

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев, Ю.Г. Комбинированное применение тамсозина и финастериды перед трансуретральной резекцией простаты / Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко // Эффективная фармакотерапия в урологии. – 2010. – № 3. – С. 6-8.
2. Как можно предотвратить прогрессирование заболевания? / Ю.Г. Аляев [и др.] // Consilium medicum. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 22-24.
3. О выборе способа аденомэктомии / О.И. Братчиков [и др.] // Пленум Всероссийского научного общества урологов : тез. докл. – Курск, 1993. – С. 26-27.
4. Винаров А.З. Медикаментозное лечение больных гиперплазией предстательной железы: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – 273 с.
5. Винаров, А.З. Гиперплазия предстательной железы. Современное лечение / А.З. Винаров, Э.Г. Асламазов // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 33-42.
6. Зайцев, В.П. Вариант психологического теста Mini-Mult / В.П. Зайцев // Психологический журнал. – 1981. – № 3. – С. 118-123.
7. Зайцев, В.П. Психологический тест СМОЛ / В.П. Зайцев // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2004. – № 2. – С. 17-19.
8. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А.А. Камалов [и др.] // Урология. – 2004. – № 1. – С. 30-34.
9. Наш опыт хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Б.К. Комяков [и др.] // Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 125-126.
10. Лопаткин, Н.А., Доброкачественная гиперплазия предстательной железы / под ред. Н.А. Лопаткина. – М., 1999. – 216 с.
11. Лопаткин, Н.А. Урология. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. – 335 с.
12. Мартов, А.Г. Опыт применения дутастерида (Аводарт) перед трансуретральной резекцией доброкачественной гиперплазии простаты больших размеров / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков // Первый Российский конгресс по эндокринологии: тез. докл. – М., 2008. – С. 64-65.
13. Пушкар, Д.Ю. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы / Д.Ю. Пушкар, П.И. Раснер // Урология. – 2007. – № 3. – С. 87-94.
14. Яхин, К.К. Клинический опросник для выявления и оценки невротических состояний / К.К. Яхин, Д.М. Менделевич // Клиническая и медицинская психология: практическое руководство. – М., 1998. – 563 с.

УДК 575.174.015.3

© Коллектив авторов, 2017

Э.Б. Имаева¹, Т.Р. Насибуллин¹, Я.Р. Тимашева¹, В.В. Эрдман¹,
И.А. Туктарова¹, Л.И. Хабибрахманова¹, Г.Х. Мирсаева², О.Е. Мустафина^{1,3}
**СОЧЕТАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ ГЕНОВ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ,
ХЕМОКИНОВ, ИХ РЕЦЕПТОРОВ И ГЕНА ФАКТОРА РОСТА
ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН», г. Уфа²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минобрнауки России, г. Уфа

Эссенциальная гипертензия (ЭГ) – многофакторное полигенное заболевание, развитие которого обусловлено сложным взаимодействием множества средовых и генетических факторов. В настоящем исследовании проведён анализ ассоциаций с ЭГ сочетаний полиморфных маркеров rs5498 (K469E) гена *ICAM1*, rs3917010 (c.w928+420A>C), гена *VCAM1*, rs1024611 (–2518A>G), гена *CCL2*, rs1799864 (V64I), гена *CCR2*, rs3732378 (T280M) гена *CX3CR1*, rs333 (Δ32 I/D) гена *CCR5* и rs35569394 (–2549(18)I/D) гена *VEGFA*. Материалом для анализа послужили 196 образцов ДНК больных ЭГ мужчин и 301 образец ДНК практически здоровых мужчин. С помощью алгоритма APSampler обнаружены сочетания аллельных вариантов генов-кандидатов, ассоциированные с повышенным риском развития ЭГ, из которых наибольший интерес представляют *CCL2*G/G+CCR2*I*, *ICAM1*E+VCAM1*C+CCR5*D+CX3CR1*M*, *CAM1*A+CCR2*I+CX3CR1*M*.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, генетика, полиморфные маркеры генов-кандидатов, сочетания аллельных вариантов, алгоритм APSampler.

