



# Значение полиморфизма генов липидного, кальциевого обмена и иммунного ответа в прогрессировании атеросклероза

*ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»  
Г. Кемерово, Россия*

Понасенко Анастасия Валериевна

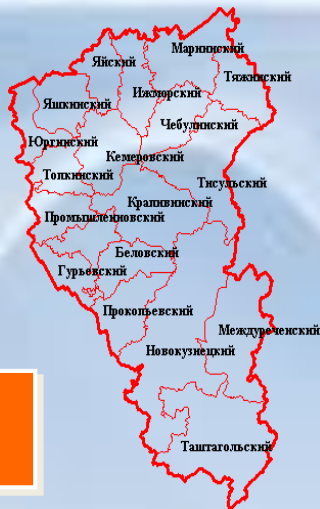
*К.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины, врач лабораторный генетик*

*e-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru)*

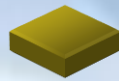
Более 50 000 операций ежегодно



В Кузбассе более 1000 операций ежегодно



## Статистика



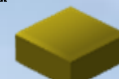
В РФ самая **высокая смертность** от сердечно-сосудистых заболеваний;



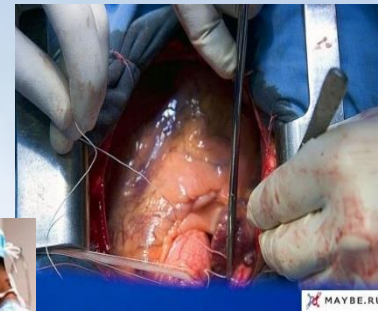
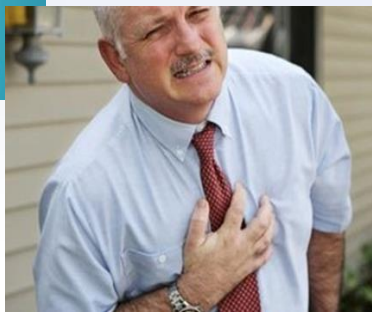
**80%** смертности связано с болезнями, обусловленными атеросклерозом;



Количество операций коронарного шунтирования с каждым годом увеличивается;



Наблюдаются определенные тревожные тенденции в эпидемиологии заболевания (снижение возрастной планки манифестации заболевания и перераспределение соотношения полов)



# Критерии включения в исследование

- ◆ принадлежность к европеоидной расе и проживание на территории Кемеровской области не менее чем в двух поколениях;
- ◆ согласие на участие в исследовании;
- ◆ отсутствие злокачественных новообразований, сопутствующих аутоиммунных и инфекционных заболеваний в анамнезе

## Для группы контроля

Отсутствие клинически и инструментально установленного атеросклероза коронарных артерий и иных заболеваний и состояний, потенциально влияющих на результат исследования

## Для группы исследования

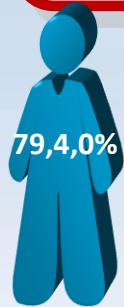
Клинически и инструментально установленный диагноз: ИБС с динамически значимым стенозом ( $\geq 50\%$ ) коронарных артерий

# Характеристика популяции

Больные  
ишемической  
болезнью сердца  
(n=260)



Условно -  
здоровые  
(n=300)



79,4,0%

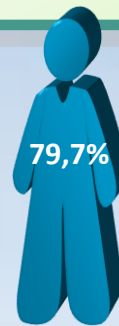
Мужчины



19,6%

Женщины

Средний возраст  
56 лет (95%ДИ=54-59)



79,7%

Мужчины



20,3%

Женщины

Средний возраст  
53 года (95%ДИ=51-54 года)

# Характеристика группы исследования (через 5 лет после КШ)

Летальных исходов – 5

В первый год после КШ умерло 4  
1 – через три года

Нет связи – 14

Отказались от обследования в  
клинике - 65

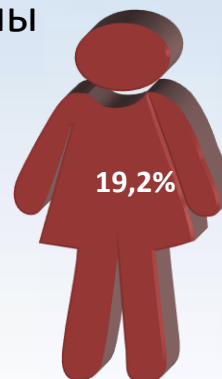
Охват клиническим обследованием 78 %  
Информационный охват 92,7%

N= 241 / 176



Мужчины

Женщины



Средний возраст  
62 года (95%ДИ=58-69)

## Характеристика группы исследования

	n (%)
Возраст на момент операции < 60 лет	92 (35,4)
Безболевая ишемия миокарда	23 (8,9%)
Стенокардия ФК II-III	220 (84,6)
АГ	242 (93,1)
ИМ в анамнезе	182 (70%)
ХСН I (NYHA)	168 (64,6)
ХСН ФК II	199 (76,5)
ОНМК	18 (6,9)
Изолированное поражение коронарных артерий	90 (34,6)
МФА	170 (65,4)
СД2	36 (13,85)
НУО	38 (14,6)

