

УДК 616.136-007.64-056.7

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108311>

Роль и значение ряда полиморфизмов генов у пациентов с аневризмой брюшной аорты

Egan L. Kalmykov¹✉, И. А. Сучков², Р. Е. Калинин², О. Неъматзода³,
Д. С. Додхоев⁴

¹ Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Theodor Fontaine Medical Institute, Brandenburg, Germany;

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация;

³ Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Душанбе, Республика Таджикистан;

⁴ Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

АННОТАЦИЯ

Введение. До настоящего времени многие факторы, влияющие на риск и течение развития аневризмы брюшной аорты (АБА), являются неизученными. Все большее значение в этиологии и развитии АБА придается наличию некоторых генетических полиморфизмов, роль многих из которых также не изучена.

Цель. Проанализировать наличие ассоциации аневризмы брюшной аорты с рядом полиморфизмов генов (ПГ).

Материалы и методы. Проанализированы ПГ у 20 пациентов с АБА (исследуемая группа, ИГ; 18 мужчин (90%) и 2 женщины (10%), средний возраст — $68,1 \pm 7,3$ года) и у 5 пациентов без АБА (контрольная группа, КГ; 4 мужчины (80%) и 1 женщина (20%), средний возраст — $64,2 \pm 7,2$ года). Определялась частота сопутствующих заболеваний и факторов риска АБА. Изучены ПГ: Lys198Asn в гене *EDN1*; C-786T в гене *NOS3*; Leu28Pro в гене *APOE*; Val174Ala в гене *SLC01B1*; Thr715Pro в гене *SELP*; C807T в гене *ITGA2*; Ser447Ter в гене *LpL*; Thr174Met в гене *AGT*; Met235Thr в гене *AGT*. Статистический анализ проводили с помощью «IBM SPSS Statistics 21», корреляционный анализ проводили по Пирсону. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В ИГ корреляционные связи были выявлены при полиморфизме Ser447Ter в гене *LpL*: прямые связи с полиморфизмами Lys198Asn ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *EDN1*, Leu28Pro ($r = 0,70$; $p < 0,001$) в гене *APOE* и Thr715Pro ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *SELP*; обратная связь с полиморфизмом C786T ($r = -0,35$; $p = 0,006$) в гене *NOS3*. Столько же связей у полиморфизма Leu28Pro в гене *APOE*: наряду с Ser447Ter в гене *LpL* ещё имеются прямая связь с Lys198Asn ($r = 0,70$; $p < 0,001$) в гене *EDN1* и Thr715Pro ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *SELP*; обратная связь с C786T ($r = -0,35$; $p = 0,006$) в гене *NOS3*. У полиморфизма Thr715Pro в гене *SELP* также наряду со связями Ser447Ter ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *LpL* и Leu28Pro в гене *APOE* имеется дополнительно прямая связь с Lys198Asn ($r = 0,55$; $p < 0,001$) в гене *EDN1*. У полиморфизма Thr174Met в гене *AGT* имеется обратная связь с Leu28Pro ($r = -0,35$; $p = 0,006$) в гене *APOE* и прямая связь с Val174Ala ($r = 0,40$; $p = 0,002$) в гене *SLC01B1*. При этом у полиморфизма Met235Thr в гене *AGT* имеется прямая связь с Val174Ala ($r = 0,33$; $p = 0,011$) в гене *SLC01B1* и обратная связь с C807T в гене *ITGA2*.

Заключение. Установлено наличие прямых корреляций некоторых полиморфизмов генов у пациентов с аневризмой брюшной аорты, что указывает на их возможную роль в развитии данной патологии и может являться скрининговым тестом для определения вероятности ее развития.

Ключевые слова: аневризма брюшной аорты; полиморфизмы генов; корреляция полиморфизмов; генетика аневризмы брюшной аорты

Для цитирования:

Kalmykov E.L., Sучков И.А., Калинин Р.Е., Неъматзода О., Додхоев Д.С. Роль и значение ряда полиморфизмов генов у пациентов с аневризмой брюшной аорты // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022. Т. 30, № 4. С. 437–445. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108311>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108311>

The Role and Significance of Polymorphisms of Certain Genes in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm

Egan L. Kalmykov¹✉, Igor' A. Suchkov², Roman E. Kalinin², Okildzhon Ne'matzoda³, Dzhamsheed S. Dodkhoyev⁴

¹ Clinic for Vascular and Endovascular Surgery, Theodor Fontaine Medical Institute, Brandenburg, Germany;

² Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation;

³ Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Dushanbe, Republic of Tajikistan;

⁴ Avicenna Tajik Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

ABSTRACT

INTRODUCTION: To date, many factors that influence the risk and course of abdominal aortic aneurysm (AAA) are not studied. Increasing significance in the etiology and development of AAA is assigned to the existence of some genetic polymorphisms, the role of many of them is not studied either.

