

Кононов С. И., Азарова Ю. Э., Клесова Е. Ю., Быканова М. А., Солодилова М. А., Полоников А. В.
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМОВ rs2681472 и rs17249754 в гене *ATP2B1* В ОТНОШЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НИВЕЛИРУЕТСЯ КУРЕНИЕМ

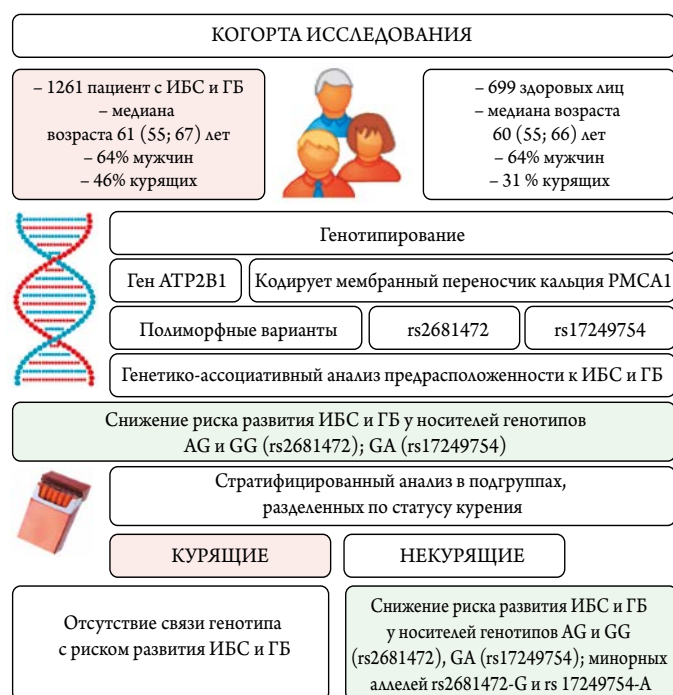
Цель	Изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов rs2681472 и rs17249754 в гене <i>ATP2B1</i> с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) среди жителей Центральной России, а также анализ триггерной роли курения как фактора риска развития ИБС и ГБ у носителей полиморфных вариантов гена <i>ATP2B1</i> .
Материал и методы	В исследование включены образцы ДНК 1960 жителей Центральной России славянского происхождения, среди которых 1261 пациент с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 699 здоровых лиц. Подавляющее большинство пациентов имели как ИБС, так и ГБ. Генотипирование выполнено по технологии iPLEX на геномном масс-спектрометре MassARRAY-4. Связь аллелей, генотипов и гаплотипов <i>ATP2B1</i> с риском развития заболеваний рассчитана методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст.
Результаты	Носительство генотипов AG и GG (rs2681472) и генотипа GA (rs17249754) было ассоциировано с пониженным риском развития как ИБС ($p=0,0057$ и $p=0,022$ для rs2681472 и rs17249754 соответственно), так и ГБ ($p=0,016$ и $p=0,036$ соответственно). Редкие гаплотипы rs2681472G-rs17249754G и rs2681472A-rs17249754A были ассоциированы с пониженным риском развития ИБС (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,11–0,46, $p=0,0001$) и ГБ (ОШ 0,22; 95% ДИ: 0,10–0,47, $p=0,0001$). При анализе групп, стратифицированных по статусу курения, установлено, что у курильщиков исследованные полиморфные варианты не обладают защитными свойствами в отношении риска развития как ИБС, так и ГБ. Однако у некурящих лиц генотипы AG и GG rs2681472 (ОШ 0,62; 95% ДИ: 0,47–0,80, $p=0,0004$) и GA rs17249754 (ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,47–0,81, $p=0,0004$) были ассоциированы с пониженным риском развития ИБС, а также ГБ (ОШ 0,63; 95% ДИ: 0,48–0,83, $p=0,0004$ для rs2681472; ОШ 0,63; 95% ДИ: 0,48–0,83, $p=0,001$ для rs17249754), равно как и носительство минорных аллелей rs2681472-G и rs17249754-A.
Закключение	Впервые установлено, что полиморфные варианты rs17249754 и rs2681472 гена <i>ATP2B1</i> ассоциированы с пониженным риском развития ИБС и ГБ только у некурящих лиц.
Ключевые слова	Ишемическая болезнь сердца, полиморфизм; <i>ATP2B1</i> ; гипертоническая болезнь; риск; курение; предрасположенность; генетика; rs2681472, rs17249754
Для цитирования	Kononov S.I., Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Bykanova M.A., Solodilova M.A., Polonikov A.V. The Protective Effect of Polymorphisms rs2681472 and rs17249754 of the <i>ATP2B1</i> Gene Against Coronary Artery Disease and Hypertension is Abolished by Tobacco Smoking. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(9):45–50. [Russian: Кононов С.И., Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю., Быканова М.А., Солодилова М.А., Полоников А.В. Протективный эффект полиморфизмов rs2681472 и rs17249754 в гене <i>ATP2B1</i> в отношении ишемической болезни сердца и гипертонической болезни нивелируется курением. <i>Кардиология</i> . 2023;63(9):45–50].
Автор для переписки	Кононов Станислав Игоревич. E-mail: ck325@yandex.ru

