

Голованов И.Н.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Халено О.В.

*Молодежная клинико-экспериментальная лаборатория микроциркуляции и регионарного
кровообращения кафедры патологической физиологии
Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск*

Современная концепция этиопатогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) базируется на представлении о ней, как о мультифакториальном заболевании, в основе которого лежит сложное взаимодействие генетических и средовых компонентов. Результаты семейных и популяционных исследований убедительно демонстрируют, что наличие инфаркта миокарда у родственников первой линии увеличивает индивидуальная предрасположенность в 2–3 раза независимо от традиционных факторов риска, а оценка наследственной предрасположенности к ИБС составляет 40–60%. Молекулярно-генетическая архитектура заболевания включает как редкие моногенные формы (мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, приводящие к семейной гиперхолестеринемии и развитию инфарктов в молодом возрасте), так и многочисленные распространённые полиморфизмы с малым индивидуальным эффектом.

Среди генов, ассоциированных с ИБС, ключевую роль играют детерминанты липидного обмена. Носительство аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* ассоциировано с повышением риска развития ИБС на 40% по сравнению с аллелем $\epsilon 3$. Ген *LPA* определяет уровень липопротеина (а), который на 90% наследственно обусловлен. Мутации в гене *PCSK9* приводят к потере функции деградации рецепторов LDL, вследствие чего возникает гиперфункция самих рецепторов и гиполлипидемический эффект. Именно такие мутации обеспечивают защиту от атеросклероза и послужили основой для создания нового класса гиполлипидемических препаратов – ингибиторов *PCSK9*.

Важный вклад вносят гены, которые кодируют показатели системы гемостаза (*F2*, *F5*), ренин-ангиотензиновой системы (*ACE*, полиморфизм *I/D*), а также гены воспаления (*IL6*) и эндотелиальной дисфункции (*NOS3*), модулирующие сосудистое воспаление, тонус и тромбогенный потенциал сосудистой стенки.

Настоящий прорыв в понимании этиологии ИБС обеспечили полногеномные исследования ассоциаций (GWAS). Открытие локуса 9p21.3, расположенного в некодирующей области и регулирующего экспрессию генов *CDKN2A/CDKN2B* (контроль клеточного цикла и старения гладкомышечных клеток сосудов), доказало существование самостоятельных механизмов предрасположенности, не зависящих от уровня холестерина, артериального давления или курения. Последующие GWAS идентифицировали более 160 локусов, включая 1p13.3 (*SORT1*), 10q11.21 (*CXCL12*) и 6p24.1 (*PHACTR1*). На основе этих данных разработаны полигенные шкалы риска (PRS), суммирующие эффекты тысяч однонуклеотидных полиморфизмов. Лица, находящиеся в верхних 10% распределения PRS, имеют в 2–3 раза более высокий риск ИБС, сопоставимый с эффектом моногенных мутаций.

Взаимодействие генетических и средовых факторов определяет реализацию предрасположенности: гены задают базовую уязвимость сосудистой стенки, а внешние воздействия (курение, дислипидемия, гиподинамия, стресс) выступают в роли триггеров и модификаторов. Носительство аллеля *APOE* $\epsilon 4$ значительно усиливает атерогенный эффект питания с высоким содержанием жиров, а курение вызывает стойкие эпигенетические изменения, такие как метилирование промоторов генов-супрессоров. Комбинация высокого полигенного риска с неблагоприятным образом жизни даёт максимальный прирост риска развития инфаркта миокарда, тогда как у лиц с низким генетическим риском выраженные неблагоприятные средовые факторы реже приводят к клиническим проявлениям ИБС.

Понимание генетических механизмов развития ИБС позволяет перейти к персонализированной профилактике, выявлять группы высокого риска на доклиническом этапе и своевременно начинать превентивные мероприятия.