AIM: To analyze the existence of association of the abdominal aortic aneurysm with some gene polymorphisms (GPs).

MATERIALS AND METHODS: Gene polymorphisms were analyzed in 20 patients with AAA (study group, SG); 18 men (90%) and 2 women (10%), the mean age 68.1 ± 7.3 years), and in 5 patients without AAA (control group, CG; 4 men (80%) and 1 woman (20%), the mean age 64.2 ± 7.2 years). The frequency of concomitant diseases and risk factors for AAA were determined. The following GPs were studied: : Lys198Asn in the *EDN1* gene; C-786T in the *NOS3* gene; Leu28Pro in the *APOE* gene; Val174Ala in the *SLC01B1* gene; Thr715Pro in the *SELP* gene; C807T in the *ITGA2* gene; Ser447Ter in the *LpL* gene; Thr174Met in the *AGT* gene; Met235Thr in the *AGT* gene. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 21, correlation analysis — according to Pearson. The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS: In the SG, correlation relationships were identified in Ser447Ter polymorphism in the *LpL* gene: direct relationships with Lys198Asn polymorphism ($r = 0.63$; $p < 0.001$) in the *EDN1* gene, Leu28Pro ($r = 0.70$; $p < 0.001$) in the *APOE* gene and Thr715Pro ($r = 0.63$; $p < 0.001$) in the *SELP* gene; a reverse relationship with C786T polymorphism ($r = -0.35$; $p = 0.006$) in the *NOS3* gene. The same amount of relationships were found in Leu28Pro polymorphism in the *APOE* gene: besides with Ser447Ter in the *LpL* gene, there is also a direct relationship with Lys198Asn ($r = 0.70$; $p < 0.001$) in the *EDN1* gene and Thr715Pro ($r = 0.63$; $p < 0.001$) in the *SELP* gene; a reverse relationship with C786T ($r = -0.35$; $p = 0.006$) in the *NOS3* gene. Thr715Pro polymorphism in the *SELP* gene, along with relationships with Ser447Ter ($r = 0.63$; $p < 0.001$) in the *LpL* gene and Leu28Pro in the *APOE* gene, has an additional direct relationship with Lys198Asn ($r = 0.55$; $p < 0.001$) in the *EDN1* gene. Thr174Met polymorphism in the *AGT* gene has a reverse relationship with Leu28Pro ($r = -0.35$; $p = 0.006$) in the *APOE* gene and direct relationship with Val174Ala ($r = 0.40$; $p = 0.002$) in the *SLC01B1* gene. With this, Met235Thr polymorphism in the *AGT* gene has a direct relationship with Val174Ala ($r = 0.33$; $p = 0.011$) in the *SLC01B1* gene and reverse relationship with C807T in the *ITGA2* gene.

CONCLUSION: The existence of direct correlations of some gene polymorphisms in patients with abdominal aortic aneurysm has been established, which indicates their probable role in the development of this pathology and may be used as a screening test for determination of the likelihood for its development.

Keywords: abdominal aortic aneurysm; gene polymorphism; correlation of polymorphisms; genetics of abdominal aortic aneurysm

For citation:

Kalmykov EL, Suchkov IA, Kalinin RE, Ne'matzoda O, Dodkhoyev DS. The Role and Significance of Polymorphisms of Certain Genes in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(4):437–445. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ108311>

Received: 29.05.2022

Accepted: 14.09.2022

Published: 31.12.2022

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБА — аневризма брюшной аорты
 АГ — артериальная гипертензия
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
 ДИ — доверительный интервал
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ОШ — отношение шансов
 ПГ — полиморфизмы генов
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
 Asn — asparagine (аспарагин)
 AGT — angiotensin (ангиотензин)
 Ala — alanin (аланин)
 ApoE — apolipoprotein E (аполипопротеин E)
 EDN1 — endothelin-1 (эндотелин-1)
 ITGA2 — integrin alpha-2 (интегрин альфа-2)
 Leu — leucine (лейцин)

Lys — lysin (лизин)
 LpL — lipoprotein lipase (липопротеиновая липаза)
 Met — methionine (метионин)
 NOS3 — nitric oxide synthase 3 (синтаза оксида азота 3)
 OATP1B1 — organic anion transporting polypeptide, 1B1 (полипептид, транспортирующий органические анионы)
 Pro — proline (пролин)
 SELP — P-selectin (P-селектин)
 Ser — serin (серин)
 SLC01B1 — solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (член семейства переносчиков органических анионов 1B1)
 Ter — termination codon (терминирующий кодон)
 Thr — tryptophan (триптофан)
 Val — valin (валин)

