
| Доминантный | G/G | 50 (92.6%) | 119 (88.2%) | 1.00 | 0.35 |
| A/G-A/A | 4 (7.4%) | 16 (11.8%) | 1.68 (0.54-5.28) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 51 (94.4%) | 128 (94.8%) | 1.00 | 0.92 |
| A/A | 3 (5.6%) | 7 (5.2%) | 0.93 (0.23-3.74) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 53 (98.2%) | 126 (93.3%) | 1.00 | 0.14 |
| A/G | 1 (1.8%) | 9 (6.7%) | 3.79 (0.47-30.63) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.20 (0.60-2.39) | 0.6 |

По данным таблицы 141 rs 2230500 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs2516839**

Процент генотипированных образцов: 212/254 (83.46%).Частота аллеля rs2516839 указана в таблице 142.

**Таблица 142 - Частота аллеля rs2516839 (n=212)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 264 | 0.62 | 87 | 0.62 | 177 | 0.62 |
| T | 160 | 0.38 | 53 | 0.38 | 107 | 0.38 |

В таблице 142, 212 образцов из 254 образца rs 2516839 были генотипированы, что составило 83,46 %. Частота аллеля C составило 62 %, 264 аллелей, из них в основной группе 62%, 177 аллелей , в контрольной группе также 62 %, 87 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 38 % , то есть 160 аллелей, в основной 38 %, 107 аллелей и в контрольной группе также 38 %, 53 аллелей. Частота генотипа rs2516839 указана в таблице 143.

**Таблица 143 - Частота генотипа rs2516839 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 65 | 0.31 | 20 | 0.29 | 45 | 0.32 |
| C/T | 134 | 0.63 | 47 | 0.67 | 87 | 0.61 |
| T/T | 13 | 0.06 | 3 | 0.04 | 10 | 0.07 |
| NA | 42 | --- | 21 | --- | 21 | --- |

По данным таблицы 143, частота генотипа rs 2516839 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 31 % в общем, то есть 65 генотипов, из них в основной группе 32 %, 45 генотипов, в контрольной группе 29 %, 20 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 63 %, 134 генотипа, из них в основной группе 61 %, 87 генотипов, а в контрольной группе 67 % 47 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 6 % , соответственно 13 генотипов, из них в основной группе 7 %, 10 генотипов, а в контрольной группе 4 %, 3 генотипа соответственно. В таблице 144 описана rs2516839 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 144 - rs2516839 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=212)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 65 | 134 | 13 | 264 | 160 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 20 | 47 | 3 | 87 | 53 | 0.000 |
| Основная группа | 45 | 87 | 10 | 177 | 107 | 0.000 |

В таблице 144, по точному тесту генотипы и аллели rs 2516839 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2516839 с моделями наследования представлен в таблице 145.

**Таблица 145 - Ассоциация rs2516839 с моделями наследования (n=212)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 20 (28.6%) | 45 (31.7%) | 1.00 | 0.6 |
| C/T | 47 (67.1%) | 87 (61.3%) | 0.82 (0.44-1.55) |
| T/T | 3 (4.3%) | 10 (7%) | 1.48 (0.37-5.97) |
| Доминантный | C/C | 20 (28.6%) | 45 (31.7%) | 1.00 | 0.64 |
| C/T-T/T | 50 (71.4%) | 97 (68.3%) | 0.86 (0.46-1.62) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 67 (95.7%) | 132 (93%) | 1.00 | 0.42 |
| T/T | 3 (4.3%) | 10 (7%) | 1.69 (0.45-6.35) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 23 (32.9%) | 55 (38.7%) | 1.00 | 0.4 |
| C/T | 47 (67.1%) | 87 (61.3%) | 0.77 (0.42-1.41) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.99 (0.59-1.66) | 0.96 |

По данным таблицы 145, rs 2516839 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs2943634**

Процент генотипированных образцов: 181/254 (71.26%).В таблице 146 представлена частота аллеля rs2943634.

**Таблица 146 - Частота аллеля rs2943634 (n=181)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 259 | 0.72 | 56 | 0.64 | 203 | 0.74 |
| A | 103 | 0.28 | 32 | 0.36 | 71 | 0.26 |

По данным таблицы 146, 181 образцов из 254 образца rs 2943634 были генотипированы, что составило 71,26 %. Частота аллеля C составило 72 %, 259 аллелей, из них в основной группе 74 %, 203 аллелей , в контрольной группе 64 %, 56 аллелей следовательно. Аллелей А было в общем 28 % , то есть 103 аллелей, в основной 26 %, 71 аллелей и в контрольной группе 36 %, 32 аллелей. В таблице 147 представлена частота генотипа rs2943634.

**Таблица 147 - Частота генотипа rs2943634 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 17 | 0.09 | 11 | 0.25 | 6 | 0.04 |
| C/A | 69 | 0.38 | 10 | 0.23 | 59 | 0.43 |
| C/C | 95 | 0.52 | 23 | 0.52 | 72 | 0.53 |
| NA | 73 | --- | 47 | --- | 26 | --- |

По данным таблицы 147, частота генотипа rs 2943634 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 9 % в общем, то есть 17 генотипов, из них в основной группе 4 %, 6 генотипов, в контрольной группе 25 %, 11 генотипов. По гетерозиготному типу (С/A) составил 38 %, 69 генотипов, из них в основной группе 43 %, 59 генотипов, а в контрольной группе 23 % 10 генотипов. Гомозиготный генотип ( С/С) соответствовал 52 % , соответственно 95 генотипов, из них в основной группе 53 %, 72 генотипов, а в контрольной группе 52 %, 23 генотипов соответственно. В таблице 148 описан rs2943634 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 148 - rs2943634 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=181)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/А | А/А | С | А | P-value |
| Обе группы | 95 | 69 | 17 | 259 | 103 | 0.37 |
| Контрольная группа | 23 | 10 | 11 | 56 | 32 | 0.000 |
| Основная группа | 72 | 59 | 6 | 203 | 71 | 0.19 |

В таблице 148 по точному тесту генотипы и аллели rs 2943634 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2943634 с моделями наследования расположена в таблице 149.

**Таблица 149 - Ассоциация rs2943634 с моделями наследования**

**(n=181)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 23 (52.3%) | 72 (52.5%) | 1.00 | 0.001 |
| A/C | 10 (22.7%) | 59 (43.1%) | 1.88 (0.83-4.27) |
| A/A | 11 (25%) | 6 (4.4%) | 0.17 (0.06-0.52) |
| Доминантный | C/C | 23 (52.3%) | 72 (52.5%) | 1.00 | 0.97 |
| A/C-A/A | 21 (47.7%) | 65 (47.5%) | 0.99 (0.50-1.95) |
| Рецессивный | C/C-A/C | 33 (75%) | 131 (95.6%) | 1.00 | 0.001 |
| A/A | 11 (25%) | 6 (4.4%) | 0.14 (0.05-0.40) |
| Сверхдоминантный | C/C-A/A | 34 (77.3%) | 78 (56.9%) | 1.00 | 0.013 |
| A/C | 10 (22.7%) | 59 (43.1%) | 2.57 (1.18-5.62) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.63 (0.38-1.04) | 0.071 |

По данным таблицы 149, rs 2943634 ассоциированы со следующими моделями наследования: кодоминантный (А/А , ОШ= 0.17 (0.06-0.52),р=0.001), рецессивный (А/А, ОШ=0.14 (0.05-0.40), р=0.001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается. Однако, при сверхдоминантной моделе наследования обнаружен гетерзиготный генотип (A/C ОШ=2.57 (1.18-5.62), р=0.013). Учитывая что при данной моделе ОШ более 1, можно полагать, что риск увеличивается на 2,57 раз.

**SNP: rs599839**

Процент генотипированных образцов: 173/254 (68.11%). В таблице 150 представлены данные о частоте аллеля rs599839.

**Таблица 150 - Частота аллеля rs599839 (n=173)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | | Основная группа | | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| A | 249 | 0.72 | 56 | 0.62 | 193 | | 0.75 |
| G | 97 | 0.28 | 34 | 0.38 | 63 | | 0.25 |

По данным таблицы 150, 173 образцов из 254 образца rs 599839 были генотипированы, что составило 68,11 %. Частота аллеля А составило 72 %, 249 аллелей, из них в основной группе 75 %, 193 аллелей , в контрольной группе 62 %, 56 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 28 % , то есть 97 аллелей, в основной 25 %, 63 аллелей и в контрольной группе 38 %, 34 аллелей. В таблице 151 представлена частота генотипа rs599839.

**Таблица 151 - Частота генотипа rs599839 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 96 | 0.55 | 22 | 0.49 | 74 | 0.58 |
| A/G | 57 | 0.33 | 12 | 0.27 | 45 | 0.35 |
| G/G | 20 | 0.12 | 11 | 0.24 | 9 | 0.07 |
| NA | 81 | --- | 46 | --- | 35 | --- |

По таблице 151, частота генотипа rs 599839 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 55 % в общем, то есть 96 генотипов, из них в основной группе 58 %, 74 генотипов, в контрольной группе 49 %, 22 генотипа. По гетерозиготному типу (A/G) составил 33 %, 57 генотипа, из них в основной группе 35 %, 45 генотипов, а в контрольной группе 27 % 12 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 12 % , соответственно 20 генотипов, из них в основной группе 7 %, 9 генотипов, а в контрольной группе 24 %, 11генотипов соответственно. В таблице 152 представлен rs599839 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 152 - rs599839 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=173)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 96 | 57 | 20 | 249 | 97 | 0.022 |
| Контрольная группа | 22 | 12 | 11 | 56 | 34 | 0.004 |
| Основная группа | 74 | 45 | 9 | 193 | 63 | 0.63 |

По данным таблицы 152, по точному тесту генотипы и аллели rs 599839 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 153 представлена ассоциация rs599839 с моделями наследования.

**Таблица 153 - Ассоциация rs599839 с моделями наследования**

**(n=173)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 22 (48.9%) | 74 (57.8%) | 1.00 | 0.012 |
| A/G | 12 (26.7%) | 45 (35.2%) | 1.11 (0.50-2.47) |
| G/G | 11 (24.4%) | 9 (7%) | 0.24 (0.09-0.66) |
| Доминантный | A/A | 22 (48.9%) | 74 (57.8%) | 1.00 | 0.3 |
| A/G-G/G | 23 (51.1%) | 54 (42.2%) | 0.70 (0.35-1.38) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 34 (75.6%) | 119 (93%) | 1.00 | 0.003 |
| G/G | 11 (24.4%) | 9 (7%) | 0.23 (0.09-0.61) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 33 (73.3%) | 83 (64.8%) | 1.00 | 0.29 |
| A/G | 12 (26.7%) | 45 (35.2%) | 1.49 (0.70-3.17) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.59 (0.37-0.95) | 0.031 |

По таблице 153, rs 599839 ассоциированы со следующими моделями наследования:кодоминантный (G/G , ОШ= 0.24 (0.09-0.66),р=0.012), рецессивный (G/G, ОШ=0.23 (0.09-0.61), р=0.003), логаддитивный (ОШ=0.59 (0.37-0.95), р=0.031), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs5443**

Процент генотипированных образцов: 222/254 (87.4%). В таблице 154 расположена частота аллеля rs 5443.

**Таблица 154 - Частота аллеля rs 5443 (n=222)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 248 | 0.56 | 83 | 0.58 | 165 | 0.55 |
| T | 196 | 0.44 | 59 | 0.42 | 137 | 0.45 |

В соответствии таблицы 154, 222 образцов из 254 образца rs 5443 были генотипированы, что составило 87,4 %. Частота аллеля C составило 56 %, 248 аллелей, из них в основной группе 55 %, 165 аллелей , в контрольной группе 58 %, 83 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 44 % , то есть 196 аллелей, в основной 45 %, 137 аллелей и в контрольной группе 42 %, 59 аллелей. В таблице 155 представлена частота генотипа rs 5443.

**Таблица 155 - Частота генотипа rs5443 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 73 | 0.33 | 27 | 0.38 | 46 | 0.3 |
| C/T | 102 | 0.46 | 29 | 0.41 | 73 | 0.48 |
| T/T | 47 | 0.21 | 15 | 0.21 | 32 | 0.21 |
| NA | 32 | --- | 20 | --- | 12 | --- |

По данным таблицы 155, Частота генотипа rs 5443 по гомозиготному типу соответствовал (C/C) 33 % в общем, то есть 73 генотипов , из них в основной группе 30 %, 46 генотипов, в контрольной группе 38 %, 27 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 46 %, 102 генотипа, из них в основной группе 48 %, 73 генотипов, а в контрольной группе 41 % 29 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 21 % , соответственно 47 генотипов, из них в основной группе 21 %, 32 генотипов, а в контрольной группе 21 %, 15 генотипов соответственно. В таблице 156 представлен rs5443 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 156 - rs5443 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=222)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 73 | 102 | 47 | 248 | 196 | 0.34 |
| Контрольная группа | 27 | 29 | 15 | 83 | 59 | 0.22 |
| Основная группа | 46 | 73 | 32 | 165 | 137 | 0.75 |

В таблице 156 по точному тесту генотипы и аллели rs 5443 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs 5443 с моделями наследования представлена в таблице 157.

**Таблица 157 - Ассоциация rs 5443 с моделями наследования (n=222)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 27 (38%) | 46 (30.5%) | 1.00 | 0.49 |
| C/T | 29 (40.9%) | 73 (48.3%) | 1.48 (0.78-2.80) |
| T/T | 15 (21.1%) | 32 (21.2%) | 1.25 (0.58-2.72) |
| Доминантный | C/C | 27 (38%) | 46 (30.5%) | 1.00 | 0.27 |
| C/T-T/T | 44 (62%) | 105 (69.5%) | 1.40 (0.78-2.53) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 56 (78.9%) | 119 (78.8%) | 1.00 | 0.99 |
| T/T | 15 (21.1%) | 32 (21.2%) | 1.00 (0.50-2.00) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 42 (59.1%) | 78 (51.7%) | 1.00 | 0.29 |
| C/T | 29 (40.9%) | 73 (48.3%) | 1.36 (0.77-2.40) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.16 (0.78-1.71) | 0.46 |

По таблице 157, rs 5443 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs1042714**

Процент генотипированных образцов: 197/254 (77.56%). В таблице 158 указана частота аллеля rs1042714.

**Таблица 158 - Частота аллеля rs1042714 (n=197)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 254 | 0.64 | 61 | | 0.55 | 193 | 0.68 |
| G | 140 | 0.36 | 49 | | 0.45 | 91 | 0.32 |

По таблице 158, 197 образцов из 254 образца rs 1042714 были генотипированы, что составило 77,56 %. Частота аллеля C составило 64 %, 254 аллелей, из них в основной группе 68 %, 193 аллелей , в контрольной группе также 55 %, 61 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 36 % , то есть 140 аллелей, в основной 32 %, 91 аллелей и в контрольной группе 45 %, 49 аллелей. В таблице 159 указана частота генотипа rs1042714.

**Таблица 159 - Частота генотипа rs1042714 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 74 | 0.38 | 12 | 0.22 | 62 | 0.44 |
| C/G | 106 | 0.54 | 37 | 0.67 | 69 | 0.49 |
| G/G | 17 | 0.09 | 6 | 0.11 | 11 | 0.08 |
| NA | 57 | --- | 36 | --- | 21 | --- |

По таблице 159, частота генотипа rs 1042714 по гомозиготному типу соответствовал (C/C) 38 % в общем, то есть 74 генотипов, из них в основной группе 44 %, 62 генотипа, в контрольной группе 22 %, 12 генотипов. По гетерозиготному типу (С/G) составил 54 %, 106 генотипов, из них в основной группе 49%, 69 генотипов, а в контрольной группе 67 % 37 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 9 % , соответственно 17 генотипов, из них в основной группе 8 %, 11 генотипов, а в контрольной группе 11 %, 6 генотипов соответственно. В таблице 160 указана rs1042714 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 160 - rs1042714 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=197)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/G | G/G | C | G | P-value |
| Обе группы | 74 | 106 | 17 | 254 | 140 | 0.019 |
| Контрольная группа | 12 | 37 | 6 | 61 | 49 | 0.013 |
| Основная группа | 62 | 69 | 11 | 193 | 91 | 0.25 |

По таблице 160, по точному тесту генотипы и аллели rs 1042714 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 161 указана ассоциация rs1042714 с моделями наследования.

**Таблица 161 - Ассоциация rs1042714 с моделями наследования (n=197)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 12 (21.8%) | 62 (43.7%) | 1.00 | 0.014 |
| C/G | 37 (67.3%) | 69 (48.6%) | 0.36 (0.17-0.75) |
| G/G | 6 (10.9%) | 11 (7.8%) | 0.35 (0.11-1.14) |
| Доминантный | C/C | 12 (21.8%) | 62 (43.7%) | 1.00 | 0.003 |
| C/G-G/G | 43 (78.2%) | 80 (56.3%) | 0.36 (0.18-0.74) |
| Рецессивный | C/C-C/G | 49 (89.1%) | 131 (92.2%) | 1.00 | 0.49 |
| G/G | 6 (10.9%) | 11 (7.8%) | 0.69 (0.24-1.95) |
| Сверхдоминантный | C/C-G/G | 18 (32.7%) | 73 (51.4%) | 1.00 | 0.017 |
| C/G | 37 (67.3%) | 69 (48.6%) | 0.46 (0.24-0.88) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.51 (0.31-0.86) | 0.01 |

В таблице 161, rs1042714 (ADRB2) ассоциированы со следующими моделями наследования: кодоминантный (C/G , ОШ= 0.36 (0.17-0.75),р=0.014), доминатный (C/G-G/G, ОШ=0.36 (0.18-0.74), р=0.003), сверхдоминатный (C/G, ОШ=0.46 (0.24-0.88), р=0.017), логаддитивный (ОШ=0.51 (0.31-0.86), р=0.01), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs8055236**

Процент генотипированных образцов: 196/254 (77.17%). В таблице 162 указана частота аллеля rs8055236.