Актуальность

При анализе статистики смертности от болезней системы кровообращения в России обращает на себя внимание сохранение данной категории как ведущей в структуре причин смертности с показателем, равным 640,8 случаев на 100 тыс. населения по данным 2020 года [1]. Применение технологий персонализированной медицины, одной из которых является генотипирование пациентов, позволяет установить предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Первые полногеномные ассоциативные исследования предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) были проведены в 2007 году, а к 2018 году был выявлен уже 161 релевантный

локус [4]. В исследованиях с использованием ген-кандидат подхода было выявлено около 300 генов, вовлеченных в метаболические пути, принимающие участие в развитии данного заболевания [5]. Несмотря на обилие данных, целесообразность дальнейшего расширения знаний в области генетики ССЗ объясняется тем, что результаты полногеномных исследований необходимо воспроизводить в различных популяциях мира с целью выявления этно-специфических маркеров предрасположенности к болезням. Кроме того, генетическая диагностика как инструмент персонализированной медицины оправдана тем, что в развитии одной и той же патологии у пациентов могут участвовать различные молекулярные механизмы [4].

Центральная иллюстрация



Существенный вклад в патогенез ИБС и гипертонической болезни (ГБ) вносит нарушение сосудистого тонуса, поддерживающегося высокими внутриклеточными концентрациями кальция, в транспорте которого участвует кальциевая транспортная АТФ-аза плазматической мембраны 1 типа (*PMCA1*), которая регулирует внутриклеточный кальциевый гомеостаз и продукцию оксида азота [6]. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) rs2681472 и rs17249754 в гене *ATP2B1*, кодирующем вышеописанный белок *PMCA1*, ассоциированы с риском развития ГБ в различных популяциях мира – у жителей Европы, Восточной Азии, Восточной Африки [7–9]. Рассматриваемые ОНП, наряду с риском ГБ, связаны и с риском развития ИБС [10–14]. В России изучалась связь ОНП rs2681472 с ГБ, однако ассоциации не были установлены [15]. Несмотря на генетическую предрасположенность, риск развития ССЗ может меняться под влиянием модифицируемых факторов, каким является курение: для риска возникновения ГБ у носителей одного из упомянутых вариантов – rs17249754 характерно генно-средовое взаимодействие [16]. Тем не менее данные о способности курения нивелировать или усиливать эффект генотипа в отношении риска развития ИБС, обусловленного данным ОНП, а также риска развития ИБС и ГБ, обусловленного другим полиморфным вариантом в том же гене – rs2681472, в мировой литературе не раскрыты. Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение связи полиморфных вариантов гена *ATP2B1* (ОНП rs2681472 и rs17249754) с риском развития ишемической болезни сердца и гипертонической болезни среди жителей Центральной России, а также анализ триггерной роли курения, как фактора риска развития ССЗ у носителей полиморфных вариантов гена *ATP2B1*.