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительную историю изучения этиопатогенеза аневризмы брюшной аорты (АБА) до настоящего времени многие факторы, влияющие на риск и течение заболевания, являются неизученными. Рядом исследований было показано, что у пациентов с АБА отмечается наличие нескольких сопутствующих заболеваний, которые в большинстве своем связаны с нарушением липидного обмена, эндотелиальной дисфункцией сосудов, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [1, 2]. Однако их роль в патогенезе АБА еще изучается, а результаты носят дискуссионный характер. Кроме того, все большее значение в этиологии и развитии АБА придается наличию некоторых генетических полиморфизмов, в особенности факторов риска развития АБА [3–12]. При этом изучению полиморфизмов генов (ПГ), играющих определенную роль в течении ряда сопутствующих патологий при АБА, посвящено крайне мало научных исследований. В связи с этим нами были изучены некоторые ПГ у пациентов с АБА в аспекте их возможного влияния на патогенез заболевания.

Цель — проанализировать наличие ассоциации аневризмы брюшной аорты с рядом полиморфизмов генов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол 11 от 11.05.2021) и зарегистрировано на платформе [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Выполнен анализ ПГ у 20 пациентов с АБА (*исследуемая группа*) и у 5 пациентов без АБА (*контрольная группа*). Из общего числа пациентов с АБА (исследуемая группа) было 18 (90%) мужчин, 2 (10%) женщины. В контрольной группе было 4 (80%) мужчины и 1 (20%) женщина.

Средний возраст составил $68,1 \pm 7,3$ и $64,2 \pm 7,2$ года в исследуемой и контрольной группах соответственно.

В исследуемой группе было 17 (85%) курящих пациентов, *основными сопутствующими заболеваниями* являлись:

- ишемическая болезнь сердца (ИБС) у 11 (55%) пациентов;
- сахарный диабет у 1 (5%) пациента;
- атеросклероз сонных артерий / инсульт у 4 (20%) пациентов;
- заболевания периферических артерий у 9 (45%) пациентов;
- артериальная гипертензия (АГ) у 18 (90%) пациентов;
- аневризмы других локализаций у 6 (30%) пациентов;
- хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) у 1 (5%) пациентов;
- нарушение ритма у 4 (20%) пациентов.

В контрольной группе из 5 добровольцев лишь в одном случае было отмечено наличие АГ, других сопутствующих заболеваний выявлено не было.

Генетический статус пациентов изучался молекулярно-генетическим методом. Забор крови проводился из периферической вены. Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресскровь» (Литех, Российская Федерация). С образцом выделенной ДНК проводились две реакции амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров, с определением трех типов заключений: гомозигота по аллели 1, гетерозигота, гомозигота по аллели 2. Выбор генов основывался на комплексном подходе в анализе этиологии и патогенеза АБА [3–14].

Проанализированы полиморфизмы следующих генов:

- лизин198аспарагин (англ.: *lysine198asparagine*; Lys198Asn) в гене эндотелин-1 (англ.: *endothelin 1*; EDN1);
- C-786T в гене синтазы окиси азота 3 (англ.: *nitric oxide synthase 3*; NOS3);

- лейцин28пролин (англ.: *leucine28proline*; Leu28Pro) в гене аполипопротеин Е (англ.: *apolipoprotein E*; APOE);
- валин174аланин (англ.: *valin174alanin*; Val174Ala) в гене члена семейства переносчиков органических анионов 1B1 (англ.: *solute carrier organic anion transporter family member 1B1*; SLC01B1);
- триптофан715пролин (англ.: *tryptophan715 proline*; Thr715Pro) в гене Р-селектин (англ.: *P-selectin*; SELP);
- С807Т в гене интегрин альфа-2 (англ.: *integrin alpha-2*; ITGA2);
- серин447терминирующий кодон (англ.: *termination codon*; serin447Ter) в гене липопротеиновой липазы (англ.: *Lipoprotein lipase*; LpL);
- триптофан174метионин (англ.: *tryptophan174 methionine*; Thr174Met) в гене ангиотензина 1 (англ.: *angiotensin*; AGT);
- Met235Thr в гене AGT.

Статистический анализ проводился на ПК с помощью «IBM SPSS Statistics 21» (IBM Corp., 1989–2012,

USA). В работе представлены качественные показатели (факторы риска и аллели) в виде долей. Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) для произвольных таблиц. Использовали метод логистической регрессии (результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с доверительным интервалом (ДИ)) и корреляционный анализ по Пирсону (результат представлен в виде коэффициента корреляции, r). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение групп по частоте наличия гомо- и гетерозигот в изучаемых группах по различным полиморфизмам приведены в таблице 1.

На основании результатов таблицы 1 нами было выявлено отсутствие статистически значимых различий ПГ и их частоты между исследуемой и контрольной группами.

