

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМА LYS198ASN (G>T) ГЕНА EDN1 С РАЗВИТИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.

Хамидов Диёрбек Абдуллаевич,

доцент кафедры “Пропедевтики внутренних болезней” Андижанского
Государственного Медицинского Института Телефон: +998914770405

d.abdullaevich@gmail.com

Мусашайхов Умиджон Хусанбаевич

Андижанский Государственный Медицинский Институт

Набиева Дилдора Абдумаликовна

Ташкентская Медицинская Академия

Бобоев Кодиржон Тухтабаевич

Республиканский специализированный научно-практический центр
гематологии МЗ РУз

АННОТАЦИЯ: Ишемическая болезнь сердца является многофакторным заболеванием, в развитии которого важную роль играют нарушения эндотелиальной функции и генетическая предрасположенность. В настоящем исследовании проведена оценка полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена EDN1, кодирующего эндотелин-1 — один из ключевых регуляторов сосудистого тонуса и эндотелиальной функции, а также изучена его взаимосвязь с риском развития ишемической болезни сердца. Полученные результаты позволили оценить ассоциацию различных генотипов гена EDN1 с развитием ишемической болезни сердца. Исследование молекулярно-генетических факторов, связанных с эндотелиальной дисфункцией, может способствовать совершенствованию раннего прогнозирования риска ишемической болезни сердца и развитию персонализированного подхода к профилактике и лечению заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, ген EDN1, полиморфизм Lys198Asn (G>T), эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, генетическая предрасположенность, молекулярно-генетический маркер, коронарный атеросклероз.

В исследование были включены 210 пациентов с ишемической болезнью сердца, которые были распределены на две группы. В первую группу вошли 103 пациента с нестабильной, включая прогрессирующую, стенокардией, во вторую — 107 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–IV функционального класса. Контрольную группу для проведения генетического

исследования составили условно здоровые лица, не имевшие в анамнезе ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также не имевшиеотягощенного семейного анамнеза по указанным заболеваниям. В ходе исследования использовали общеклинические, биохимические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Для изучения молекулярно-генетических особенностей риска развития ишемической болезни сердца у обследованных пациентов проводили генотипирование полиморфизма Lys198Asn (G>T) гена **EDN1**, участвующего в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей.

При сравнительном анализе распределения аллелей и генотипов полиморфизма Lys198Asn гена **EDN1** между образцами пациентов основной группы с ишемической болезнью сердца и участниками группы сравнения, состоявшей из условно здоровых лиц, были выявлены статистически значимые различия между группами.

В частности, частота минорного аллеля риска **Asn** среди пациентов основной группы составила **34,0%**, что характеризовалось значительным увеличением по сравнению с группой сравнения — **16,2%** (34,0% против 16,2%; $\chi^2 = 22,1$; $p = 0,01$). Рассчитанное в ходе статистического анализа отношение шансов также подтвердило ассоциацию данного аллеля с развитием ИБС (OR = 2,7; 95% CI: 1,77–4,03). Полученные результаты свидетельствуют о том, что минорный аллель **Asn** может рассматриваться как генетический фактор, ассоциированный с повышенной предрасположенностью к развитию заболевания.

Аналогичная закономерность была выявлена при анализе гомозиготного генотипа **Asn/Asn**. Частота встречаемости данного генотипа среди пациентов основной группы была в **5,7 раза выше**, чем в группе сравнения (14,3% против 2,9%; $\chi^2 = 9,7$; $p = 0,01$; OR = 5,7; 95% CI: 1,91–16,84). Это подтверждает наличие статистически значимой ассоциации гомозиготного генотипа **Asn/Asn** с повышенным риском возникновения и развития ишемической болезни сердца.

Частота гетерозиготного генотипа **Lys/Asn** среди пациентов основной группы составила **39,5%**, что было достоверно выше по сравнению с группой сравнения (**27,6%**). У пациентов, являвшихся носителями данного гетерозиготного генотипа, также отмечалось повышение риска развития ИБС. Согласно полученным данным, вероятность развития заболевания у носителей генотипа **Lys/Asn** была в **1,8 раза выше** по сравнению с носителями других генотипов ($\chi^2 = 5,1$; $p = 0,01$; OR = 1,8; 95% CI: 1,08–2,99).

Напротив, в группе сравнения отмечалось статистически значимое увеличение частоты мажорного аллеля **Lys** по сравнению с пациентами основной группы. В частности, частота данного аллеля среди участников группы сравнения составила **83,8%**, тогда как среди пациентов с ИБС — **66,0%** ($\chi^2 = 22,1$; $p = 0,01$). Частота встречаемости гомозиготного генотипа дикого типа **Lys/Lys** в группах сравнения и основной группе составила соответственно **70,5%** и **46,2%** ($\chi^2 = 16,6$; $p = 0,01$). Более высокая частота встречаемости аллеля **Lys** и генотипа **Lys/Lys** в группе сравнения по сравнению с основной группой, а также значения отношения шансов для аллеля **Lys** (OR = 0,4; 95% CI: 0,25–0,56) и генотипа **Lys/Lys** (OR = 0,47; 95% CI: 0,22–0,59) могут свидетельствовать об их потенциальном защитном эффекте в отношении риска развития ИБС.

Таким образом, полиморфизм **Lys198Asn (G>T)** гена **EDN1** может рассматриваться как потенциальный молекулярно-генетический маркер предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца и представлять интерес для совершенствования раннего прогнозирования индивидуального риска заболевания.

Список использованной литературы:

1. **Bühler, K.** Risk of coronary artery disease as influenced by variants of the human endothelin and endothelin-converting enzyme genes / K. Bühler, M. Ufer, A. Müller-Marbach [et al.]. // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2007. – Vol. 17, No. 1. – P. 77–83. – DOI: **10.1097/01.fpc.0000230118.26581.40**
2. **Jin, J. J.** Association of endothelin-1 gene variant with hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu [et al.]. // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, No. 1. – P. 163–167. – DOI: **10.1161/01.HYP.0000043680.75107.CF**.
3. **Liang, L.-L.** Genetic susceptibility of five tagSNPs in the endothelin-1 (EDN1) gene to coronary artery disease in a Chinese Han population / L.-L. Liang, L. Chen, M.-Y. Zhou [et al.]. // *Bioscience Reports*. – 2018. – Vol. 38, No. 5. – Article BSR20171320. – DOI: **10.1042/BSR20171320**.
4. **Tanaka, C.** Evaluation of the Lys198Asn and -134delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene / C. Tanaka, K. Kamide, S. Takiuchi [et al.]. // *Hypertension Research*. – 2004. – Vol. 27, No. 5. – P. 367–371. – DOI: **10.1291/hypres.27.367**.
5. **Tu, G.** Association of +138I/D and Lys198Asn polymorphisms in the endothelin-1 gene with early onset of coronary artery disease among the Chinese Han population / G. Tu, Z. Fang, Y. Zhao, Q. Wu. // *Medical Science Monitor*. – 2020. – Vol. 26. – Article e921542. – DOI: **10.12659/MSM.921542**.