# Данные клинического обследования

Лабораторный показатель	Значение МЕ (25Q; 75Q)
<b>ХС</b> (Ммоль/л)	<b>5,05 (4,7; 6,2)</b>
<b>ТГ</b> (Ммоль/л)	<b>1,74 (1,02; 2,44)</b>
<b>ХС ЛПНП</b> (Ммоль/л)	<b>3,29 (1.89;4,09)</b>
<b>ХС ЛПОНП</b> (Ммоль/л)	<b>0,76 (0,47; 0,81)</b>
<b>ХС ЛПВП</b> (Ммоль/л)	<b>1,18 (0,889; 1,44)</b>
<b>Апо А1</b> (г/л)	<b>1,67 (1,35; 1,84)</b>
<b>Апо В</b> (г/л)	<b>1,14 (0,74; 1,21)</b>
<b>Глюкоза</b> (Ммоль/л)	<b>6,7 (5,2; 6,9)</b>
<b>НbА1с</b> (%)	<b>5,8 (5,2; 6,4)</b>
<b>Лейкоциты/WBC</b> (10*9/л)	<b>6 (5 ; 7)</b>
<b>СОЭ</b> (мм/ч)	<b>8 (5; 11)</b>
<b>СРБ</b> (мг/л)	<b>5,15 (1,0; 6,0)</b>

# Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий

## Сфигмометрия (Vasera, Japan)





## Данные клинического обследования

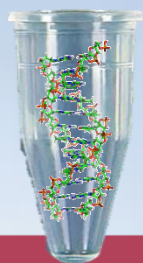
Характеристика	Количество, n (%)
Возраст старше 60 (n=241)	213 (88,38)
Госпитализации всего (n=241)	36 (14,94)
Госпитализации связанные с ССЗ (n=241)	30 (12,45)
ИМ (n=241)	5 (2,07)
Возобновление стенокардии (n=241)	24 (9,96)
Повторное АКШ (n=241)	0 (0)
Прогрессирование стенозов БЦА (n=176)	7 (3,97)
Вновь выявленных стенозов БЦА (n=176)	51 (28,96)
Прогрессирование стенозов АНК (n=176)	8 (4,54)
Вновь выявленных стенозов АНК (n=176)	26 (14,77)
Вновь диагностированные ОНМК (n=176)	7 (3,97)
Вновь выявленный МФА (n=176)	18 (10,22)
Возраст сосудистой стенки превышает паспортный (CAVI)	101 (57,38)

# Молекулярно-генетическое тестирование

Исследовали **65** полиморфных сайтов  
**31** гена, липидного, кальциевого  
обмена и иммунного ответа

«Applied  
Biosystems»  
«ViiA7»

SNPStats,  
Statistica 10.0



Сбор венозной  
крови

Выделение ДНК  
методом  
фенол-хлороформной  
экстракции с  
протеиназой К

Генотипирование  
методом TaqMan в  
формате RT-PCR

Статистический  
анализ

Тест  $\chi^2$  Харди -Вайнберга;  
 $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса;  
Логистическая регрессия

Отличия считали значимыми  
при  $p < 0.05$

Клиническая  
характеристика



№ п/п	Ген	ID полиморфного сайта
1	<i>APOB</i>	rs3725189, rs1042031
2	<i>APOE</i>	rs429358, rs7412, rs769452
3	<i>LIPC</i>	rs1800588
4	<i>LPA</i>	rs10455872
5	<i>TLR1</i>	rs5743551, rs5743611
6	<i>TLR2</i>	rs5743708, rs3804099
7	<i>TLR4</i>	rs4986790, rs4986791
8	<i>TLR6</i>	rs3775073, rs5743810
9	<i>TREM-1</i>	rs2234246, rs4711668, rs3804277, rs1817537, rs2234237, rs6910730, rs9471535, rs7768162
10	<i>CRP</i>	rs3093077, rs1130864, rs1205
11	<i>IL1b</i>	rs113634, rs16944
12	<i>IL1RL1</i>	rs11685424, rs4988956
13	<i>IL1F9</i>	rs17659543
14	<i>IL10</i>	rs1800896, rs1800871, rs1800872
15	<i>IL12B</i>	rs3112227
16	<i>IL12 RB1</i>	rs2375947
17	<i>IL18</i>	rs194651, rs187238, rs360719
18	<i>IL18 R1</i>	rs3755276, rs6758936, rs1974675
19	<i>IL18RAP</i>	rs13015714, rs2058659, rs917997
20	<i>IL6</i>	rs1800796, rs2069827, rs1554606
21	<i>IL6R</i>	rs2229238, rs2228145
22	<i>IL8</i>	rs2227306
23	<i>IL33</i>	rs7025417
24	<i>TNF</i>	rs179964, rs1800629, rs361525
25	<i>VDR</i>	rs2228570, rs31237
26	<i>Calcr</i>	rs1801197
27	<i>CASR</i>	rs1042636
28	<i>GC</i>	rs7041
29	<i>NOTCH</i>	rs13290979
30	<i>OPG</i>	rs2073618, rs3102735, rs3134069
31	<i>PCSK1</i>	rs222