Материал и методы

Характеристика выборки

Исследование выполнялось с соблюдением всех этических норм: Хельсинкской декларации, наличия добровольного информированного согласия на проведение исследования, одобрения Регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета. Для настоящего исследования использовались данные биобанка НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета, накопленные в ходе генетико-эпидемиологических исследований ССЗ [17–19]. В исследование были включены образцы ДНК и фенотипические данные 1960 жителей Центральной России славянского происхождения. Для анализа ассоциаций полиморфных вариантов гена *ATP2B1* использованы данные 1261 и 1160 пациентов с ИБС и ГБ соответственно, а также данные 699 здоровых лиц. Подавляющее большинство пациентов – 1144 страдали одновременно ИБС и ГБ, что составило 98,5% лиц с ГБ и 90,7% пациентов с ИБС. В категорию ИБС входили пациенты, страдающие стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом. Диагноз стабильной стенокардии напряжения был установлен на основании клинической картины заболевания в сочетании с нагрузочными пробами (тредмил-тест, велоэргометрия) и суточным ЭКГ мониторингом. В качестве критерия артериальной гипертензии было использовано стойкое повышение артериального давления от 140 и 90 мм рт.ст. или прием гипотензивной терапии при уже установленном ранее диагнозе ГБ. Медиана возраста здоровых лиц составила 60 (55; 66) лет, больных ИБС – 61 (55; 67) лет ($p=0,33$). Распределение пациентов по полу было следующим: 447 мужчин и 252 женщины (64 против 36%) в группе контроля, 809 мужчин и 452 женщины (64 против 36%) в группе пациентов. Группы по этому параметру не отличались друг от друга ($p=0,93$). Курящих лиц было меньше среди здоровых – 219 (31,3%) по сравнению с группой пациентов – 585 (46,4%) человек ($p=0,0006$). Индекс массы тела в группе здоровых лиц составил 26,2 (24,0; 29,6) кг/м², в группе пациентов с ИБС – 28,5 (25,5; 32,3) г/м² ($p<0,0001$). Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 434 пациента (34,4%).

Медикаментозная терапия пациентов с ИБС, в большинстве своем страдавших гипертонической болезнью, включала в себя: антиагрегант (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки), гиполипидемические препараты (розувастатин (5–40 мг/сутки) или аторвастатин (20–40 мг/сутки) в индивидуальных дозах, достаточных для достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (преимущественно периндоприл 2,5–10 мг/сутки). В качестве антиангинальной терапии использовались бета-адреноблокатор (преимущественно бисопролол 2,5–10 мг/сутки), дигидропиридиновый блокатор кальциевых

каналов – амлодипин (5–10 мг/сутки). При наличии застойной ХСН пациенты получали диуретики (петлевые – торасемид 2,5–10 мг в сутки, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – спиронолактон 25–50 мг/сутки).

Генетико-ассоциативный анализ

Отбор ОНП rs2681472 и rs17249754 в гене *ATP2B1* проведен на основании известных данных об их ассоциациях с риском развития ГБ [7–9], ИБС [10–14], а также в связи с биологической функцией *ATP2B1* и его вовлеченности в процессы, имеющие отношение к патогенезу ССЗ – регуляции сосудистого тонуса и функциональной активности эндотелия [6, 20]. Генотипирование ОНП проводилось по технологии iPLEX на геномном масс-спектрометре MassARRAY-4 производства компании Agena Bioscience (США). Программное обеспечение MassARRAY Assay Design Suite (<https://agenasx.com>) использовалось для дизайна мультиплексной панели. Всего по ОНП rs2681472 генотипировано 1954 образца из 1960 (что составило 99,7%), по rs17249754 – 1952 образца (99,6%).

Статистический анализ данных

Соответствие распределения генотипов закону Харди–Вайнберга определялось в соответствии с точным критерием Фишера. Связь аллелей, генотипов и гаплотипов *ATP2B1* с риском развития заболеваний рассчитана методом логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с поправкой на пол и возраст. Для анализа ассоциаций использовалась программа SNPStats (<https://SNPStats.net>) [21]. Описательная статистика, а также сравнение групп пациентов и здоровых лиц по количественным параметрам выполнены в пакете прикладных программ Statistica 13.3 (ТИБСО, США). Все результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение частот генотипов обоих исследованных полиморфных вариантов – rs2681472 ($p=0,57$) и rs17249754 ($p=0,63$) соответствовало закону Харди–Вайнберга. В таблице 1 представлены частоты генотипов полиморфных вариантов гена *ATP2B1* у пациентов с ИБС, а также пациентов с ГБ и здоровых лиц. Установлено, что оба ОНП *ATP2B1* ассоциировались с риском развития как ИБС, так и ГБ. Носители минорного аллеля rs2681472-G имели пониженный риск возникновения как ИБС ($p=0,0057$), так и ГБ ($p=0,016$). В отношении rs17249754 носители гетерозиготного генотипа GA характеризовались снижением риска развития обоих заболеваний ($p=0,022$ и $0,036$ для ИБС и ГБ соответственно). Аллель rs2681472-G был ассоциирован с пониженным риском развития обоих заболеваний ($p=0,006$ и $p=0,019$ для ИБС и ГБ соответственно, табл. 1).