**Таблица 162 - Частота аллеля rs8055236 (n=196)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 295 | 0.75 | 80 | 0.73 | 215 | 0.76 |
| T | 97 | 0.25 | 30 | 0.27 | 67 | 0.24 |

По таблице 162, 196 образцов из 254 образца rs 8055236 были генотипированы, что составило 77,17 %. Частота аллеля G составило 75 %, 295 аллелей, из них в основной группе 76 %, 215 аллелей , в контрольной группе 73 %, 80 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 25 % , то есть 97аллелей, в основной 24 %, 67 аллелей и в контрольной группе 27 %, 30 аллелей. В таблице 163 указана частота генотипа rs8055236.

**Таблица 163 - Частота генотипа rs8055236 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/G | 123 | 0.63 | 34 | 0.62 | 89 | 0.63 |
| G/T | 49 | 0.25 | 12 | 0.22 | 37 | 0.26 |
| T/T | 24 | 0.12 | 9 | 0.16 | 15 | 0.11 |
| NA | 58 | --- | 36 | --- | 22 | --- |

По данным таблицы 163, частота генотипа rs 8055236 по гомозиготному типу соответствовал (G/G) 63 % в общем, то есть 123 генотипа, из них в основной группе 63 %, 89 генотипов, в контрольной группе 62 %, 34 генотипа. По гетерозиготному типу (G/Т) составил 25 %, 49 генотипа, из них в основной группе 26 %, 37 генотипов, а в контрольной группе 22 % 12 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 12 % , соответственно 24 генотипов, из них в основной группе 11 %, 15 генотипов, а в контрольной группе 16 %, 9 генотипов соответственно.В таблице 164 указан rs8055236 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 164 - rs8055236 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=196)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/T | T/T | G | T | P-value |
| Обе группы | 123 | 49 | 24 | 295 | 97 | <0.0001 |
| Контрольная группа | 34 | 12 | 9 | 80 | 30 | 0.001 |
| Основная группа | 89 | 37 | 15 | 215 | 67 | 0.001 |

В таблице 164, по точному тесту генотипы и аллели rs 8055236 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs8055236 с моделями наследования указана в таблице 165.

**Таблица 165 - Ассоциация rs8055236 с моделями наследования (n=196)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 34 (61.8%) | 89 (63.1%) | 1.00 | 0.51 |
| G/T | 12 (21.8%) | 37 (26.2%) | 1.18 (0.55-2.52) |
| T/T | 9 (16.4%) | 15 (10.6%) | 0.64 (0.25-1.59) |
| Доминантный | G/G | 34 (61.8%) | 89 (63.1%) | 1.00 | 0.87 |
| G/T-T/T | 21 (38.2%) | 52 (36.9%) | 0.95 (0.50-1.80) |
| Рецессивный | G/G-G/T | 46 (83.6%) | 126 (89.4%) | 1.00 | 0.28 |
| T/T | 9 (16.4%) | 15 (10.6%) | 0.61 (0.25-1.49) |
| Сверхдоминантный | G/G-T/T | 43 (78.2%) | 104 (73.8%) | 1.00 | 0.52 |
| G/T | 12 (21.8%) | 37 (26.2%) | 1.27 (0.61-2.68) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.87 (0.56-1.34) | 0.53 |

По данным таблицы 165, rs 8055236 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs2774279**

Процент генотипированных образцов: 208/254 (81.89%). В таблице 166 указана частота аллеля rs2774279.

**Таблица 166 - Частота аллеля rs2774279 (n=208)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 343 | 0.82 | 102 | 0.85 | 241 | 0.81 |
| T | 73 | 0.18 | 18 | 0.15 | 55 | 0.19 |

По таблице 166, 208 образцов из 254 образца rs 2774279 были генотипированы, что составило 81.89 %. Частота аллеля C составило 82 %, 343 аллелей, из них в основной группе 81 %, 241 аллель , в контрольной группе 85 %, 102 аллеля следовательно. Аллелей T было в общем 18 % , то есть 73 аллелей, в основной 19 %, 55 аллелей и в контрольной группе 15 %, 18 аллелей. В таблице 167 указана частота генотипа rs2774279.

**Таблица 167 - Частота генотипа rs2774279 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 140 | 0.67 | 42 | 0.7 | 98 | 0.66 |
| C/T | 63 | 0.3 | 18 | 0.3 | 45 | 0.3 |
| T/T | 5 | 0.02 | 0 | 0 | 5 | 0.03 |
| NA | 46 | --- | 31 | --- | 15 | --- |

По таблице 167, частота генотипа rs 2774279 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 67 % в общем, то есть 140 генотипов, из них в основной группе 66 %, 98 генотипов, в контрольной группе 70 %, 42 генотипа. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 30 %, 63 генотипа, из них в основной группе 30 %, 45 генотипов, а в контрольной группе также 30 % 18 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 2 % , соответственно 5 генотипов, из них в основной группе 3 %, 5 генотипов, а в контрольной группе генотипов не было обнаружено. В таблице 168 указан rs2774279 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 168 - rs2774279 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=208)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value |
| Обе группы | 140 | 63 | 5 | 343 | 73 | 0.64 |
| Контрольная группа | 42 | 18 | 0 | 102 | 18 | 0.33 |
| Основная группа | 98 | 45 | 5 | 241 | 55 | 1 |

В таблице 168, по точному тесту генотипы и аллели rs 2774279 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2774279 с моделями наследования расположена в таблице 169.

**Таблица 169 - Ассоциация rs2774279 с моделями наследования (n=208)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 42 (70%) | 98 (66.2%) | 1.00 | 0.17 |
| C/T | 18 (30%) | 45 (30.4%) | 1.07 (0.56-2.06) |
| T/T | 0 (0%) | 5 (3.4%) | NA (0.00-NA) |
| Доминантный | C/C | 42 (70%) | 98 (66.2%) | 1.00 | 0.6 |
| C/T-T/T | 18 (30%) | 50 (33.8%) | 1.19 (0.62-2.28) |
| Рецессивный | C/C-C/T | 60 (100%) | 143 (96.6%) | 1.00 | 0.063 |
| T/T | 0 (0%) | 5 (3.4%) | NA (0.00-NA) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 42 (70%) | 103 (69.6%) | 1.00 | 0.95 |
| C/T | 18 (30%) | 45 (30.4%) | 1.02 (0.53-1.96) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.31 (0.72-2.37) | 0.37 |

По таблице 169, rs 2774279 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs2073658**

Процент генотипированных образцов : 151/254 (59.45%).Частота аллеля rs2073658 указана в таблице 170.

**Таблица 170 - Частота аллеля rs2073658 (n=151)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 240 | 0.79 | 63 | 0.77 | 177 | 0.8 |
| T | 62 | 0.21 | 19 | 0.23 | 43 | 0.2 |

По данным таблицы 170, 151 образцов из 254 образца rs 2073658 были генотипированы, что составило 59.45 %. Частота аллеля C составило 79 %, 240 аллелей, из них в основной группе 80 %, 177 аллелей , в контрольной группе 77 %, 63 аллеля следовательно. Аллелей T было в общем 21 % , то есть 62 аллеля, в основной 20 %, 43 аллеля и в контрольной группе 23 %, 19 аллелей. В таблице 171 указан частота генотипа rs2073658.

**Таблица 171 - Частота генотипа rs2073658 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | | Основная группа | | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| C/C | 93 | 0.62 | 25 | 0.61 | 68 | | 0.62 |
| C/T | 54 | 0.36 | 13 | 0.32 | 41 | | 0.37 |
| T/T | 4 | 0.03 | 3 | 0.07 | 1 | | 0.01 |
| NA | 103 | --- | 50 | --- | 53 | | --- |

По таблице 171, частота генотипа rs 2073658 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 62 % в общем, то есть 93 генотипа, из них в основной группе 62 %, 68 генотипов, в контрольной группе 61 %, 25 генотипов. По гетерозиготному типу (С/Т) составил 36 %, 54 генотипа, из них в основной группе 37 %, 41 генотип, а в контрольной группе 32 % 13 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 3 % , соответственно 4 генотипа, из них в основной группе 1 %, 1 генотип, а в контрольной группе 7 %, 3 генотипа соответственно. 103 генотипа не были идентифицированы, из них 53 в основной группе, 50 в контрольной группе. В таблице 172 указан rs2073658 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 172 - rs2073658 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=151)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/T | T/T | C | T | P-value | |
| Обе группы | 93 | 54 | 4 | 240 | 62 | 0.32 |
| Контрольная группа | 25 | 13 | 3 | 63 | 19 | 0.42 |
| Основная группа | 68 | 41 | 1 | 177 | 43 | 0.069 |

По данным таблицы 172, по точному тесту генотипы и аллели rs 2073658 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 173 указана ассоциация rs2073658 с моделями наследования.

**Таблица 173 - Ассоциация rs2073658 с моделями наследования (n=151)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 25 (61%) | 68 (61.8%) | 1.00 | 0.12 |
| T/C | 13 (31.7%) | 41 (37.3%) | 1.16 (0.53-2.51) |
| T/T | 3 (7.3%) | 1 (0.9%) | 0.12 (0.01-1.23) |
| Доминантный | C/C | 25 (61%) | 68 (61.8%) | 1.00 | 0.92 |
| T/C-T/T | 16 (39%) | 42 (38.2%) | 0.97 (0.46-2.01) |
| Рецессивный | C/C-T/C | 38 (92.7%) | 109 (99.1%) | 1.00 | 0.043 |
| T/T | 3 (7.3%) | 1 (0.9%) | 0.12 (0.01-1.15) |
| Сверхдоминантный | C/C-T/T | 28 (68.3%) | 69 (62.7%) | 1.00 | 0.52 |
| T/C | 13 (31.7%) | 41 (37.3%) | 1.28 (0.60-2.74) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.79 (0.41-1.50) | 0.47 |

По таблице 173, rs 2073658 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs11206510**

Процент генотипированных образцов: 195/254 (76.77%). В таблице 174 указана частота аллеля rs11206510.

**Таблица 174 - Частота аллеля rs11206510 (n=195)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 337 | 0.86 | 89 | 0.86 | 248 | 0.87 |
| C | 53 | 0.14 | 15 | 0.14 | 38 | 0.13 |

По таблице 174, 195 образцов из 254 образца rs 11206510 были генотипированы, что составило 76.77 %. Частота аллеля Т составило 86 %, 337 аллелей, из них в основной группе 87 %, 248 аллелей , в контрольной группе 86 %, 89 аллелей следовательно. Аллелей С было в общем 14 % , то есть 53 аллелей, в основной 13 %, 38 аллелей и в контрольной группе 14 %, 15 аллелей. В таблице 175 указана частота генотипа rs11206510.

**Таблица 175 - Частота генотипа rs11206510 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 10 | 0.05 | 3 | 0.06 | 7 | 0.05 |
| T/C | 33 | 0.17 | 9 | 0.17 | 24 | 0.17 |
| T/T | 152 | 0.78 | 40 | 0.77 | 112 | 0.78 |
| NA | 59 | --- | 39 | --- | 20 | --- |

По данным таблицы 175, частота генотипа rs 11206510 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 5 % в общем, то есть 10 генотипов, из них в основной группе 5 %, 7 генотипов, в контрольной группе 6 %, 3 генотипа. По гетерозиготному типу (Т/С) составил 17 %, 33 генотипа, из них в основной группе 17 %, 24 генотипа, а в контрольной группе также 17 % , 9 генотипов. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 78 % , соответственно 152 генотипа, из них в основной группе 78 %, 112 генотипов, а в контрольной группе 77 %, 40 генотипов соответственно. В таблице 176 расположены данные rs11206510 точного теста для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 176 - rs11206510 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=195**)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T/T | T/C | C/C | T | C | P-value |
| Обе группы | 152 | 33 | 10 | 337 | 53 | 0.000 |
| Контрольная группа | 40 | 9 | 3 | 89 | 15 | 0.054 |
| Основная группа | 112 | 24 | 7 | 248 | 38 | 0.003 |

По данным таблицы 176, по точному тесту генотипы и аллели rs 11206510 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 177 указана ассоциация rs11206510 с моделями наследования.

**Таблица 177 - Ассоциация rs11206510 с моделями наследования (n=195)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 40 (76.9%) | 112 (78.3%) | 1.00 | 0.96 |
| C/T | 9 (17.3%) | 24 (16.8%) | 0.95 (0.41-2.22) |
| C/C | 3 (5.8%) | 7 (4.9%) | 0.83 (0.21-3.38) |
| Доминантный | T/T | 40 (76.9%) | 112 (78.3%) | 1.00 | 0.84 |
| C/T-C/C | 12 (23.1%) | 31 (21.7%) | 0.92 (0.43-1.97) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 49 (94.2%) | 136 (95.1%) | 1.00 | 0.81 |
| C/C | 3 (5.8%) | 7 (4.9%) | 0.84 (0.21-3.38) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 43 (82.7%) | 119 (83.2%) | 1.00 | 0.93 |
| C/T | 9 (17.3%) | 24 (16.8%) | 0.96 (0.42-2.24) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.93 (0.53-1.64) | 0.8 |

По данным таблицы 177, rs 11206510 не ассоциирован с моделями.

Таким образом, следующие гены биомаркеров липидного обмена, связанных с кардиоваскулярными событиями:

1. **Rs 183130 (CETP)** ассоциированы со следующими моделями:кодоминантный (Т/T , ОШ= 0.21 (0.06-0.73),р=0.024), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.50 (0.27-0.93), р=0.024), рецессивный (T/T, ОШ=0.50 (0.27-0.93), р=0.034),логаддитивный (ОШ=0.51 (0.31-0.84),р=0.007), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.
2. **Rs 268 (LPL)** ассоциированы со следующими моделями:кодоминантный (A/G , ОШ= 0.26 (0.13-0.51), G/G , 0.14 (0.02-0.80), р=<0.0001), доминатный (A/G-G/G, ОШ=0.24 (0.12-0.47), р=<0.0001), сверхдоминатный (A/G-G/G, ОШ=0.29 (0.14-0.56), р=<0.0001), логаддитивный (ОШ=0.29 (0.16-0.53), р=<0.0001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск развития кардиоваскулярных событий уменьшается.
3. **Rs 2229616 (MC4R)** ассоциированы со следующими моделями:кодоминантный (С/T , ОШ= 0.27 (0.14-0.52),р=<0.0001), доминатный (С/T-T/T, ОШ=0.26 (0.14-0.50), р=<0.0001), сверхдоминатный (С/T, ОШ=0.30 (0.16-0.58),р=<0.0001), логаддитивный (ОШ=0.35 (0.20-0.60), р=<0.0001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.
4. **Rs 2943634** ассоциированы со следующими моделями: кодоминантный (А/А , ОШ= 0.17 (0.06-0.52),р=0.001), рецессивный (А/А, ОШ=0.14 (0.05-0.40), р=0.001), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается. Однако, при сверхдоминантной моделе наследования обнаружен гетерзиготный генотип (A/C ОШ=2.57 (1.18-5.62), р=0.013). Учитывая что при данной моделе ОШ более 1, можно полагать, что риск увеличивается на 2,57 раз.
5. **Rs 599839 (CELSR2;PSRC1)** ассоциированы со следующими моделями:кодоминантный (G/G , ОШ= 0.24 (0.09-0.66),р=0.012), рецессивный (G/G, ОШ=0.23 (0.09-0.61), р=0.003), логаддитивный (ОШ=0.59 (0.37-0.95), р=0.031), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.
6. **Rs 1042714 (ADRB2)** ассоциированы со следующими моделями: кодоминантный (C/G , ОШ= 0.36 (0.17-0.75),р=0.014), доминатный (C/G-G/G, ОШ=0.36 (0.18-0.74), р=0.003), сверхдоминатный (C/G, ОШ=0.46 (0.24-0.88), р=0.017), логаддитивный (ОШ=0.51 (0.31-0.86), р=0.01), ОШ меньше 1 , это можно утверждать как, при наличии данных генотипов риск уменьшается.

# **3.2.4 Гены биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями**

**SNP: rs383830**

Процент генотипированных образцов : 199/254 (78.35%). В таблице 178 указаны данные частоты аллеля rs383830.

**Таблица 178 - Частота аллеля rs383830 (n=199)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 274 | 0.69 | 76 | 0.69 | 198 | 0.69 |
| A | 124 | 0.31 | 34 | 0.31 | 90 | 0.31 |

По данным таблицы 178, 199 образцов из 254 образца rs383830 были генотипированы, что составило 78,35 %. Частота аллеля Т составило 69 %, из них в основной группе 69 %, 198 аллелей Т, в контрольной группе также 69 %, 76 аллелей следовательно. Аллелей А было в общем 31 % , то есть 124 аллелей соответственно, таким образом в основной и контрольной группе по 31 % в каждой. В таблице 179 указана частота генотипа rs383830.