E.B. Imaeva, T.R. Nasibullin, Ya.R. Timasheva, V.V. Erdman,
I.A. Tuktarova, L.I. Khabibrakhmanova, G.Kh. Mirsaeva, O.E. Mustafina
**COMBINATIONS OF ADHESION MOLECULES, CHEMOKINS,
THEIR RECEPTORS AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
A GENE POLYMORPHISMS AS POTENTIAL PREDICTORS
OF ESSENTIAL HYPERTENSION**

Essential hypertension (EH) is a multifactorial disease, caused by complex interaction between genetic and environmental factors. In this study we performed an analysis of the associations between EH and polymorphic markers in candidate genes: *ICAM1* rs5498 (K469E), *VCAM1* rs3917010 (c.w928+420A>C), *CCL2* rs1024611 (–2518A>G), *CCR2* rs1799864 (V64I), *CX3CR1* rs3732378 (T280M), *CCR5* rs333 (Δ32 I/D) and *VEGFA* rs35569394 (–2549(18)I/D). For genotyping we used 196 DNA samples of men with EH and 301 DNA samples of almost healthy men. Using the APSampler algorithm, combinations of polymorphic markers associated with an increased risk of developing EH have been obtained, of which the most interesting are *CCL2*G/G+CCR2*I*, *ICAM1*E+VCAM1*C+CCR5*D+CX3CR1*M*, *VCAM1*A+CCR2*I+CX3CR1*M*.

Key words: essential hypertension, genetics, polymorphic markers of candidate genes, combinations of allelic variants, APSampler algorithm.

Артериальная гипертензия является общепризнанным и независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливающих более половины всех случаев инвалидизации и смертности населения. В России высокое артериальное давление встречается среди 40% взрослого населения [2]. Подавляющее большинство случаев артериальной гипертензии приходится на эссенциальную гипертензию (ЭГ, первичная гипертензия или гипертоническая болезнь).

ЭГ – многофакторное полигенное заболевание, развитие которого определяется совместным вкладом множества сложно взаимодействующих генов и факторов внешней среды. При этом вклад каждого из генов в отдельности в формирование такой патологии может быть небольшим. Более того, поскольку многие гены обладают плеiotропными эффектами, один и тот же аллельный вариант гена в зависимости от сопутствующих факторов может как способствовать развитию заболевания, так и оказывать противоположное влияние по отношению к изучаемому фенотипу. Возможным решением данной проблемы является исследование ассоциаций с изучаемой патологией сочетаний нескольких факторов. При этом, поскольку увеличение количества факторов сопровождается экспоненциальным ростом возможных их комбинаций и, как следствие, снижением частоты встречаемости таких комбинаций, более рациональным представляется ограничивать количество факторов на основе уже известных данных о патогенезе заболевания.

Согласно современным представлениям, в патогенезе ЭГ важную роль играют локальное и системное воспаления [9]. Адгезия лейкоцитов к сосудистой стенке и их миграция из сосудистого русла в очаг воспаления контролируются молекулами адгезии и хемокинами. Соответственно, аллельные варианты генов молекул адгезии и хемокинов оцениваются как потенциальные гены-кандидаты ЭГ. Ранее нами была показана роль отдельных аллелей (полиморфных маркеров) генов молекул адгезии [7] и хемокинов [1] в формировании наследственной предрасположенности к ЭГ. Цель настоящего исследования состояла в исследовании молекулярно-генетических основ наследственной предрасположенности к ЭГ у мужчин с помощью анализа ассоциаций с заболеванием сочетаний полиморфных маркеров генов ICAM1 (rs5498, K469E), VCAM1 (rs3917010, c.w928+420A>C), CCL2 (rs1024611, -2518A>G), CCR2 (rs1799864, V64I), CX3CR1 (rs3732378, T280M), CCR5

(rs333, Δ32 I/D) и VEGFA (rs35569394, -2549(18)I/D).