Результаты анализа ассоциаций гаплотипов *ATP2B1* с риском развития ИБС и ГБ представлены в таблице 2, из которой видно, что редкие гаплотипы rs17249754G-rs2681472G и rs17249754A-rs2681472A были ассоциированы с пониженным риском развития как ИБС, так и ГБ ($p=0,0001$ для ИБС и ГБ) независимо от пола и возраста пациентов.

Как известно, курение представляет собой один из ведущих факторов риска развития ССЗ [22]. В этой связи интерес представляло изучение влияния курения на генетическую предрасположенность к развитию ИБС и ГБ у лиц с различными генотипами *ATP2B1* в подгруппах, стратифицированных по статусу курения. Результаты анализа представлены в таблице 3.

Наиболее примечательным является полное отсутствие ассоциаций генотипа с риском развития как ИБС, так и ГБ в группе курящих лиц. У некурящих же лиц оба полиморфизма были связаны со сниженными рисками обоих заболеваний (те же генотипы, как и в общих выборках, но с более высокими уровнями значимости, табл. 3). Кроме того,

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов гена *ATP2B1* в исследованных группах пациентов

Ген (SNP)	Генотип, аллель	Здоровые, n (%) ¹	Больные, n (%) ¹	ОШ (95% ДИ) ²	P
Ассоциации с ишемической болезнью сердца					
rs2681472	A/A	492 (70,4)	954 (76,0)	1,00	0,0057
	A/G	189 (27,0)	278 (22,1)	0,77	
	G/G	18 (2,6)	23 (1,8)	(0,64–0,93)	
		N=699	N=1255		
rs17249754	G	225 (16,1)	324 (12,9)	0,77	0,006
	G/G	505 (72,2)	956 (76,3)	1,00	
	A/A	9 (1,3)	22 (1,8)	0,78	
		N=699	N=1253	(0,63–0,96)	
rs2681472	G/A	185 (26,5)	275 (21,9)	0,86	0,115
	A	203 (14,5)	319 (12,7)	(0,71–1,04)	
		N=699	N=1154		
Ассоциации с гипертонической болезнью					
rs2681472	A/A	492 (70,4)	870 (75,4)	1,00	0,016
	A/G	189 (27,0)	261 (22,6)	0,77	
	G/G	18 (2,6)	23 (2,0)	(0,62–0,95)	
		N=699	N=1154		
rs17249754	G	225 (16,1)	307 (13,3)	0,80	0,036
	G/G	505 (72,2)	873 (75,8)	1,00	
	A/A	9 (1,3)	22 (1,9)	0,79	
		N=699	N=1152	(0,64–0,98)	
rs17249754	G/A	185 (26,5)	257 (22,3)	0,88	0,210
	A	203 (14,5)	301 (13,1)	(0,73–1,07)	

¹ Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами или аллелями. ² Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст.

можно обратить внимание на ассоциацию минорного аллеля rs17249754-A с пониженным риском развития обоих заболеваний среди некурящих ($p=0,01$ и $p=0,021$ для риска ИБС и ГБ соответственно), в то время как данная ассоциация не наблюдалась при анализе в общих выборках пациентов без учета курения. Протективный эффект минорного аллеля другого исследованного ОНП – rs2681472-G гена *ATP2B1* в отношении риска развития ИБС и ГБ усиливался у некурящих лиц ($p=0,001$ и $p=0,003$ для риска развития ИБС и ГБ соответственно, табл. 3), в сравнении с результатами анализа в общих выборках ($p=0,006$ и $0,019$ для риска развития ИБС и ГБ соответственно, табл. 1). Выявленные ассоциации не зависели от пола и возраста пациентов.