**Таблица 179 - Частота генотипа rs383830 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 21 | 0.11 | 6 | 0.11 | 15 | 0.1 |
| T/A | 82 | 0.41 | 22 | 0.4 | 60 | 0.42 |
| T/T | 96 | 0.48 | 27 | 0.49 | 69 | 0.48 |
| NA | 55 | --- | 36 | --- | 19 | --- |

В таблице 179, частота генотипа rs383830 по гомозиготному типу (А/А) составил 11 % в общем, то есть 21 генотипов, из них в основной группе 10 %, 15 генотипов, в контрольной группе 11 %, 6 генотипов. По гетерозиготному типу (Т/А) было определено 41 %, 82 генотипа, из них в основной группе 42 %, 60 генотипов, а в контрольной группе 40 %, 22 генотипа. Гомозиготный генотип ( Т/Т) был определен у 48 % , то есть 96 генотипов Т/Т, из них в основной группе 48%, 69 генотипа, а в контрольной группе 49 %, 27 генотипов соответственно. Оставшиеся 55 генотипов не были идентифицированы, из них 22 генотипов в основной группе, 36генотипов в контрольной группы. В таблице 180 указан rs 383830 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 180 - rs 383830 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=199)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Т/Т | Т/А | А/А | Т | А | P-value |
| Обе группы | 96 | 82 | 21 | 274 | 124 | 0.62 |
| Контрольная группа | 27 | 22 | 6 | 76 | 34 | 0.75 |
| Основная группа | 69 | 60 | 15 | 198 | 90 | 0.7 |

В таблице 180, по точному тесту генотипы и аллели rs 383830 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs383830 с моделями наследования указана в таблице 181.

**Таблица 181 - Ассоциация rs383830 с моделями наследования**

**(n=199 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 27 (49.1%) | 69 (47.9%) | 1.00 | 0.98 |
| A/T | 22 (40%) | 60 (41.7%) | 1.07 (0.55-2.07) |
| A/A | 6 (10.9%) | 15 (10.4%) | 0.98 (0.34-2.78) |
| Доминантный | T/T | 27 (49.1%) | 69 (47.9%) | 1.00 | 0.88 |
| A/T-A/A | 28 (50.9%) | 75 (52.1%) | 1.05 (0.56-1.95) |
| Рецессивный | T/T-A/T | 49 (89.1%) | 129 (89.6%) | 1.00 | 0.92 |
| A/A | 6 (10.9%) | 15 (10.4%) | 0.95 (0.35-2.59) |
| Сверхдоминантный | T/T-A/A | 33 (60%) | 84 (58.3%) | 1.00 | 0.83 |
| A/T | 22 (40%) | 60 (41.7%) | 1.07 (0.57-2.02) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.02 (0.64-1.62) | 0.95 |

По данным таблицы 181, rs 383830 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs5370**

Процент генотипированных образцов : 210/254 (82.68%). В таблице 182 указаны данные частоты аллеля rs5370.

**Таблица 182 - Частота аллеля rs5370 (n=210)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы |  | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 296 | 0.7 | 86 | 0.68 | 210 | 0.71 |
| T | 124 | 0.3 | 40 | 0.32 | 84 | 0.29 |

В таблице 182, процент генотипированных образцов rs 5370 составило 82,68%, то есть 210 образцов из 254. Частота аллеля G или дикого аллеля rs5370 составило 70% , из них в основной группе 71% и в контрольной группе 68% соответственно. Аллель T составило в общем 30 % , в основной группе 29% и 32% в контрольной группе. В таблице 183 указана частота генотипа rs 5370.

**Таблица 183 - Частота генотипа rs 5370 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/G | 104 | 0.5 | 28 | 0.44 | 76 | 0.52 |
| G/T | 88 | 0.42 | 30 | 0.48 | 58 | 0.39 |
| T/T | 18 | 0.09 | 5 | 0.08 | 13 | 0.09 |
| NA | 44 | --- | 28 | --- | 16 | --- |

По данным таблицы 183, частота генотипа rs 5370 по гомозиготному типу соответствовал (G/G) 50 % в общем, из них в основной группе 52 %, в контрольной группе 44 %. По гетерозиготному типу (G/T) составил 30 %, из них в основной группе 39%, а в контрольной группе 48 %. Гомозиготный мутационной генотип ( Т/Т) соответствовал 9% , в основной группе 9 %, в контрольной группе 8 % соответственно. В таблице 184 указан rs 5370 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 184 - rs 5370 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга**

**(n=210)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | GG | GT | TT | G | T | P-value |
| Обе группы | 104 | 88 | 18 | 296 | 124 | 1 |
| Контрольная группа | 28 | 30 | 5 | 86 | 40 | 0.57 |
| Основная группа | 76 | 58 | 13 | 210 | 84 | 0.69 |

В таблице 184, по точному тесту генотипы и аллели rs5370 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 185 указана ассоциация rs5370 с моделями наследования.

**Таблица 185 - Ассоциация rs5370 с моделями наследования (n=210)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 28 (44.4%) | 76 (51.7%) | 1.00 | 0.55 |
| G/T | 30 (47.6%) | 58 (39.5%) | 0.71 (0.38-1.32) |
| T/T | 5 (7.9%) | 13 (8.8%) | 0.96 (0.31-2.93) |
| Доминантный | G/G | 28 (44.4%) | 76 (51.7%) | 1.00 | 0.33 |
| G/T-T/T | 35 (55.6%) | 71 (48.3%) | 0.75 (0.41-1.35) |
| Рецессивный | G/G-G/T | 58 (92.1%) | 134 (91.2%) | 1.00 | 0.83 |
| T/T | 5 (7.9%) | 13 (8.8%) | 1.13 (0.38-3.30) |
| Сверхдоминантный | G/G-T/T | 33 (52.4%) | 89 (60.5%) | 1.00 | 0.27 |
| G/T | 30 (47.6%) | 58 (39.5%) | 0.72 (0.40-1.30) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.86 (0.55-1.35) | 0.51 |

По данным таблицы 185, rs 5370 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs1800779**

Процент генотипированных образцов: 206/254 (81,1%). В таблице 186 указана частота аллеля rs1800779.

**Таблица 186 - Частота аллеля rs1800779 (n=206)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A | 314 | 0.76 | 85 | 0.69 | 229 | 0.8 |
| G | 98 | 0.24 | 39 | 0.31 | 59 | 0.2 |

По таблице 186, процент генотипированных образцов rs1800779 составило 81,1%, то есть 206 образцов из 254. Частота аллеля A или дикого аллеля rs1800779 гена NOS3 составило 76%, из них в основной группе 80% и в контрольной группе 69%. Аллель G составило в общем 24% ,в том числе в основной группе 20% и в контрольной группе - 31%. В таблице 187 указана частота генотипа rs1800779.

**Таблица 187 - Частота генотипа rs1800779 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 121 | 0.59 | 32 | 0.52 | 89 | 0.62 |
| A/G | 72 | 0.35 | 21 | 0.34 | 51 | 0.35 |
| G/G | 13 | 0.06 | 9 | 0.15 | 4 | 0.03 |
| NA | 48 | --- | 29 | --- | 19 | --- |

По данным таблицы 187, частота генотипа rs1800779 по гомозиготному типу соответствовал (А/ A) 59 % в общем, из них в основной группе 62%, в контрольной группе 52%. По гетерозиготному типу (A/G) составил 35 %, из них в основной группе 35%, а в контрольной группе 34 %. Гомозиготный мутационной генотип ( G/G) соответствовал 13% , в основной группе 3 %, в контрольной группе 15% соответственно. В таблице 188 указан rs1800779 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 188 - rs1800779 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга**

**(n = 206)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 121 | 72 | 13 | 314 | 98 | 0.57 |
| Контрольная группа | 32 | 21 | 9 | 85 |  | 0.14 |
| Основная группа | 89 | 51 | 4 | 229 | 59 | 0.44 |

В таблице 188, по точному тесту генотипы и аллели rs1800779 соотвествовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs1800779 с моделями наследования указана в таблице 189.

**Таблица 189 - Ассоциация rs1800779 с моделями наследования**

**(n=206)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 32 (51.6%) | 89 (61.8%) | 1.00 | 0.009 |
| A/G | 21 (33.9%) | 51 (35.4%) | 0.87 (0.46-1.67) |
| G/G | 9 (14.5%) | 4 (2.8%) | 0.16 (0.05-0.56) |
| Доминантный | A/A | 32 (51.6%) | 89 (61.8%) | 1.00 | 0.17 |
| A/G-G/G | 30 (48.4%) | 55 (38.2%) | 0.66 (0.36-1.20) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 53 (85.5%) | 140 (97.2%) | 1.00 | 0.002 |
| G/G | 9 (14.5%) | 4 (2.8%) | 0.17 (0.05-0.57) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 41 (66.1%) | 93 (64.6%) | 1.00 | 0.83 |
| A/G | 21 (33.9%) | 51 (35.4%) | 1.07 (0.57-2.00) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.57 (0.35-0.92) | 0.02 |

По данным таблицы 189, ген NOS3 (rs1800779) ассоциирован со следующими моделями наследования: кодоминантный (G/G , ОШ= 0.16 (0.05-0.56),р=0.009), рецессивный (G/G, ОШ=0.17 (0.05-0.57), р=0.002), логаддитивный (ОШ=0.57 (0.35-0.92), р=0.2), ОШ меньше 1, что позволяет утверждать при наличии данных генотипов, риск развития сердечно-сосудистых осложнении уменьшается.

**SNP: rs1800783**

Процент генотипированных образцов : 223/254 (87.8%). В таблице 190 указана частота аллеля rs1800783

**Таблица 190 - Частота аллеля rs1800783 (n=223)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 322 | 0.72 | 111 | 0.74 | 211 | 0.71 |
| A | 124 | 0.28 | 39 | 0.26 | 85 | 0.29 |

По таблице 190, процент генотипированных образцов rs 1800783 составило 87, 8 %, то есть 223 образца из 254. Частота аллеля T rs1800783 составило 72 %, из них в основной группе 71 % и в контрольной группе 74 %. Аллель A составило в общем 28 % , в основной группе 29 % и 26 % в контрольной группе соответственно. В таблице 191 указана частота генотипа rs1800783.

**Таблица 191 - Частота генотипа rs1800783**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 15 | 0.07 | 6 | 0.08 | 9 | 0.06 |
| T/A | 94 | 0.42 | 27 | 0.36 | 67 | 0.45 |
| T/T | 114 | 0.51 | 42 | 0.56 | 72 | 0.49 |
| NA | 31 | --- | 16 | --- | 15 | --- |

По данным таблицы 191, частота генотипа rs 1800783 по гомозиготному типу соответствовал (A/A) 7 % в общем, то есть 15 образцов, из них в основной группе 6%, 9 образцов, в контрольной группе 8 %, 6 образцов. По гетерозиготному типу (Т/А) составил 42 %, 94 образца, из них в основной группе 45 %, 67образца, а в контрольной группе 36 %, 27 образца. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 51 % , соответственно 114 образца, из них в основной группе 49%, 72 образца, а в контрольной группе 56 %, 42 образца соответственно. Оставшиеся 31 образца не идентифицированы, из них 15 образцов в основной группе, 16 образцов были из контрольной группы. В таблице 192 указан rs1800783 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 192 - rs1800783 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=223)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Т/Т | Т/А | А/А | Т | А | P-value |
| Обе группы | 114 | 94 | 15 | 322 | 124 | 0.51 |
| Контрольная группа | 42 | 27 | 6 | 111 | 39 | 0.56 |
| Основная группа | 72 | 67 | 9 | 211 | 85 | 0.23 |

По таблице 192, по точному тесту генотипы и аллели rs 1800783 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 193 указана ассоциация rs1800783 с моделями наследования.

**Таблица 193 - Ассоциация rs1800783 с моделями наследования**

**(n=223)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 42 (56%) | 72 (48.6%) | 1.00 | 0.4 |
| A/T | 27 (36%) | 67 (45.3%) | 1.45 (0.80-2.60) |
| A/A | 6 (8%) | 9 (6.1%) | 0.88 (0.29-2.63) |
| Доминантный | T/T | 42 (56%) | 72 (48.6%) | 1.00 | 0.3 |
| A/T-A/A | 33 (44%) | 76 (51.4%) | 1.34 (0.77-2.35) |
| Рецессивный | T/T-A/T | 69 (92%) | 139 (93.9%) | 1.00 | 0.59 |
| A/A | 6 (8%) | 9 (6.1%) | 0.74 (0.25-2.18) |
| Сверхдоминантный | T/T-A/A | 48 (64%) | 81 (54.7%) | 1.00 | 0.18 |
| A/T | 27 (36%) | 67 (45.3%) | 1.47 (0.83-2.61) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.15 (0.73-1.82) | 0.53 |

По таблице 193, rs 1800783 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs1051730**

Процент генотипированных образцов: 207/254 (81.5%).В таблице 194 указана частота аллеля rs1051730.

**Таблица 194 - Частота аллеля rs1051730 (n=207)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 297 | 0.72 | 89 | 0.72 | 208 | 0.72 |
| A | 117 | 0.28 | 35 | 0.28 | 82 | 0.28 |

По таблице 194, 207 образцов из 254 образца rs 1051730 были генотипированы, что составило 81,5 %. Частота аллеля G составило 72 %, из них в основной группе 72 %, 208 аллелей, в контрольной группе также 72 %, 89 аллелей следовательно. Аллелей А было в общем 28 % , то есть 117 аллелей, в основной и в контрольной группе по 28 % .В таблице 195 указана частота генотипа rs 1051730.

**Таблица 195 - Частота генотипа rs1051730 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 11 | 0.05 | 3 | 0.05 | 8 | 0.06 |
| G/A | 95 | 0.46 | 29 | 0.47 | 66 | 0.46 |
| G/G | 101 | 0.49 | 30 | 0.48 | 71 | 0.49 |
| NA | 47 | --- | 29 | --- | 18 | --- |

По данным таблицы 195, частота генотипа rs 1051730 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 5 % в общем, то есть 11 образцов, из них в основной группе 6 %, 8 образцов, в контрольной группе 5 %, 3 образцов. По гетерозиготному типу (G/A) составил 46 %, 95 образца, из них в основной группе 46 %, 66 образца, а в контрольной группе 47 %, 29 образца. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 49 % , соответственно 101 образца, из них в основной группе 49 %, 71 образца, а в контрольной группе 48 %, 30 образца соответственно. В таблице 196 расположен rs1051730 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 196 - rs1051730 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P-value |
| Обе группы | 101 | 95 | 11 | 297 | 117 | 0.085 |
| Контрольная группа | 30 | 29 | 3 | 89 | 35 | 0.35 |
| Основная группа | 71 | 66 | 8 | 208 | 82 | 0.22 |

По таблицы 196, по точному тесту генотипы и аллели rs 1051730 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 197, ассоциация rs1051730 с моделями наследования.

**Таблица 197 - Ассоциация rs1051730 с моделями наследования**

**(n=207)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 30 (48.4%) | 71 (49%) | 1.00 | 0.97 |
| A/G | 29 (46.8%) | 66 (45.5%) | 0.96 (0.52-1.77) |
| A/A | 3 (4.8%) | 8 (5.5%) | 1.13 (0.28-4.54) |
| Доминантный | G/G | 30 (48.4%) | 71 (49%) | 1.00 | 0.94 |
| A/G-A/A | 32 (51.6%) | 74 (51%) | 0.98 (0.54-1.77) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 59 (95.2%) | 137 (94.5%) | 1.00 | 0.84 |
| A/A | 3 (4.8%) | 8 (5.5%) | 1.15 (0.29-4.48) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 33 (53.2%) | 79 (54.5%) | 1.00 | 0.87 |
| A/G | 29 (46.8%) | 66 (45.5%) | 0.95 (0.52-1.73) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.00 (0.61-1.66) | 0.99 |

По данным таблицы 197, rs 1051730 не ассоциирован с моделями .

**SNP: rs2383206**

Процент генотипированных образцов: 212/254 (83.46%). В таблице 198 расположена частота аллеля rs2383206.

**Таблица 198 - Частота аллеля rs 2383206 (n=212)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 271 | 0.64 | 80 | 0.62 | 191 | 0.64 |
| A | 153 | 0.36 | 48 | 0.38 | 105 | 0.36 |

По данным таблицы 198, 212 образцов из 254 образца rs2383206 были генотипированы, что составило 83,46 %. Частота аллели G составило 64 %, 271 аллелей, из них в основной группе 65 %, 191 аллелей , в контрольной группе также 62 %, 80 аллелей следовательно. Аллелей А было в общем 36 % , то есть 153 аллелей, таким образом в основной 35 %, 105 аллелей и в контрольной группе 38 %, 48 аллелей. В таблице 199 указана частота генотипа rs 2383206.

**Таблица 199 - Частота генотипа rs2383206 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 5 | 0.02 | 1 | 0.02 | 4 | 0,03 |
| G/A | 143 | 0.67 | 46 | 0.72 | 97 | 0,66 |
| G/G | 64 | 0.3 | 17 | 0.27 | 47 | 0,31 |
| NA | 42 | --- | 27 | --- | 15 | --- |

В таблице 199, частота генотипа rs 2383206 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 2 % в общем, то есть 5 генотипа, из них в основной группе 3 %, 4 генотипа, в контрольной группе 2 %, 1 генотип. По гетерозиготному типу (G/A) составил 67 %, 143 генотипа, из них в основной группе 66 %, 97 генотипов, а в контрольной группе 72 % 46 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 30 %, соответственно 64 генотипа, из них в основной группе 32 %, 47 генотипов, а в контрольной группе 27 %, 17 генотипов соответственно. В таблице 200 расположены данные rs2383206 точного теста для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 200 - rs2383206 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=212)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P value |
| Обе группы | 64 | 143 | 5 | 271 | 153 | 0.05 |
| Контрольная группа | 17 | 46 | 1 | 80 | 48 | 0.05 |
| Основная группа | 47 | 97 | 4 | 191 | 105 | 0.05 |

В таблице 200, по точному тесту генотипы и аллели rs 2383206 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2383206 с моделями наследования указана в таблице 201.

