УДК: 616.12-005.4-:037-08

Хамидов Диёрбек Абдуллаевич – к.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич – д.м.н., профессор
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Мусашайхов Умиджон Хусанбаевич – д.м.н., доцент
Мусашайхова Шахноза Мамирбековна – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)
Набиева Дилдора Абдумаликовна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Андижан, Узбекистан)

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G-250A ГЕНА LIPC У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ КОРОНАРОГРАФИИ

Аннотация. *Ишемическая болезнь сердца является одним из ведущих сердечно-сосудистых заболеваний, развитие и прогрессирование которого тесно связаны с нарушениями липидного обмена и генетической предрасположенностью. Ген LIPC, кодирующий печёночную липазу, играет важную роль в метаболизме липопротеинов и процессах атерогенеза. В настоящем исследовании изучена ассоциация полиморфизма G-250A гена LIPC со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Полученные результаты позволили оценить взаимосвязь различных генотипов полиморфизма G-250A с выраженностью стенозирования коронарных артерий. Изучение молекулярно-генетических факторов, влияющих на развитие и тяжесть коронарного атеросклероза, может способствовать совершенствованию раннего прогнозирования течения ишемической болезни сердца и развитию персонализированного подхода к диагностике, профилактике и лечению заболевания.*

Цель исследования *– оценить ассоциацию полиморфизма G-250A гена LIPC с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии и определить его потенциальную прогностическую значимость у пациентов с ишемической болезнью сердца.*

Материал и методы. *В исследование были включены 210 пациентов с ишемической болезнью сердца, распределённых на две клинические группы. Первую группу составили 103 пациента с нестабильной стенокардией, включая прогрессирующую форму заболевания; во вторую группу вошли 107 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–IV функционального класса. Контрольную группу для проведения молекулярно-генетического исследования составили условно здоровые лица, не имевшие в анамнезе ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также не имевшие отягощённого семейного анамнеза по данным заболеваниям. В исследовании применяли комплекс общеклинических, биохимических, инструментальных, молекулярно-генетических и статистических методов.*

Результаты. *Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по результатам проведённого анализа, выявленная тенденция к увеличению вероятности гемодинамически значимого стеноза у носителей генотипа A/A указывает на потенциальную прогностическую ценность данного полиморфизма. Вместе с тем отсутствие достоверных различий в распределении генотипов G/G и G/A свидетельствует о необходимости дальнейших исследований на более крупных выборках.*

Заключение. *Проведённое исследование показало, что полиморфизм G-250A гена LIPC может быть ассоциирован с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Наибольшая частота мутантного генотипа A/A наблюдалась среди пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, что свидетельствует о возможной роли данного генетического варианта в развитии более тяжёлых форм коронарного атеросклероза.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца; коронарография; стенозирование коронарных артерий; гемодинамически значимый стеноз; гемодинамически незначимый стеноз; атеросклероз коронарных артерий; ген LIPC; полиморфизм G-250A; печёночная липаза; молекулярно-генетические маркеры; генетическая предрасположенность; персонализированная медицина.*

Khamidov Diyorbek Abdullaevich – C.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich – D.M.Sc., professor
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)
Musashaykhov Umidjon Khusanbaevich – D.M.Sc., associate professor

Musashaykhova Shakhnoza Mamirbekovna – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)
Nabieva Dildora Abdumalikovna – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

CLINICAL AND GENETIC SIGNIFICANCE OF THE LIPC GENE G-250A POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE ACCORDING TO CORONARY ANGIOGRAPHY FINDINGS

Abstract. *Coronary artery disease (CAD) is one of the leading cardiovascular diseases, the development and progression of which are closely associated with disorders of lipid metabolism and genetic predisposition. The* ***LIPC*** *gene, encoding hepatic lipase, plays an important role in lipoprotein metabolism and the pathogenesis of atherosclerosis. The present study investigated the association between the G-250A polymorphism of the LIPC gene and the severity of coronary artery atherosclerosis according to coronary angiography findings in patients with coronary artery disease. The obtained results made it possible to evaluate the relationship between different genotypes of the G-250A polymorphism and the severity of coronary artery stenosis. Investigation of molecular genetic factors involved in the development and progression of coronary atherosclerosis may contribute to improving early prediction of coronary artery disease and the development of personalized approaches to its diagnosis, prevention, and treatment.*