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 497 мужчин, татар по этнической принадлежности, постоянно проживающих на территории Республики Башкортостан. У всех 497 человек было получено письменное информированное согласие на использование персональных данных для проведения исследования. Основная группа больных состояла из 196 мужчин, у которых манифестация заболевания отмечена в возрасте от 25 до 30 лет (средний возраст составил $42,45 \pm 6,17$ года), а длительность заболевания составила не менее года. Диагноз ЭГ устанавливался на основании Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии второго пересмотра (2009 г.). Все больные прошли обследование, которое включало сбор жалоб и анамнеза, физикальную диагностику, общий и биохимический анализы крови и мочи, ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, эхокардиографическое и доплеровское исследования, а также велоэргометрию и холтеровское мониторирование по показаниям. В выборку не включались больные с сахарным диабетом, с выраженными сопутствующими заболеваниями легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, с заболеваниями крови и нарушениями обмена веществ. Обследование проводилось на базе Республиканского кардиологического центра города Уфы. В контрольную группу были отобраны 301 мужчина без признаков сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний, средний возраст которых на момент забора биологического материала составил $43,58 \pm 7,13$ года.

Образцы ДНК были получены из 6-8 мл цельной венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Процедура генотипирования по полиморфным маркерам генов-кандидатов описана ранее [1,7].

Анализ ассоциаций сочетаний аллелей/генотипов с ЭГ осуществлялся с помощью программы APSampler 3.6.1 (<http://sourceforge.net/projects/apsampler/>). Основной алгоритм описан в статье А.В. Фаворова с соавт. [3]. В качестве поправки на множественность сравнений использовался перестановочный тест (permutation test), статистически значимыми принимались различия при $P_{perm} < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Ранее нами был осуществлен анализ распределений частот аллелей и генотипов

каждого из анализируемых полиморфных маркеров в выборках больных ЭГ и здоровых мужчин [1,7]. В данном исследовании с помощью программы APSampler 3.6.1 проведен поиск возможных сочетаний аллелей и/или генотипов, дана оценка их частот в сравниваемых выборках и анализ ассоциаций с заболеванием. Было обнаружено 900 возможных сочетаний, из которых информативными в качестве маркеров риска оказались только 8 сочетаний (см. таблицу). В сочетаниях в том или ином виде представлены в качестве составных элементов аллели генов молекул адгезии (VCAM1, ICAM1), хемокина CCL2 и взаимодействующего с ним рецептора CCR2, рецептора к факталкину CX3CR1, хемокинового рецептора CCR5 и васкулярного фактора А роста эндотелия VEGFA, что подтверждает важную роль белковых продуктов этих генов в патогенезе ЭГ.

Значительный интерес представляет обнаружение ассоциаций с ЭГ сочетаний, включающих аллельные варианты гена CCL2 и име-

ющих как протективную (CCL2*G/A+ICAM1*K/K, OR=0,31), так и предрасполагающую значимость (CCL2*G/G+CCR2*I, OR=10/84). Согласно литературным данным, с более высокими показателями экспрессии гена CCL2 ассоциирован аллель *G (rs1024611), который является элементом как сочетаний-маркеров повышенного риска развития заболевания, так и сочетаний-маркеров пониженного риска ЭГ [12]. Этот результат проведенного нами исследования демонстрирует функциональную значимость полиморфизма rs1024611 гена CCL2, неоднозначность его эффектов при сочетаниях с аллельными вариантами разных генов, а также и неоднозначную роль самого хемокина CCL2 в этиологии и патогенезе ЭГ. Установлено, что хемокин CCL2 может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток артерий и тем самым способствовать сужению просвета артерий, но ингибирование экспрессии CCL2 может вызывать повышение артериального давления, в частности у спонтанно гипертензивных крыс [11].