# Ассоциативное исследование

Ген	ID полиморфного сайта	ОШ (95%ДИ)	P-уровень	Модель наследования
<i>VDR</i>	rs731236	0,47 (0,28-08)	0,0047	овердоминантная
<i>NOTCH</i>	rs13290979	2,98 (1-33-6,67)	0,0068	кодоминантная
<i>Calcr</i>	rs1801197	0,52 (0,31-0,87)	0,012	доминантная
<i>IL18</i>	rs187238	0,59 (0,35-0,98)	0,042	доминантная
<i>IL18</i>	rs360719	0,59 (0,35-0,98)	0,042	доминантная
<i>IL18</i>	rs194651	0,38 (0,17-0,83)	0,032	кодоминантная
<i>IL18RAP</i>	rs917997	4,29 (1,145-12,72)	0,0055	рецессивная
<i>IL18RAP</i>	rs13015714	3,17 (1,26-7,96)	0,012	рецессивная
<i>IL8</i>	rs2227306	1,79 (1,01-3,17)	0,042	рецессивная
<i>IL1RL1</i>	rs11685424	1,81 (1,24-264)	0,0018	логадитивная
<i>TLR6</i>	rs5743810	0,59 (0,35-0,99)	0,44	овердоминантная

# Метаболизм витамина D

Витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол) 20%

Витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) 80%

Кожа



Депозит



25-гидроксилаза

90%

25(OH)D

1 альфа-гидроксилаза

1,25(OH)2D

7-дегидрохолестерин

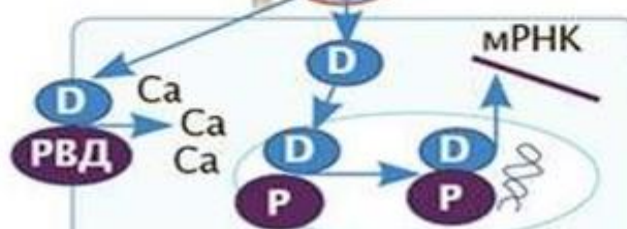
УФО



Гидроксивитамин D  
(Кальцидол)