Objectives. *To evaluate the association between the G-250A polymorphism of the LIPC gene and the severity of coronary artery atherosclerosis according to coronary angiography findings and to determine its potential prognostic significance in patients with coronary artery disease.*

Materials and Methods. *The study included 210 patients with coronary artery disease divided into two clinical groups. The first group consisted of 103 patients with unstable angina, including progressive angina, while the second group included 107 patients with stable exertional angina of functional classes I–IV. The control group for molecular genetic analysis consisted of apparently healthy individuals without a history of coronary artery disease or other cardiovascular diseases and without a family history of these conditions. Clinical, biochemical, instrumental, molecular genetic, and statistical research methods were employed.*

Results. *Although no statistically significant differences were observed, the identified trend toward an increased probability of hemodynamically significant coronary artery stenosis among carriers of the A/A genotype suggests the potential prognostic value of this polymorphism. At the same time, the absence of significant differences in the distribution of the G/G and G/A genotypes indicates the need for further studies involving larger patient cohorts.*

Conclusion. *The study demonstrated that the G-250A polymorphism of the LIPC gene may be associated with the severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. The highest frequency of the mutant A/A genotype was observed among patients with hemodynamically significant coronary artery stenosis, suggesting a possible role of this genetic variant in the development of more severe forms of coronary atherosclerosis.*

Keywords: *coronary artery disease; coronary angiography; coronary artery stenosis; hemodynamically significant stenosis; hemodynamically insignificant stenosis; coronary atherosclerosis; LIPC gene; G-250A polymorphism; hepatic lipase; molecular genetic markers; genetic predisposition; personalized medicine.*

Xamidov Diyorbek Abdullayevich – t.f.n., dotsent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, Uzbekistan)
Boboyev Qodirjon To‘xtabayevich – t.f.d., professor
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Tashkent, Uzbekistan)
Musashayxov Umidjon Xusanbayevich – t.f.d., dotsent
Musashayxova Shaxnoza Mamirbekovna – t.f.d., dotsent
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, Uzbekistan)
Nabiyeva Dildora Abdumalikovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

KORONAROGRAFIYA MA'LUMOTLARIGA KO'RA YURAK ISHEMIK KASALLIGI MAVJUD BEMORLARDA LIPC GENINING G-250A POLIMORFIZMINING KLINIK VA GENETIK AHAMIYATI

Annotatsiya. *Yurak ishemik kasalligi yurak-qon tomir tizimining eng keng tarqalgan kasalliklaridan biri bo‘lib, uning rivojlanishi va progressiyasi lipid almashinuvi buzilishlari hamda genetik moyillik bilan chambarchas bog‘liq. LIPC geni jigar lipazasini kodlaydi va lipoproteinlar metabolizmi hamda aterogenez jarayonlarida muhim o‘rin tutadi. Mazkur tadqiqotda LIPC genining G-250A polimorfizmi bilan koronarografiya natijalariga ko‘ra koronar arteriyalarning aterosklerotik shikastlanish darajasi o‘rtasidagi bog‘liqlik yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlarda o‘rganildi. Olingan natijalar G-250A polimorfizmining turli genotiplari va koronar arteriyalar stenozining og‘irlik darajasi o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholash imkonini berdi. Koronar ateroskleroznng rivojlanishi*

va og'irligiga ta'sir qiluvchi molekulyar-genetik omillarni o'rganish yurak ishemik kasalligini erta prognoz qilish hamda kasallikni tashxislash, oldini olish va davolashda shaxsiylashtirilgan yondashuvni takomillashtirishga xizmat qilishi mumkin.