Таблица 1. Частота изучаемых полиморфизмов генов в исследуемой и контрольной группах

Полиморфизм в гене	Группы	Гомозигота по аллели 1, % (n)	Гетерозигота, % (n)	Гомозигота по аллели 2, % (n)
Lys198Asn в гене <i>EDN1</i>	Исследуемая, n = 20	80 (16)	15 (3)	5 (1)
	Контрольная, n = 5	60 (3)	40 (2)	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = 1,71$)		
C-786T в гене <i>NOS3</i>	Исследуемая, n = 20	10 (2)	55 (11)	35 (7)
	Контрольная, n = 5	0	100 (5)	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = 3,52$)		
Leu28Pro в гене <i>APOE</i>	Исследуемая, n = 20	100 (20)	0	0
	Контрольная, n = 5	100 (5)	0	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = \text{нет значения}$)		
Val174Ala в гене <i>SLC01B1</i>	Исследуемая, n = 20	40 (8)	60 (12)	0
	Контрольная, n = 5	60 (3)	40 (2)	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = \text{нет значения}$)		
Thr715Pro в гене <i>SELP</i>	Исследуемая, n = 20	75 (15)	20 (4)	5 (1)
	Контрольная, n = 5	60 (3)	40 (2)	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = 1,04$)		
C807T в гене <i>ITGA2</i>	Исследуемая, n = 20	25 (5)	55 (11)	20 (4)
	Контрольная, n = 5	40 (2)	60 (3)	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = 1,34$)		
Ser447Ter в гене <i>LpL</i>	Исследуемая, n = 20	80 (16)	20 (4)	0
	Контрольная, n = 5	100 (5)	0	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = \text{нет значения}$)		
Thr174Met в гене <i>AGT</i>	Исследуемая, n = 20	10 (2)	90 (18)	0
	Контрольная, n = 5	0	100 (5)	0
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = \text{нет значения}$)		
Met235Thr в гене <i>AGT</i>	Исследуемая, n = 20	40 (8)	40 (8)	20 (4)
	Контрольная, n = 5	60 (3)	20 (1)	20 (1)
	p	> 0,05 (df = 2; $\chi^2 = 0,81$)		

В таблице 2 представлены результаты анализа наличия гомозиготных и гетерозиготных аллелей в исследуемой и контрольной группах.

На следующем этапе исследования было проанализировано возможное влияние ПГ на развитие АБА (табл. 3).

Таблица 2. Наличие гомозиготных и гетерозиготных аллелей в исследуемой и контрольной группах

Аллели	Исследуемая группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)	p
Гомозиготная 1	100 (9)	77,8 (7)	< 0,001 (df = 2; $\chi^2 = 16,7$)
Гетерозиготная	88,9 (8)	77,8 (7)	
Гомозиготная 2	55,6 (5)	11,1 (1)	

Таблица 3. Влияние полиморфизма генов на развитие аневризмы брюшной аорты

Аллели	ОШ	95% ДИ для ОШ		p
		нижний	верхний	
Lys198Asn в гене <i>EDN1</i>				
Гомозигота по аллели 1	2,667	0,327	21,733	> 0,05
Гетерозиготный	0,265	0,030	2,318	> 0,05
Гомозигота по аллели 2	–	–	–	–
Val174Ala в гене <i>SLC01B1</i>				
Гомозигота по аллели 1	0,444	0,060	3,285	> 0,05
Гетерозиготный	2,250	0,304	16,632	> 0,05
Гомозигота по аллели 2	–	–	–	–
Thr715Pro в гене <i>SELP</i>				
Гомозигота по аллели 1	2,000	0,256	15,623	> 0,05
Гетерозиготный	0,375	0,046	3,056	> 0,05
Гомозигота по аллели 2	–	–	–	–
C807T в гене <i>ITGA2</i>				
Гомозигота по аллели 1	0,500	0,064	3,906	> 0,05
Гетерозиготный	0,815	0,111	5,987	> 0,05
Гомозигота по аллели 2	–	–	–	–
Met235Thr в гене <i>AGT</i>				
Гомозигота по аллели 1	0,444	0,060	3,285	> 0,05
Гетерозиготный	2,667	0,250	28,438	> 0,05
Гомозигота по аллели 2	1,000	0,086	11,588	> 0,05

Примечание: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал. Влияние показателей определяли ОШ, вычисленным методом логистической регрессии, а зависимость между показателями — корреляционным анализом по Пирсону

Интересные данные были получены при проведении корреляционного анализа (рис. 1, 2).

Из данных, представленных на рисунках 1 и 2, следует, что значимые корреляции ПГ совпали в исследуемой и контрольной группах для взаимосвязи Ser447Ter в гене *LpL* и Leu28Pro ($r = 0,70$; $p < 0,001$) в гене *APOE*.