Дигидроксивитамин D  
Кальцитриол 0,3–1 мкг в сутки

**Быстрые эффекты:**  
быстрое изменение  
концентрации кальция в  
клетках

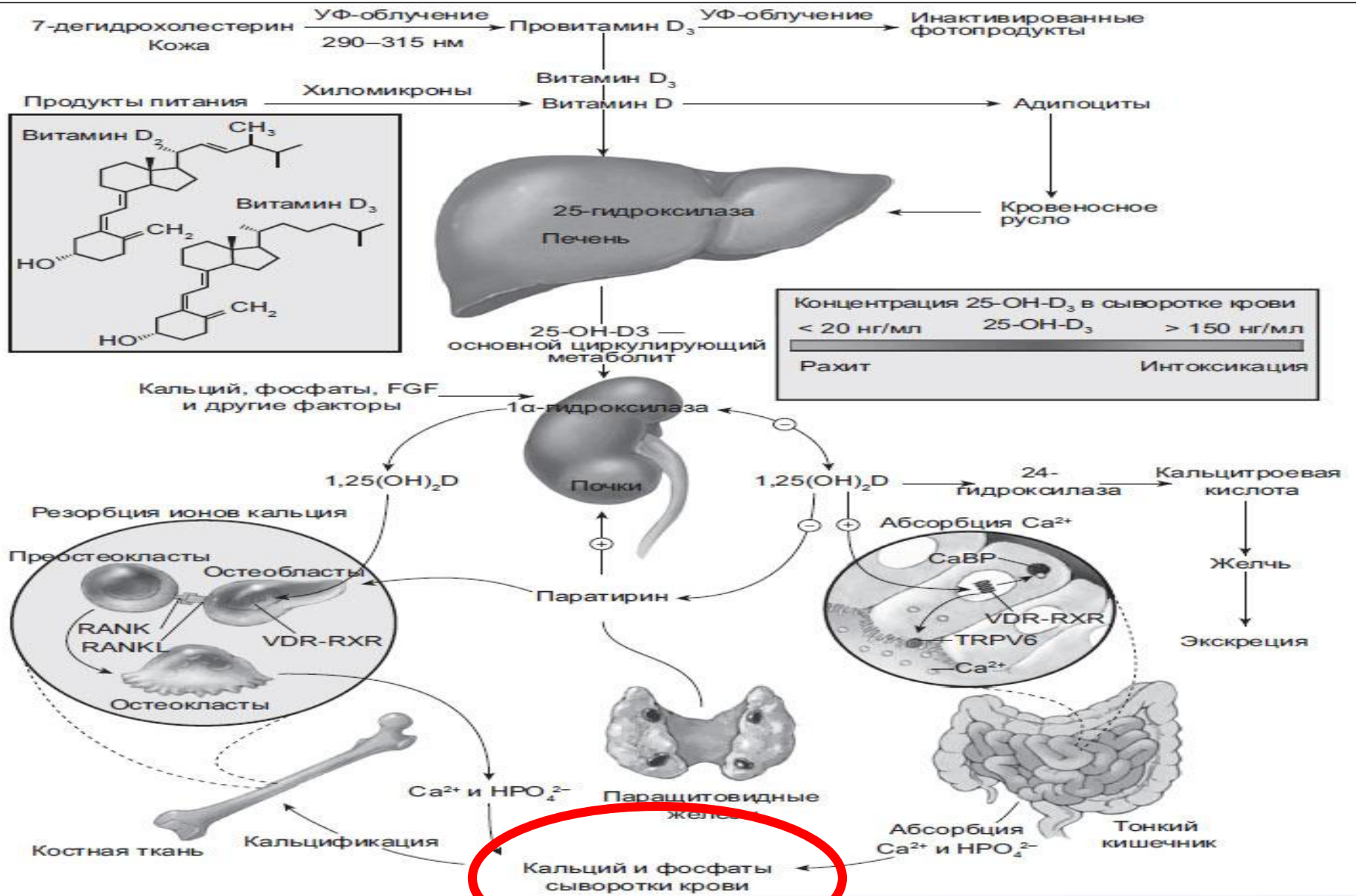


**Медленные эффекты:**  
синтез белков

