

мужчин по сравнению с женщинами (80,4 % против 71,9 %; $p = 0,036$). Частота множественных АСБ у мужчин составила 60,6 %, у женщин – 45,2 % ($p = 0,028$). Среди мужчин в группе с ЭД по сравнению с группой без ЭД были достоверно выше индекс «окружность талии/окружность бедер» (0,94 (SD 0,050) и 0,92 (SD 0,076); $p = 0,009$) и уровень триглицеридов в крови (125,1 мг/дл (SD 71,23) и 102,7 мг/дл (SD 45,79); $p = 0,033$). У женщин обнаружена тенденция к ассоциации ЭД с курением ($p = 0,067$). Нами не обнаружено достоверной линейной связи ПЗВД и ТИМК ни у мужчин ($\beta = -1,76$, SD 2,25, $p = 0,436$), ни у женщин ($\beta = -2,19$, SD 2,15, $p = 0,309$), хотя коэффициенты в возраст-стандартизованной регрессионной модели были по направлению ожидаемо отрицательные. Также не выявлено различий в величине средней ТИМК и частоте АСБ в группах с наличием ЭД и без нее среди мужчин и женщин. При разделении на возрастные группы наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК только у женщин в возрасте младше 78 лет против женщин без ЭД ($p = 0,047$).

Заключение. В обследованной популяционной выборке преимущественно пожилого и старческого возраста ЭД прямо ассоциировалась с факторами риска ССЗ у мужчин и с курением у женщин. Однако в данном возрастном диапазоне не подтверждены взаимные ассоциации субклинических маркеров атеросклероза (ЭД, ТИМК, АСБ СА); только у женщин моложе 78 лет наличие ЭД ассоциировалось с увеличением ТИМК. Полученные результаты указывают на то, что терапевтические подходы, предлагаемые для лиц молодого и среднего возраста, могут оказаться менее эффективными в пожилом и старческом возрасте.

Финансирование. Настоящее исследование поддержано грантом Минобрнауки России (FWNR-2021-0043).

Литература

1. Ungvari Z., Tarantini S., Sorond F., Merkely B., Csizsar A. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75 (8): 931–941. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.061
2. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*, 2010; 26 (6): 631–40. doi: 10.1007/s10554-010-9616-1
3. Optional ultrasound examination of the heart and blood vessels in the WHO MONICA project in Novosibirsk. In: Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) 1st ed. Novosibirsk: academic publishing house «Geo», 2016. 1st volume. 546–565. (In Russ.) Факультативное ультразвуковое исследование сердца и сосудов по проекту ВОЗ MONICA в Новосибирске. В кн: Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). 1-е изд. Новосибирск: Акад. изд-во «Гео», 2016. Т. 1. 546–565. ISBN: 978-5-9907634-6-3
4. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Runnemaa T., Raitakari O.T. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.*, 2004; 110 (18): 2918–2923. doi: 10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00
5. Yeboah J., Burke G.L., Crouse J.R., Herrington D.M. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis.* 2008; 197 (2): 840–845. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.032

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-83-84

ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}, Д.Е. Иванощук^{1, 2}, Ю.И. Рагино¹, Э.С. Валеев², Я.В. Полонская¹,
Е.В. Каштанова¹, А.М. Чернявский³, И.С. Мурашов³, М.И. Воевода²

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

² ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина», Новосибирск, Россия

Введение. Современные молекулярно-генетические и биохимические технологии играют ключевую роль в решении фундаментальных

проблем атерогенеза, позволяя идентифицировать гены и их продукты, участвующие в патогенезе развития атеросклеротического процесса,

изучать молекулярные механизмы, выявлять молекулярно-биологическую гетерогенность патологических фенотипов.

Материал и методы. В исследование включена группа из популяции взрослого населения (Западная Сибирь) — 900 чел., и две клинических группы пациентов: с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) — 80 чел. и коронарным атеросклерозом — 30 чел. На материале популяционной группы выполнены исследования частоты ряда распространенных вариантов в генах липидного обмена; в группе пациентов с диагнозом СГХС выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование генов, ассоциированных с развитием СГХС, и генов липидного обмена; в группе пациентов с коронарным атеросклерозом выполнено полноэкзомное секвенирование образцов ДНК и полногеномное секвенирование образцов РНК с анализом генов липидного обмена.

Результаты. Выполнен анализ спектра вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LIPA*, *STAP1*, *PNPLA5* и генах *ABCA1*, *APOA1*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CLPS*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2* у пациентов с коронарным атеросклерозом методом полноэкзомного секвенирования. Получены данные таргетного высокотехнологичного секвенирования ДНК, включающие полные расшифрованные последовательности генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* у пациентов с СГХС. В таргетную панель также были включены другие гены, потенциально ассоциированные с развитием СГХС или модифицирующие ее фенотипические про-

явления: *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LIPA*, *STAP1*, *PNPLA*, *5ABCA1*, *APOA1*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CLPS*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2*. Патогенетически значимые варианты в генах, ассоциированных СГХС, определены у 47,5 % обследованных лиц. Пациентам без функционально-значимых замен в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* выполнен MLPA анализ для определения структурных изменений (делеции, дупликации) промотора и экзонов гена *LDLR*. Делеции были выявлены в образцах ДНК двух неродственных пациентов.

Транскриптомное профилирование стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида проведено у двух неродственных пациентов, в двух технических повторах, с последующим анализом дифференциально экспрессирующихся генов. Статистически значимые различия в экспрессии между типами бляшек были отмечены в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *STAP1*, *ABCA1*, *APOA1*, *APOE*, *LPL*, *SCARB1* и *SREBF2*.

Заключение. Использование технологий высокопроизводительного секвенирования позволяет получить новую информацию о вариативности структуры генов липидного обмена как в популяционных группах, так и в клинических группах лиц с гиперхолестеринемией и заболеваниями атеросклеротического генеза.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ НШ-2595.2020.7.