В исследуемой группе пациентов корреляционные связи были выявлены при полиморфизме Ser447Ter в гене *LpL*:

- прямые корреляционные связи с полиморфизмами Lys198Asn ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *EDN1*, Leu28Pro ($r = 0,70$; $p < 0,001$) в гене *APOE* и Thr715Pro ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *SELP*;

- обратная корреляционная связь с полиморфизмом C786T ($r = -0,35$; $p = 0,006$) в гене *NOS3*.

Аналогичные результаты были получены относительно полиморфизма Leu28Pro в гене *APOE*:

- прямая корреляционная связь с Ser447Ter в гене *LpL*, Lys198Asn ($r = 0,70$; $p < 0,001$) в гене *EDN1* и Thr715Pro ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *SELP*;

- обратная корреляционная связь с C786T ($r = -0,35$; $p = 0,006$) в гене *NOS3*.

У полиморфизма Thr715Pro в гене *SELP* также наряду со связями Ser447Ter ($r = 0,63$; $p < 0,001$) в гене *LpL* и Leu28Pro в гене *APOE* имеется дополнительно прямая связь с Lys198Asn ($r = 0,55$; $p < 0,001$) в гене *EDN1*.

У полиморфизма Thr174Met в гене *AGT* получены:

- прямая корреляционная связь Val174Ala ($r = 0,40$; $p = 0,002$) в гене *SLC01B1*;

Lys198									
C786	-0,20 >0,05								
Leu28	0,70 <0,001	-0,35 = 0,006							
Val174	0,25 >0,05	-0,05 >0,05	0,10 >0,05						
Thr715	0,55 <0,001	-0,05 >0,05	0,63 <0,001	0,25 >0,05					
C807	0,02 >0,05	0,02 >0,05	-0,13 >0,05	-0,05 >0,05	-0,05 >0,05				
Ser447	0,63 <0,001	-0,35 = 0,006	0,70 <0,001	0,10 >0,05	0,63 <0,001	-0,05 >0,05			
Thr174	-0,13 >0,05	0,18 >0,05	-0,35 = 0,006	0,40 = 0,002	-0,20 >0,05	0,18 >0,05	-0,05 >0,05		
Met235	0,10 >0,05	-0,05 >0,05	0,10 >0,05	0,33 = 0,011	0,02 >0,05	-0,28 = 0,033	0,18 >0,05	0,25 >0,05	
	Lys198	C786	Leu28	Val174	Thr715	C807	Ser447	Thr174	Met235

Рис. 1. Результаты корреляционного анализа (по Пирсону) между полиморфизмами генов у пациентов с аневризмой брюшной аорты (исследуемая группа).

Примечание: первое число — коэффициент корреляции (r), второе — статистическая значимость (p).

Lys198									
C786	0,10 >0,05								
Leu28	0,40 >0,05	-0,50 >0,05							
Val174	0,40 >0,05	0,10 >0,05	0,40 >0,05						
Thr715	0,40 >0,05	0,10 >0,05	0,40 >0,05	-0,20 >0,05					
C807	0,70 = 0,004	0,40 >0,05	0,10 >0,05	0,70 = 0,004	0,10 >0,05				
Ser447	0,40 >0,05	-0,50 >0,05	1,00 <0,001	0,40 >0,05	0,40 >0,05	0,10 >0,05			
Thr174	0,10 >0,05	1,00 <0,001	-0,50 >0,05	0,10 >0,05	0,10 >0,05	0,40 >0,05	-0,50 >0,05		
Met235	-0,20 >0,05	-0,20 >0,05	0,40 >0,05	0,40 >0,05	0,10 >0,05	0,10 >0,05	0,40 >0,05	-0,20 >0,05	
	Lys198	C786	Leu28	Val174	Thr715	C807	Ser447	Thr174	Met235

Рис. 2. Результаты корреляционного анализа (по Пирсону) между полиморфизмами генов у пациентов без аневризмы брюшной аорты (контрольная группа).

Примечание: первое число — коэффициент корреляции (r), второе — статистическая значимость (p).

- обратная корреляционная связь с Leu28Pro ($r = -0,35$; $p = 0,006$) в гене *APOE*.

Стоит отметить, что у полиморфизма Met235Thr в гене *AGT* имеется:

- прямая корреляционная связь с Val174Ala ($r = 0,33$; $p = 0,011$) в гене *SLC01B1*;

- обратная корреляционная связь с C807T в гене *ITGA2*.

В контрольной же группе выявлены следующие корреляционные взаимосвязи:

- полиморфизм C807T в гене *ITGA2* имеет две прямые связи с Lys198Asn ($r = 0,70$; $p = 0,004$) в гене *EDN1* и Val174Ala в гене *SLC01B1*.