Таблица

Результаты анализа ассоциаций эссенциальной гипертензии с сочетаниями аллелей/генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов

Сочетания аллелей/генотипов	Частота, %		p (p _{perm})	OR (CI)
	контроль	ЭГ		
CCL2*G/A+ICAM1*K/K	15,89	5,50	0,0001	0,31 (0,16-0,61)
VCAM1*A+CCR2*I+CX3CR1*M	4,64	13,07	0,0005	3,09 (1,57-6,08)
VEGFA*D+CCR2*V/V	61,92	47,96	0,0019	0,57 (0,39-0,82)
CCR2*I+CX3CR1*M	5,94	13,30	0,0153	2,42 (1,30-4,54)
CCL2*G+ICAM1*K/K	17,55	9,00	0,0197	0,46 (0,26-0,82)
VCAM1*A+VEGFA*I+CCR2*I	14,62	24,48	0,0201	1,89 (1,2-3,0)
ICAM1*E+VCAM1*C+CCR5*D+CX3CR1*M	1,00	5,05	0,0214	5,28 (1,44-19,44)
CCL2*G/G+CCR2*I	0,33	3,47	0,0223	10,84 (1,32-88,8)

Примечание: p – уровень значимости различий; (p_{perm}) – уровень значимости с поправкой на множественность сравнений; OR (odds ratio) – показатель соотношения шансов; CI – 95% доверительный интервал показателя соотношения шансов.

Нами установлено, что в составе сочетаний, являющихся маркерами повышенного риска ЭГ, присутствуют аллели CCR5*D (rs333) и CX3CR1*M (rs3732378), ICAM1*E (rs5498), VCAM1*C и VCAM1*A (rs3917010). Полученные данные соответствуют результатам исследования других авторов, которые подтверждают, что функционально не активный аллель CCR5*D ассоциирован с повышенным артериальным давлением [6]. Также обнаружена ассоциация аллеля CX3CR1*M с показателями толщины комплекса интимамедиа сонных артерий [4]. Как показал анализ литературных данных, у носителей аллеля ICAM1*E (rs5498) наблюдаются более высокие показатели sICAM1 в плазме крови в сравнении с носителями генотипа ICAM1*K/K [8]. Генотип VEGFA*D/D (rs35569394) ассоциирован с более тяжелым течением преэклампсии [10]. Аллель VCAM1*C (rs3917010) ассоции-

рован с пониженным риском ожирения, которое является одним из основных факторов риска ЭГ [5]. Можно полагать, что его присутствие в составе сочетания, являющегося маркером повышенного риска ЭГ, указывает на значимость остальных маркеров такого сочетания для выявления риска ЭГ у мужчин с нормальной массой тела.

Закключение. Полученные нами данные подтверждают предположение о существенной роли полиморфизма генов ICAM1, VCAM1, CCL2, CCR2, CX3CR1, CCR5, VEGFA в формировании предрасположенности к ЭГ. Полученные результаты нуждаются в подтверждении на независимой выборке и в случае их подтверждения могут служить основой для создания теста по идентификации лиц с высоким риском развития ЭГ и последующей разработки подходов к профилактике осложнений заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Имаева Эльвира Богдановна – заочный аспирант ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Насибуллин Тимур Русланович – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Тимашева Янина Римовна – к.м.н., научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Эрдман Вера Викторовна – к.б.н., научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Туктарова Ильясия Авхатовна – к.б.н., старший научный сотрудник ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Хабибрахманова Лилия Ирековна – соискатель ФГБУН ИБГ УНЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

Мирсаева Гульчагра Ханифовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.