Обсуждение

В настоящем исследовании была установлена роль полиморфных вариантов rs2681472 и rs17249754 в гене *ATP2B1* в развитии таких ССЗ, как ИБС и ГБ. Ассоциации исследованных ОНП с риском развития ГБ были исследованы ранее в различных популяциях мира [7–9], однако у жителей Центральной России данные ассоциации установлены впервые. Известные ассоциации с риском развития ИБС [10–14] также подтверждены в настоящем исследовании в отношении жителей Центральной России. Впервые установлено влияние курения на предрасположенность к развитию ИБС для rs17249754, ИБС и ГБ для rs2681472. Полученные результаты свидетельствуют о том, что курение является важным модификатором риска развития ССЗ, вклад которого существенно перевешивает вклад генотипов по указанным полиморфизмам в гене *ATP2B1*. Снижение риска развития ИБС и ГБ при носительстве минорных аллелей rs2681472-G и rs17249754-A было характерно только для некурящих пациентов, курящие же лица не имели протективного эффекта в отношении ИБС и ГБ, опосредованного генотипом.

Для понимания механизмов действия исследованных ОНП в отношении рисков ССЗ необходимо рассмотреть функцию гена *ATP2B1*. Представленный ген кодирует АТФ-зависимый кальциевый канал (кальциевая транспортная АТФ-аза плазматической мембраны 1 типа (PMCA1)), обеспечивающий перенос ионов кальция из клетки [19], что регулирует тонус сосудов, в том числе, изменяет продукцию эндотелием оксида азота [6]. Показано, что снижение экспрессии данного гена приводит к повышению уровня кальция в гладких мышцах сосудов, что ведет к вазоконстрикции и повышению артериального давления, а ряд полиморфизмов данного гена связан с резистентной к лечению артериальной гипертензией [20]. Оба исследованных ОНП (rs2681472, rs17249754) гена *ATP2B1* являются интронными, и предполагается, что связь с риском развития ССЗ обусловлена их влиянием на экспрессию гена *ATP2B1* [7], в результате чего может изменяться как реактивность сосудов и жесткость

Таблица 2. Частоты гаплотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs17249754, rs2681472 в гене *ATP2B1* среди пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и здоровых лиц

Гаплотип		Частоты гаплотипов		ОШ (95% ДИ) ¹	P
rs17249754 G>A	rs2681472 A>G	Здоровые	Больные		
Ассоциации с ишемической болезнью сердца					
Частые гаплотипы					
G	A	0,84	0,87	1,00	–
A	G	0,15	0,13	0,88 (0,73–1,07)	0,11
Редкие гаплотипы					
G	G	0,02	0,002	0,22 (0,11–0,46)	0,0001
A	A	0,002	0,002		
		N=699	N=1253		
Ассоциации с гипертонической болезнью					
Частые гаплотипы					
G	A	0,84	0,86	1,00	–
A	G	0,14	0,13	0,88 (0,73–1,07)	0,22
Редкие гаплотипы					
G	G	0,008	0,003	0,22 (0,10–0,47)	0,0001
A	A	0,002	0,001		
		N=699	N=1152		

¹ Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст.

стенки артерий [23, 24], так и ионный гомеостаз в ней. В этом контексте представляют интерес результаты исследований, показавшие взаимосвязь исследованных нами полиморфных вариантов гена *ATP2B1* с чувствительностью к потребляемой с пищей поваренной соли, кальция и калия, а также с задержкой натрия в организме [7, 25]. Показано, что носители аллеля rs17249754-G подвержены ГБ только при низком уровне кальция и калия в пище и высокой концентрации в ней натрия [25]. Механизм влияния rs2681472 на риск развития ИБС может быть связан с расположением ОНП в области генома, близкой к гену *GALNT4*, который кодирует белок N-ацетил-галактозаминилтрансферазу 4, принимающий участие в модификации гликопротеинов и влияющий на тромбоциты и клетки эндотелия сосудов [12]. Этот факт подтверждается геномно-транскриптомными данными eQTLGen Consortium (<https://eqtlgen.org>), свидетельствующими о связи обоих ОНП с изменением экспрессии *GALNT4* [26].