***Tadqiqot maqsadi** – LIPC genining G-250A polimorfizmi bilan koronarografiya natijalariga ko'ra koronar arteriyalar aterosklerotik shikastlanishining og'irlik darajasi o'rtasidagi bog'liqlikni baholash hamda uning yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlardagi potensial prognostik ahamiyatini aniqlash.*

***Material va usullar.** Tadqiqotga yurak ishemik kasalligi mavjud 210 nafar bemor jalb qilindi. Ular ikki klinik guruhga bo'lindi. Birinchi guruhni 103 nafar beqaror, jumladan progressiv stenokardiyali bemor, ikkinchi guruhni esa I–IV funksional sinfdagi barqaror zo'riqish stenokardiyasiga ega 107 nafar bemor tashkil etdi. Molekulyar-genetik tadqiqot uchun nazorat guruhiga yurak ishemik kasalligi va boshqa yurak-qon tomir kasalliklari anamnezida kuzatilmagan hamda ushbu kasalliklar bo'yicha irsiy yuklamaga ega bo'lmagan shartli sog'lom shaxslar kiritildi. Tadqiqot davomida umumiy klinik, biokimyoviy, instrumental, molekulyar-genetik va statistik usullar qo'llanildi.*

***Natijalar.** Statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlanmagan bo'lsa-da, A/A genotipi tashuvchilarida gemodinamik jihatdan ahamiyatli koronar arteriya stenozi rivojlanish ehtimolining ortishiga moyillik kuzatildi, bu esa mazkur polimorfizmning potensial prognostik ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, G/G va G/A genotiplari taqsimotida ishonchli farqlarning aniqlanmaganligi kengroq populyatsiyada qo'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarurligini ko'rsatadi.*

***Xulosa.** O'tkazilgan tadqiqot LIPC genining G-250A polimorfizmi yurak ishemik kasalligi mavjud bemorlarda koronar arteriyalarning aterosklerotik shikastlanish darajasi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatdi. A/A mutant genotipi gemodinamik jihatdan ahamiyatli koronar stenoz kuzatilgan bemorlarda eng yuqori uchrash chastotasiga ega bo'lib, ushbu genetik variant koronar ateroskleroznin og'ir shakllari rivojlanishida muhim rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi.*

***Kalit so'zlar:** koronarografiya; koronar arteriyalar stenozi; gemodinamik jihatdan ahamiyatli stenoz; gemodinamik jihatdan ahamiyatsiz stenoz; koronar ateroskleroz; LIPC geni; G-250A polimorfizmi; jigar lipazasi; molekulyar-genetik markerlar; genetik moyillik; personalizatsiyalangan tibbiyot.*

Введение / Актуальность исследования.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире. Основной морфологической основой заболевания является атеросклеротическое поражение коронарных артерий, степень выраженности которого определяет клиническое течение заболевания, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и выбор тактики лечения. Несмотря на значительную роль традиционных факторов риска, существенный вклад в развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза вносят наследственные факторы, определяющие индивидуальную предрасположенность к заболеванию [2,6].

Одним из генов, представляющих особый интерес в изучении генетических механизмов атерогенеза, является LIPC, кодирующий печёночную липазу — ключевой фермент липидного обмена, участвующий в метаболизме липопротеинов высокой и низкой плотности, ремоделировании липопротеинов и регуляции обратного транспорта холестерина. Изменение активности печёночной липазы может способствовать развитию дислипидемии, ускоренному прогрессированию атеросклероза и увеличению риска ишемической болезни сердца [7].

Полиморфизм G-250A гена LIPC, расположенный в промоторной области, способен влиять на экспрессию гена и активность фермента, что обусловливает различия в показателях липидного спектра и степени атеросклеротического поражения сосудов у различных пациентов. Однако данные о его взаимосвязи с выраженностью стенозирования коронарных артерий остаются неоднозначными и требуют дальнейшего изучения [1,4].

Коронарография является «золотым стандартом» диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий, позволяющим объективно оценить локализацию, распространённость и степень стенозирования сосудов. Сопоставление результатов коронарографии с молекулярно-генетическими особенностями пациентов представляет значительный научный и практический интерес, поскольку позволяет выявить генетические маркеры, ассоциированные с тяжестью поражения коронарного русла [3].