**Таблица 201 - Ассоциация rs2383206 с моделями наследования**

**(n=212 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 17 (26.6%) | 47 (31.8%) | 1.00 | 0.63 |
| A/G | 46 (71.9 %) | 97 (65.5%) | 0.76 (0.40-1.47) |
| A/A | 1 (1.6%) | 4 (2.7%) | 1.45 (0.15-13.87) |
| Доминантный | G/G | 17 (26.6%) | 47 (31.8%) | 1.00 | 0.45 |
| A/G-A/A | 47 (73.4%) | 101 (68.2%) | 0.78 (0.40-1.49) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 63 (98.4%) | 144 (97.3%) | 1.00 | 0.6 |
| A/A | 1 (1.6%) | 4 (2.7%) | 1.75 (0.19-15.97) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 18 (28.1%) | 51 (34.5%) | 1.00 | 0.36 |
| A/G | 46 (71.9%) | 97 (65.5%) | 0.74 (0.39-1.41) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.85 (0.47-1.54) | 0.59 |

По данным таблицы 201, rs 2383206 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs10757278**

Процент генотипированных образцов: 169/254 (66.54%). В таблице 202 указана частота аллеля rs10757278.

**Таблица 202 - Частота аллеля rs10757278 (n=169)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 186 | 0.55 | 44 | 0.54 | 142 | 0.55 |
| A | 152 | 0.45 | 38 | 0.46 | 114 | 0.45 |

По данным таблицы 202, 169 образцов из 254 образца rs 10757278 были генотипированы, что составило 66,54 %. Частота аллеля G составило 55 %, 186 аллелей, из них в основной группе 55 %, 142 аллелей , в контрольной группе также 54 %, 44 аллелей следовательно. Аллелей A было в общем 45 % , то есть 152 аллелей, в основной 45 %, 114 аллелей и в контрольной группе 46 %, 38 аллелей. В таблице 203 указана частота генотипа rs 10757278.

**Таблица 203 - Частота генотипа rs10757278 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 32 | 0.19 | 9 | 0.22 | 23 | 0,17 |
| G/A | 88 | 0.52 | 20 | 0.49 | 68 | 0,53 |
| G/G | 49 | 0.29 | 12 | 0.29 | 37 | 0,30 |
| NA | 85 | --- | 50 | --- | 35 | --- |

По таблице 203, частота генотипа rs 10757278 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 19 % в общем, то есть 32 генотипа, из них в основной группе 18 %, 23 генотипа, в контрольной группе 22 %, 9 генотипа. По гетерозиготному типу (G/A) -52 %, 88 генотипа, из них в основной группе 53 %, 68 генотипов, а в контрольной группе 49 % 20 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 29 % , соответственно 49 генотипов, из них в основной группе 29 %, 37 генотипов, а в контрольной группе 29 %, 12 генотипов соответственно. В таблице 204 предложен rs10757278 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 204 - rs10757278 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=169)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P value |
| Обе группы | 49 | 88 | 32 | 186 | 152 | 0.05 |
| Контрольная  группа | 12 | 20 | 9 | 44 | 38 | 0.05 |
| Основная группа | 37 | 68 | 23 | 142 | 114 | 0.05 |

В таблице 204, по точному тесту генотипы и аллели rs10757278 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 205 предложена ассоциация rs10757278 с моделями наследования.

**Таблица 205 - Ассоциация rs10757278 с моделями наследования (n=169)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 12 (29.3%) | 37 (28.9%) | 1.00 | 0.83 |
| A/G | 20 (48.8%) | 68 (53.1%) | 1.10 (0.49-2.50) |
| A/A | 9 (21.9%) | 23 (18%) | 0.83 (0.30-2.27) |
| Доминантный | G/G | 12 (29.3%) | 37 (28.9%) | 1.00 | 0.96 |
| A/G-A/A | 29 (70.7%) | 91 (71.1%) | 1.02 (0.47-2.21) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 32 (78%) | 105 (82%) | 1.00 | 0.58 |
| A/A | 9 (21.9%) | 23 (18%) | 0.78 (0.33-1.85) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 21 (51.2%) | 60 (46.9%) | 1.00 | 0.63 |
| A/G | 20 (48.8%) | 68 (53.1%) | 1.19 (0.59-2.41) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.93 (0.55-1.55) | 0.77 |

В таблице 205, rs 10757278 не ассоциирован с моделями.

**SNP: rs10116277**

Процент генотипированных образцов: 175/254 (68.9%). В таблице 206 указана частота аллеля rs10116277.

**Таблица 206 - Частота аллеля rs 10116277 (n=175)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G | 192 | 0.55 | 48 | 0.59 | 144 | 0.53 |
| T | 158 | 0.45 | 34 | 0.41 | 124 | 0.47 |

По таблице 206, 175 образцов из 254 образца rs10116277 были генотипированы, что составило 68,9 %. Частота аллеля G составило 55 %, 192 аллелей, из них в основной группе 54 %, 144 аллелей, в контрольной группе также 59 %, 48 аллелей следовательно. Аллелей T было в общем 45 % , то есть 158 аллелей, в основной 46 %, 124 аллелей и в контрольной группе 41 %, 34 аллелей. В таблице 207 указана частота генотипа rs10116277.

**Таблица 207 - Частота генотипа rs10116277 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/G | 28 | 0.16 | 9 | 0.22 | 19 | 0.14 |
| G/T | 136 | 0.78 | 30 | 0.73 | 106 | 0.79 |
| T/T | 11 | 0.06 | 2 | 0.05 | 9 | 0,07 |
| NA | 79 | --- | 50 | --- | 29 | --- |

По данным таблицы 207, частота генотипа rs 10116277 по гомозиготному типу соответствовал (G/G) 16% в общем, то есть 28 генотипа, из них в основной группе 14 %, 19 генотипа, в контрольной группе 22 %, 9 генотипa. По гетерозиготному типу (G/T) составил 78 %, 136 генотипа, из них в основной группе 79 %, 106 генотипов, а в контрольной группе 73 % 30 генотипов. Гомозиготный генотип (T/T) соответствовал 6 % , соответственно 11 генотипов, из них в основной группе 7 %, 9 генотипов, а в контрольной группе 5 %, 2 генотипов соответственно. В таблице 208 указан rs10116277 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 208 - rs10116277 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=175)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/T | T/T | G | T | P value |
| Обе группы | 28 | 136 | 11 | 192 | 158 | 0.05 |
| Контрольная группа | 9 | 30 | 2 | 48 | 34 | 0.05 |
| Основная группа | 19 | 106 | 9 | 144 | 124 | 0.05 |

В таблице 208, по точному тесту генотипы и аллели rs10116277 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.Ассоциация rs10116277 с моделями наследования указан в таблице 209.

**Таблица 209 - Ассоциация rs10116277 с моделями наследования (n=175)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 9 (21.9%) | 19 (14.2%) | 1.00 | 0.49 |
| G/T | 30 (73.2%) | 106 (79.1%) | 1.67 (0.69-4.08) |
| T/T | 2 (4.9%) | 9 (6.7%) | 2.13 (0.38-11.97) |
| Доминантный | G/G | 9 (21.9%) | 19 (14.2%) | 1.00 | 0.25 |
| G/T-T/T | 32 (78%) | 115 (85.8%) | 1.70 (0.70-4.12) |
| Рецессивный | G/G-G/T | 39 (95.1%) | 125 (93.3%) | 1.00 | 0.66 |
| T/T | 2 (4.9%) | 9 (6.7%) | 1.40 (0.29-6.77) |
| Сверхдоминантный | G/G-T/T | 11 (26.8%) | 28 (20.9%) | 1.00 | 0.43 |
| G/T | 30 (73.2%) | 106 (79.1%) | 1.39 (0.62-3.11) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.56 (0.74-3.31) | 0.25 |

По данным таблицы 209, rs 10116277 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs1333049**

Процент генотипированных образцов: 216/254 (85.04%). В таблице 210 представлены данные частоты аллеля  rs1333049.

**Таблица 210 - Частота аллеля rs1333049 (n=216)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C | 237 | 0.55 | 73 | 0.53 | 164 | 0.56 |
| G | 195 | 0.45 | 65 | 0.47 | 130 | 0.44 |

В таблице 210, 216 образцов из 254 образца rs1333049 были генотипированы, что составило 85,04 %. Частота аллеля C составило 55 %, 237 аллелей, из них в основной группе 56 %, 164 аллелей , в контрольной группе также 53 %, 73 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 45 % , то есть 195 аллелей, в основной 44 %, 130 аллелей и в контрольной группе 47. В таблице 211 указана частота генотипа rs1333049.

**Таблица 211 - Частота генотипа rs1333049 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 61 | 0.28 | 20 | 0.29 | 41 | 0.28 |
| C/G | 115 | 0.53 | 33 | 0.48 | 82 | 0.56 |
| G/G | 40 | 0.19 | 16 | 0.23 | 24 | 0.16 |
| NA | 38 | --- | 22 | --- | 16 | --- |

По данным таблицы 211, Частота генотипа rs1333049 по гомозиготному типу соответствовал (C/C) 28 % в общем, то есть 61 генотипа, из них в основной группе 28 %, 41 генотипа, в контрольной группе 29 %, 20 генотипa. По гетерозиготному типу (C/G) составил 53 %, 115 генотипа, из них в основной группе 56 %, 82 генотипов, а в контрольной группе 48 % 33 генотипов. Гомозиготный генотип (G/G) соответствовал 19 % , соответственно 40 генотипов, из них в основной группе 16 %, 24 генотипов, а в контрольной группе 23 %, 16 генотипов соответственно. В таблице 212 представлен rs1333049 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 212 - rs1333049 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=216)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | C/C | C/G | G/G | C | G | P-value |
| Обе группы | 61 | 115 | 40 | 237 | 195 | 0.34 |
| Контрольная группа | 20 | 33 | 16 | 73 | 65 | 0.81 |
| Основная группа | 41 | 82 | 24 | 164 | 130 | 0.13 |

В таблице 212, по точному тесту генотипы и аллели rs 1333049 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs1333049 с моделями наследования представлена в таблице 213.

**Таблица 213 - Ассоциация rs1333049 с моделями наследования**

**(n=216)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | C/C | 20 (29%) | 41 (27.9%) | 1.00 | 0.42 |
| C/G | 33 (47.8%) | 82 (55.8%) | 1.21 (0.62-2.37) |
| G/G | 16 (23.2%) | 24 (16.3%) | 0.73 (0.32-1.68) |
| Доминантный | C/C | 20 (29%) | 41 (27.9%) | 1.00 | 0.87 |
| C/G-G/G | 49 (71%) | 106 (72.1%) | 1.06 (0.56-1.99) |
| Рецессивный | C/C-C/G | 53 (76.8%) | 123 (83.7%) | 1.00 | 0.23 |
| G/G | 16 (23.2%) | 24 (16.3%) | 0.65 (0.32-1.31) |
| Сверхдоминантный | C/C-G/G | 36 (52.2%) | 65 (44.2%) | 1.00 | 0.27 |
| C/G | 33 (47.8%) | 82 (55.8%) | 1.38 (0.78-2.44) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.88 (0.58-1.35) | 0.56 |

По таблице 213, rs 1333049 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs2383207**

Процент генотипированных образцов: 196/254 (77.17%). В таблице 214 представлена частота аллеля rs2383207.

**Таблица 214 - Частота аллеля rs2383207 (n=196)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A | 198 | 0.51 | 49 | 0.52 | 149 | 0.5 |
| G | 194 | 0.49 | 45 | 0.48 | 149 | 0.5 |

По данным таблицы 214, 196 образцов из 254 образца rs 2383207 были генотипированы, что составило 77,17 %. Частота аллеля А составило 51 %, 198 аллелей, из них в основной группе 50 %, 149 аллелей , в контрольной группе 52%, 49 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 49 % , то есть 194 аллелей, в основной 50 %, 149 аллелей и в контрольной группе 48 %, 45 аллелей. В таблице 215 указана частота генотипа rs 2383207.

**Таблица 215 - Частота генотипа rs2383207 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | | Пропорция |
| A/A | 58 | 0.3 | 17 | 0.36 | 41 | | 0.28 |
| A/G | 82 | 0.42 | 15 | 0.32 | 67 | | 0.45 |
| G/G | 56 | 0.29 | 15 | 0.32 | 41 | | 0.28 |
| NA | 58 | --- | 44 | --- | 14 | | --- |

По данным таблицы 215, частота генотипа rs 2383207 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 30 % в общем, то есть 58 генотипов, из них в основной группе 28 %, 41 генотипа, в контрольной группе 36 %, 17 генотипов. По гетерозиготному типу (A/G) составил 42 %, 82 генотипа, из них в основной группе 45 %, 67 генотипов, а в контрольной группе 32 % 15 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 29 % , соответственно 56 генотипов, из них в основной группе 28 %, 41 генотип, а в контрольной группе 32 %, 15 генотипов. В таблице 216 указан rs2383207 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 216 - rs2383207 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=196)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | A/A | A/G | G/G | A | G | P-value |
| Обе группы | 58 | 82 | 56 | 198 | 194 | 0.023 |
| Контрольная группа | 17 | 15 | 15 | 49 | 45 | 0.018 |
| Основная группа | 41 | 67 | 41 | 149 | 149 | 0.25 |

В таблице 216 указано, что по точному тесту генотипы и аллели rs 2383207 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs2383207 с моделями наследования представлен в таблице 217.

**Таблица 217 - Ассоциация rs2383207 с моделями наследования**

**(n=196 )**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | A/A | 17 (36.2%) | 41 (27.5%) | 1.00 | 0.27 |
| A/G | 15 (31.9%) | 67 (45%) | 1.85 (0.84-4.10) |
| G/G | 15 (31.9%) | 41 (27.5%) | 1.13 (0.50-2.57) |
| Доминантный | A/A | 17 (36.2%) | 41 (27.5%) | 1.00 | 0.26 |
| A/G-G/G | 30 (63.8%) | 108 (72.5%) | 1.49 (0.74-2.99) |
| Рецессивный | A/A-A/G | 32 (68.1%) | 108 (72.5%) | 1.00 | 0.56 |
| G/G | 15 (31.9%) | 41 (27.5%) | 0.81 (0.40-1.65) |
| Сверхдоминантный | A/A-G/G | 32 (68.1%) | 82 (55%) | 1.00 | 0.11 |
| A/G | 15 (31.9%) | 67 (45%) | 1.74 (0.87-3.49) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 1.08 (0.70-1.65) | 0.74 |

По данным таблицы 217, rs 2383207 не ассоциирован с моделями наследования.

**SNP: rs3803**

Процент генотипированных образцов: 174/254 (68.5%). В таблице 218 представлена частота аллеля rs3803.

**Таблица 218 - Частота аллеля rs 3803 (n=174)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количес  тво | Пропорция |
| G | 279 | 0.8 | 70 | 0.76 | 209 | 0.82 |
| A | 69 | 0.2 | 22 | 0.24 | 47 | 0.18 |

В таблице 218 представлено 174 образцов из 254 образца rs3803 были генотипированы, что составило 68,5 %. Частота аллеля G составило 80 %, 279 аллелей, из них в основной группе 82 %, 209 аллелей , в контрольной группе 76 %, 70 аллелей. Аллелей A было в общем 20 % , то есть 69 аллелей, в основной 18 %, 47 аллелей и в контрольной группе 24 %, 22 аллелей. Частота генотипа rs3803 представлено в таблице 219.

**Таблица 219 - Частота генотипа rs3803 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| A/A | 12 | 0.07 | 7 | 0.15 | 5 | 0.04 |
| G/A | 45 | 0.26 | 8 | 0.17 | 37 | 0.29 |
| G/G | 117 | 0.67 | 31 | 0.67 | 86 | 0.67 |
| NA | 80 | --- | 45 | --- | 35 | --- |

По данным таблицы 219, частота генотипа rs 3803 по гомозиготному типу соответствовал (А/А) 7 % в общем, то есть 12 генотипа, из них в основной группе 4 %, 5 генотипов, в контрольной группе 15 %, 7 генотипов. По гетерозиготному типу (G/A) составил 26 %, 45 генотипа, из них в основной группе 29 %, 37 генотипов, а в контрольной группе 17 % 8 генотипов. Гомозиготный генотип ( G/G) соответствовал 67 % , соответственно 117 генотипов, из них в основной группе 67 %, 86 генотипов, а в контрольной группе также 67 %, 31 генотипов. 80 генотипов не были идентифицированы. В таблице 220 указан rs3803 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 220 - rs3803 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=174)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | G/G | G/A | A/A | G | A | P-value |
| Обе группы | 117 | 45 | 12 | 279 | 69 | 0.017 |
| Контрольная группа | 31 | 8 | 7 | 70 | 22 | 0.000 |
| Основная группа | 86 | 37 | 5 | 209 | 47 | 0.77 |

В таблице 220 представлено, что по точному тесту генотипы и аллели rs 3803 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. Ассоциация rs3803 с моделями наследования указана в таблице 221.