Связь установленных ассоциаций с курением исследовалась ранее в одной работе и только в отношении rs17249754 и риска ГБ [16], при этом молекулярный механизм такого взаимодействия остается нераскрытым. Можно предположить, что выявленное генно-средовое взаимодействие может быть реализовано на уровне влияния как никотина или других химических компонентов табачного дыма, так и продукта исследованного гена на одни и те же мишени – тонус сосудов и эндотелиальную дисфункцию, учитывая тот факт, что исследован-

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов гена *ATP2B1* у пациентов с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и здоровых лиц, жителей Центральной России в подгруппах курящих и некурящих лиц

Ген (SNP)	Гено-тип, аллель	Здоровые, n (%) ¹	Больные, n (%) ¹	ОШ (95% ДИ) ²	Р
Ассоциации с ишемической болезнью сердца					
Некурящие					
rs2681472	A/A	320 (67,7)	512 (76,8)	1,00	0,0004
	A/G	141 (29,8)	143 (21,4)	0,62	
	G/G	12 (2,5)	12 (1,8)	(0,47–0,80)	
		N=473	N=667		
rs17249754	G	165 (17,4)	167 (12,5)	0,68 (0,54–0,86)	0,001
	G/G	324 (68,5)	513 (76,7)	1,00	0,0004
	A/A	5 (1,1)	11 (1,6)		
	G/A	144 (30,4)	145 (21,7)	0,61 (0,47–0,81)	
		N=473	N=669		
rs17249754	A	154 (16,3)	167 (12,5)	0,73 (0,58–0,93)	0,01
Курящие					
rs2681472	A/A	166 (75,8)	440 (75,2)	1,00	0,96
	A/G	47 (21,5)	134 (22,9)	0,99	
	G/G	6 (2,7)	11 (1,9)	(0,69–1,43)	
		N=219	N=585		
rs17249754	G	59 (13,5)	156 (13,3)	0,99 (0,72–1,36)	0,94
	G/G	175 (79,9)	441 (75,9)	1,00	0,27
	A/A	4 (1,8)	11 (1,9)		
	G/A	40 (18,3)	129 (22,2)	1,25 (0,84–1,85)	
		N=219	N=581		
rs17249754	A	48 (11,0)	151 (13,0)	1,21 (0,86–1,70)	0,27
Ассоциации с гипертонической болезнью					
Некурящие					
rs2681472	A/A	320 (67,7)	481 (76,2)	1,00	0,0004
	A/G	141 (29,8)	138 (21,9)	0,63	
	G/G	12 (2,5)	12 (1,9)	(0,48–0,83)	
		N=473	N=631		
rs17249754	G	165 (17,4)	162 (12,8)	0,70 (0,55–0,88)	0,003
	G/G	324 (68,5)	482 (76,2)	1,00	0,001
	A/A	5 (1,1)	11 (1,7)		
	G/A	144 (30,4)	140 (22,1)	0,63 (0,48–0,83)	
		N=473	N=633		
rs17249754	A	154 (16,3)	162 (12,8)	0,75 (0,59–0,96)	0,021
Курящие					
rs2681472	A/A	166 (75,8)	440 (75,2)	1,00	0,96
	A/G	47 (21,5)	134 (22,9)	0,99	
	G/G	6 (2,7)	11 (1,9)	(0,69–1,43)	
		N=219	N=585		
rs17249754	G	59 (13,5)	156 (13,3)	0,99 (0,72–1,36)	0,94
	G/G	175 (79,9)	441 (75,9)	1,00	0,27
	A/A	4 (1,8)	11 (1,9)		
	G/A	40 (18,3)	129 (22,2)	1,25 (0,84–1,85)	
		N=219	N=581		
rs17249754	A	48 (11,0)	151 (13,0)	1,21 (0,86–1,71)	0,27

¹ Абсолютное число и % пациентов с представленными генотипами или аллелями.

² Отношение шансов (95% доверительный интервал) с поправкой на пол и возраст.