В связи с этим изучение ассоциации полиморфизма G-250A гена LIPC с результатами коронарографии у пациентов с ишемической болезнью сердца является актуальным направлением исследований и может способствовать совершенствованию методов раннего прогнозирования тяжести коронарного атеросклероза, стратификации сердечно-сосудистого риска и развитию персонализированного подхода к ведению пациентов с ИБС [2,5,8].

Материал и методы исследования.

В исследование были включены 210 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), распределённых на две клинические группы. Первую группу составили 103 пациента с нестабильной стенокардией, включая прогрессирующую форму заболевания; во вторую группу вошли 107 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–IV функционального класса.

На последующем этапе исследования из общей когорты пациентов 44 больным была выполнена селективная коронарография с целью оценки степени атеросклеротического поражения коронарных артерий. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization), а также Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Revascularization).

В зависимости от результатов коронарографии пациенты были разделены на две исследовательские группы. К первой группе относили пациентов с гемодинамически незначимым стенозом коронарных артерий (сужение просвета менее 50%), ко второй — пациентов с гемодинамически значимым стенозом (сужение просвета 50% и более).

Для изучения ассоциации молекулярно-генетических факторов с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий всем обследованным пациентам выполняли генотипирование полиморфизма G-250A гена LIPC, кодирующего печёночную липазу. Генотипирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией аллелей. Определяли частоты аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма, после чего проводили сравнительный анализ их распределения между группами пациентов с гемодинамически значимым и гемодинамически незначимым стенозом коронарных артерий.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием методов вариационной статистики. Для оценки ассоциации полиморфизма G-250A гена LIPC со степенью стенозирования коронарных артерий рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По результатам коронарографического исследования у 15 из 44 пациентов (34,1%) выявлен гемодинамически незначимый стеноз коронарных артерий (менее 50%), тогда как у 29 пациентов (65,9%) степень стенозирования превышала 50%, что соответствовало гемодинамически значимому поражению коронарного русла (таблица 1).

При анализе в зависимости от клинической формы ишемической болезни сердца установлено, что среди пациентов с нестабильной прогрессирующей стенокардией случаев гемодинамически незначимого стеноза не зарегистрировано. У всех 17 обследованных пациентов данной группы по данным коронарографии выявлен гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий.

В группе пациентов со стабильной стенокардией напряжения гемодинамически незначимый стеноз диагностирован у 15 пациентов, тогда как у 12 пациентов выявлено гемодинамически значимое стенозирование коронарных артерий (таблица 1). Полученные результаты свидетельствуют о более тяжёлом атеросклеротическом поражении коронарного русла у пациентов с нестабильными формами ишемической болезни сердца.

Таблица-1.

Распределение пациентов в зависимости от наличия значимого стеноза кровеносных сосудов по данным коронарной ангиографии

Группы пациентов	Незначимый стеноз (<50%)	Значимый стеноз (>50)
ИБС. Нестабильная стенокардия n=17	-	17
ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФКI-IV n=27	15	12
Общая группа n=44	15	29

С целью решения поставленных задач исследования был проведён сравнительный анализ степени стенозирования коронарных артерий в зависимости от полиморфных вариантов исследуемого гена LIPC. Оценивали ассоциацию генетических вариантов полиморфизма G-250A с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии.

Анализ распределения генотипов полиморфизма G-250A гена LIPC показал, что у пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий мутантный генотип A/A встречался значительно чаще, чем у пациентов с гемодинамически незначимым стенозом (31,0% против 6,7%, соответственно) (таблица 2). Полученные данные свидетельствуют о возможной ассоциации генотипа A/A с более выраженным атеросклеротическим поражением коронарных артерий.

Таблица-2.