# Распределение населения в мире по уровню витамина Д в популяции

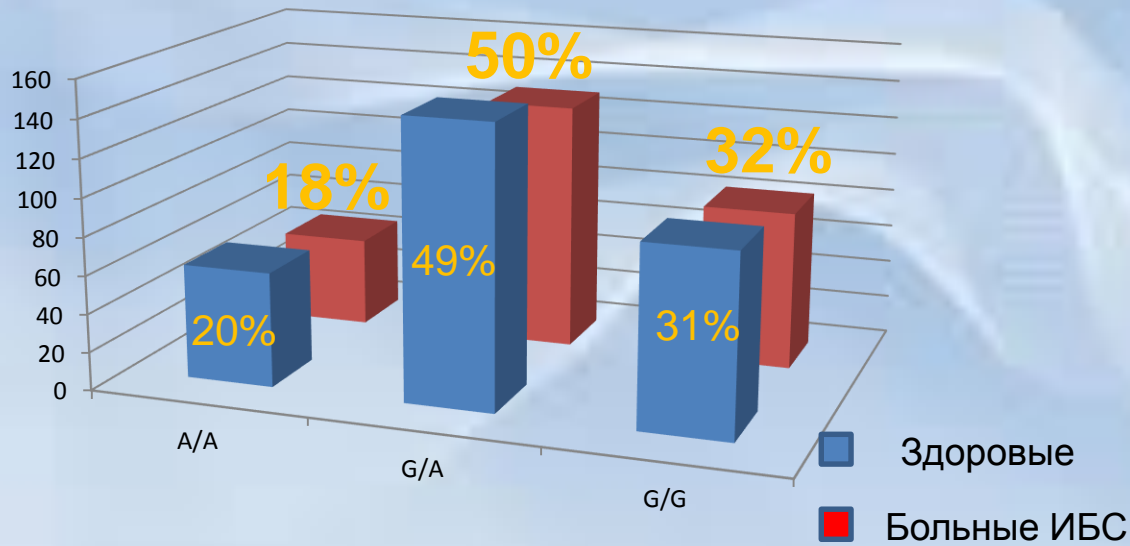


# Значение витамина D в патогенезе атеросклероза



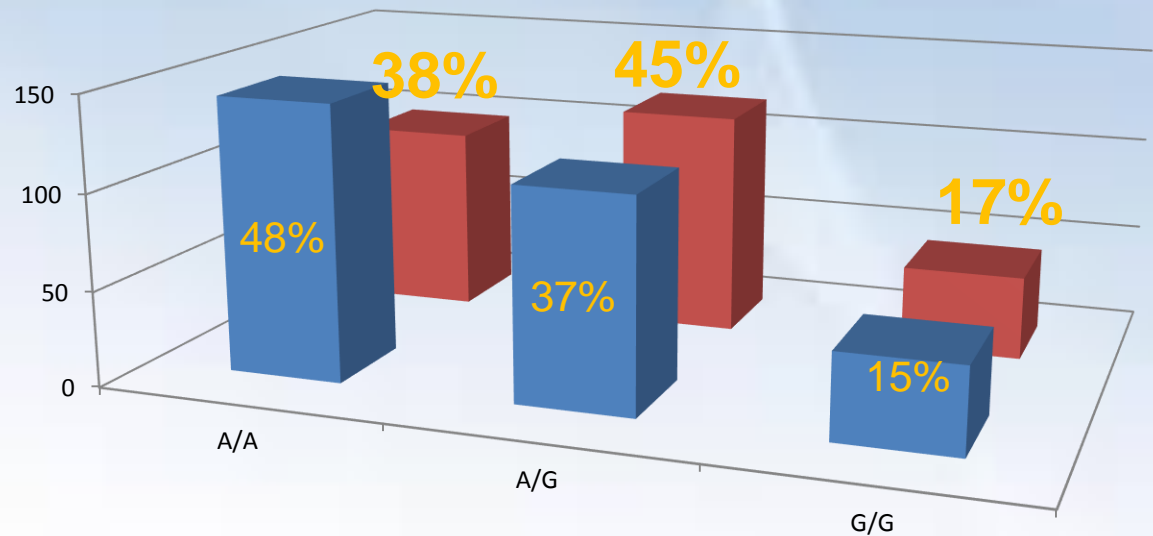
# Распределение частот генотипов в двух выборках

