

ключевых генетических маркеров предрасположенности к гипертонической болезни, ассоциированной с атероскле-

розом. Это доказывает ключевую роль аполипопротеина E и синтазы оксида азота в этиопатогенезе атерогенной ЭАГ.

ПОЛИМОРФИЗМЫ CYS112ARG, ARG158CYS ГЕНА APOE И SER447TER ГЕНА LPL В ОЦЕНКЕ БИОМАРКЕРОВ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (НАЖБП) У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Кириллова О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г.

ФГБУ НИИ питания РАМН, Москва, Россия

Введение: В многочисленных экспериментальных и клинических работах показано, что у больных с ожирением развитие метаболических нарушений связаны с обменом липидов, в регуляции которого принимают участие гены липопротеинлипазы (LPL) и аполипопротеина E (ApoE). Генетические полиморфные маркеры, могут оказывать влияние на активность адипоцитов, посредством нарушения липидного метаболизма и через активацию синтеза адипокинов.

Цель: изучить полиморфизмы Cys112Arg, Arg158Cys гена ApoE и Ser447Ter гена LPL в оценке биомаркеров НАЖБП у больных с ожирением.

Материалы и методы: Обследовано 172 больных с ожирением в возрасте от 18 до 66 лет (39 мужчины и 133 женщины). Ожирение диагностировали на основании индекса массы тела (ИМТ) и показателей импедансометрии (58 пациента имели первую степень ожирения, 51 – вторую и 63 – третью). В основную группу вошли 78 больных с НАЖБП. Группу сравнения составили 94 больных с ожирением без клинико-лабораторных проявлений НАЖБП.

Полиморфизмы Ser447Ter гена LPL, Cys112Arg (аллель E4) и Arg158Cys (аллель E2) гена ApoE изучались методом ПЦР с использованием амплификатора «Терцик» и детектора «Джин» ООО «НПО ДНК-Технология» с наборами для ДНК-диагностики, разработанными ФГУП «НИИ ГосГенетика».

Содержание адипокинов, цитокинов и молекул адгезии изучались методом ИФА с использованием коммерческих наборов BioVendorR&D (CzechRepublic), BIOSOURCE (Бельгия), Invitrogen(США), PeninsulalaboratoriesLLC (США), PhoenixPharmaceuticals, Inc. (США), RayBio® (США), CusabioBiotechLTD(P.R.China), BIOMEDICA GRUPPE (Австрия), DRG(США).

Результаты: Установлено, что содержание адипокинов, цитокинов и молекул адгезии у больных с НАЖБ стати-

стически достоверно не отличалось у носителей нормально-го генотипа E3E3 и гомозиготного генотипа E2E2 гена ApoE по сравнению с больными без НАЖБП.

У носителей полиморфного маркера Ser447Ter гена LPL в группе больных с НАЖБП идентифицирован более высокий уровень висфатина (26,78±1,81 нг/мл), а также sICAM (198,90±14,69 нг/мл) и CRP (8521,00±1279 нг/мл) и более низкий уровень адипонектина (1,62±0,35 мкг/мл), чем в группе сравнения (15,3±3,44 нг/мл; 131,8±37,9 нг/мл; 3379±1503 нг/мл; 6,817±1,08 мкг/мл соответственно) (p<0,05).

Выявлено, что у больных НАЖБП – носителей гомозиготного генотипа E2E2 гена ApoE отмечалось более высокое содержание висфатина (30,18±3,22 нг/мл) и ИЛ-1альфа (86,87±7,95пг/мл), и снижение уровня ИЛ-6, чем в группе сравнения (1,56±1,23 пг/мл) (7,72±1,76нг/мл; 20,51±4,62 пг/мл; 6,3±0,51пг/мл соответственно) (p<0,05).

У носителей гетерозиготного полиморфизма E3E4 гена ApoE в группе больных с НАЖБП были выявленные более низкие концентрации апелина (3,28±0,34 нг/мл), ФНО-альфа (2,27±0,70 пг/мл) и ИЛ-1альфа (8,80±1,36 пг/мл), чем у больных с ожирением без НАЖБП (10,76±3,6 нг/мл; 9,04±2,59 пг/мл; 24,34±8,7пг/мл соответственно) (p<0,05).

Выводы: Проведенное исследование показало, что у больных с ожирением – носителей полиморфных маркеров генов LPL и ApoE отмечаются различия в содержании адипокинов, цитокинов и молекул адгезии.

Пациентов с наличием гетерозиготной формы полиморфизма Ser447Ter гена LPL следует выделить в группу риска по тяжести течения НАЖБП. Наличие генотипа E3E4 гена ApoE можно рассматривать как маркер благоприятного прогноза течения НАЖБП.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА HIF-1α ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Коваленко К.А., Машкина Е.В.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

До 15% всех диагностированных беременностей у человека заканчивается самопроизвольным абортom на сроке до 12 недель беременности. В качестве возможных причин невынашивания беременности рассматривают нарушения иммунитета, процессов ангиогенеза и апоптоза. Неадекватные воспалительные реакции в организме матери, сопровождающие спонтанный аборт, ассоциированы с нарушением уровня оксигенации тканей плаценты. В первом триместре беременности содержание кислорода в плаценте низкое. Низкое содержание кислорода важно для предотвращения дифференцировки трофобласта к инвазивному фенотипу. Экспрессия кислород-регулируемых генов играет важную роль в регуляции предимплантационного эмбрионального

метаболизма. Гипоксические условия инициируют формирование и развитие сосудистой системы плаценты во время эмбрионального роста.

Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора (HIF) происходит в гипоксических условиях и имеет решающее значение для развития плаценты. Этот фактор активно функционирует в условиях гипоксии, участвуя в регуляции процессов имплантации, плацентации плода, органогенеза, ангиогенеза и роста эмбриона. HIF является основным молекулярным фактором, воспринимающим изменения в тканевой концентрации кислорода. HIF, как фактор транскрипции, регулирует многие клеточные процессы, в том числе ангиогенез, инвазию, эритропоэз. HIF-1 представляет собой

гетеродимер, состоящий из *HIF-1a* и *HIF-2a* субъединиц. *HIF-1a* и *HIF-2a* активируют ряд общих генов. Но только *HIF-1a* индуцирует в условиях гипоксии транскрипцию генов гликолитического метаболизма.

Целью данной работы было изучение уровня экспрессии гена *HIF-1a* в хорионической и децидуальной тканях при невынашивании беременности первого триместра.

Материал и методы

Для молекулярно-генетического анализа уровня экспрессии гена *HIF-1a* в децидуальной и хорионической тканях были использованы образцы тканей, полученные при медицинском аборте у женщин с физиологическим течением беременности на сроке 5 – 9 недель (8 образцов), а также при спонтанном аборте и неразвивающейся беременности (9 образцов) раннего срока. Выделение РНК из образцов тканей проводили экстракцией смесью гуанидинтиоцианат-фенол-хлороформ. Для проведения реакции обратной транскрипции использовали праймеры Random-6. Реакцию обратной транскрипции проводили в амплификаторе Терцик (ДНК-Технология, Москва) при температуре 45° С в течение 50 минут. Затем следовала инактивация MMLV-RT при 92° С в течение 8 минут. Полученную кДНК сразу использовали в реакции ПЦР. Уровень экспрессии генов оценивали по интенсивности свечения полос, полученных при электрофоретическом разделении ПЦР-продуктов в 2%-ом агарозном геле. Нормализацию уровня кДНК проводили по уровню экспрессии β -актина.

Основные результаты

Анализ полученных данных показал, что при нормально развивающейся беременности уровень экспрессии гена *HIF-1a* в хорионической ткани статистически значимо выше по сравнению с децидуальной тканью ($P = 0,007$). По данным литературы известно, что *HIF-1a* экспрессируется в синцитиотрофобласте и в ворсинках цитотрофобласта. Наибольшая концентрация мРНК и белка *HIF-1a* характерна для 7-10 недель беременности. *HIF* в гипоксических условиях активирует синтез *VEGF*, что имеет важное значение для развития плаценты и ее васкуляризации на ранних этапах эмбриогенеза человека.

При невынашивании беременности первого триместра уровень экспрессии гена в обоих типах тканей одинаков. При этом, если в децидуальной ткани уровень экспрессии не отличается от контрольного, то в хорионической ткани экспрессия гена *HIF-1a* при невынашивании беременности в 1,7 раза ниже по сравнению с контролем ($P = 0,047$).

Так как способность трофобласта к инвазии регулируется уровнем экспрессии гена *HIF-1a*, то ингибирование экспрессии *HIF-1a* снижает способности клеток трофобласта к инвазии и может привести к ранней потере беременности.

Вывод

Установлено снижение уровня экспрессии гена *HIF-1a* в хорионической ткани при невынашивании беременности в первом триместре.

РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО, АНАМНЕСТИЧЕСКОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗОВ У СТУДЕНТОВ

О.С. Глотов^{1,2,3}, И.В. Тарковская^{2,3}, М.М. Данилова^{2,3}, Е.С. Вашукова^{1,2}, А.С. Глотов^{1,2}, Р.В. Курилов³, В.С. Пакин^{1,2,3}, С.Ш. Намозова², Л.В. Шадрин², М.В. Асеев¹, Т.Э. Иващенко¹, В.С. Баранов^{1,2}

¹ ФГБУ «НИИАГ Д.О. Отта СЗО» РАМН, Санкт-Петербург, Россия

² СПбГУ, Санкт-Петербург, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «БиоГлот», Санкт-Петербург, Россия

Учащиеся ВУЗов в настоящее время лишены возможности пройти генетическое тестирование. Сегодня их обследуют традиционными способами, которые включают сбор анамнеза, врачебные осмотры (отоларинголог, дерматовенеролог, невролог, терапевт, гинеколог (девушки), регистрируют пульс и измеряют артериальное давление, а при необходимости, направляют на консультации специалистов (хирурга, окулиста, ревматолога и др.). Дополнительное клинично-инструментальное обследование, как правило, ограничено общим анализом крови. Между тем, проблема здоровья студентов усугубляется акселерацией их развития, которая нередко осложняется такими нарушениями, как артериальная гипертензия, ожирение и метаболический синдром. В сочетании с низкой физической активностью эти факторы могут привести к значительному снижению уровня здоровья студентов и к уменьшению их интеллектуального потенциала. Важным показателем оценки риска развития этих заболеваний являются результаты измерения жизненной емкости легких, пульса, артериального давления, ИМТ. Изменения этих показателей связаны с такими заболеваниями, как ИБС, заболевания коронарных артерий или инсульт.

Поэтому **целью данной работы** была разработка общей модели предсказания фенотипических признаков на

основе комплексного анализа ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы, факторов свертывания крови, детоксикации, метаболизма с учетом физической активности, вредных привычек и ряда биохимических показателей (уровень фибриногена, гомоцистеина, активность глутатиона) с антропометрическими и физиологическими данными (весом, ростом, жизненной емкостью легких, пульсом, артериальным давлением, ИМТ).

Методом ПДРФ-анализа изучен полиморфизм 26 генов ренин-ангиотензиновой системы, факторов свертывания крови, детоксикации и метаболизма у 189 студентов СПбГУ в возрасте от 18 до 19 лет, проживающих на территории Северо-Западного региона России (Санкт-Петербург).

Важно отметить, что использование традиционных методов статистики для анализа результатов комплексного генетического и биохимического исследования фенотипических признаков человека при изучении большого числа генов, а также биохимических показателей не позволяет дать объективную оценку количественных признаков. Поэтому при комплексном анализе одним из наиболее подходящих для изучения количественных фенотипических показателей является обобщенная линейная модель (GLM), которая позволяет работать с непрерывными значениями.