**Таблица 221 - Ассоциация rs3803 с моделями наследования (n=174)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | G/G | 31 (67.4%) | 86 (67.2%) | 1.00 | 0.026 |
| A/G | 8 (17.4%) | 37 (28.9%) | 1.67 (0.70-3.97) |
| A/A | 7 (15.2%) | 5 (3.9%) | 0.26 (0.08-0.87) |
| Доминантный | G/G | 31 (67.4%) | 86 (67.2%) | 1.00 | 0.98 |
| A/G-A/A | 15 (32.6%) | 42 (32.8%) | 1.01 (0.49-2.07) |
| Рецессивный | G/G-A/G | 39 (84.8%) | 123 (96.1%) | 1.00 | 0.015 |
| A/A | 7 (15.2%) | 5 (3.9%) | 0.23 (0.07-0.75) |
| Сверхдоминантный | G/G-A/A | 38 (82.6%) | 91 (71.1%) | 1.00 | 0.12 |
| A/G | 8 (17.4%) | 37 (28.9%) | 1.93 (0.82-4.53) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.75 (0.45-1.28) | 0.3 |

По данным таблицы 221, rs 3803 ( DNAJB8-AS1;GATA2) ассоциированы со следующими моделями наследования: кодоминантный (А/А , ОШ=0.26 (0.08-0.87),р=0.026), рецессивный (А/А, ОШ=0.23 (0.07-0.75), р=0.015), учитывая что ОШ меньше 1 можно утверждать о том, что при наличии данных генотипов риск уменьшается.

**SNP: rs2713604**

Процент генотипированных образцов: 229/254 (90.16%). В таблице 222 представлена частота аллеля rs2713604.

**Таблица 222 - Частота аллеля rs2713604 (n=229)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 333 | 0.73 | 136 | 0.84 | 197 | 0.67 |
| C | 125 | 0.27 | 26 | 0.16 | 99 | 0.33 |

По данным таблицы 222, 229 образцов из 254 образца rs 2713604 были генотипированы, что составило 90.16%. Частота аллеля Т составило 73 %, 333 аллелей, из них в основной группе 67 %, 197 аллелей , в контрольной группе 84 %, 136 аллелей следовательно. Аллелей С было в общем 27 % , то есть 125 аллелей, в основной 33 %, 99 аллелей и в контрольной группе 16 %, 26 аллелей. В таблице 223 представлена частота генотипа rs2713604.

**Таблица 223 - Частота генотипа rs2713604 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| C/C | 7 | 0.03 | 2 | 0.02 | 5 | 0.03 |
| T/C | 111 | 0.48 | 22 | 0.27 | 89 | 0.6 |
| T/T | 111 | 0.48 | 57 | 0.7 | 54 | 0.36 |
| NA | 25 | --- | 10 | --- | 15 | --- |

По таблице 223, частота генотипа rs 2713604 по гомозиготному типу соответствовал (С/С) 3 % в общем, то есть 7 генотипов, из них в основной группе 3 %, 5 генотипов, в контрольной группе 2 %, 2 генотипа. По гетерозиготному типу (Т/С) составил 48 %, 111 генотипа, из них в основной группе 60 %, 89 генотипов, а в контрольной группе 27 % 22 генотипа. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 48 % , соответственно 111 генотипов, из них в основной группе 36 %, 54 генотипов, а в контрольной группе 70 %, 57 генотипов соответственно. В таблице 224 указан rs2713604 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга.

**Таблица 224 - rs2713604 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=229)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | T/T | T/C | C/C | T | C | P-value |
| Обе группы | 111 | 111 | 7 | 333 | 125 | 0.00075 |
| Контрольная группа | 57 | 22 | 2 | 136 | 26 | 1 |
| Основная группа | 54 | 89 | 5 | 197 | 99 | <0.0001 |

По данным таблицы 224, по точному тесту генотипы и аллели rs 2713604 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах.В таблице 225 указана ассоциация rs2713604 с моделями наследования

**Таблица 225 - Ассоциация rs2713604 с моделями наследования**

**(n=229)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 57 (70.4%) | 54 (36.5%) | 1.00 | <0.0001 |
| C/T | 22 (27.2%) | 89 (60.1%) | 4.27 (2.35-7.76) |
| C/C | 2 (2.5%) | 5 (3.4%) | 2.64 (0.49-14.18) |
| Доминантный | T/T | 57 (70.4%) | 54 (36.5%) | 1.00 | <0.0001 |
| C/T-C/C | 24 (29.6%) | 94 (63.5%) | 4.13 (2.31-7.40) |
| Рецессивный | T/T-C/T | 79 (97.5%) | 143 (96.6%) | 1.00 | 0.7 |
| C/C | 2 (2.5%) | 5 (3.4%) | 1.38 (0.26-7.28) |
| Сверхдоминантный | T/T-C/C | 59 (72.8%) | 59 (39.9%) | 1.00 | <0.0001 |
| C/T | 22 (27.2%) | 89 (60.1%) | 4.05 (2.24-7.30) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 3.46 (1.99-6.00) | <0.0001 |

По данным таблицы 225, rs 2713604 (DNAJB8-AS1;GATA2) ассоциирован со следующими моделями наследования: кодоминантный (C/T , ОШ= 4.27 (2.35-7.76), р=<0.0001), доминантный (C/T-C/C, ОШ=4.13 (2.31-7.40), р=<0.0001), сверхдоминантный (ОШ=4.05 (2.24-7.30), р=<0.0001), логаддитивный (C/T, ОШ=3.46 (1.99-6.00), р=<0.0001). Таким образом, при кодоминантном, доминатном, сверхдоминантном и логаддитивных моделях наследования ОШ более 1, соответственно риск развития кардиоваскулярных событий увеличивается на 4,27 раз, 4,13 раз, 4,05 раз и 3,46 раз.

**SNP: rs9536314**

Процент генотипированных образцов : 190/254 (74.8%). Частота аллеля rs9536314 представлена в таблице 226.

**Таблица 226 - Частота аллеля rs9536314 (n=190)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Аллель | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| T | 289 | 0.76 | 74 | 0.71 | 215 | 0.78 |
| G | 91 | 0.24 | 30 | 0.29 | 61 | 0.22 |

По таблице 226, 190 образцов из 254 образца rs9536314 были генотипированы, что составило 74,8 %. Частота аллеля Т составило 76 %, из них в основной группе 78 %, 215 аллелей Т, в контрольной группе также 71 %, 74 аллелей следовательно. Аллелей G было в общем 24 % , то есть 91 аллелей соответственно, таким образом в основной 22 % и в контрольной группе 29%. Частота генотипа rs9536314 представлена в таблице 227.

**Таблица 227 - Частота генотипа rs9536314 (n=254)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Обе группы | | Контрольная группа | | Основная группа | |
| Генотип | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция | Количество | Пропорция |
| G/G | 15 | 0.08 | 5 | 0.1 | 10 | 0.07 |
| T/G | 61 | 0.32 | 20 | 0.38 | 41 | 0.3 |
| T/T | 114 | 0.6 | 27 | 0.52 | 87 | 0.63 |
| NA | 64 | --- | 39 | --- | 25 | --- |

По таблице 227 указано, что частота генотипа rs 9536314 по гомозиготному типу соответствовал генотип (G/G) 8 % в общем, из них в основной группе 7 %, в контрольной группе 1 %. По гетерозиготному типу генотип (Т/G) составил 32 %, из них в основной группе 30 %, а в контрольной группе 38 %. Гомозиготный генотип ( Т/Т) соответствовал 60 % , в основной группе 63% и 52 % в контрольной группе. Rs9536314 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга представлен в таблице 228.

**Таблица 228 - rs9536314 точный тест для равновесия Харди-Вайнберга (n=190)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Т/Т | Т/G | G/G | T | G | P-value |
| Обе группы | 114 | 61 | 15 | 289 | 91 | 0.11 |
| Контрольная группа | 27 | 20 | 5 | 74 | 30 | 0.74 |
| Основная группа | 87 | 41 | 10 | 215 | 61 | 0.13 |

По таблице 228 представлено, что по точному тесту генотипы и аллели rs 9536314 соответствовали равновесию Харди-Вайнберга в обеих группах. В таблице 229 указана ассоциация rs9536314 с моделями наследования.

**Таблица 229 - Ассоциация rs9536314 с моделями наследования (n=190)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель наследования | Генотип | Контрольная группа | Основная группа | OR  (95% ДИ) | P-value |
| Кодоминантный | T/T | 27 (51.9%) | 87 (63%) | 1.00 | 0.38 |
| G/T | 20 (38.5%) | 41 (29.7%) | 0.64 (0.32-1.26) |
| G/G | 5 (9.6%) | 10 (7.2%) | 0.62 (0.20-1.97) |
| Доминантный | T/T | 27 (51.9%) | 87 (63%) | 1.00 | 0.17 |
| G/T-G/G | 25 (48.1%) | 51 (37%) | 0.63 (0.33-1.21) |
| Рецессивный | T/T-G/T | 47 (90.4%) | 128 (92.8%) | 1.00 | 0.6 |
| G/G | 5 (9.6%) | 10 (7.2%) | 0.73 (0.24-2.26) |
| Сверхдоминантный | T/T-G/G | 32 (61.5%) | 97 (70.3%) | 1.00 | 0.25 |
| G/T | 20 (38.5%) | 41 (29.7%) | 0.68 (0.35-1.32) |
| Лог-аддитивный | --- | --- | --- | 0.73 (0.45-1.18) | 0.2 |

По данным таблицы 229, rs 9536314 не ассоциирован с моделями.

Следует констатировать взаимосвязь определенных генов биомаркеров эндотелия с кардиоваскулярными событиями у пациентов с ИБС в разные временные периоды после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях.Так,ген NOS3 (rs1800779) ассоциирован со следующими моделями: кодоминантный (G/G , ОШ= 0.16 (0.05-0.56),р=0.009), рецессивный (G/G, ОШ=0.17 (0.05-0.57), р=0.002), логаддитивный (ОШ=0.57 (0.35-0.92), р=0.2).Определена взаимосвязь гена Rs 3803 ( DNAJB8-AS1; GATA2**)** со следующими моделями: кодоминантный (А/А , ОШ=0.26 (0.08-0.87),р=0.026), рецессивный (А/А, ОШ=0.23 (0.07-0.75), р=0.015).

При этом в указанных ассоциациях констатируется ОШ < 1, что свидетельствует о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнении при идентификации данных генотипов.

Ген Rs 2713604 (DNAJB8-AS1;GATA2) ассоциирован со следующими моделями: кодоминантный (C/T , ОШ= 4.27 (2.35-7.76), р=<0.0001), доминантный (C/T-C/C, ОШ=4.13 (2.31-7.40), р=<0.0001), сверхдоминантный (ОШ=4.05 (2.24-7.30), р=<0.0001), логаддитивный (C/T, ОШ=3.46 (1.99-6.00), р=<0.0001). В данном варианте ассоциации при кодоминантном, доминатном, сверхдоминантном и логаддитивных моделях наследования ОШ > 1, что указывает на увеличение риска развития новых кардиоваскулярных событий: соответственно на 4,27; 4,13; 4,05 и 3,46 раза.

Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм имеет 3 генотипа: гомозиготный, гетерозиготный и гетерозиготный мутантный генотипы. В этой связи просмотрены базы данных Еnsemble, SNPedia, ClinVar на наличие генотипов в изучаемых нами генах. После выявление 3 генотипов в каждом гене, было решено статистически изучить доли каждого генотипа в зависимости от этнической принадлежности. Для выявления статистически значимых различий в долях был использован критерий Хи-квардрат Пирсона. В таблице 230 представлены частоты генотипов генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности.

**Таблица 230** - **Частота генотипов генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Основная группа** | | | | | | | Хи-квадрат Пирсона | Р-value | |
| **Aзиаты**  **(n=119)** | | | **Европоиды**  **(44)** | | | |
| **0** | **1** | **2** | | **0** | **1** | **2** |  | |  |
| 1 | rs1234313 TNFSF4 0-A/A, 1-A/G, 2-G/G | 10 | 84 | 21 | | 14 | 5 | 16 | 40,247 | | **0,000** |
| 2 | rs2243250 IL4, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 43 | 55 | 21 | | 14 | 13 | 12 | 3,555 | | 0,169 |
| 3 | rs3850641 TNFSF4, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 62 | 38 | 9 | | 16 | 18 | 1 | 3,592 | | 0,166 |
| 4 | rs4986790 TLR4, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 94 | 13 | 2 | | 22 | 5 | 0 | 1,263 | | 0,532 |
| 5 | rs17576 LOC100128028; MMP9, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 38 | 45 | 21 | | 8 | 16 | 7 | 1,241 | | 0,538 |
| 6 | rs3184504 SH2B3; ATXN2, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 10 | 86 | 17 | | 15 | 12 | 8 | 29,096 | | **0,000** |
| 7 | rs3782886 BRAP, 0 - T/T, 1 - T/C, 2 - C/C | 106 | 3 | 0 | | 32 | 0 | 1 | 4,211 | | 0,122 |
| 8 | rs1234315 TNFSF4, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 - T/T | 30 | 49 | 32 | | 6 | 12 | 10 | 0,630 | | 0,730 |
| 9 | rs17228212 SMAD3, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 - C/C | 73 | 28 | 5 | | 19 | 11 | 1 | 1,020 | | 0,601 |
| 10 | rs788016 HSPD1, 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A | 50 | 42 | 11 | | 7 | 13 | 4 | 3,025 | | 0,220 |
| 11 | rs2340690 HSPE1;HSPE1-MOB4;HSPD1, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 62 | 44 | 0 | | 8 | 14 | 2 | 12,375 | | **0,002** |
| 12 | rs6725887 ICA1L;WDR12, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 10 | 16 | 82 | | 7 | 8 | 10 | 12,688 | | **0,002** |

По данным таблицы 230 , статистически отличаются следующие генотипы генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности: rs1234313 (TNFSF4), при этом 0 (гомозиготный генотип)-A/A, 1(гетерозиготный генотип)-A/G, 2 (мутантный гомозиготный генотип)-G/G (р=0,000), rs3184504 (SH2B3; ATXN2), 0(гомозиготный генотип) - C/C, 1(гетерозиготный генотип) - C/T, 2 (мутантный гомозиготный генотип) - T/T(р=0,000), rs2340690 (HSPE1;HSPE1-MOB4;HSPD1), 0 (гомозиготный генотип)- A/A, 1(гетерозиготный генотип) - A/G, 2 (мутантный гомозиготный генотип) - G/G (р=0,002), rs6725887 (ICA1L;WDR12), 0 (гомозиготный генотип) - C/C, 1 (гетерозиготный генотип) - C/T, 2 (мутантный гомозиготный генотип) - T/T(р=0,002).

В таблице 231 представлены частоты генотипов генов биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности.

**Таблица 231** - **Частота генов биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Основная группа** | | | | | | Хи-квадрат Пирсона | Р-value |
| **Aзиаты**  **(n=119)** | | | **Европоиды**  **(44)** | | |
| **0** | **1** | **2** | **0** | **1** | **2** |
| 1 | rs1799963 CKAP5; F2, 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A | 84 | 24 | 1 | 11 | 20 | 0 | 20,304 | **0,000** |
| 2 | rs6025 F5, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 94 | 6 | 6 | 16 | 3 | 3 | 3,836 | 0,147 |
| 3 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | rs1799983 CKAP5;F2, 0 - G/G, 1 - G/T, 2- T/T | 68 | 43 | 0 | 13 | 16 | 2 | 9,715 | **0,008** |
| 5 | rs2306374 MRAS, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 - C/C | 87 | 15 | 4 | 25 | 8 | 3 | 2,758 | 0,252 |
| 6 | rs5918 ITGB3, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 - C/C | 84 | 19 | 3 | 27 | 4 | 1 | 0,522 | 0,770 |
| 7 | rs1746048, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 - C/C | 15 | 46 | 50 | 5 | 12 | 18 | 0,587 | 0,746 |
| 8 | rs688034 SEZ6L, 0 - C/C, 1 - C/T, 2- T/T | 73 | 33 | 1 | 16 | 15 | 2 | 6,210 | **0,045** |
| 9 | rs5361 SELE, 0 - T/T, 1 - T/G, 2 - G/G | 89 | 13 | 2 | 17 | 7 | 0 | 4,440 | 0,109 |
| 10 | rs6922269 MTHFD1L, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 7 | 19 | 78 | 6 | 8 | 18 | 5,475 | 0,065 |

По данным таблицы 231 , статистически отличаются следующие генотипы генов биомаркеров системы гемостаза, связанных с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности: rs1799963 (CKAP5; F2), при этом 0 (гомозиготный генотип)- G/G, 1(гетерозиготный генотип)-A/G, 2 (мутантный гомозиготный генотип)- А/А (р=0,000), rs1799983 (CKAP5;F2), 0(гомозиготный генотип) - G/G, 1(гетерозиготный генотип) - G/T, 2 (мутантный гомозиготный генотип) - T/T (р=0,008), rs688034 (SEZ6L), 0 (гомозиготный генотип)- C/C, 1(гетерозиготный генотип) - C/T, 2 (мутантный гомозиготный генотип) - T/T(р=0,045).

В таблице 232 представлены частоты генотипов генов биомаркеров липидного обмена, связанные с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности.

