ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ В ГЕНАХ-КАНДИДАТАХ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ МУЛЬТФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА НА ФОНЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С РАННЕЙ МАНИФИСТАЦИЕЙ

Понасенко А.В., Хуторная М.В., Синицкая А.В., Барбараш О.Л.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Источник финансирования: государственное финансирование в рамках ФНИ темы № 0419-2022-0002 Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (научный руководитель – член-корреспондент РАН О.Л.Барбараш).

Введение:

Роль генетического программирования в составе факторов, определяющих предрасположенность к формированию патологических состояний, не менее 20%. Основная доля исследований ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов основных социально значимых заболеваний проводится в структуре одной нозологии. Тогда как многие патогенетические механизмы заболеваний сердечно-сосудистого континуума имеют общее пути. Полиморфизм в отдельных генах, доказано ассоциированных с патологией, в целом вносит незначительный самостоятельный вклад. Однако, изучая совокупность множества полиморфных вариантов генов разных патогенетических путей и включая в анализ часто ассоциированные нозологии, имеется возможность оценить плотность соприкосовения на уровне генетического программирования и, вероятно, найти пути снижения рисков развития более поздних патологий. Отдельный интерес, как заболевания ухудшаеющего качество жизни и повышающего риски преждеременной инвалидизации и смертности, представляет развитие мультифокального атеросклероза (МФА), у лиц с коронарным атеросклерозом, сформировавшимся на фоне гипертонической болезни (ГБ) с ранней манифистацией.

Материалы и методы.

Обследовано 260 пациентов с ишемической болезнью сердца, обусловленной гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом в возрасте от 54 до 64 лет (средний возраст 58 лет). В группе исследования раннее начало ГБ у мужчин установлено в 76% (у 159 из 209 человек), а среди женщин у 42 из 51 (82,3%). Ранее начало ГБ, зарегистрованное в первичной учетной медицинской документации принимали за возраст для мужчин моложе 45 лет и для женщин моложе 55 лет. Из 260 включенных в исследование на момент обследования МФА обнаружен у 180 человек (69,23%), при этом частота заболеваемости МФА у мужчин и женщин сопоставимы (70,33 против 64,71% соответственно). Также незначимо отличие и в частоте развития МФА на фоне раннего начала ГБ у больных ИБС (76% у мужчин и 82% у женщин). Все пациенты были ознакомлены с ходом исследования и добровольно подписали информированное согласие.

Кровь собирали из кубитальной вены в пробирки типа «Вакутейнер» с К3ЭДТА. Выделение ДНК проводили с использованием стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование 111 полиморфных сайтов с заменой одного нуклеотида (SNV) 59 генов проводили в 96 луночном формате по технологии TaqMan (LifeTechnologies, США) и детекцией результата в режиме реального времени с использованием системы для проведения полимеразной цепной реакции ViiATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Для анализа ассоциаций использовали Snpstats (https://www.snpstats.net/start.htm). Для оценки риска вычислялись отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ.

Рисунок 1. Дизайн эксперимента

Таблица 1. Перечень включенных в анализ гены и полиморфные сайты

#	Ген	ID сайта	#	Ген	ID сайта	#	Ген	ID сайта	#	Ген	ID сайта	#	Ген	ID сайта
1	*TLR1*	rs5743611	9	*IL6*	rs1800796	18	*IL33*	rs7025417	32	*EDN1*	rs5370	47	*LEPR*	rs1137101
		rs5743551			rs1554606	19	*CRP*	rs3093077			rs3087459			rs1137100
2	*TLR2*	rs3804099			rs2069827			rs1800947	33	*NOS3*	rs1799983	48	*IL1F9*	rs17659543
		rs5743708	10	*IL8 (CXCL8)*	rs2227306			rs1130864			rs2070744	48	*CAT*	rs1001179
3	*TLR4*	rs4986791			rs4073			rs1205	34	*DARC (ACKR1)*	rs12075	49	*SOD2*	rs4880
		rs4986790	11	*IL10*	rs1800871	20	*APOE*	rs429358	35	*VDR*	rs2228570	50	*CBR1*	rs9024
4	*TLR6*	rs5743810			rs1800872			rs769452			rs731236	51	*CBR3*	rs1056892
		rs3775073			rs1800896			rs7412	36	*NOTCH1*	rs13290979	52	*NCF4*	rs1883112
5	*TREM1*	rs1817537	12	*IL12RB1*	rs375947	21	*APOB*	rs1042031	37	*CASR*	rs1042636	53	*NPPA*	rs5063
		rs3804277	13	*IL12B*	rs3212227			rs6725189	38	*CALCR*	rs1801197			rs632793
		rs6910730	14	*IL18RAP*	rs917997	22	*LPA*	rs10455872	39	*OPG (TNFRSF11B)*	rs2073618	54	*NPPA-AS1*	rs198358
		rs7768162			rs2058659	23	*LIPC*	rs1800588			rs3102735	55	*NPPB*	rs198388
		rs2234246	15	*IL18R1*	rs13015714	24	*F2*	rs1799963			rs3134069			rs198389
		rs4711668			rs1974675	25	*F5*	rs6025	40	*GC*	rs7041	56	*NPPC*	rs13305994
		rs9471535			rs6758936			rs6027			rs1155563			rs79480591
		rs2234237			rs3755276	26	*F7*	rs6046			rs2298849	57	*NPR1*	rs9662664
6	*IL1RL1*	rs4988956	16	*IL18*	rs187238	27	*F13A1*	rs5985	41	*PON1*	rs662			rs28730726
		rs11685424			rs360719	28	*ITGB3*	rs5918	42	*CXCR1*	rs16858811	58	*NPR2*	rs13288085
7	*IL1B*	rs1143634			rs1946518	29	*SELE*	rs5361	43	*CXCR2*	rs1126579			rs2236289
		rs16944	17	*TNF*	rs1799964			rs1805193	44	*INS*	rs689			rs7034957
8	*IL6R*	rs2228145			rs361525	30	*SELP*	rs6136	45	*IGF1R*	rs2229765	59	*NPR3*	rs1847018
		rs2229238			rs1800629	31	*SELPLG*	rs2228315	46	*LEP*	rs7799039			rs16890196

Результаты. Определены четыре рисковых ассоциации, увеличивающих вероятность развития МФА у пациентов с ГБ ранней манифестации: аллель C rs3093077 *CRP* (ОШ 4.97 (95%ДИ 1.1-22.47), p=0.012), аллель T rs1800588 *LIPC* (ОШ 4.22 (95%ДИ 1.07-16.69), p=0.009, аллель A rs7799039 *LEP* (ОШ 6.85 (95%ДИ 1.44-32.64), p=0.023), *CBR3* rs1056892 (ОШ 3.42 (95%ДИ 1.36-8.56), p=0.028); и две протективные: аллель T rs632793 *NPPA* (ОШ 0.43 (95%ДИ 0.22-0.86), p= 0.014) и аллель G rs198388*NPPB* (ОШ 0.35 (95%ДИ 0.16-0.77), p=0.006)

Выводы. Полученные результаты предполагают наличие точек приложения для профилактики развития МФА на фоне гипертонической болезни и дальнейшие исследования в данном направлении достаточно перспективны.