- полиморфизм Thr174Met в гене *AGT* имеет прямую связь с C786T ($r = 1,00$; $p < 0,001$) в гене *NOS3*,

Ser447Ter в гене *LpL* и Leu28Pro ($r = 1,00$; $p < 0,001$) в гене *APOE*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ представленных данных позволил выявить статистически значимые различия доминирования гомозиготных и гетерозиготных аллелей в основной и контрольной группах, что, возможно, оказывает влияние на возникновение АБА. Также установлено, что в контрольной группе полиморфизма по 2-й аллели нет, за исключением гена *AGT* (полиморфизм Met235Thr). Вместе с тем в литературе недостаточно отражены данные о доминировании аллелей, их

роли в развитии АБА и связанных с ней факторов риска.

В работе A. Sethi, et al. среди 9100 женщин и мужчин из общей популяции Дании (54% имели АГ) в 41% и 12% случаев выявлены мутации Thr235 и Met174 соответственно; мутация Met174 всегда происходила на той же аллели, что и мутация Thr235. При многофакторном логистическом регрессионном анализе было установлено, что у женщин, гомозиготных по Thr235, по сравнению с женщинами, не являющимися носителями, ОШ для АГ составило 1,29 (95% ДИ 1,05–1,58); ОШ увеличивалось до 1,50 (от 1,15 до 1,96), если женщины также были гомозиготными по Thr174 (и не носителями Met174). Женщины, гомозиготные по Thr235, также имели повышенный риск изолированного повышения систолического артериального давления (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,02–1,84) и умеренного повышения артериального давления (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,10–1,77). При этом авторы не обнаружили статистически значимой связи между повышенным артериальным давлением и генотипом у мужчин или между генотипом и систолическим артериальным давлением, диастолическим артериальным давлением или пульсовым давлением у обоих полов. Гомозиготность как по Thr235, так и по Thr174 была связана с 10% повышением уровня ангиотензиногена в плазме у обоих полов по сравнению с гомозиготностью по Met235 и Thr174 [6].

J. A. Staessen, et al. в своей работе показали, что по сравнению с гомозиготами ММ, гомозиготы ТТ и гетерозиготы М имели избыточный риск АГ в 31% и 11% случаев соответственно [7]. Как отмечается в исследовании J. C. Bis, et al., у пациентов с АГ, получавших фармакологическую терапию, генотип ангиотензиногена модифицировал связь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с развитием инсульта, а риск инсульта, связанный с применением ингибитора АПФ, у участников с генотипом ThrThr (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,14–0,99) был примерно на четверть меньше, чем у участников с копией аллеля Met235 (ОШ 1,44; 95% ДИ 0,88–2,35). Риск инфаркта миокарда, связанный с применением ингибитора АПФ, не зависел от генотипа ангиотензиногена Met235Thr [8]. Данный аспект имеет очень важную роль, в ранее опубликованном нами мультицентровом исследовании было установлено, что у пациентов с АБА частота АГ и ИБС достигала 80% и 77%, в то время как оптимальную медикаментозную терапию получали менее половины пациентов [2], при этом лишь часть из них получали комбинированную терапию, включающую ингибиторы АПФ.

Статистически значимые корреляции полиморфизмов в гене между исследуемой и контрольной группами совпали в зависимости Ser447Ter в гене *LpL* и Leu28Pro в гене *APOE*. Кроме того, в исследуемой группе пациентов наибольшие связи были выявлены при полиморфизме Ser447Ter в гене *LpL*: прямые связи с полиморфизмами Lys198Asn в гене *EDN1*. В мета-анализе C. Wang, et al.

было выявлено, что полиморфизм *LpL* Ser447Ter был связан со значительным снижением риска ишемического инсульта, особенно подтипа атеросклеротического инсульта, как у представителей европеоидной расы, так и у жителей Восточной Азии, в то же время авторами сделано предположение, что полиморфизм Lys198Asn гена *EDN1* связан с повышенным риском ишемического инсульта [9].

Наличие корреляции данных показателей в нашем исследовании у пациентов с АБА может свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений, однако требует дальнейшего изучения. Следует добавить, что у пациентов основной группы атеросклероз брахиоцефальных артерий/инсульт был выявлен в 20% случаев.

Важная прямая корреляция получена Leu28Pro в гене *APOE* и Thr715Pro в гене *SELP*. В этой связи необходимо указать на результаты мета-анализа G. Herrera-Maya, et al. [10], которые предоставляют эмпирические доказательства того, что генетические полиморфизмы *SELP* могут способствовать развитию ИБС, в т. ч. инфаркту миокарда. Таким образом, генетические полиморфизмы *SELP* могут быть потенциальными и практическими биомаркерами для ранней диагностики ИБС и инфаркта миокарда. В этой связи необходимо отметить, что в исследуемой группе полученных корреляций ИБС диагностирована в 11 (55%) наблюдениях.

