

Чурилин Михаил Иванович

соискатель, ассистент

Полоников Алексей Валерьевич

д-р мед. наук, заведующий кафедрой

Азарова Юлия Эдуардовна

канд. мед. наук, доцент

Клёсова Елена Юрьевна

инженер

ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет» Минздрава России
г. Курск, Курская область

DOI 10.21661/r-497031

**ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ SCARB1 И СЕТР,
ВОВЛЕЧЕННЫХ В ОБМЕН ХОЛЕСТЕРИНА: ВЗАИМОСВЯЗЬ
С РАЗВИТИЕМ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА**

Аннотация: данная статья посвящена изучению патогенезу ИБС, в которое вовлечено большое количество генов. Авторами данной статьи была предпринята попытка изучения ассоциации полиморфных вариантов (SNP) генов SCARB1 (rs838880) и CETP (rs3764261) с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании участвовали 1700 неродственных индивидов славянского происхождения – уроженцы Центральной России, 991 пациент с подтвержденным диагнозом ИБС и 709 относительно здоровые добровольцы без клинических проявлений сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. В заключении авторы приходят к выводу, что носительство разного генотипа может быть ассоциировано с повышенным риском развития ИБС.

Ключевые слова: генетика ИБС, однонуклеотидные полиморфизмы, SNP, SCARB1, CETP, rs838880, rs3764261.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – состояние, характеризующееся несоответствием между притоком крови к миокарду и его потребностью в кислороде [1]. ИБС относится к мультифакториальным заболеваниям: вклад в ее развитие вносят модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска относятся: мужской пол, пожилой возраст, отягощенный семейный анамнез. К модифицируемым – курение, неподвижный образ жизни, дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточный вес, ожирение, сахарный диабет 2 типа, психосоциальный стресс.

Атеросклероз, развивающийся на фоне дислипидемии, является основой для возникновения ИБС: в результате повышения в крови атерогенных фракций липопротеинов холестерин откладывается в интиме сосуда и способствует сужению его просвета [2].

В патогенез ИБС вовлечено большое количество генов. Гены, полиморфизмы которых повышают риск возникновения заболевания, называются гена-ми-кандидатами. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) является отличием последовательности ДНК в один нуклеотид.

В данной статье рассмотрены 2 полиморфных гена: SCARB1 и СЕРТ.

Ген *SCARB1* кодирует скэвенджер-рецептор 1 класса В – интегральный белок с высоким уровнем экспрессии в печени и надпочечниках. Является основным рецептором, контролирующим избирательный захват ЛПВП из плазмы крови с последующим метаболизмом в стероидогенных тканях. Уровень экспрессии рецептора физиологически регулируется с участием гормонов, цитокинов, а также концентрацией свободных липидов плазмы. Кроме того, его функцию способны модулировать некоторые белки, расположенные в окрестностях на поверхности цитоплазматической мембранны. Роль рецептора в липидном обмене и заключается в селективном транспорте холестерина в печень с последующим метаболизмом, либо секвестрацией избытка холестерина в желчь.

Ген *CETP* кодирует плазменный белок, осуществляющий перераспределение сложных эфиров холестерина и триглицеридов между липопротеинами. Общий вектор переноса направлен от ЛПНП к ЛПВП. Описаны мутантные варианты *CETP*, сопряженные с резким снижением уровня ЛПВП плазмы крови, и приводящие к ранней манифестации атеросклеротических поражений магистральных сосудов. Недавние исследования [3] и мета-анализ [4] указывают на значимую связь мутантных вариантов генов *SCARB1* и *CETP* с нарушениями липидного обмена и атеросклерозом коронарных сосудов.

Целью настоящей работы было изучение ассоциации полиморфных вариантов (SNP) генов *SCARB1* (rs838880) и *CETP* (rs3764261) с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС).

В исследование было включено 1700 неродственных индивидов славянского происхождения – уроженцев Центральной России, включая 991 пациента с подтвержденным диагнозом ИБС и 709 относительно здоровых добровольцев без клинических проявлений сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. У всех обследуемых осуществлялся забор крови объемом 5 мл, из которой выделяли геномную ДНК стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование полиморфных вариантов генов *SCARB1* и *CETP* проводилось с использованием технологии iPLEX на генетическом анализаторе MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США) в НИИ генетической молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета. Ассоциации SNPs с риском развития ИБС оценивались методом логистической регрессии по показателю отношения шансов (OR), показывающему, во сколько раз вероятность попасть в группу «случай» отличается от вероятности попасть в группу контроля для носителя определённого генотипа с поправкой на пол и возраст обследуемых с использованием статистического пакета SNPStats (Solé et al, 2006).

Для обоих SNP установлено статистически значимое отклонение частот генотипов от равновесия Харди-Вайнберга в группах больных ИБС: $P<0.0001$ (rs3764261), $P>0.01$ (rs838880). Частоты генотипов C/C, C/T и T/T rs838880 *SCARB1* были следующие: 0.09, 0.42, 0.49 в контрольной группе и 0.09, 0.48, 0.44 в группе больных ИБС, соответственно. Установлено, что носительство генотипа C/T ($OR=1.23$ 95% CI 1.01–1.50, $P<0.036$) SNP rs838880 ассоциировано с повышенным риском развития ИБС (эффект сверхдоминирования) независимо от пола и возраста. Частоты генотипов A/A, C/A и C/C rs3764261 *CETP* были следующие: 0.04, 0.41, 0.5 в контрольной группе и 0.03, 0.45, 0.52 в группе больных ИБС, соответственно. Установлено, что носительство генотипа C/A ($OR=1.2$ 95% CI 0.99–1.47, $P<0.063$) SNP rs3764261 может быть ассоциировано с повышенным риском развития ИБС (наиболее вероятная модель – сверхдоминирование, $AIC=2292.8$) независимо от пола и возраста. Предполагаемый механизм участия генотипа C/T rs838880 в проатерогенной модуляции липидного обмена связан с повышением уровня общего холестерина плазмы крови и холестерина липопротеидов низкой плотности как значимых элементов развития атеросклеротического поражения сосудов.

Список литературы

1. Candau M. G. et al. The work of WHO, 1965: annual report of the Director-General to the World Health Assembly and to the United Nations. – 1966.
2. Ridker P, Libby P: Risk factors for atherothrombotic disease. In Zipes D et al. (eds): Braunwald's Heart Disease, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders. – 2005. – C. 939.
3. Tuteja S. et al. Genetic Variants Associated With Plasma Lipids Are Associated With the Lipid Response to Niacin // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Т. 7. – №. 19. – С. e03488.

4. Wu Z. et al. Association of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphism, high density lipoprotein cholesterol and risk of coronary artery disease: a meta-analysis using a Mendelian randomization approach // BMC medical genetics. – 2014. – Т. 15. – №. 1. – С. 118.
5. Solé X. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies // Bioinformatics. – 2006. – Т. 22. – №. 15. – С. 1928–1929.