VDR rs2228570



$P > 0,05$

VDR rs731236

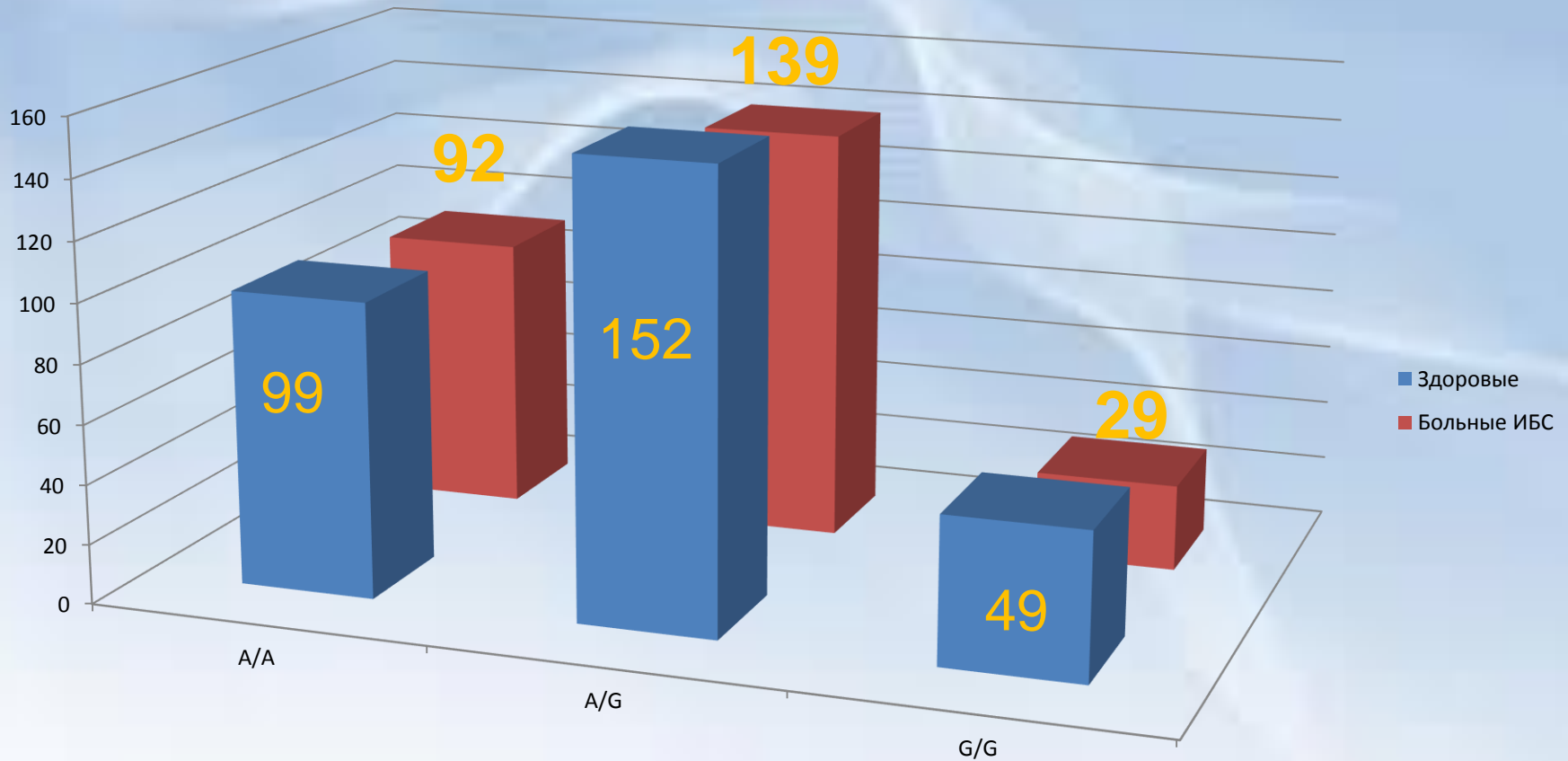


$P > 0,05$



# Распределение частот генотипов в двух выборках

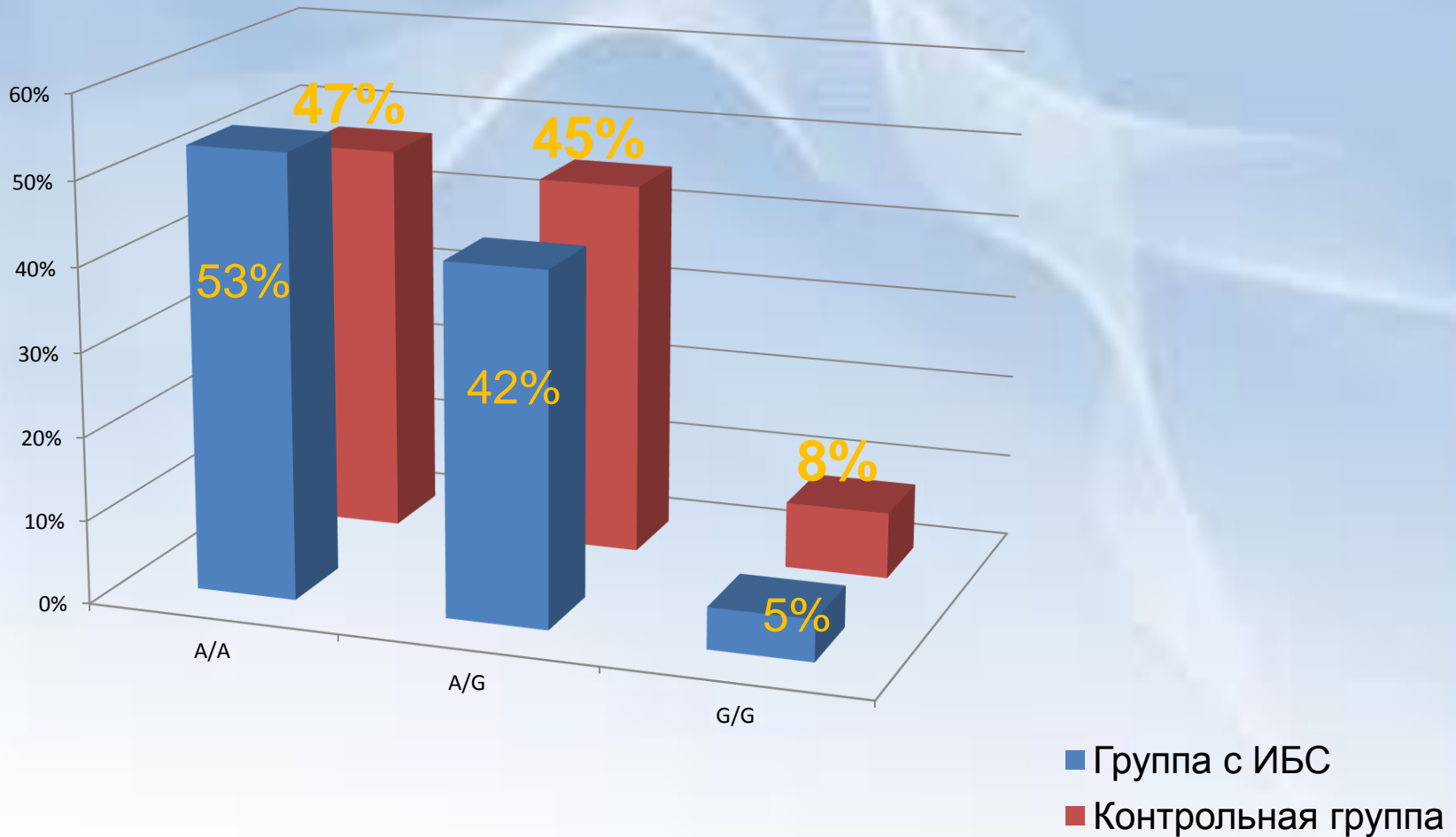
*NOTCH1* rs13290979



$P > 0,05$

# Распределение частот генотипов в двух выборках

*Calc rs1801197*



# Определение концентрации

1.25-Dihydroxy Vitamin D  
(ids, Великобритания)