**Таблица 232 - Частота генотипов генов биомаркеров липидного обмена, связанные с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Основная группа** | | | | | | Хи-квадрат Пирсона | Р-value |
| **Aзиаты**  **(n=119)** | | | **Европоиды**  **(44)** | | |
| **0** | **1** | **2** | **0** | **1** | **2** |
| 1 | rs183130 CETP, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 61 | 45 | 4 | 17 | 12 | 1 | 0,017 | 0,992 |
| 2 | rs1800588 LIPC, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 41 | 49 | 16 | 14 | 14 | 3 | 0,764 | 0,682 |
| 3 | rs3843763 PLTP, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 57 | 51 | 4 | 12 | 21 | 4 | 5,486 | 0,064 |
| 4 | rs268 LPL, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 96 | 14 | 1 | 18 | 9 | 1 | 7,606 | **0,022** |
| 5 | rs326 LPL, 0 - G/G, 1 - A/G, 2 -A/A | 8 | 33 | 66 | 0 | 8 | 24 | 3,352 | 0,187 |
| 6 | rs17465637 MIA3, 0 - C/C, 1 -A/C, 2 - A/A | 3 | 89 | 16 | 3 | 17 | 5 | 4,702 | 0,095 |
| 7 | rs2229616 MC4R, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 89 | 15 | 2 | 14 | 17 | 2 | 22,644 | **0,000** |
| 8 | rs501120, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 17 | 45 | 46 | 9 | 14 | 9 | 3,379 | 0,185 |
| 9 | rs2230500 PRKCH, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 7 | 5 | 96 | 0 | 4 | 23 | 5,145 | 0,076 |
| 10 | rs2516839 USF1;ARHGAP30;TSTD1, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 40 | 62 | 7 | 6 | 24 | 3 | 3,987 | 0,136 |
| 11 | rs2943634, 0 - A/A, 1 - A/C, 2 - C/C | 3 | 45 | 60 | 4 | 14 | 11 | 7,031 | **0,030** |
| 12 | rs599839 CELSR2;PSRC1, 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A | 6 | 32 | 66 | 3 | 13 | 8 | 7,355 | **0,025** |
| 13 | rs5443 LEPREL2;GNB3;CDCA3;USP5, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 - C/C | 22 | 56 | 35 | 10 | 18 | 10 | 0,864 | 0,649 |
| 14 | rs1042714 ADRB2, 0 - G/G, 1 - C/G, 2 - C/C | 9 | 48 | 53 | 3 | 21 | 8 | 5,609 | 0,061 |
| 15 | rs8055236 CDH13, 0 - G/G, 1 - G/T, 2 - T/T | 71 | 26 | 12 | 19 | 10 | 3 | 0,721 | 0,697 |
| 16 | rs2774279 USF1;ARHGAP30;TSTD1, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T | 81 | 26 | 4 | 17 | 19 | 1 | 10,246 | **0,006** |
| 17 | rs2073658 USF1;ARHGAP30;TSTD1, 0 - T/T, 1 - T/C, 2- C/C | 1 | 34 | 61 | 0 | 7 | 7 | 1,205 | 0,547 |
| 18 | rs11206510 PCSK9, 0 -T/T, 1- C/T, 2- C/C | 88 | 20 | 4 | 24 | 4 | 3 | 2,208 | 0,331 |

На основании таблицы 232 частоты генотипов генов биомаркеров липидного обмена, связанные с риском развития кардиоваскулярных событий в зависимости от этнической принадлежности статистически значимы в следующих генах: rs268 (LPL), 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G (р=0,022), rs2229616 (MC4R), 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T (р=0,000), rs2943634, 0 - A/A, 1 - A/C, 2 - C/C, (р=0,030), rs599839 (CELSR2;PSRC1), 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A (р=0,030), rs599839 (CELSR2;PSRC1), 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A (р=0,025), rs2774279 USF1;ARHGAP30;TSTD1, 0 - C/C, 1 - C/T, 2 - T/T, (р=0,006).

В таблице 233 представлены частоты генотипов генов биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями в зависимости от этнической принадлежности.

**Таблица 233 - Частота генотипов генов биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями в зависимости от этнической принадлежности**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Основная группа** | | | | | | Хи-квадрат Пирсона | Р-value |
| **Aзиаты**  **(n=119)** | | | **Европоиды**  **(44)** | | |
| **0** | **1** | **2** | **0** | **1** | **2** |
| 1 | rs383830, 0 -A/A, 1 -A/T, 2 - T/T | 10 | 45 | 56 | 6 | 15 | 12 | 3,143 | 0,208 |
| 2 | rs5370 EDN1, 0 -T/T, 1 - G/T, 2- G/G | 62 | 42 | 9 | 4 | 16 | 14 | 2,022 | 0,364 |
| 3 | rs1800779 NOS3, 0 - G/G, 1- G/T, 2- T/T | 62 | 42 | 9 | 15 | 16 | 3 | 1,248 | 0,536 |
| 4 | rs1800783 NOS3, 0 - A/A, 1- A/T, 2- T/T | 65 | 44 | 3 | 6 | 23 | 7 | 20,749 | **0,000** |
| 5 | rs1051730 NOS3, 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A | 63 | 42 | 4 | 8 | 24 | 4 | 14,417 | **0,001** |
| 6 | rs2383206 CDKN2B-AS1, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 36 | 71 | 3 | 1 | 24 | 13 | 0,028 | 0,986 |
| 7 | rs10757278 CDKN2B-AS1, 0 - A/A, 1 - A/G, 2 - G/G | 16 | 59 | 28 | 8 | 9 | 8 | 4,790 | 0,091 |
| 8 | rs10116277 CDKN2B-AS1, 0 - G/G, 1 - G/T, 2 - T/T | 13 | 91 | 3 | 5 | 16 | 6 | 14,551 | **0,001** |
| 9 | rs1333049 CDKN2B-AS1, 0 - C/C, 1 - C/G, 2 - G/G | 32 | 62 | 18 | 9 | 21 | 5 | 0,234 | 0,889 |
| 10 | rs2383207 CDKN2B-AS1, 0 - A/A, 1 -A/G, 2 -G/G | 24 | 57 | 34 | 17 | 10 | 7 | 11,231 | **0,004** |
| 11 | rs3803 DNAJB8-AS1;GATA2, 0 - A/A, 1 -A/G, 2 -G/G | 73 | 29 | 4 | 1 | 7 | 14 | 0,230 | 0,891 |
| 12 | rs2713604 DNAJB8-AS1;GATA2, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 -C/C | 30 | 81 | 0 | 24 | 8 | 5 | 38,057 | **0,000** |
| 13 | rs9536314 KL, 0 - G/G, 1 - G/T, 2 - T/T | 76 | 27 | 4 | 6 | 14 | 11 | 16,119 | **0,000** |

По данным таблицы 233 статистически значимы следующие частоты генотипов генов биомаркеров эндотелия, связанных с кардиоваскулярными событиями в зависимости от этнической принадлежности: rs1800783 NOS3, 0 - A/A, 1- A/T, 2- T/T (р=0,000), rs1051730 NOS3, 0 - G/G, 1 - A/G, 2 - A/A (р=0,001), rs10116277 CDKN2B-AS1, 0 - G/G, 1 - G/T, 2 - T/T(р=0,001), rs2383207 CDKN2B-AS1, 0 - A/A, 1 -A/G, 2 -G/G (р=0,004), rs2713604 DNAJB8-AS1;GATA2, 0 - T/T, 1 - C/T, 2 -C/C (р=0,000), rs9536314 KL, 0 - G/G, 1 - G/T, 2 - T/T , (р=0,000).

# **3.3.** **Оценка прогностической значимости полиморфизмов в риске развития осложнений и исходов после чрескожного коронарного вмешательства**

С целью определения прогностической роли генетического полиморфизма в развитии осложнений и исходов кардиоваскулярных событий был проведен логистический регрессионный анализ, учитывая ранние и поздние осложнения. Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 234.

**Таблица 234** - **Регрессионный анализ генетического полиморфизма в риске развития кардиоваскулярных событий (зависимая переменная исход есть, исход нет).**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Переменные | сOR (95% CI) | p | аOR (95% CI) | p |
| rs2943634  (АС)  Поздние (≥3) | 0,471 (0,256-,869) | 0.016 | **4,007 (1,502-10,692)** | **0,006** |

На основании проведенного регрессионного анализа генетического полиморфизма в риске развития кардиоваскулярных событий было выявлено, что при наличии полиморфиза гена rs2943634, гетерозиготного генотипа АС возрастает риск развития поздних кардиоваскулярных событий на 4,007 раз 95 % ДИ (1,502:10,692), р=0,006. Данный ген входит в группу биомаркеров нарушения липидного обмена. По литературным данным, указанный ген ассоциирован с холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и при идентификации данного полиморфизма у пациентов риск развития ишемического инсульта возрастает в 2,5 раза [117-120]. По данным текущего исследования среди пациентов основной группы данный полиморфизм (rs2943634) повышен в 4,007 раз.

# **3.4 Предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства**

На основании проведенного исследования можно выделить предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства. Предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства представлены в таблице 235.

**Таблица 235** - **Предикторы развития сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Предикторы | Осложнения | OR (95% CI) | p |
| Возраст | Ранние (≥3 месяца) | 1,072 (1,027-1,12) | **0,001** |
| ИМТ, кг/м2 | Ранние (≥3 месяца) | 12,57 (2,36-66,89) | **0,003** |
| Избыточный вес | Ранние (≥3 месяца) | 3,853 (1,198-12,391) | **0,024** |
| Ожирение 1 степени | Ранние (≥3 месяца) | 12,603(2,042-77,792) | **0,006** |
| Ожирение 2 степени | Ранние (≥3 месяца) | 7,998 (1,165-54,905) | **0,034** |
| ХСН ФК 1 | Ранние (≥3 месяца) | 8,980 (1,169-69,017) | **0,035** |
| ХСН ФК 2 | Ранние (≥3 месяца) | 24,844 (2,884-214,058) | **0,003** |
| Нарушение ритма | Ранние (≥3 месяца) | 3,206(1,104-9,307) | **0,032** |
| ЛПНП | Ранние (≥3 месяца) | 1,358 (1,001-1,843) | **0,049** |
| rs2943634  (АС) | Поздние (≥3) | **4,007 (1,502-10,692)** | **0,006** |

Таким образом, статически значимыми предикторами развития сердечно-сосудистых событий в раннем периоде оказались: возраст, ИМТ, избыточный вес, ожирение 1-2 степени, ХСН ФК 1-2, нарушение ритма, ЛПНП. В отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства прогностическим критерием развития кардиоваскулярных осложнений определялся гетерозиготный генотип АС rs2943634.

# **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Цель и задачи, сформулированные в диссертационной работе, выполнены в полной мере.

Сравнение выполненной работы с другими литературными данными позволяет предположить, что исследование является независимым и оригинальным.

Полученные результаты дополняют и расширяют существующие теоретические концепции о развитии осложнений в риске развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем и отдаленном периоде.

Для оценки риска возникновения новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ был проведен регрессионный анализ. Анализ показал, что у пациентов старшего возраста, а также при исходной избыточной массе тела, ожирении 1 и 2 степени, нарушении ритма сердца и при развитии хронической сердечной недостаточности возрастают риск развития новых сердечно-сосудистых событий преимущественно в раннем сроке. Из лабораторных маркеров наиболее значимым предиктором риска развития кардиоваскулярных осложнении было повышение уровня ЛПНП.

Генотипирование генов предрасположенности в кардиологической практике позволяет, прежде всего, формировать группы людей с высоким сердечно-сосудистым риском для проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение этого риска, под наблюдением врача. Выявление генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям рационально проводить в раннем периоде, до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предотвратить его развитие или отсрочить сроки проявления. Следует подчеркнуть, что молекулярно-генетические исследования позволяют выявить особенности этиологии, патогенеза и характера течения наиболее частых сердечно-сосудистых и других многофакторной этиологии заболеваний у каждого пациента.

Таким образом, информация о наличии генетических дефектов, приводящих к гиперхолестеринемии, эндотелиальной дисфункции, увеличению риска рестеноза коронарных сосудов после кардиохирургических операций, позволяет проводить патогенетически обоснованное лечение с использованием препаратов, модулирующих метаболические нарушения, в частности, эндотелиальную дисфункцию, или выбрать иную стратегию ведения пациентов, в частности методы генной терапии.

В патофизиологии ИБС важную роль играют воспаление и иммунный ответ. В связи с этим большое количество исследований посвящено изучению ассоциативных связей между полиморфизмом генов, участвующих в каскаде воспаления и иммунных ответов, экспрессией этих генов и риском развития сердечно-сосудистой патологии.

Ген TNF, также известный как TNF-альфа, кодирует цитокин с обширными воспалительными и иммунными функциями. Среди наиболее изученных SNP TNF в промоторе обнаружены два, которые могут влиять как на конститутивную, так и на индуцированную экспрессию TNF [5].

Основными метаболическими изменениями, лежащими в основе развития ИБС, являются нарушения липидного обмена или дислипопротеинемии, которые контролируются различными вариантами полиморфных генов. Предрасположенность к подавляющему большинству форм ИБС обусловлена именно кумулятивным вкладом множества полиморфных вариантов генов, каждый из которых характеризуется относительно слабым или умеренным влиянием на липидный обмен и развитие заболевания. Однако многочисленные исследования, направленные на подтверждение выявленных ассоциаций ИБС с отдельными генами-кандидатами, показали низкую степень воспроизводимости результатов в различных популяциях в международной практике. Так, ряд исследователей выявили также существенные различия в генетической структуре и вкладе отдельных генов в патогенез ИБС в популяциях Европы и Азии [88,89,118-120]. Низкая воспроизводимость генетических ассоциаций может быть связана не только различиями в генетической структуре между популяциями, но и влиянием различных факторов риска окружающей среды. В связи с этим изучение генетической структуры казахстанских популяций в контексте ее влияния на риск развития ИБС открывает широкие возможности для масштабного скрининга генетических маркеров и мониторинга основных маркеров для первичной профилактики заболевании и в Республике Казахстан.

Полученные данные могут быть рекомендованы для оценки рисков

развитие новых сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий, а также для разработки методов профилактики развития новых сердечно-сосудистых событий, а также для применения новых знании в обучающем процессе.

Выводы по результатам проведенного исследования:

1. Риск возникновения новых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ возрастает у пациентов пожилого возраста (ОR=1,07; 95% ДИ (1,03: 1,12)), а также при исходной избыточной массе тела (ОR=3,9; 95% ДИ (1,2:12,4)), ожирении 1 (ОR=12,6; - 95% ДИ (2,04:77,8) и 2 степеней (ОR =7,9; – 95 % ДИ (1,2-54,9)). При нарушении ритма сердца риск увеличивается (OR=8,9; 95% ДИ (1,17:69,0) и значительно повышается при развитии хронической сердечной недостаточности (соответственно: ОR =25; 95% ДИ (2,8:214,0)). Из лабораторных маркеров наиболее значимым предиктором риска развития кардиоваскулярных осложнении явилось повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ОR=1,3; 95% ДИ (1,001:1,8)).

2.  Кардиоваскулярные события увеличиваются после интервенционных вмешательств на коронарных артериях у носителей мутантных аллелей полиморфизма генов: Rs 1234313 -TNFSF4; OR= 4,5 (р <0.0001); Rs 3184504 - SH2D3. Т/T; OR= 2,5 (р <0.0001); Rs 2943634; OR= 2,5 (р=0.013); Rs 2713604 - DNAJB8-AS1; OR = 4 (р<0.0001).

**3.** К таргетным панелям генетических маркеров**,**  ассоциированных с риском развития кардиоваскулярных событий после чрескожного коронарного вмешательства в этнической группе казахов относятся:

- генотипы генов биомаркеров воспаления и иммунного ответа: rs1234313 (TNFSF4, р=0,000), rs3184504 (SH2B3, р=0,000), rs2340690 (HSPE1,р=0,002), rs6725887 (ICA1L, р=0,002);

- генотипы генов биомаркеров системы гемостаза: rs1799963 (CKAP5, р=0,000), rs1799983 (CKAP5, р=0,008), rs688034 (SEZ6L, р=0,045);

-генотипы генов биомаркеров липидного обмена: rs268 (LPL, р=0,022), rs2229616 (MC4R, р=0,000), rs2943634 (р=0,030), rs599839 (PSRC1, р=0,030), rs2774279 (USF1, р=0,006);

-генотипы генов биомаркеров эндотелия сосудов: rs1800783 (NOS3,р=0,000), rs1051730 (NOS3, р=0,001), rs10116277 (CDKN2B-AS1, р=0,001), rs2383207 (CDKN2B-AS1, р=0,004), rs2713604 (DNAJB8-AS1, р=0,000), rs9536314 (KL, р=0,000).

4.Прогнозирование высокого риска развития кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства связано с идентификацией интергенного полиморфизма гена rs2943634 (OR- 4,0 раза, р=0,006).

5. Предикторами развития новых сердечно-сосудистых событий в раннем периоде после чрескожного коронарного вмешательства определены: пожилой возраст, избыточная масса тела, ожирение 1-2 степени, повышение липопротеидов низкой плотности, а также наличие нарушения ритма сердца и хронической сердечной недостаточности. В отдаленном периоде после чрескожного коронарного вмешательства прогностическим критерием развития кардиоваскулярных осложнении определен гетерозиготный генотип АС интергенного варианта rs2943634 (OR=4,0; 95 % ДИ (1,502:10,692), р=0,006)), относящийся к биомаркерам нарушения липидного обмена.

**Практические рекомендации:**

1. Определение у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства клинико-лабораторных маркеров в виде пожилого возраста, избыточной массы тела, ожирения 1-2 степени, повышения уровня липопротеидов низкой плотности, нарушения ритма сердца, хронической сердечной недостаточности позволяют прогнозировать риск развития новых сердечно-сосудистых событий, что определяют показания к проведению генетического тестирования для выявления полиморфизма генов, ответственных за риск развития кардиальных осложнении.

2. Отдаленный период после чрескожного коронарного вмешательства определяет показания к генетическому тестированию для идентификации полиморфизма гена rs2943634, ассоциированного с поздними кардиальными осложнениями.