Полученные нами данные демонстрируют, что наряду с Ser447Ter в гене *LpL* ещё имеются прямая корреляционная связь с Lys198Asn в гене *EDN1* и Thr715Pro в гене *SELP*, что, по данным некоторых исследований, сочетается с наличием диабета и развитием инсульта [10, 11]. Вместе с тем в настоящее время имеются достаточно противоречивые сведения о влиянии диабета на патогенез АБА [2].

У полиморфизма Thr174Met в гене *AGT* имеется прямая связь с Val174Ala в гене *SLC01B1*. По данным A. Kallioikoski, et al., генетическая изменчивость генов может привести к межиндивидуальным различиям в фармакокинетике. В частности, однонуклеотидный полиморфизм (с.521T > C, p.Val174Ala) в гене *SLC01B1*, кодирующем полипептид, транспортирующий органические анионы, 1B1 (англ.: *organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1), вследствие чего снижается способность OATP1B1 транспортировать активную симвастатиновую кислоту в печень, приводя к увеличению ее концентрации симвастатиновой кислоты в плазме, что, в свою очередь, повышает риск развития симвастин-индуцированной миопатии. Кроме того, в этом же обзоре показано, что полиморфизм *SLC01B1* также влияет на фармакокинетiku многих статинов и противодиабетического препарата репаглинида, которые используются в лечении атеросклероза и диабета у пациентов с АБА для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом у полиморфизма Met235Thr в гене *AGT* имеется прямая связь с Val174Ala в гене *SLC01B1* [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам нашего исследования установлены статистически значимые различия в доминировании гомозиготных и гетерозиготных аллелей в исследуемой и контрольной группах. Установлено наличие прямых корреляции некоторых полиморфизмов ряда генов у пациентов с аневризмой брюшной аорты, что указывает на их возможную роль в развитии данной патологии и может являться скрининговым тестом для определения вероятности ее развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: *Калмыков Е. Л.* — концепция и дизайн исследования, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание текста; *Сучков И. А.* — концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания работы;

Калинин Р. Е. — концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания работы, окончательное утверждение для публикации рукописи; *Неъматзода О.* — анализ и интерпретация данных; *Додхоев Д. С.* — статистический анализ, анализ и интерпретация данных. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: *E. L. Kalmykov* — study concept and design, statistical analysis, data analysis and interpretation, text writing; *I. A. Suchkov* — the concept and design of the study, checking the critical intellectual content of the work, final approval for publication of the manuscript; *R. E. Kalinin* — concept and design of the study, verification of the critical intellectual content of the work, final approval for publication of the manuscript; *O. Ne'matzoda* — analysis and interpretation of data; *D. S. Dodkhoyev* — statistical analysis, analysis and interpretation of data. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Kobeissi E., Hibino M., Pan H., et al. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *European Journal of Epidemiology*. 2019. Vol. 34 № 6. P. 547–555. doi: [10.1007/s10654-019-00510-9](https://doi.org/10.1007/s10654-019-00510-9)
- Kalmykov E.L., Ahmad W., Suchkov I.A., et al. Demographic differences in patients with abdominal aortic aneurysm in different countries: Germany, Tajikistan and Russian Federation // *Novosti Khirurgii*. 2021. Vol. 29, № 5. P. 535–541. doi: [10.18484/2305-0047.2021.5.535](https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.535)
- Белякова Н.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., и др. Полиморфизм LYS198ASN гена эндотелина-1 и развитие сердечно-сосудистой патологии (обзор) // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2020. № 3. С. 12–16.
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, № 2. С. 274–282. doi: [10.23888/HMJ201972274-282](https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282)
- Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А., и др. Генетические предикторы неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021. Т. 29, № 2. С. 251–256. doi: [10.17816/PAVLOVJ65383](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383)
- Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Agerholm-Larsen B., et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study // *Hypertension*. 2001. Vol. 37, № 3. P. 875–881. doi: [10.1161/01.hyp.37.3.875](https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.3.875)
- Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G., et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk // *Journal of Hypertension*. 1999. Vol. 17, № 1. P. 9–17. doi: [10.1097/00004872-199917010-00003](https://doi.org/10.1097/00004872-199917010-00003)
- Bis J.C., Smith N.L., Psaty B.M., et al. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients // *American Journal of Hypertension*. 2003. Vol. 16, № 12. P. 1011–1017. doi: [10.1016/j.amjhyper.2003.07.018](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.07.018)
- Wang C., Sun T., Li H., et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis // *Thrombosis Research*. 2011. Vol. 128, № 5. P. e107–e112. doi: [10.1016/j.thromres.2011.07.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.016)
- Herrera-Maya G., Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez O., et al. The Ser290Asn and Thr715Pro Polymorphisms of the SELP Gene Are Associated with A Lower Risk of Developing Acute Coronary Syndrome and Low Soluble P-Selectin Levels in A Mexican Population // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10, № 2. P. 270. doi: [10.3390/biom10020270](https://doi.org/10.3390/biom10020270)
- Nepal G., Ojha R., Dulal H.P., et al. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis // *Brain and Behavior*. 2019. Vol. 9, № 10. P. e01424. doi: [10.1002/brb3.1424](https://doi.org/10.1002/brb3.1424)
- Kallioikoski A., Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics // *British Journal of Pharmacology*. 2009. Vol. 158, № 3. P. 693–705. doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x)