Распределение генотипов полиморфизма G-250A гена LIPC в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий

Генотипы	Степень стеноза				χ2	p	OR	95%CI
	Значимый стеноз (>50) n=29		Незначимый стеноз (<50) n=15					
	n	%	n	%				
G/G n=16	10	34,5%	6	40,0%	0,1	0,7	0,8	0,22-2,86
G/A n=18	10	34,5%	8	53,3%	1,4	0,2	0,5	0,13-1,64
A/A n=10	9	31,0%	1	6,7%	3,3	0,07	6,3	0,72-55,5

Однако результаты статистического анализа показали, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, у носителей мутантного генотипа A/A отмечалась выраженная тенденция к более высокой вероятности развития гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий (χ^2=3,3; *p*=0,07; OR=6,7; 95% ДИ: 0,72–55,5) (таблица 2).

Частота встречаемости дикого генотипа G/G у пациентов с гемодинамически значимым стенозом была несколько ниже по сравнению с пациентами, у которых степень стенозирования коронарных артерий не превышала 50%. Однако выявленные различия также не достигли статистической значимости (χ^2=0,1; *p*=0,7; OR=0,8; 95% ДИ: 0,22–2,86) (таблица 2).

Аналогичная ситуация наблюдалась и при анализе распределения гетерозиготного генотипа G/A. Несмотря на различия в частоте его встречаемости между группами (34,5% против 53,3%), статистически значимой ассоциации с выраженностью стенозирования коронарных артерий выявлено не было (χ^2=1,4; *p*=0,2; OR=0,5; 95% ДИ: 0,13–1,64) (таблица 2).

Выводы/заключение.

Проведённое исследование показало, что полиморфизм G-250A гена LIPC может быть ассоциирован с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. Наибольшая частота мутантного генотипа A/A наблюдалась среди пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, что свидетельствует о возможной роли данного генетического варианта в развитии более тяжёлых форм коронарного атеросклероза.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по результатам проведённого анализа, выявленная тенденция к увеличению вероятности гемодинамически значимого стеноза у носителей генотипа A/A указывает на потенциальную прогностическую ценность данного полиморфизма. Вместе с тем отсутствие достоверных различий в распределении генотипов G/G и G/A свидетельствует о необходимости дальнейших исследований на более крупных выборках.

Таким образом, полиморфизм G-250A гена LIPC может рассматриваться как потенциальный молекулярно-генетический маркер тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий. Для окончательного подтверждения его клинической и прогностической значимости необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrade F.M., Silveira F.R., Arsand M., et al. Association between -250G/A polymorphism of the hepatic lipase gene promoter and coronary artery disease and HDL-C levels in a Southern Brazilian population. Clinical Genetics. 2004;65(5):390–395. DOI: 10.1111/j.0009-9163.2004.00243.x.

2. Jansen H., Verhoeven A.J.M., Weeks L., et al. Common C-to-T substitution at position -480 of the hepatic lipase promoter affects transcriptional activity. Journal of Lipid Research. 1997;38(8):1640–1643. DOI: 10.1016/S0022-2275(20)37175-0.

3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal. 2020;41(3):407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

4. Lindi V., Schwab U., Louheranta A., et al. The G-250A polymorphism in the hepatic lipase gene promoter is associated with hepatic lipase activity and plasma LDL cholesterol concentrations. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2008;18(2):88–95. DOI: 10.1016/j.numecd.2006.09.008.

5. Mohammadzadeh G., Ghaffari M.A., Bazyar M., Kheirollah A. Association between two common polymorphisms (-250G/A and -514C/T) of the hepatic lipase gene and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. Advanced Biomedical Research. 2016;5:27. DOI: 10.4103/2277-9175.176366.

6. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2019;40(2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.

7. Verma P., Verma D.K., Sethi R., et al. The rs2070895 (-250G/A) single nucleotide polymorphism in the hepatic lipase gene and the risk of coronary artery disease in a North Indian population: A case-control study. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016;10(8):GC01–GC06. DOI: 10.7860/JCDR/2016/20496.8378.

8. Zambon A., Deeb S.S., Hokanson J.E., et al. Common variants in the promoter of the hepatic lipase gene are associated with variation in hepatic lipase activity. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1997;17(11):2832–2838. DOI: 10.1161/01.ATV.17.11.2832.