Free 25OH vitamin D  
(Diasource, Бельгия)

Statistica 10.0



Статистический  
анализ



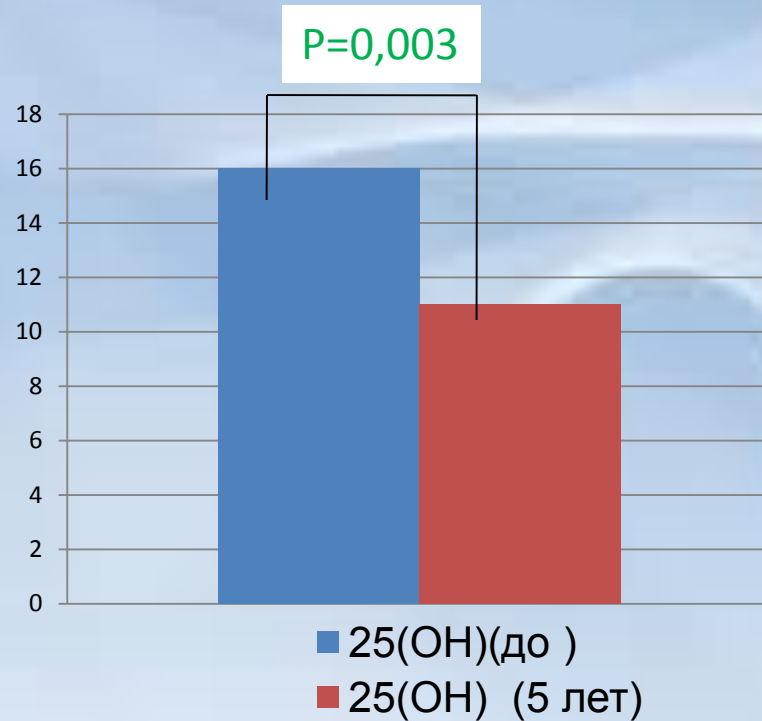
Фотоколориметрический  
учет результатов с  
автоматическим  
расчетом концентраций