ные полиморфные варианты способны изменять экспрессию переносчика ионов кальция [7]. По всей видимости, повышение экспрессии данного гена ведет к снижению уровня кальция в гладких мышцах сосудов, что уменьшает вероятность вазоконстрикции, нормализует продукцию оксида азота [6, 20], а компоненты табачного дыма (никотин, в частности) негативно влияют на эти процессы, снижая биодоступность оксида азота [22] и провоцируя вазоконстрикцию. Однако данные предположения требуют экспериментального подтверждения.

Определенным ограничением настоящего исследования явилось изучение не всего спектра известных полиморфизмов гена *ATP2B1*, а только двух описанных вариантов. Кроме того, исследование построено по принципу включения в него пациентов, преимущественно страдающих обеими патологиями – ИБС и ГБ, поэтому интерпретировать результаты для пациентов с ИБС без ГБ, исходя из настоящего исследования, нецелесообразно. Такую особенность выборки, с одной стороны, можно считать некоторым ограничением, с другой же стороны, выборка отражает особен-

ности реальной клинической практики в виде наличия ГБ у значительного числа пациентов с ИБС. Связь же полиморфизмов только с ГБ у пациентов без ИБС была неоднократно доказана ранее [7–9] в различных популяциях.

Заключение

В настоящем исследовании впервые установлена связь полиморфных вариантов rs2681472 и rs17249754 в гене *ATP2B1* с риском развития ИБС и ГБ среди жителей Центральной России. Носительство минорного аллеля G ОНП rs2681472, а также генотипа rs17249754-GA связано со снижением риска развития указанных заболеваний. Курение выступает важным триггерным фактором, модифицирующим взаимосвязь ОНП гена *ATP2B1* с риском развития ИБС и ГБ, устраняя протективный эффект генотипа у курильщиков.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.07.2022