Предложенный алгоритм прогнозирования риска развития новых-сердечно-сосудистых событий после чрескожного коронарного вмешательства позволяет выявить потенциальные факторы риска кардиоваскулярных событий в раннем периоде после ЧКВ, провести модификацию факторов риска, и определить группу пациентов для генетического тестирования полиморфизма rs2943634 (рисунок 7), (свидетельство на объекты, охранямые авторским правом №31084 от 14.12.2022г., приложение Г).

**Рисунок 7 -** **Алгоритм прогнозирования развития новых сердечно-сосудистых событий после ЧКВ**

Новые кардиоваскулярные события

Модификация образа жизни (коррекция факторов риска)

Высокий риск ранних сердечно-сосудистых событий

Полиморфизм гена

rs2943634

Высокий риск поздних сердечно-сосудистых осложнений

Мониторинг приверженности пациента к модификации образа жизни и лечению

Генетический скрининг родственников первой линии родства

Генетическое тестирование полиморфизма rs2943634

Факторы риска сердечно-сосудистых событий:

Пожилой возраст

Избыточная масса тела

Ожирение 1-2 степеней

Повышение уровня липопротеидов низкой плотности

Нарушение ритма сердца

Хроническая сердечная недостаточность

Пациент с острым коронарным синдромом послеЧКВ

есть

нет

Полиморфизм гена

rs2943634

# **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ**

* + - 1. Сайт Всемирной организации здравоохранения www.who.int/countries.
      2. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020–2025 годы от «26» декабря 2019 года № 982, утверждена постановлением Правительства Республики Казахстан.
      3. Обзор казахстанской системы здравоохранения: итоги 2020 года и планы на 2021-й от 27 февраля 2021 года. Официальный информационный ресурс Премьер-министра Республики Казахстан. <https://primeminister.kz>
      4. Klein T., Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrix metalloproteinases //Amino Acids – 2011. – 41.- P. 271-290.
      5. Alp E., Menevse S., Tulmac M. et al. The role of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms in coronary artery disease and myocardial infarction // Genet Test Mol Biomarkers. – 2011.- 15 (4). – P. 193–202.
      6. Kaplan RC, Smith NL, Zucker S, et al. Matrix metalloproteinase-3 (MMP3) and MMP 9 genes and risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and hemorrhagic stroke//Atherosclerosis. - 2008. – 201. – P. 130–137.
      7. Abilleira S., Bevan S., Markus H.S. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis // J. Med. Genet. – 2006. - 43.- P. 897-901.
      8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // European heart journal. – 2013. – P. 2159-219.
      9. Zhou S, Feely J, Spiers J, et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism contributes to blood pressure and arterial stiffness in essential hypertension //J Hum Hypertens. - 2007. – 21. – P. 861-867.
      10. Panchenko EA, Nevzorova VA, Belov PS, et al. Polymorphism of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome // Fundamental research. - 2014. – 10. - P 1964-1970.
      11. Li J, Lu H, Tao F, et al. Meta-analysis of MMP9-562C/T and the risk of coronary heart disease// Cardiology. – 2013. - 124(1). – P. 53-9.
      12. Lin RT, Chen CH, Tsai PC, et al. Sex-specific effect of matrix Metalloproteinase-9 functional promoter polymorphism on carotid artery stiffness// J Atherosclerosis. – 2012. – P. 416-20.
      13. Huang R, Deng L, Shen AN, et al. Associations of MMP1, 3, 9 and TIMP3 Genes Polymorphism with Isolated Systolic Hypertension in Chinese Han Population. International// J Med Scie. – 2013. - 10(7). – P. 840-7.
      14. Yadav SS, Mandal RK, Singh MK, et al. High serum level of matrix metalloproteinase 9 and promoter polymorphism — 1562 C:T as a new risk factor for metabolic syndrome// DNA Cell Biol. – 2014 . - 33(11). – P. 816-22.
      15. Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, et al. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients// J Human Hypertension . – 2012. – 26. – P. 171-7.
      16. da Fonseca, A.L.M., Oliveira, R.J.B., Santos, J.C.A., Cardoso, L.S., Couto, F.D. et all. Matrix metalloproteinases 2 and 9 are CAD more relevant biomarkers than-1,-8, and-12 to separate CAD from non-CAD patients// Open Biomarkers Journal. – 2019. - 9 (1). – P. 22-30.
      17. Koch W, de Waha A, Hoppmann P, et al. Haplotypes and 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase-3 gene in coronary disease: case–control study and a meta analysis// Atherosclerosis. - 2010. – 208. – P. 171–176.
      18. Zhang F.X., Sun D.P., Guan N. et al. Association between -1562C>T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis // Genet Test Mol Biomarkers. - 2014. - 18 (2). – P. 98–105.
      19. Opstad TB, Pettersen AÅ, Arnesen H, et al. The co-existence of the IL-18 +183 A/G and MMP-9 –1562C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients// PLoS ONE. - 2013. – 8. - e74498.
      20. Padang R, Bannon P, Jeremy R, et al. The genetic and molecular basis of bicuspid aortic valve associated thoracic aortopathy: a link to phenotype heterogenecity// Ann Cardiothorac Surg. – 2013. - 2 (1). – P. 83–91.
      21. Fedak P, de Sa M, Verma S, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation// J Thorac Catdiovasc Surg. - 2003. – 126. – P. 797–806.
      22. Boyum J, Fellinger E, Schmoker J, et al. Matrix metalloproteinase activity in thoracic aortic aneurisms associated with bicuspid and tricuspid aortic valves// J Thorac Cardiovasc.Surg. - 2004. – 127. - P. 686–91.
      23. Loscalzo M, Goh D, Loeys B, et al. Familial thoracic aortic dilatation and bicomissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance// Am J Med Genet A. - 2007. - 143A. – P. 1960–7.
      24. [Hamosh](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Hamosh%20A%5BAuthor%5D) A.,[Scott](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Scott%20AF%5BAuthor%5D) A., [Amberger](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Amberger%20J%5BAuthor%5D) J., [Bocchini](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Bocchini%20C%5BAuthor%5D) C., [Valle](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Valle%20D%5BAuthor%5D) D., [McKusick](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=McKusick%20VA%5BAuthor%5D) V.Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders// [Nucleic Acids Res.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99152/) – 2002. - 30(1). – P. 52–55.
      25. Guizani, I., Zidi, W., Zayani, Y., Boudiche, S., Hadj-Taieb et all. Matrix metalloproteinase-3 predicts clinical cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease: a 5 year cohort study//Molecular Biology Reports. – 2019. - 46 (5). - P. 4699-4707.
      26. Liu PY, Chen JH, Li YH, et al. Synergistic effect of stromelysin-1 (matrix metallo-proteinase-3) promoter 5A/6A polymorphism with smoking on the onset of young acute myocardial infarction// Thromb Haemost. - 2003.- 90. - P. 132–139.
      27. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and metaanalysis// Heart. - 2012. - 98 (20). – P. 1483–1491.
      28. Xin Xu, Lihan Wang, Changfu Xu, Peng Zhang, Fendi Yong et all. Variations in matrix metalloproteinase 1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population// Coronary Artery Disease . – 2013. - 24(4). – P. 259–265.
      29. Nojiri T, Morita H, Imai Y, et al. Genetic variations of matrix metalloproteinase-1 and -3 promoter regions and their associations with susceptibility to myocardial infarction in Japanese// Int J Cardiol. – 2003. – 92. – P. 181–186.
      30. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and metaanalysis// Heart. – 2012.- 98 (20). – P. 1483–1491.
      31. Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A et al. The 5A6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP 3) gene as a risk factor for restenosis// Eur. Heart J. – 2002. - 23(9). – P. 721-725
      32. Blankenberg, S., Rupprecht, H.J., Poirier, O., et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease// Circulation. – 2003.- 107(12). – P. 1579-1585.
      33. Lacchini, R., Metzger, I.F., Luizon, M., et al. Interethnic differences in the distribution of matrix metalloproteinases genetic polymorphisms are consistent with interethnic differences in disease prevalence// DNA Cell Biol.- 2010.- 29(11). – P. 649-655.
      34. Metzger, et al. Genetic Variants in matrix metalloproteinase-9 gene modify metalloproteinase-9 levels in black subjects//DNA Cell Biol. - 2012.- 31(4). – P. 504-510.
      35. Juan, Z., Wei-Guo, Z., Heng-Liang, S., Da-Guo, W.Association of matrix metalloproteinase 9 C-1562T polymorphism with genetic susceptibility to myocardial infarction: A meta-analysis// Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental. – 2015.- 77. – P. 40-45.
      36. Wang, X., Shi, L.-Z. Association of matrix metalloproteinase-9 C1562T polymorphism and coronary artery disease: A meta-analysis// Journal of Zhejiang University: Science B . – 2014. - 15 (3). – P. 256-263.
      37. Danesh J. et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis // JAMA. – 2005. – 294(14). – Р. 1799–809.
      38. Mannila M.N. et al. Contribution of haplotypes across the fibrinogen gene cluster to variation in risk of myocardial infarction // Thromb. haemost. – 2005. – 93(№3). – Р. 570– 577.
      39. Theodoraki E.V., Nikopensius T., Suhorutšenko J., Peppes V., Fili P., Kolovou G. et al. Fibrinogen beta variants confer protection against coronary artery disease in a Greek case-control study // BMC med genet .– 2010. – 11(28).- 1-7 .
      40. Martiskainen M., Oksala N., Pohjasvaara T., Kaste M, Oksala A , Karhunen P. et al. Βeta-fibrinogen gene promoter A −455 allele associated with poor longterm survival among 55–71 years old Caucasian women in Finnish stroke cohort // BMC neurol. – 2014. – 14(137). - 1-9.
      41. Kathiresan S. et al. Common genetic variation in five thrombosis genes and relations to plasma hemostatic protein level and cardiovascular disease risk // Arterioscler. thromb. vasc. biol. – 2006. – 26(6). – Р. 1405–1412.
      42. Ye Z. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls // Lancet. – 2006. – 367(9511). – Р. 651–658.
      43. Bladbjerg EM, et al. Genetic influence on thrombotic risk markers in the elderly–a Danish twin study // J. Thromb. haemost. – 2006. – 4(3). – Р. 599–607.
      44. Mannucci P.M. et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease // J. thromb. haem. – 2010. – 8(10). – Р. 2116–2121.
      45. Zdravkovic S. et al. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow- up of 20 966 Swedish twins // J. intern. med. – 2002. – 252(3). – Р. 247–254.
      46. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // Nat. genet. – 2009. – 41(3). – Р. 334–341.
      47. Kucharska-Newton A.M. et al. Association of the platelet GPIIb/IIIa polymorphism with atherosclerotic plaquemorphology: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Atherosclerosis. – 2011. – 216(№1). – Р. 151–156.
      48. Rivera-García B.E. et al. Platelet glycoprotein IIIA PLA1/A2 polymorphism in young patients with ST elevation myocardial infarction and idiopathic ischemic stroke // [Mol. cell.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesiglink.springer.com/uniquesig0/journal/11010) [biochem.](http://hinarilogin.research4life.org/uniquesiglink.springer.com/uniquesig0/journal/11010) – 2013. – 384(1). – P. 163–171.
      49. Boekholdt S.M. et al. Interaction between a genetic variant of the platelet fibrinogen receptor and fibrinogen levels in determining the risk of cardiovascular events // Am. heart. j. – 2004. – 147(1). – P. 181–186.
      50. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach // Cardiovasc. pathol. – 2004. – 13(3). – Р. 125–138.
      51. Zeymer U, Wienbergen H. A review of clinical trials with eptifibatide in cardiology // Cardiovascular. drug reviews. – 2007. – 25(4). – Р. 301–315.
      52. Lewis S., Ebrahim S., Davey S. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? // BMJ. – 2005. – 331. – 1053.
      53. Whayne TF. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects // [Angiology.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25168958) – 2015. – 66(5). – Р. 401–404.
      54. Ashfield-Watt P., Pullin C., Whiting J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial // Am. J. Clin. Nutr. – 2002. – 76(1). –P. 180– 186
      55. Hickey S., Curry C., Toriello H. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing // Genet. Med. – 2013. – 15(2). – P.153–156.
      56. Mehlig K., Leander K., de Faire U. et al. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism // Heart. – 2013.– 99(23). – P.1761–1765.
      57. Chen L., Liu L., Hong K. et al. Three genetic polymorphisms of homocysteine- metabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 23 case- control studies // DNA Cell Biol. – 2012. – 31(2). – P.238–249.
      58. Singh P., Lele S. Folate Gene Polymorphisms MTR A2756G, MTRR A66G, and BHMT G742A and Risk for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis // Genet. Test. Mol. Biomarkers.– 2012. – 16(6). – P. 471–475.
      59. Lakshmi S., Naushad S., Rupasree Y. et al . Interactions of 5'-UTR thymidylate synthase polymorphism with 677C → T methylene tetrahydrofolate reductase and 66A → G methyltetrahydrofolate homocysteine methyltransferase reductase polymorphisms determine susceptibility to coronary artery disease // J. Atheroscler. Thromb. – 2011. – 18(1). – P. 56–64
      60. Lakshmi S., Naushad S., Rao D. et al. Oxidative stress is associated with genetic polymorphisms in one-carbon metabolism in coronary artery disease // Cell Biochem. Biophys. – 2013. – 67(2). – P. 353–361.
      61. Ding H., Wu B., Wang H. et al. A novel loss-of-function DDAH1 promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombosis stroke and coronary heart disease // Circ. Res. – 2010. – 106(6). – Р. 1145–1152.
      62. Valkonen V., Paiva H., Salonen J. et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine // Lancet. – 2001. –358(9299). – P. 2127– 2128.
      63. Faisal AA., Abdullah A., Zainularifeen A., Mohiuddin MT., Abdellatif B., Hala A. et al. Compound heterozygous LDLR variant in severely affected familial hypercholesterolemia patient// Acta Biochim Pol.- 2017. – 64(1). – P. 75-79
      64. Rabacchi C., Bigazzi F., Puntoni M., Sbrana F., Sampietro T., Tarugi P. et al. Phenotypic variability in 4 homozygous familial hypercholesterolemia siblings compound heterozygous for LDLR mutations// J Clin Lipidol. – 2016. – 10(4). – P. 944-952.
      65. Abifadel M., Varret M., Rabes J. P. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia// Nat. Genet. - 2003. - 34(2). – P. 154-156.
      66. Webb T. R., Erdmann J., Stirrups K. E., Stitziel N. O., Masca N. G. D. et al. Welcome Trust Case Control Con- sortium; MORGAM Investigators; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated With Coronary Artery Disease// J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – 69. – P. 823-836.
      67. Sun X. M., Eden E. R., Tosi I., Neuwirth C. K., Wile D. et al. Evidence for effect of mutant PCSK9 on apolipoprotein B secretion as the cause of unusually severe dominant hypercholesterolaemia// Hum. Mol. Genet. – 2005. – 14. – P. 1161– 1169.
      68. Han D. F., Ma J. H., Hao C. G., Tuerhong Tuerxun, Du L., Zhang X. N. Association and differences in genetic poly- morphisms in PCSK9 gene in subjects with lacunar in- farction in the Han and Uygur populations of Xinjiang Uygur Autonomous Region of China// Neural. Regen. Res. – 2017. - 12(8). – P. 1315-1321.
      69. Keenan T. E., Rader D. J. Genetics of Lipid Traits and Relationship to Coronary Artery Disease// Curr. Cardiol. Rep. - 2013. - 15(9). – P.10.
      70. Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids// Nature. - 2010. - 466(7307). – P. 707-713.
      71. Willer C. J., Schmidt E. M., Sengupta S. Discovery and Refinement of Loci Associated with Lipid Levels// Nat. gen. – 2013. - 45(11). – P. 1274-1283.
      72. van ‘t Hof F. N., Ruigrok Y. M., Baas A. F. Impact of inherited genetic variants associated with lipid profile, hypertension, and coronary artery disease on the risk of intracranial and abdominal aortic aneurysms// Circ. Cardiovasc. Genet. -2013. - 6(3). – P. 264-270.
      73. Zhao C., Zhu P., Shen Q., Jin L. Prospective association of a genetic risk score with major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease// Medicine. – 2017. - 96(51). – e9473
      74. Johansen C. T., Hegele R. A. The complex genetic basis of plasma triglycerides// Curr. Atheroscler. Rep. – 2012. – 3. – P. 227- 234.
      75. Oram J. F., Vaughan A. M. ATP-Binding cassette cholesterol transporters and cardiovascular disease// Circ. Res. - 2006. – 99. – P. 1031-1043.
      76. Howson J. M. M., Zhao W., Barnes D. R. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial wall-specific mechanisms// Nat. gen. – 2017. - 49(7). – P. 1113-1119.
      77. Vickers K. C., Rodriguez A. Human Scavenger Receptor Class B Type I Variants, Lipid Traits, and cardiovascular disease// Circ. Cardiovasc. Genet. – 2014. - 7(6). – P. 735-737.
      78. Niemsiri V., Wang X., Pirim D. Impact of Genetic Variants in Human Scavenger Receptor Class B Type I (SCARB1) on Plasma Lipid Traits// Circ. Cardiovasc. Genet. - 2014. - 7(6). – P. 838-847.
      79. Mirmiran P., Esfandiar Z., Hosseini-Esfahani F. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review// Nutrition & Metabolism. – 2017. – 14. - 77.
      80. Walia G. K., Gupta V., Aggarwal A. Association of Common Genetic Variants with Lipid Traits in the Indian Population// PLoS One. – 2014. - 9(7). - e101688.
      81. Johansen C. T., Kathiresan S., Hegele R. A. Genetic determinants of plasma triglycerides// J. Lipid. Res. – 2011. - 52(2). – P. 189-206.
      82. Ligthart S., de Vries P. S., Uitterlinden A. G. Pleiotropy among common genetic loci identified for cardiometabolic disorders and C-reactive protein// PLoS One. – 2015. - 10(3). - e0118859.
      83. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E. E., O’Loughlin J., Levy E. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents// Clin. Chem. – 2009. -55(9). – P. 1637- 1645.
      84. De Castro-Orós I., Solà R., Valls R. M., Brea A., Mozas P. et al. Genetic Variants of LDLR and PCSK9 Associated with Variations in Response to Antihypercholesterolemic Effects of Armolipid Plus with Berberine//PLoS One. - 2016. - 11(3). – e 0150785
      85. Paththinige C. S., Sirisena N. D., Dissanayake V. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – a comprehensive literature review// Lipids Health Dis.- 2017. – 16(103). – P. 1-22.
      86. Hiura Y., Shen C. S., Kokubo Y., Okamura T., Morisaki T. Identification of genetic markers associated with high-density lipoprotein-cholesterol by genome-wide screening in a Japanese population: the Suita study//Circ. J.- 2009. - 73(6). – P. 1119-1126.
      87. Takeuchi F. Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals// PLoS One.- 2012. – 7. - e46385.
      88. Radovica I., Fridmanis D., Vaivade I., Nikitina-Zake L., Klovins J. The association of common SNPs and haplotypes in CETP gene with HDL cholesterol levels in Latvian population// PLoS One.- 2013. - 8(5). – e64191.
      89. Chang M. H., Ned R. M., Hong Y., Yesupriya A., Yang Q. Racial/ethnic variation in the association of lipid-related genetic variants with blood lipids in the US adult population// Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011. - 4(5). P. 523-533.
      90. Jayashree S., Arindam M. and Vijay K. V. Genetic epidemiology of coronary artery disease: an Asian Indian perspective// J. Genet. - 2015. - 94(3). – P. 539-549.
      91. Tu Y., Ding H., Wang X. et al. Exploring epistatic relationships of NO biosynthesis pathway genes in susceptibility to CHD // Acta Pharmacol. Sin. – 2010. – 31(7). – P.874–880.
      92. Li J., Wu X., Li X. et al. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: a meta-analysis // Cardiology. – 2010. – 116(4). – P. 271–278.
      93. Casas J., Cavalleri G., Bautista L. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. – 2006. –164(10). – P. 921–935.
      94. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease // Pathophysiology. – 2012. –19(3). – P. 157–162.
      95. Levinsson A., Olin A., Björck L. et al Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study // Nitric Oxide. – 2014. – 30(39). – P. 1–7.
      96. [Brown](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Brown+BD&cauthor_id=20070880)B.D., [Nsengimana](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Nsengimana+J&cauthor_id=20070880) J., [Barrett](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Barrett+JH&cauthor_id=20070880) J.H., [Lawrence](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Lawrence+RA&cauthor_id=20070880) R.A., [Steiner](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Steiner+L&cauthor_id=20070880) L., [Cheng](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Cheng+S&cauthor_id=20070880) S. et al. An evaluation of inflammatory gene polymorphisms in sibships discordant for premature coronary artery disease: The GRACE-IMMUNE study // BMC med.– 2010. – 8(5).- 1-22.
      97. Carreras-Torres R. , Kundu S., Zanetti D. et al. Genetic Risk Score of NOS Gene Variants Associated with Myocardial Infarction Correlates with Coronary Incidence across Europe // PLoS One. – 2014. – 9(5). – e96504.
      98. Mehta N. N. A Genome-Wide Association Study in Europeans and South Asians Identifies Five New Loci for Coronary Artery Disease// Nat. Genet.- 2011. - 43(4). – P. 465-466.
      99. Chinese Cardiovascular health and Disease Report Writing Group. Summary of China’s cardiovascular health and disease report 2019// Chin Circ J. – 2020. – 35. – P. 833-854.
      100. Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis// Nat Rev Cardiol. - 2019. – 16. – P. 727-744.
      101. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke// Oxid Med Cell Longev. – 2017. – 2017.- 1-16.
      102. Roberts R, Campillo A, Schmitt M. Prediction and management of CAD risk based on genetic stratification // Trends Cardiovasc Med. – 2020. – 30. – P. 328-334.
      103. Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. Family history of coronary heart disease, a strong risk factor for myocar- dial infarction interacting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP)// Epidemiology. - 2001.- 12. – P. 215-221.
      104. Sakalar C, Gurbuz E, Kalay N, Kaya MG. Higher frequency of rs4977574 (the G Allele) on chromosome 9p21.3 in patients with myocardial infarction as revealed by PCR-RFLP analysis. Toho ku// J ExpMed. – 2013.- 230. – P. 171-176.
      105. Hua L, Yuan JX, He S, et al. Analysis on the polymorphisms of site RS4977574, andRS1333045 in region 9p21 and the susceptibility of coronary heart disease in Chinese population//. BMC Med Genet. – 2020. – 21. – P. 36.
      106. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, et al. Genomewide association anal- ysis of coronary artery disease// N Engl J Med.- 2007. – 357. – P. 443-453.
      107. Santiago E., Contreras C., Garcia-Sacristan A., Sanchez A., Rivera L., Climent B. et al. Signaling pathways involved in the H2O2 - induced vasoconstriction of rat coronary arteries// Free Radic Bio Med. – 2013. – 60. – P. 136-146.
      108. Asai T, Ohkubo T, Katsuya T, Higaki J, Fu Y, Fukuda M, Hozawa A, Matsubara M, Kitaoka H, Tsuji I, et al. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study// Hypertension . -2001.- 38. – P. 1321–1324
      109. Jin JJ, Nakura J, Wu Z, Yamamoto M, Abe M, Tabara Y,Yamamoto Y, Igase M, Kohara K, Miki T. Association of endothelin1 gene variant with hypertension// Hypertension. 2003. - 41. – P. 163–167
      110. Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin -1 Gene: An Overview// Curr Clin Pharmacol. – 2016. – 11(3). – P. 191-210.
      111. Park K., Li Q., Rask-Madsen Ch., Mima A., Mizutani K., Winnay J. et al. Serine phosphorylation sites on IRS2 activated by angiotensin II and protein kinase C to induce selective insulin resistance in endothelial cells// Mol Cell Biol. – 2013. – 33(16). – P. 3227-3241.
      112. Strawbridge AB, Elmendorf JS. Phosphatidylinositol 4,5- bisphosphate reverses endothelin-1-induced insulin resistance via an actin-dependent mechanism// Diabetes. – 2005. - 54. – P. 1698–1705
      113. Strawbridge AB, Elmendorf JS. Endothelin-1 impairs glucose transporter trafficking via a membrane-based mechanism//J Cell Biochem. – 2006. – 97. – P.849–856
      114. Agirbasli M. et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease// Eur. j. cardiovasc. prev. rehabil. 2011. – 18(6). – Р. 803–809.
      115. Van Schie M.C. et al. Variation in the von Willebrand factor gene is associated with von Willebrand factor levels and with the risk for cardiovascular disease // Blood. - 2011. - 117(4). – Р. 1393–1399.
      116. Miller S.A., Dykes D.D. and Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells// Nucleic Acids Research. – 1988. -16(3). – P. 1215