REFERENCES

1. Kobeissi E, Hibino M, Pan H, et al. Blood pressure, hypertension and the risk of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology*. 2019;34(6):547–55. doi: [10.1007/s10654-019-00510-9](https://doi.org/10.1007/s10654-019-00510-9)
2. Kalmykov EL, Ahmad W, Suchkov IA, et al. Demographic differences in patients with abdominal aortic aneurysm in different countries: Germany, Tajikistan and Russian Federation. *Novosti Khirurgii*. 2021;29(5):535–41. doi: [10.18484/2305-0047.2021.5.535](https://doi.org/10.18484/2305-0047.2021.5.535)
3. Bebyakova NA, Levitsky SN, Shabalina IA, et al. Endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and development of cardiovascular pathology (review). *Sovremennaya Nauka: Aktual'nyye Problemy Teorii i Praktiki. Seriya: Estestvennyye i Tekhnicheskije Nauki*. 2020;(3):12–6. (In Russ).
4. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA. Prospects for forecasting the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):274–82. (In Russ). doi: [10.23888/HMJ201972274-282](https://doi.org/10.23888/HMJ201972274-282)
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanyan AA, et al. Genetic predictors of an unfavorable course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):251–6. (In Russ). doi: [10.17816/PAVLOVJ65383](https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ65383)
6. Sethi AA, Nordestgaard BG, Agerholm-Larsen B, et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension*. 2001;37(3):875–81. doi: [10.1161/01.hyp.37.3.875](https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.3.875)
7. Staessen JA, Kuznetsova T, Wang JG, et al. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk. *Journal of Hypertension*. 1999;17(1):9–17. doi: [10.1097/00004872-199917010-00003](https://doi.org/10.1097/00004872-199917010-00003)
8. Bis JC, Smith NL, Psaty BM, et al. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 2003;16(12):1011–7. doi: [10.1016/j.amjhyper.2003.07.018](https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2003.07.018)
9. Wang C, Sun T, Li H, et al. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2011;128(5):e107–12. doi: [10.1016/j.thromres.2011.07.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.016)
10. Herrera-Maya G, Vargas-Alarcón G, Pérez-Méndez O, et al. The Ser290Asn and Thr715Pro Polymorphisms of the SELP Gene Are Associated with A Lower Risk of Developing Acute Coronary Syndrome and Low Soluble P-Selectin Levels in A Mexican Population. *Biomolecules*. 2020;10(2):270. doi: [10.3390/biom10020270](https://doi.org/10.3390/biom10020270)
11. Nepal G, Ojha R, Dulal HP, et al. Association between Lys198Asn polymorphism of endothelin-1 gene and ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain and Behavior*. 2019;9(10):e01424. doi: [10.1002/brb3.1424](https://doi.org/10.1002/brb3.1424)
12. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *British Journal of Pharmacology*. 2009;158(3):693–705. doi: [10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00430.x)

ОБ АВТОРАХ

***Kalmykov Egan L.**, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6784-2243>;
eLibrary SPIN: 8623-8897; e-mail: egan0428@mail.ru

Сучков Игорь Александрович, д.м.н, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: suchkov_med@mail.ru

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Неъматзода Окилджон, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-7611>;
eLibrary SPIN: 2408-9107; e-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Додхоев Джамшед Саидбобоевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9228-8544>;
eLibrary SPIN: 6609-4501; e-mail: jamshedsd@yandex.ru

AUTHOR'S INFO

***Egan L. Kalmykov**, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6784-2243>;
eLibrary SPIN: 8623-8897; e-mail: egan0428@mail.ru

Igor' A. Suchkov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: suchkov_med@mail.ru

Roman E. Kalinin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: kalinin-re@yandex.ru

Okildzhon Ne'matzoda, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7602-7611>;
eLibrary SPIN: 2408-9107; e-mail: sadriev_o_n@mail.ru

Dzhamshed S. Dodkhoyev, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9228-8544>;
eLibrary SPIN: 6609-4501; e-mail: jamshedsd@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author