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2021. Statistical book. - М.: Rosstat; 2021. - 171 p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. - М.: Росстат; 2021. - 171 с. Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>]
2. Medvedeva M.V. Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (KDR) gene with the risk of coronary heart disease. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(1):32–43. [Russian: Медведева М.В. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (KDR) с риском развития ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(1):32–43]. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3
3. Dolzhenkova E.M., Baryshev A.S., Ivanova N.V., Bushueva O.Yu., Ivanov V.P., Polonikov A.V. The relationship between -1612 5A/6A polymorphism of MMP3 gene and 2003g>a of MMP9 gene and coronary heart disease risk in population of Central Russia. *Humans and their Health*. 2016;3:63–6. [Russian: Долженкова Е.М., Барышев А.С., Иванова Н.В., Бушуева О.Ю., Иванов В.П., Полоников А.В. Исследование взаимосвязи полиморфизмов -1612 5A/6A гена MMP3 и 2003G>A гена MMP9 с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей Центральной России. *Человек и его здоровье*. 2016;3:63–6]. DOI: 10.21626/vestnik/2016-3/10
4. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2018;122(3):433–43. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086
5. Gorre M, Rayabharapu P, Battini SR, Irgam K, Battini MR. Analysis of 61 SNPs from the CAD specific genomic loci reveals unique set of SNPs as significant markers in the Southern Indian population of Hyderabad. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2022;22(1):148. DOI: 10.1186/s12872-022-02562-4
6. Long Y, Xia J, Chen S, Gao C, Liang G, He X et al. *ATP2B1* gene Silencing Increases Insulin Sensitivity through Facilitating Akt Activation via the Ca²⁺/calmodulin Signaling Pathway and Ca²⁺-associated eNOS Activation in Endothelial Cells. *International Journal of Biological Sciences*. 2017;13(9):1203–12. DOI: 10.7150/ijbs.19666
7. Xie M, Yuan S, Zeng Y, Zheng C, Yang Y, Dong Y et al. *ATP2B1* gene polymorphisms rs2681472 and rs17249754 are associated with susceptibility to hypertension and blood pressure levels: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021;100(15):e25530. DOI: 10.1097/MD.00000000000025530
8. Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, Katsuya T, Nakatohchi M, Tabara Y et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nature Communications*. 2018;9(1):5052. DOI: 10.1038/s41467-018-07345-0
9. Lu X, Wang L, Lin X, Huang J, Charles Gu C, He M et al. Genome-wide association study in Chinese identifies novel loci for blood pressure and hypertension. *Human Molecular Genetics*. 2015;24(3):865–74. DOI: 10.1093/hmg/ddu478
10. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshihara S et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1415–24. DOI: 10.1038/s41588-021-00931-x
11. Koyama S, Ito K, Terao C, Akiyama M, Horikoshi M, Momozawa Y et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2020;52(11):1169–77. DOI: 10.1038/s41588-020-0705-3
12. Takeuchi F, Isono M, Yamamoto K, Yokota M, Akiyama K, Katsuya T et al. Heterogeneous Effects of Association Between Blood Pressure Loci and Coronary Artery Disease in East Asian Individuals. *Circulation Journal*. 2015;79(4):830–8. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0841
13. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nature Genetics*. 2015;47(10):1121–30. DOI: 10.1038/ng.3396
14. Lieb W, Jansen H, Loley C, Pencina MJ, Nelson CP, Newton-Cheh C et al. Genetic Predisposition to Higher Blood Pressure Increases Coronary Artery Disease Risk. *Hypertension*. 2013;61(5):995–1001. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00275
15. Mazdorzova E.V., Maksimov V.N., Orlov P.S., Shakhmatov S.G., Ryabikov A.N., Voevoda M.I. et al. Analysis of associations of hypertension with 16 genetic markers selected according to genome-wide studies. *Arterial Hypertension*. 2022;28(1):46–57. [Russian: Маздорзова Е.В., Максимов В.Н., Орлов П.С., Шахматов С.Г., Рябиков А.Н., Воевода М.И. и др. Анализ ассоциаций артериальной гипертензии с 16 генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(1):46–57]. DOI: 10.18705/1607-419X-2022-28-1-46-57
16. Sung YJ, Winkler TW, De Las Fuentes L, Bentley AR, Brown MR, Kraja AT et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. *The American Journal of Human Genetics*. 2018;102(3):375–400. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.01.015
17. Bushueva O.Yu. Single nucleotide polymorphisms in genes encoding xenobiotic metabolizing enzymes are associated with predisposition to arterial hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(4):447–56. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-4-0-1
18. Polonikov A, Bocharova I, Azarova I, Klyosova E, Bykanova M, Bushueva O et al. The Impact of Genetic Polymorphisms in Glutamate-Cysteine Ligase, a Key Enzyme of Glutathione Biosynthesis, on Ischemic Stroke Risk and Brain Infarct Size. *Life*. 2022;12(4):602. DOI: 10.3390/life12040602
19. Lazarenko V, Churilin M, Azarova Yu, Klyosova E, Bykanova M, Ob'edkova N et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):259. DOI: 10.3390/biomedicines10020259
20. Weng L, Taylor KD, Chen Y-DI, Sopko G, Kelsey SF, Bairey Merz CN et al. Genetic loci associated with nonobstructive coronary artery disease in Caucasian women. *Physiological Genomics*. 2016;48(1):12–20. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00067.2015
21. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006;22(15):1928–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl268
22. Gaemperli O, Liga R, Bhamra-Ariza P, Rimoldi O. Nicotine Addiction and Coronary Artery Disease: Impact of Cessation Interventions. *Current Pharmaceutical Design*. 2010;16(23):2586–97. DOI: 10.2174/138161210792062894
23. Wei B-L, Yin R-X, Liu C-X, Deng G-X, Guan Y-Z, Zheng P-F. CY-P17A1-ATP2B1 SNPs and Gene-Gene and Gene-Environment Interactions on Essential Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:720884. DOI: 10.3389/fcvm.2021.720884
24. Wang Y, Zhang Y, Li Y, Zhou X, Wang X, Gao P et al. Common variants in the *ATP2B1* gene are associated with hypertension and arterial stiffness in Chinese population. *Molecular Biology Reports*. 2013;40(2):1867–73. DOI: 10.1007/s11033-012-2242-3
25. Daily JW, Kim BC, Liu M, Park S. People with the major alleles of *ATP2B1* rs17249754 increases the risk of hypertension in high ratio of sodium and potassium, and low calcium intakes. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31(12):787–94. DOI: 10.1038/jhh.2017.72
26. Vösa U, Claringbould A, Westra H-J, Bonder MJ, Deelen P, Zeng B et al. Unraveling the polygenic architecture of complex traits using blood eQTL meta-analysis. *Genomics*. 2018. DOI: 10.1101/447367.