* + - 1. [Juha Karvanen](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Karvanen+J&cauthor_id=18979498), [Kaisa Silander](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Silander+K&cauthor_id=18979498), [Frank Kee](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Kee+F&cauthor_id=18979498) et al. [MORGAM Project](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=MORGAM+Project%5BCorporate+Author%5D). The impact of newly identified loci on coronary heart disease, stroke and total mortality in the MORGAM prospective cohorts// Genetic Epidemiology. - 2009. - 33(3). – P. 237-46.
      2. Nilesh J. Samani, Jeanette Erdmann, Alistair S. Hall, Christian Hengstenberg, Massimo Mangino, Bjorn Mayer et al. Genomwide association analysis of coronary artery disease// N Engl J Med. – 2007. – 357(5). – P.443-453.
      3. Coronary Artery Disease Consortium, Samani NJ., Deloukas P., Erdmann J., Hengstenberg C., Kuulasmaa K. et al. Large scale association analysis of novel genetic loci for coronary artery disease// Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2009. – 29 (5). – P.774-780.
      4. Ghazouani L., Khalifa SB., Abboud N., Perret C., Nicaud V., Ben Khalfallah A. et al. Association of three polymorphisms selected from a genome – wide association study with coronary heart disease in the Tunisian population// J Thromb Thrombolysis. – 2010. -29 (1). – 114-118.

# **ПРИЛОЖЕНИЕ А**

**Анкета для оценки риска развития осложнении на фоне двойной антиагрегантной терапии у кардиологических пациентов**

Карта № Дата поступления \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата забора крови\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. ФИО \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
2. Дата рождения \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ , возраст\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
3. Вес \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ кг, рост \_\_\_\_\_\_\_ см,
4. Место рождения \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
5. Место жительства\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
6. Национальность
7. Место работы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
8. Профессиональньге вредности\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
9. Курение \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
10. Если да, то сколько сигарет в день\_\_\_\_\_\_\_
11. Сколько лет курите\_\_\_\_\_\_\_\_
12. Алкоголь\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
13. Если да, то подчеркните как (каждый день, 1 раз в неделю по выходным, 1-2 раза в месяц по праздникам)
14. Характер питания: избыточное питание животными жирами да\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, нет\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
15. Перенесенные заболевания\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
16. Операции\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(год)
17. Проводили стентирование или АКШ (подчеркнуть), дата\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
18. Развивался ли рестеноз после стентирования (подчеркнуть)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
19. Кровотечение после стентирования (подчеркнуть)\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
20. Какие препараты принимали после установления стента \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
21. Болели ли родственники сердечно-сосудистыми заболеваниями: да\_\_\_\_ , у кого\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, нет\_\_
22. Если да, то в каком возрасте?
23. ИМТ (Вес (кг/Рост (м2) )\_\_\_\_\_\_
24. Окружность живота (на уровне пупка) см
25. Индекс курильщика\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
26. Артериальное давление\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
27. Общий показатель холестерина\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
28. Показатели ЛПНП\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ ,ЛПВП\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_
29. Общий анализ крови (6 параметров:Hb, WBC,RBC, PLT, ESR, ЦП)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. Коагулограмма (Фибриноген, АЧТВ,МНО, РФМК, ПВ)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

# **ПРИЛОЖЕНИЕ Б**

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

# **ПРИЛОЖЕНИЕ В**



# **ПРИЛОЖЕНИЕ Г**



# **ПРИЛОЖЕНИЕ Д**

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

# **ПРИЛОЖЕНИЕ Е**

Изображение выглядит как текст

Автоматически созданное описание

# **ПРИЛОЖЕНИЕ Ж**

Панель полиморфизмов, ассоциированных сердечно-сосудистыми событиями после стентирования коронарных артерий

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **rs** | **Название гена** | **Аббревиатура** | **Хромосома** | **Локус** |
| 1 | rs1234313 | TNFSF4 | tumor necrosis factor (ligand) superfamily; member 4 | 1 | 1q25.1a |
| 2 | rs2243250 | IL4 | interleukin 4 | 5 | 5q31.1b |
| 3 | rs3850641 | TNFSF4 | tumor necrosis factor (ligand) superfamily; member 4 | 1 | 1q25.1a |
| 4 | rs4986790 | TLR4 | toll-like receptor 4 | 9 | 9q33.1c |
| 5 | rs17576 | LOC100128028; MMP9 | uncharacterized LOC100128028;matrix metallopeptidase 9 | 20 | 20q13.12b |
| 6 | rs3184504 | SH2B3; ATXN2 | SH2B adaptor protein 3;ataxin 2 | 12 | 12q24.12a |
| 7 | rs3782886 | BRAP | BRCA1 associated protein | 12 | 12q24.12b |
| 8 | rs1234315 | TNFSF4 | tumor necrosis factor (ligand) superfamily; member 4 | 1 | 1q25.1a |
| 9 | rs17228212 | SMAD3 | SMAD family member 3 | 15 | 15q22.33c |
| 10 | rs788016 | HSPD1 | heat shock 60kDa protein 1 (chaperonin) | 2 | 2q33.1b |
| 11 | rs2340690 | HSPE1;HSPE1-MOB4;HSPD1 | heat shock 10kDa protein 1 (chaperonin 10); | 2 | 2q33.1b |
| 12 | rs6725887 | ICA1L; WDR12 | islet cell autoantigen 1;69kDa-like;WD repeat domain 12 | 2 | 2q33.2a |
| 13 | rs1799963 | CKAP5; F2 | cytoskeleton associated protein 5;coagulation factor II (thrombin) | 11 | 11p11.2b |
| 14 | rs6025 | F5 | coagulation factor V (proaccelerin; labile factor) | 1 | 1q24.2b |
| 15 | rs1800787 | FGB | fibrinogen beta chain | 4 | 4q31.3d |
| 16 | rs1799983 | CKAP5;F2 | cytoskeleton associated protein 5;coagulation factor II (thrombin) | 11 | 11p11.2b |
| 17 | rs2306374 | MRAS | muscle RAS oncogene homolog | 3 | 3q22.3c |
| 18 | rs5918 | ITGB3 | integrin; beta 3 (platelet glycoprotein IIIa; antigen CD61) | 17 | 17q21.32a |
| 19 | rs1746048 |  |  | 10 | 10q11.21c |
| 20 | rs688034 | SEZ6L | seizure related 6 homolog (mouse)-like | 22 | 22q12.1a |
| 21 | rs5361 | SELE | selectin E | 1 | 1q24.2c |
| 22 | rs6922269 | MTHFD1L | methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+ dependent) 1-like | 6 | 6q25.1b |
| 23 | rs183130 | CETP | cholesteryl ester transfer protein; plasma | 16 | 16q13b |
| 24 | rs1800588 | LIPC | lipase; hepatic | 15 | 15q21.3d |
| 25 | rs3843763 | PLTP | phospholipid transfer protein | 20 | 20q13.12b |
| 26 | rs268 | LPL | lipoprotein lipase | 8 | 8p21.3c |
| 27 | rs326 | LPL | lipoprotein lipase | 8 | 8p21.3c |
| 28 | rs17465637 | MIA3 | melanoma inhibitory activity family; member 3 | 1 | 1q41e |
| 29 | rs2229616 | MC4R | melanocortin 4 receptor | 18 | 18q21.32b |
| 30 | rs501120 |  |  | 10 | 10q11.21c |
| 31 | rs2230500 | PRKCH | protein kinase C; eta | 14 | 14q23.1c |
| 32 | rs2516839 | USF1;ARHGAP30;TSTD1 | upstream transcription factor 1;Rho GTPase activating protein 30; | 1 | 1q23.3a |
| 33 | rs2943634 |  |  | 2 | 2q36.3a |
| 34 | rs599839 | CELSR2;PSRC1 | cadherin; EGF LAG seven-pass G-type receptor 2; | 1 | 1p13.3b |
| 35 | rs5443 | LEPREL2;GNB3;CDCA3;USP5 | leprecan-like 2;guanine nucleotide binding protein (G protein); beta polypeptide 3; | 12 | 12p13.31d |
| 36 | rs1042714 | ADRB2 | adrenoceptor beta 2; surface | 5 | 5q32d |
| 37 | rs8055236 | CDH13 | cadherin 13 | 16 | 16q23.3b |
| 38 | rs2774279 | USF1;ARHGAP30;TSTD1 | upstream transcription factor 1;Rho GTPase activating protein 30; | 1 | 1q23.3a |
| 39 | rs2073658 | USF1;ARHGAP30;TSTD1 | upstream transcription factor 1;Rho GTPase activating protein 30; | 1 | 1q23.3a |
| 40 | rs11206510 | PCSK9 | proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 | 1 | 1p32.3a |
| 41 | rs383830 |  |  | 5 | 5q21.1b |
| 42 | rs5370 | EDN1 | endothelin 1 | 6 | 6p24.1b |
| 43 | rs1800779 | NOS3 | nitric oxide synthase 3 (endothelial cell) | 7 | 7q36.1c |
| 44 | rs1800783 | NOS3 | nitric oxide synthase 3 (endothelial cell) | 7 | 7q36.1c |
| 45 | rs1051730 | NOS3 | nitric oxide synthase 3 (endothelial cell) | 7 | 7q36.1c |
| 46 | rs2383206 | CDKN2B-AS1 | CDKN2B antisense RNA 1 | 9 | 9p21.3c |
| 47 | rs10757278 | CDKN2B-AS1 | CDKN2B antisense RNA 1 | 9 | 9p21.3c |
| 48 | rs10116277 | CDKN2B-AS1 | CDKN2B antisense RNA 1 | 9 | 9p21.3c |
| 49 | rs1333049 | CDKN2B-AS1 | CDKN2B antisense RNA 1 | 9 | 9p21.3c |
| 50 | rs2383207 | CDKN2B-AS1 | CDKN2B antisense RNA 1 | 9 | 9p21.3c |
| 51 | rs3803 | DNAJB8-AS1;GATA2 | DNAJB8 antisense RNA 1;GATA binding protein 2 | 3 | 3q21.3c |
| 52 | rs2713604 | DNAJB8-AS1;GATA2 | DNAJB8 antisense RNA 1;GATA binding protein 2 | 3 | 3q21.3c |
| 53 | rs9536314 | KL | klotho | 13 | 13q13.1b |