Мустафина Ольга Евгеньевна – д.б.н., профессор ФГБУН ИБГ УНЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 71. E-mail: anmareg@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов хемокинов и хемокиновых рецепторов с эссенциальной гипертензией / Я.Р. Тимашева [и др.] // Молекулярная медицина. – 2015. – № 3. – С. 62-64.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов / И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5-26.
3. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov [et al.] // Genetics. – 2005. – Vol. 171, № 4. – P. 2113-2121.
4. Association of V249I and T280M variants of fractalkine receptor CX3CR1 with carotid intima-media thickness in a mexican population with type 2 diabetes / R.A. Gómez-Díaz [et al.] // Gac. Med. Mex. – 2017. – Vol. 153. – P. 49-56.
5. Associations of VCAM-1 gene polymorphisms with obesity and inflammation markers / G.I. Yu [et al.] // Inflamm Res. – 2017. – Vol. 66, № 3. – P. 217-225.
6. Blood pressure regulation by CCR genes / M. Mettimano [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2006. – Vol. 28, № 7. – P. 611-618.
7. Genetic determinants of essential hypertension in the population of Tatars from Russia / Y. Timasheva [et al.] // J. Hypertens. – 2017. – Vol. 35, Suppl. 1 – P. S16-S23.
8. Polymorphisms in the ICAM1 gene predict circulating soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1) / S.J. Bielinski [et al.] // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 216, № 2. – P. 390-394.
9. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension / Q.N. Dinh [et al.] // BioMed Res. Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1-11. – doi:10.1155/2014/406960.
10. The placental vascular endothelial growth factor polymorphisms and preeclampsia/preeclampsia severity / F. Keshavarzi [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2017. – P. 1-6. doi:10.1080/10641963.2017.1299751
11. The role of chemokines in hypertension / H. Martynowicz [et al.] // Adv. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 319-325.
12. The regulatory region polymorphism is associated with CCL2 allelic expression imbalance / M. H. T. Pham [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, N 11. – P. e49498. – doi: 10.1371/journal.pone.0049498.

УДК 616.12-07

© Коллектив авторов, 2017

И.А. Мустафина, В.Н. Павлов, В.Ш. Ишметов, Н.Ш. Загидуллин
**ДИАГНОСТИКА МОРФОЛОГИИ БЛЯШКИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
 СИНДРОМЕ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом внутрисосудистой визуализации коронарных артерий со сверхточной разрешающей способностью, эффективным в том числе и при остром коронарном синдроме (ОКС). Целью данного исследования явился сравнительный анализ морфологических характеристик разрыва и эрозии бляшки с использованием метода ОКТ у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST. В исследовании участвовали 115 пациентов с ОКС, среди которых 59 пациентов с разрывом и 56 с эрозией внутрикоронарной атеросклеротической бляшки, вызвавших окклюзию. Обследование проводилось на аппарате ОКТ в частотной области (C7-XR OCT Intravascular Imaging System, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota).

Возраст пациентов с эрозией бляшки был более молодым, чем у пациентов с разрывом бляшки (52,78±10,5 года против 57,55±9,13 года, $p=0,011$). Липидная бляшка и фиброатерома с тонкой фиброзной капсулой чаще диагностировались в группе пациентов с разрывом, чем у пациентов с эрозией (100% против 51,8%, $p<0,001$; 96,6% против 27,6%, $p<0,001$ соответственно). Большой угол липидного ядра, меньшая толщина фиброзной капсулы ($p<0,001$), присутствие макрофагальной инфильтрации и кристаллов холестерина чаще наблюдались в группе пациентов с разрывом бляшки ($p<0,001$).

Таким образом, по полученным данным ОКТ внутрикоронарная атеросклеротическая бляшка при ее разрыве чаще обладала признаками нестабильности, чем при эрозии.

Ключевые слова: внутрисосудистая оптическая когерентная томография; атеросклеротическая бляшка; острый коронарный синдром.

I.A. Mustafina, V.N. Pavlov, V.Sh. Ishmetov, N.Sh. Zagidullin
IDENTIFICATION OF PLAQUE MORPHOLOGY
IN ACUTE CORONARY SYNDROM BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY