

4-бөлім  
**МОЛЕКУЛАЛЫҚ  
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА**

---

Раздел 4  
**МОЛЕКУЛЯРНАЯ  
БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА**

---

Section 4  
**MOLECULAR  
BIOLOGY AND GENETICS**

Атамбаева Ш.А.,  
Иващенко А.Т., Ниязова Р.Е.

Научно-исследовательский институт  
проблем биологии и биотехнологии  
Казахского национального  
университета им. аль-Фараби,  
Казахстан, г. Алматы

### Гены, связанные с развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Atambayeva S.A.,  
Ivashchenko A.T., Niyazova R.Y.

Biology and biotechnology problems  
scientific-research institute of the  
al-Farabi Kazakh National University,  
Kazakhstan, Almaty

### The genes associated with the development of cardiovascular diseases

Атамбаева Ш.А.,  
Иващенко А.Т., Ниязова Р.Е.

Әл-Фараби атындағы Қазақ  
ұлттық университетінің Биология  
және биотехнология проблемаларының  
ғылыми-зерттеу институты,  
Қазақстан, Алматы қ.

### Жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуымен байланысты гендер

Проведен поиск генов-кандидатов, связанных с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром. Созданные базы данных по генам, связанных с развитием данных заболеваний, проанализированы в сравнительном аспекте. Показано, что некоторые из генов участвуют в развитии всех указанных выше заболеваний (AGTR1, ALDH2, APOE, ICAM1, IGF1, LPL, MTHFR, PON1, SERPINE1, TGFB1, VEGFA). Некоторые гены участвуют в развитии только одной формы сердечно-сосудистых заболеваний (ACSL1, ADTRP, AKT1, ALMS1, ANXA5, AQP2, AR, ATP2B1, CASZ1, CDH13, CELSR2, CFTR, CTSL, CUL7, DAP, DYRK1B, FIGN, FN1, FOS, FTO, GSN, HDAC9, ICOS, INPPL1, JAK2, LPIN1, MKKS, EDD4L, NFE2L2, PRL, SMTN, SOCS1, SOCS3, UMOD, WNT5A). Полученные результаты служат основой для выявления генов, экспрессия которых зависит от действия microRNA. Исследования по выявлению ассоциаций генов-кандидатов как мишеней microRNA имеют большое значение, поскольку низкомолекулярные RNA селективно регулируют экспрессию практически всех генов человека и могут как вызвать заболевание, так и использоваться в терапии и диагностике этих заболеваний.

**Ключевые слова:** атеросклероз, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, ген, диагностика.

Candidate genes associated with the development of cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, myocardial infarction, coronary heart disease, metabolic syndrome are searched. A created database of the genes, associated with the development of these diseases have been analyzed in a comparative aspect. It has been shown that some of the genes involved in the development of all the forms of cardiovascular disease (AGTR1, ALDH2, APOE, ICAM1, IGF1, LPL, MTHFR, PON1, SERPINE1, TGFB1, VEGFA). It was also shown that there are genes are involved in the development of only some one form of cardiovascular disease (ACSL1, ADTRP, AKT1, ALMS1, ANXA5, AQP2, AR, ATP2B1, CASZ1, CDH13, CELSR2, CFTR, CTSL, CUL7, DAP, DYRK1B, FIGN, FN1, FOS, FTO, GSN, HDAC9, ICOS, INPPL1, JAK2, LPIN1, MKKS, EDD4L, NFE2L2, PRL, SMTN, SOCS1, SOCS3, UMOD, WNT5A). These results provide the basis for identifying genes, whose expression is dependent on the action of microRNA, since research on the identification of associations of these candidate genes like miRNA targets are of great importance because the low molecular weight RNA selectively regulate the expression of all human genes and may cause the disease, and used in the treatment, diagnostics of these diseases.

**Key words:** atherosclerosis, hypertension, myocardial infarction, coronary heart disease, metabolic syndrome, gene, diagnosis.

Атеросклероз, гипертония, миокард инфарктісі, жүректің ишемиялық ауруы, метаболикалық синдром сияқты жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуымен байланысты гендер-кандидаттардың іздеу және салыстырмалы талдау жасалынды. Осы жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуымен байланысты гендердің деректер қоры құрылды және салыстырмалы түрінде талданды. Кейбір гендер аталған барлық аурулардың дамуына жауапты екені көрсетілді (AGTR1, ALDH2, APOE, ICAM1, IGF1, LPL, MTHFR, PON1, SERPINE1, TGFB1, VEGFA). Сондай-ақ, кейбір гендер жүрек-қан тамырлары ауруларының бір түріне ғана жауапты екені көрсетілді (ACSL1, ADTRP, AKT1, ALMS1, ANXA5, AQP2, AR, ATP2B1, CASZ1, CDH13, CELSR2, CFTR, CTSL, CUL7, DAP, DYRK1B, FIGN, FN1, FOS, FTO, GSN, HDAC9, ICOS, INPPL1, JAK2, LPIN1, MKKS, EDD4L, NFE2L2, PRL, SMTN, SOCS1, SOCS3, UMOD, WNT5A). Бұл нәтижелер, экспрессиясы микроРНК-ларға тәуелді гендерді анықтау үшін негіз болып табылады. Осы гендер-кандидаттардың, микроРНК-лардың нысана ретінде және олардың ассоциациялардың анықтауы өте маңызды, себебі молекулалық салмағы төмен РНК-лар адам гендерінің экспрессиясын селективті жүзінде реттейді, сондықтан аурудың тууына және олардың терапиясы мен диагностикасында пайдалануға мүмкіндік береді.

**Түйін сөздер:** атеросклероз, гипертония, миокард инфарктісі, жүректің ишемиялық ауруы, метаболикалық синдром, ген, диагностика.

## ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности не только в Казахстане, но и во всем мире. Среди них наиболее распространены такие заболевания как: артериальная гипертензия, метаболический синдром, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца. Заболевание, повышающее вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний это метаболический синдром (МС) (синдром резистентности к инсулину) – нарушение обмена веществ, имеющее гормональные и клинические отклонения. При данном заболевании происходят нарушение механизма усвоения глюкозы клетками, что влечет патологии во всех системах и тканях организма. Метаболический синдром приводит к таким заболеваниям как: ожирение, диабет, тахикардия, гипертония. Одно из самых распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, возникающее, в том числе и в результате метаболического синдрома это артериальная гипертензия. Установлено, что большая часть населения страдают именно артериальной гипертензией. С возрастом распространённость болезни увеличивается и достигает 50 – 65% у лиц старше 65 лет [1-20].

При дефиците кислорода в сердечной мышце возникает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Самая распространённая причина этого – атеросклероз коронарных артерий и метаболический синдром. Одно из проявлений ИБС может быть инфаркт миокарда (ИМ). ИМ вызывает некроз участка сердечной мышцы вследствие острой ишемии. Иногда ИМ развивается по причине спазма коронарной артерии, атеросклеротической бляшкой. ИМ является мультифакториальным заболеванием и может рассматриваться как осложнение различных заболеваний, сопровождающихся острой коронарной недостаточностью. В основном ИМ развивается у больных атеросклерозом. **Атеросклероз** может возникать в результате метаболического синдрома – в результате накопления холестерина в крупных и средних артериях, происходит их поражение и как следствие нарушение кровообращения [1-20].

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний занимает одно из ведущих мест среди важнейших медицинских проблем XXI века, так как это одна из основных причин смертности, а также временной и стойкой утраты трудоспособности

населения в развитых странах мира. Причины (этиология) возникновения выше описанных сердечно-сосудистых заболеваний взаимосвязаны между собой. Сердечно-сосудистые заболевания мультифакториальны и возникают под влиянием как внешних факторов, так и генетических. В настоящее время проведено огромное количество экспериментальных работ посвящённых поиску генетических факторов, приводящих к развитию ССЗ, так называемых генов-кандидатов [8-20]. При этом для каждого конкретного заболевания необходимо выделить группу генов-кандидатов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в развитии патологии. А также необходимо выделить группу общих генов-кандидатов, участвующие в развитии всех описанных выше форм ССЗ. Несмотря на множество исследований в области генетики ССЗ [8-20] до сих пор нет единой базы установленных генов, участвующих в развитии ССЗ. Ранее нами была сформирована база генов-кандидатов ИБС и ИМ [21, 22]. В данной работе был проведен сравнительный анализ генов, участвующих в развитии таких ССЗ как: артериальная гипертензия, атеросклероз, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда. Установление общих генов-кандидатов ССЗ имеет большое значение для диагностики и лечения данных заболеваний.

### Материалы и методы

В базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) был произведен поиск генов, при этом было использовано название заболевания как ключевое слово (подбор ключевых слов был в различных вариациях). Так, на каждый запрос по ССЗ, поиск выдавал несколько сот генов-кандидатов, все из которых проверялись отдельно. Проверка проводилась путем поиска связи этого гена с соответствующим заболеванием в публикациях за последние двадцать лет (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Таким образом, выяснялась связь гена с соответствующими заболеваниями, и создавались базы генов, участвующих в развитии ССЗ. Далее проводился сравнительный анализ полученных баз данных генов-кандидатов.

### Результаты и их обсуждение

Ранее нами было установлено, что 174 гена связаны с развитием ишемического заболевания сердца и 185 генов связаны с развитием инфаркта миокарда [21, 22]. Были установлены

гены, связанные с развитием атеросклероза (213 генов), артериальной гипертензией (128 генов) и метаболическим синдромом (182 гена). В ходе сравнительного анализа, выявлены 10 общих генов, участвующих в развитии всех пяти изучаемых форм сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, ИМ, артериальная гипертензия, атеросклероз и МС (табл. 1).

Например, ген *AGTR1* (Ангиотензин II), участвует в развитии всех ССЗ, является потенциальным вазопрессором и первичным регулятором секреции альдостерона. Это важный гормон, регулирующий артериальное давление в сердечно-сосудистой системе. Он действует, по крайней мере, через два рецептора. Этот ген кодирует рецептор первого типа, который, как полагают, опосредует основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II. В настоящее время считают, что существует только один ген рецептора первого типа в организме человека, также было зарегистрировано несколько вариантов альтернативного сплайсинга транскрипта этого гена. Анализ генов показал, что в развитии всех видов ССЗ может играть большую роль белок альдегиддегидрогеназа (ген *ALDH2*). Альдегиддегидрогеназа является вторым ферментом основного окислительного пути метаболизма алкоголя. В печени имеются две основные изоформы. Этот ген кодирует митохондриальную изоформу. Результаты альтернативного сплайсинга показывают много различных изоформ. Ген *APOE*, также участвует в развитии всех видов ССЗ. Белок, кодируемый этим геном, является важным апопротеином из хиломикроннов. Он связывается со специфическим рецептором печени и периферической клетки, и имеет важное значение для нормального катаболизма богатых триглицеридами липопротеинов. Мутации в этом гене приводят к повышению уровня холестерина и триглицеридов в плазме вследствие нарушенного клиренса хиломикроннов и остаточных ЛПОНП. Ген *ICAM1* кодирует клеточный поверхностный гликопротеин, который, как правило, экспрессируется на эндотелиальных клетках и в клетках иммунной системы. А ген *LPL* кодирует липопротеинлипазу, которая экспрессируется в сердце, мышцах и жировой ткани. *LPL* функционирует как гомодимер, и имеет двойную функцию гидролазы триглицеридов и участвует в проведении сигналов внеклеточных факторов. Тяжелые мутации гена *LPL* вызывают дефицит ЛПЛ, либо сопровождаются нарушениями метаболизма липопротеинов. Генетическая изменчивость гена *MTHFR* вли-

яет на предрасположенность к окклюзионным сосудистым заболеваниям, дефектам нервной трубки, раку толстой кишки и острому лейкозу, мутации в этом гене связаны с дефицитом метилентетрагидрофолатредуктазы. Фермент, кодируемый геном *PON1*, является арилэстеразой. Полиморфизм в этом гене являются фактором риска возникновения ишемической болезни сердца. Ген *SERPINE1* кодирует белок, который является членом суперсемейства ингибиторов серпинпротеиназы. Этот белок является ингибитором процесса фибринолиза. Дефекты в этом гене связаны с тромбофилией и с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В развитии ССЗ также участвует белок, трансформирующий ростовой фактор бета (TGF $\beta$ ), который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и

другие функции в большинстве клеток, кодирует данный белок ген *TGF $\beta$ 1*. Этот представитель цитокинов участвует в иммунном ответе, раке, сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, синдроме Марфана, синдроме Лойеса-Дитса, болезни Паркинсона и синдроме приобретенного иммунодефицита. Ген *VEGFA* является членом семейства факторов роста *PDGF/VEGF*. Он кодирует гепарин-связывающий белок. Этот фактор роста стимулирует пролиферацию и миграцию сосудистых эндотелиальных клеток, и имеет важное значение как для физиологического и патологического ангиогенеза. Мутации этого гена у мышей приводят к образованию ненормального эмбрионального развития кровеносных сосудов. Экспрессия этого гена коррелирует со стадией опухоли и ее прогрессии.

**Таблица 1** – Общие гены, участвующие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Ген	Характеристика гена	Ссылка по PubMed
<i>AGTR1</i> ( <i>AT1; AG2S; AT1B; AT1R; AT1AR; AT1BR; AT2R1; HAT1R; AGTR1B</i> )	angiotensin II receptor, type 1	15454732, 22782431, 25603901, 24652215, 20606419, 16519598, 15454732, 19023273
<i>ALDH2</i> ( <i>ALDM; ALDHI; ALDH-E2</i> )	aldehydedehydrogenase 2 family (mitochondrial)	24606814, 24333098, 24606813, 25249183, 14597338, 25392542, 14506613
<i>APOE</i> ( <i>AD2, APO-E, LDLCQ5, LPG</i> ),	apolipoprotein E	25332476, 25319703, 25319693, 25282659, 25150286, 23934537, 23223950, 24634178, 23466070, 24401234, 22371488, 25413697, 19243844
<i>ICAM1</i> ( <i>BB2; CD54; P3.58</i> )	intercellular adhesion molecule 1	23493781, 25503951, 24993975, 24378000, 24470464, 21392767, 22179741, 20494378
<i>IGF1</i> ( <i>IGFI; IGF-I; IGF1A</i> )	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	18703768, 21039458, 23160066, 21915365, 18603571, 11855685, 23233113, 19917654
<i>LPL</i> ( <i>LIPD; HDLCQ11</i> )	lipoproteinlipase	24407533, 21499891, 21252145, 24648989, 23089926, 25445417, 24308220
<i>MTHFR</i>	methylenetetrahydrofolate reductase (NAD(P)H)	24418373, 24242286, 22885090, 24310797, 24218123, 25458833, 25279160, 23247802, 23270270, 23391848, 25429430, 24624915, 21473680, 20547447, 20163778
<i>PON1</i> ( <i>ESA, MVCD5, PON</i> )	paraoxonase 1	24918121, 23608957, 25155309, 24426219, 24833785, 24700021, 25037113, 24211756, 23837895, 24028901, 26193203
<i>SERPINE1</i> ( <i>PAI; PAII; PAI-1; PLANHI</i> )	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	24566095, 23976861, 23866515, 23283030, 25419432, 25501306, 17786291, 23719522, 21719525, 25042166, 24249967, 21800006, 21414238, 22573918
<i>TGF<math>\beta</math>1</i> ( <i>CED; LAP; DPD1; TGFB; TGFbeta</i> )	transforminggrowthfactor, beta 1	22872813, 22513132, 22136666, 25592103, 25155040, 23337395, 24339930, 16646981, 21234356
<i>VEGFA</i> ( <i>VPF; VEGF; MVCD1</i> )	vascular endothelial growth factor A	21362767, 24439853, 24321896, 16999951, 25423914, 19017672



Также было показано, что есть гены, которые участвуют в развитии только какой-то одной формы ССЗ, некоторые из которых показаны на таблице 2. Так, было выявлено, что более 10 генов участвуют в развитии только метаболического синдрома. Например, белок, кодируемый геном *ACSL1* является изоферментом семейства длинноцепочечных жирных кислот-КоА-лигазы. Он играет ключевую роль в биосинтезе липидов и деградации жирных кислот, несколько вариантов транскриптов, кодирующих различные изоформы, были найдены для этого гена. Ген *AKT1* кодирует серин-треонинпротеинкиназу,

мутации в этом гене были связаны с синдромом Протея, также несколько вариантов альтернативного сплайсинга транскрипта были найдены для этого гена. Ген *CFTR* кодирует белок, который относится к семейству АТФ-связывающих кассетных («АВС») транспортеров, АВС белки транспортируют различные молекулы через вне- и внутриклеточные мембраны. Мутации в этом гене связаны с аутосомно-рецессивными расстройствами муковисцидоза. Ген *DYRK1B* кодирует белок семейства протеинкиназ ядерной локализации, кодируемый белок участвует в регуляции клеточного цикла.

Таблица 2 – Гены, участвующие в развитии только одного из пяти типов сердечно-сосудистых заболеваний

Ген	Характеристика гена	Ссылка по PubMed
<i>ACSL1</i> ( <i>ACSL1</i> ; <i>LACS</i> ; <i>FACL1</i> ; <i>FACL2</i> ; <i>LACS1</i> ; <i>LACS2</i> )	acyl-CoA synthetase long-chain family member 1	20176858 (MC)
<i>ADTRP</i> ( <i>AIG1L</i> ; <i>C6orf105</i> ; <i>dJ413H6.1</i> )	androgen-dependent TFPI-regulating protein	24573017 (A)
<i>AKT1</i> ( <i>AKT</i> ; <i>PKB</i> ; <i>RAC</i> ; <i>CWS6</i> ; <i>PRKBA</i> ; <i>PKB-ALPHA</i> ; <i>RAC-ALPHA</i> )	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	21061022, 20872231 (MC)
<i>ALMS1</i> ( <i>ALSS</i> )	alstromsyndrome 1	24122612 (ИМ)
<i>ANXA5</i> ( <i>PP4</i> ; <i>ANX5</i> ; <i>ENX2</i> ; <i>RPRGL3</i> ; <i>HEL-S-7</i> )	annexin A5	23724626, 22341596 (A)
<i>AQP2</i> ( <i>AQP-CD</i> ; <i>WCH-CD</i> )	aquaporin 2 (collectingduct)	22452789 (АГ)
<i>AR</i> ( <i>KD</i> ; <i>AIS</i> ; <i>AR8</i> ; <i>TFM</i> ; <i>DHTR</i> ; <i>SBMA</i> ; <i>HYSPI</i> ; <i>NR3C4</i> ; <i>SMAX1</i> ; <i>HUMARA</i> )	androgenreceptor	24653668 (MC)
<i>ATP2B1</i> ( <i>PMCA1</i> ; <i>PMCA1kb</i> )	ATPase, Ca <sup>++</sup> transporting, plasma membrane 1	25059375, 24652215 (АГ)
<i>BCHE</i> ( <i>E1</i> ; <i>CHE1</i> ; <i>CHE2</i> )	butyrylcholinesterase	16574762, 15907830 (MC)
<i>CASZ1</i> ( <i>CST</i> ; <i>SRG</i> ; <i>CAS11</i> ; <i>ZNF693</i> ; <i>dJ734G22.1</i> )	castorzincfinger 1	25249183 (АГ)
<i>CDH13</i> ( <i>CDHH</i> ; <i>P105</i> )	cadherin 13	25875811, 21872196 (MC)
<i>CELSR2</i> ( <i>EGFL2</i> ; <i>MEGF3</i> ; <i>CDHF10</i> ; <i>Flamingo1</i> )	cadherin, EGF LAG seven-pass G-type receptor 2	18649068, 21087763, 10907856, 18262040, 22003152 (ИБС)
<i>CFTR</i> ( <i>CF</i> ; <i>MRP7</i> ; <i>ABC35</i> ; <i>ABCC7</i> ; <i>CFTR/MRP</i> ; <i>TNR-CFTR</i> ; <i>dJ760C5.1</i> )	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ATP-binding cassette sub-family C, member 7)	21538969, 24535988 (MC)
<i>CTSL</i> ( <i>MEP</i> ; <i>CATL</i> ; <i>CTSL1</i> )	cathepsin L	15982660 (A)
<i>CUL7</i> ( <i>3M1</i> ; <i>KIAA0076</i> ; <i>dJ20C7.5</i> )	cullin 7	22942238 (MC)
<i>DAP</i>	death-associatedprotein	12482829 (A)
<i>DYRK1B</i> ( <i>MIRK</i> ; <i>AOMS3</i> )	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1B	26346493, 24827035, 25092113, 25140975, 25140974, 25140972 (MC)
<i>FIGN</i>	fidgetin	25249183 (АГ)
<i>FNI</i> ( <i>FN</i> ; <i>CIG</i> ; <i>FNZ</i> ; <i>MSF</i> ; <i>ED-B</i> ; <i>FINC</i> ; <i>GFND</i> ; <i>LETS</i> ; <i>GFND2</i> )	fibronectin 1	23337395 (АГ)

<b>FOS</b> ( <i>p55; AP-1; C-FOS</i> )	FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog	25785607 (АГ)
<b>FTO</b> ( <i>fat mass and obesity associated</i> )	ALKBH9	24675148, 25144618, 23490278, 22189543, 22311015 (MC)
<b>GSN</b> ( <i>ADF; AGEL</i> )	gelsolin	19246681 (ИМ)
<b>HDAC9</b> ( <i>HD7; HD9; HD7b; HDAC; HDRP; MITR; HDAC7; HDAC7B; HDAC9B; HDAC9FL</i> )	histone deacetylase 9	25388417, 23449258, 25142878 (А)
<b>ICOS</b> ( <i>AILIM; CD278; CVID1</i> )	inducible T-cell co-stimulator	15941568 (А)
<b>INPPL1</b> ( <i>OPSM; SHIP2</i> )	inositol polyphosphate phosphatase-like 1	22486725, 15220217 (MC)
<b>JAK2</b> ( <i>JTK10; THCYT3</i> )	Januskinase 2	22185674 (MC)
<b>LPIN1</b> ( <i>PAP1</i> )	lipin 1	26276647, 21263402, 17940119 (MC)
<b>MKKS</b> ( <i>KMS; MKS; BBS6; HMCS</i> )	McKusick-Kaufmansyndrome	18813213 (MC)
<b>NEDD4L</b> ( <i>RSP5; NEDD4-2; NEDD4.2; hNEDD4-2</i> )	neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, E3 ubiquitin protein ligase	24430119, 24047422, 20090362 (АГ)
<b>NFE2L2</b> ( <i>NRF2</i> )	nuclearfactor, erythroid 2-like 2	24583459, 20947826, 23475581 (А)
<b>PRL</b>	prolactin	23517652, 19430852 (MC)
<b>SMTN</b>	smoothelin	22963604 (ИМ)
<b>SOCS1</b> ( <i>JAB; CIS1; SSI1; TIP3; CISH1; SSI-1; SOCS-1</i> )	suppressor of cytokine signaling 1	23545584, 23300554, 19164812 (А)
<b>SOCS3</b> ( <i>CIS3; SSI3; ATOD4; Cish3; SSI-3; SOCS-3</i> )	suppressor of cytokine signaling 3	23545584, 19737863, 19083014 (А)
<b>UMOD</b> ( <i>THP; FJHN; HNFJ; THGP; HNFJ1; MCKD2; ADMCKD2</i> )	uromodulin	16982955 (АГ)
<b>WNT5A</b> ( <i>hWNT5A</i> )	wingless-type MMTV integration site family, member 5A	25240110, 25050997, 24346141 (А)
Примечание: MC-метаболический синдром, А-атеросклероз, АГ-артериальная гипертензия, ИМ-инфаркт миокарда, ИБС-ишемическая болезнь сердца.		

Только в развитии атеросклероза участвует ген *SOCS1*, который кодирует специфический ингибитор STAT-белков, он является негативным регулятором сигнализации цитокина. Ген *NEDD4L*, кодирующий белок, относящийся к семейству убиквитинлигаз, содержащие НЕСТ-домен, может быть связан с развитием артериальной гипертензией, а именно одиночный нуклеотидный полиморфизм в этом гене, приводит к данному заболеванию. Кодированный белок опосредует убиквитинирование нескольких целевых субстратов и играет критическую роль в эпителиальном транспорте натрия путем регуляции экспрессии на поверхности клеток эпителиальной натриевого канала. В развитии ИБС большую роль играет ген *CELSR2*. Белок, кодируемый

этим геном, относится к кадгеринам – основному классу молекул клеточной адгезии, конкретная функция данного белка не определена.

Таким образом, показано, что некоторые из генов, участвуют в развитии всех указанных выше заболеваний, а также выявлены гены, участвующие в развитии только одной формы ССЗ. Полученные результаты служат основой для выявления генов, экспрессия которых зависит от действия *microRNA*. Исследования по выявлению ассоциаций этих генов-кандидатов как мишеней *microRNA* имеют большое значение, поскольку низкомолекулярные *RNA* селективно регулируют экспрессию практически всех генов человека и могут вызвать как заболевание, так и использоваться в терапии и диагностике этих заболеваний.

## Литература

- 1 Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – 89(6). – P.2595-600.
- 2 Erickson S.R., Spoutz P., Dorsch M., Bleske B. Cardiovascular risk and treatment for adults with intellectual or developmental disabilities // *The International Journal of Cardiology*. – 2016. – 5:221. – P.371-375.
- 3 Tong D.C., Wilson A.M., Layland J. Novel risk factors for acute coronary syndromes and emerging therapies // *The International Journal of Cardiology*. – 2016. – 25:220. – P.815-824.
- 4 Ahmadi A., Stone G.W., Leipsic J., Shaw L.J., Villines T.C., Kern M.J., Hecht H., Erlinge D., Ben-Yehuda O., Maehara A., Arbustini E., Serruys P., Garcia-Garcia H.M., Narula J. Prognostic Determinants of Coronary Atherosclerosis in Stable Ischemic Heart Disease: Anatomy, Physiology, or Morphology? // *Circulation Research*, 2016. – 8. – 119(2). – P.317-29.
- 5 Guha A., Amione-Guerra J., Park M.H. Epidemiology of Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease // *Progress in Cardiovascular Diseases*. – 2016. – 8. – P.30053-6.
- 6 Grinnan D., Farr G., Fox A., Sweeney L. The Role of Hyperglycemia and Insulin Resistance in the Development and Progression of Pulmonary Arterial Hypertension // *Journal of Diabetes Research*. – 2016. – P.2481659.
- 7 Villa A.D., Sammut E., Nair A., Rajani R., Bonamini R., Chiribiri A. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal // *World Journal of Radiology*. 2016. – 28;8(6). – P.537-55.
- 8 Trenkwalder T., Kessler T., Schunkert H., Erdmann J. Genetics of coronary artery disease: Short people at risk? // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2015. – 13(11). – P.1169-72.
- 9 Arbour L., Asuri S., Whittome B., Polanco F., Hegele R. The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations // *Canadian Journal Of Cardiology*. – 2015. – 31(9). – P.1094-115.
- 10 Brænne I., Civelek M., Vilne B., Di.Narzo A., Johnson A.D., Zhao Y., Reiz B., Codoni V., Webb T.R., Foroughi Asl. H., Hamby S.E., Zeng L., Trégouët D.A., Hao K., Topol E.J., Schadt E.E., Yang X., Samani N.J., Björkegren J.L., Erdmann J., Schunkert H., Lüscher A.J.; Leducq Consortium CAD Genomics Prediction of Causal Candidate Genes in Coronary Artery Disease Loci // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2015. – 35(10). – P.2207-17.
- 11 Hamrefors V. Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? // *Clinical Physiology And Functional Imaging*. – 2015. – P.17.
- 12 Cole C.B., Nikpay M., Stewart A.F., McPherson R. Increased genetic risk for obesity in premature coronary artery disease // *European Journal of Human Genetics*. – 2016. – 24(4). – P.587-91.
- 13 Yamada Y., Matsui K., Takeuchi I., Fujimaki T. Association of genetic variants with coronary artery disease and ischemic stroke in a longitudinal population-based genetic epidemiological study // *Biomedical reports*. – 2015. – 3(3). – P.413-419.
- 14 Ozaki K., Tanaka T. Molecular genetics of coronary artery disease // *Journal of Human Genetics*. – 2016. – 61(1). – p.71-7.
- 15 Neelankavil J., Rau C.D., Wang Y. The Genetic Basis of Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Search for Disease Mechanisms and Therapeutic Targets // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2015. – 29(5). – P.1328-32.
- 16 Hernesniemi J.A., Lyytikäinen L.P., Oksala N., Seppälä I., Kleber M.E., Mononen N., März W., Mikkelsen J., Pessi T., Louhelainen A.M., Martiskainen M., Nikus K., Klopp N., Waldenberger M., Illig T., Kähönen M., Laaksonen R., Karhunen P.J., Lehtimäki T. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease // *The European Heart Journal*. – 2015. – 7;36(26). – P.1669-75.
- 17 Cheng Y., An B., Jiang M., Xin Y., Xuan S. Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Hepatitis Monthly*. – 2015. – 31. – 15(3). – P.26818.
- 18 Liao B., Cheng K., Dong S., Liu H., Xu Z. Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease // *Diagnostic Pathology*. – 2015. – 16;10. – P.102.
- 19 Arslan S., Korkmaz Ö., Özbilüm N., Berkan Ö. Association between NF-κB1 and NF-κBIA polymorphisms and coronary artery disease // *Biomedical reports*. – 2015. – 3(5). – P.736-740.
- 20 Ahmadi Z., Senemar S., Toosi S., Radmanesh S. The Association of Lipoprotein Lipase Genes, HindIII and S447X Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Shiraz City // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – 7(2). – P.63-7.
- 21 Иващенко А.Т., Атамбаева Ш.А., ниязова Р.Е., Пинский И.В. Гены, связанные с развитием ишемической болезни сердца // *Вестник КазНУ, серия биологическая*. – 2015. – №3 (65). – С. 100-108.
- 22 Иващенко А.Т., Атамбаева Ш.А., ниязова Р.Е., Пинский И.В. Гены, связанные с развитием инфаркта миокарда // *Вестник КазНУ, серия биологическая*. – 2015. – №3 (65). – P.124-132.

## References

- 1 Grundy SM (2004) Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6):2595-600.
- 2 Erickson SR, Spoutz P, Dorsch M, Bleske B (2016) Cardiovascular risk and treatment for adults with intellectual or developmental disabilities, *The International Journal of Cardiology*, 5:221:371-375. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.044.
- 3 Tong DC, Wilson AM, Layland J (2016) Novel risk factors for acute coronary syndromes and emerging therapies, *The International Journal of Cardiology*, 25;220:815-824. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.148.
- 4 Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, Shaw LJ, Villines TC, Kern MJ, Hecht H, Erlinge D, Ben-Yehuda O, Maehara A, Arbustini E, Serruys P, Garcia-Garcia HM, Narula J (2016) Prognostic Determinants of Coronary Atherosclerosis in Stable Ischemic Heart Disease: Anatomy, Physiology, or Morphology? *Circulation Research*, 8;119(2):317-29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308952.



- 5 Guha A, Amione-Guerra J, Park MH (2016) Epidemiology of Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 8. pii: S0033-0620(16)30053-6. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.07.001.
- 6 Grinnan D, Farr G, Fox A, Sweeney L (2016) The Role of Hyperglycemia and Insulin Resistance in the Development and Progression of Pulmonary Arterial Hypertension, *Journal of Diabetes Research*, 2016:2481659. DOI: 10.1155/2016/2481659.
- 7 Villa AD, Sammut E, Nair A, Rajani R, Bonamini R, Chiribiri A (2016) Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal, *World Journal of Radiology*, 28;8(6):537-55. DOI: 10.4329/wjr.v8.i6.537.
- 8 Trenkwalder T, Kessler T, Schunkert H, Erdmann J (2015) Genetics of coronary artery disease: Short people at risk? *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13(11):1169-72. DOI: 10.1586/14779072.2015.1094377.
- 9 Arbour L, Asuri S, Whittome B, Polanco F, Hegele R (2015) The Genetics of Cardiovascular Disease in Canadian and International Aboriginal Populations, *Canadian Journal Of Cardiology*, 31(9):1094-115. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.07.005.
- 10 Brønne I, Civelek M, Vilne B, Di Narzo A, Johnson AD, Zhao Y, Reiz B, Codoni V, Webb TR, Foroughi Asl H, Hamby SE, Zeng L, Tréguët DA, Hao K, Topol EJ, Schadt EE, Yang X, Samani NJ, Björkegren JL, Erdmann J, Schunkert H, Lusis AJ; Leducq Consortium CAD Genomics (2015) Prediction of Causal Candidate Genes in Coronary Artery Disease Loci, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 35(10):2207-17. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306108.
- 11 Hamrefors V (2015) Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? *Clinical Physiology And Functional Imaging*, 17. DOI: 10.1111/cpf.12289.
- 12 Cole CB, Nikpay M, Stewart AF, McPherson R (2016) Increased genetic risk for obesity in premature coronary artery disease, *European Journal of Human Genetics*, 24(4):587-91. DOI: 10.1038/ejhg.2015.162.
- 13 Yamada Y, Matsui K, Takeuchi I, Fujimaki T (2015) Association of genetic variants with coronary artery disease and ischemic stroke in a longitudinal population-based genetic epidemiological study, *Biomedical reports*, 3(3), p.413-419.
- 14 Ozaki K, Tanaka T (2016) Molecular genetics of coronary artery disease, *Journal of Human Genetics*, 61(1):71-7. DOI: 10.1038/jhg.2015.70.
- 15 Neelankavil J, Rau CD, Wang Y (2015) The Genetic Basis of Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation: A Search for Disease Mechanisms and Therapeutic Targets, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 29(5):1328-32. DOI: 10.1053/j.jvca.2015.01.031. Epub 2015 Jan 23.
- 16 Hernesniemi JA, Lyytikäinen LP, Oksala N, Seppälä I, Kleber ME, Mononen N, März W, Mikkelsen J, Pessi T, Louhelainen AM, Martiskainen M, Nikus K, Klopp N, Waldenberger M, Illig T, Kähönen M, Laaksonen R, Karhunen PJ, Lehtimäki T (2015) Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease, *The European Heart Journal*, 7;36(26):1669-75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv106.
- 17 Cheng Y, An B, Jiang M, Xin Y, Xuan S (2015) Association of Tumor Necrosis Factor-alpha Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease, *Hepatitis Monthly*, 31.15(3), p.26818.
- 18 Liao B, Cheng K, Dong S, Liu H, Xu Z (2015) Effect of apolipoprotein A1 genetic polymorphisms on lipid profiles and the risk of coronary artery disease, *Diagnostic Pathology*, 16;10:102. DOI: 10.1186/s13000-015-0328-7.
- 19 Arslan S, Korkmaz Ö, Özbilüm N, Berkan Ö (2015) Association between NF-κBI and NF-κBIA polymorphisms and coronary artery disease, *Biomedical reports*, 3(5):736-740.
- 20 Ahmadi Z, Senemar S, Toosi S, Radmanesh S (2015) The Association of Lipoprotein Lipase Genes, HindIII and S447X Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Shiraz City, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 7(2):63-7. DOI: 10.15171/jcvtr.2015.14.
- 21 Ivashchenko A, Atambayeva S, Niyazova R, Pinsky I (2015) Genes associated with the development of coronary heart disease. *VestnikKazNU, biological series [Genysvyazannye s razvitiemishemicheskoi bolezni serdtca. VestnikKazNU, biologicheskayaseriya]* 3(65):100-108. (In Russian).
- 22 Ivashchenko A, Atambayeva S, Niyazova R, Pinsky I (2015) Genes associated with the development of myocardial infarction. *VestnikKazNU, biological series [Genysvyazannye s razvitiem infarktamiocard. VestnikKazNU, biologicheskayaseriya]* 3(65):124-132. (In Russian).