Выполнение ИФА



Получение сыворотки  
(вакутейнер с активатором  
свертывания)  
В два этапа

# Концентрации витамина Д



## 25 (OH) D

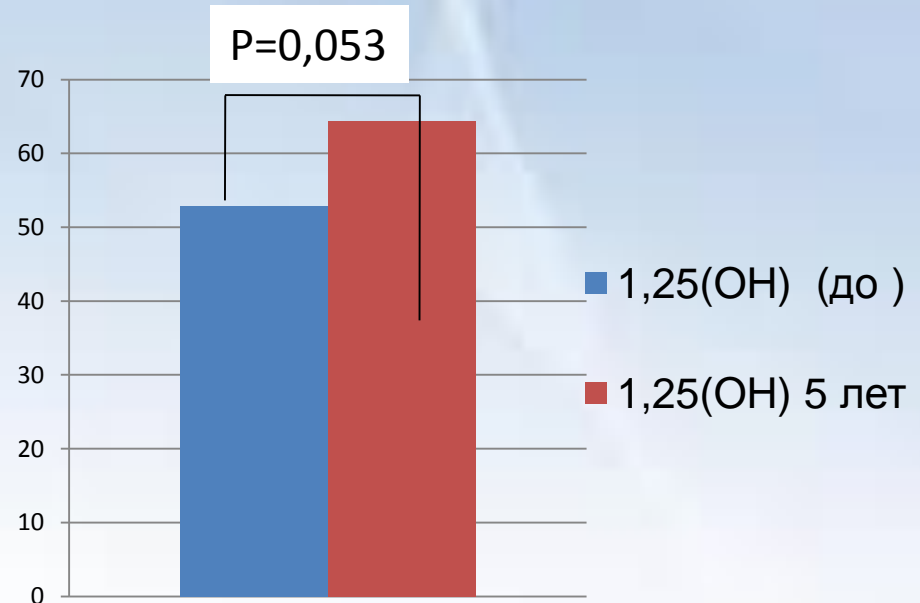
До операции 16,06 (9,3; 17,8) нг/ мл

Через пять лет 11,6 (8,9;14,0) нг/мл

## 1,25 (OH)<sub>2</sub> D

До операции 52,3 (37,8; 65,2) нг/ мл

Через пять лет 64,6 (58,9;84,9) нг/мл



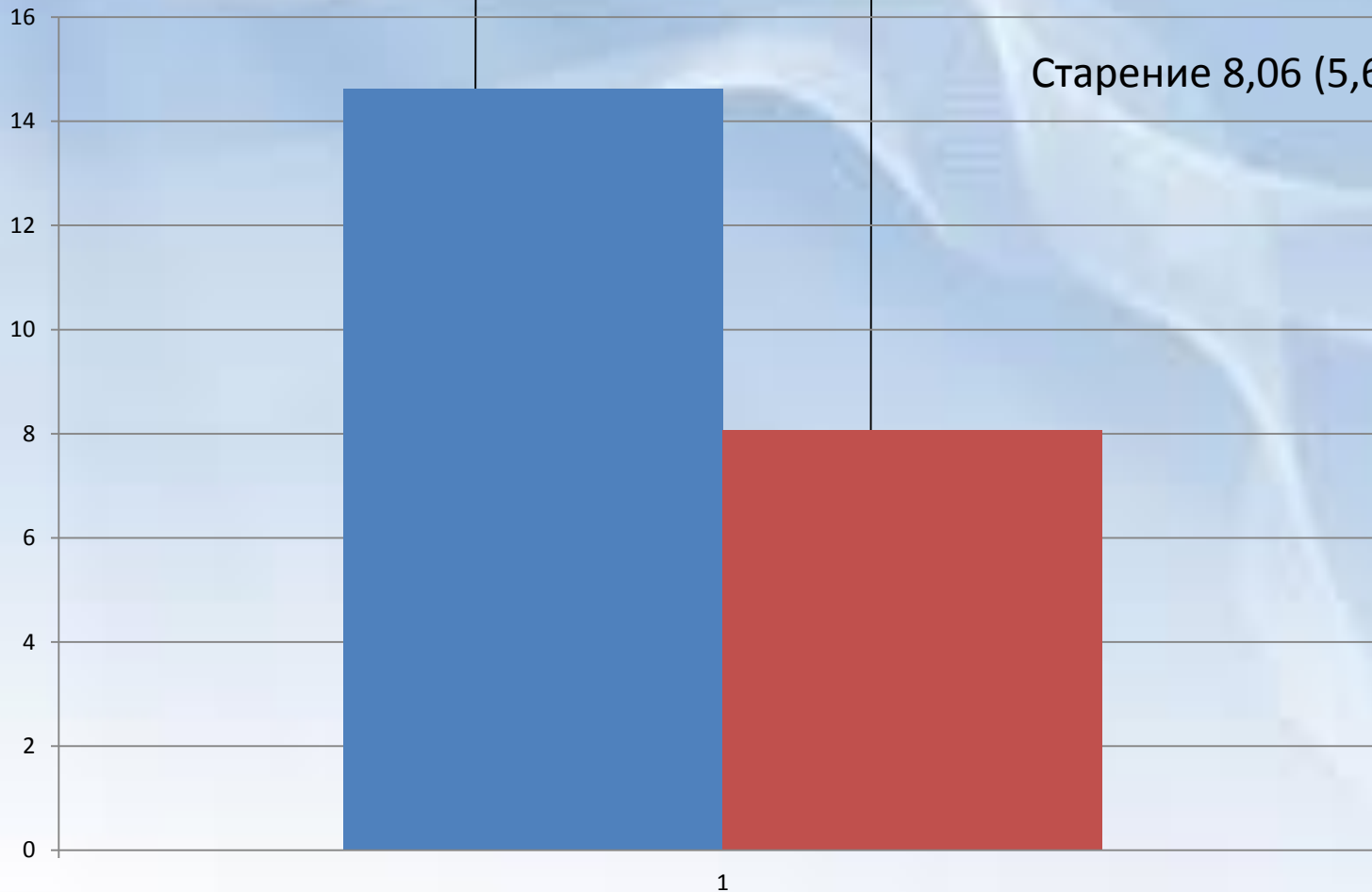
# Концентрации витамина Д

P=0,024

**25 (ОН) D**

Норма 14,63 (11,04; 17,44) нг/ мл

Старение 8,06 (5,69; 12,56) нг/мл



- Возраст сосудистой стенки равен или ниже паспортного
- Возраст сосудистой стенки превышает паспортный

# Концентрации витамина Д

**1,25 (ОН)<sup>2</sup> D**

Норма 58,79 (38,84; 62,46) нг/мл

Старение 48,12 (25,29; 54,43) нг/мл



■ Возраст сосудистой стенки равен или ниже паспортного

■ Возраст сосудистой стенки превышает паспортный

Благодарю за внимание!

