


НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ



СТРОЙ ДМИТРО ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 616.1:575.113:61(31):001.8

**КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ
ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ ІЗ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ
СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2013

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Наукові керівники:

Мойбенко Олексій Олексійович,

доктор медичних наук, професор, академік НАН України, завідувач відділом загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

Настенко Євгеній Арнольдович, доктор біологічних наук, завідувач відділом інформаційних технологій та математичного моделювання фізіологічних процесів Національного Інституту серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України

Офіційні опоненти:

Братусь Віктор Васильович, доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» Академії медичних наук України.

Росоха Зоя Іванівна, кандидат медичних наук, директор Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я»

Захист відбудеться «14» серпня 2014 року о 16⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4.

Автореферат розіслано «10» серпня 2014 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук



Любанова Ольга Петрівна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

1

Актуальність теми. Як в Україні, так і в світі серцево-судинні захворювання складають значну частину медичної, а також соціальної проблеми (Всесвітня організація охорони здоров'я, 2012). Серед них ішемічна хвороба серця (в тому числі, гострий інфаркт міокарда, ІМ) та артеріальна гіпертензія (АГ) є причиною смертності більш ніж 500 тисяч населення України на рік. Вони належать до групи мультифакторних захворювань (МФЗ), в етіології яких суттєве значення має генетична схильність.

Особливим прикладом МФЗ є АГ, що проявляється у дитячому або підлітковому віці. Це захворювання рідкісне, однак за останні 10 років в Україні значно зросла кількість випадків стійкого підвищення артеріального тиску у дітей. Вважається, що чим раніше з'явилися клінічні прояви захворювання, тим більш значущим є вплив генетичних факторів на його розвиток. У зв'язку з цим їх визначення має важливе медико-соціальне значення.

Субстратом генетичної схильності є алельний поліморфізм генів, в тому числі, одонуклеотидні поліморфізми (SNP, single nucleotide polymorphism). Вивчення їх фенотипової реалізації та визначення їх комбінацій як факторів ризику МФЗ є однією із найактуальніших задач патофізіології та медичної генетики (Naglis H., 1975, Lurkski J.R., 2011). Пошук в геномі алельних варіантів генів, що збільшують ймовірність розвитку захворювань людини, і встановлення їх патофізіологічного значення є складною і копіткою роботою одночасно з визначенням можливості асоціації генетичних факторів із ризиком розвитку артеріальної гіпертензії нами були обрані наступні поліморфізми: *MMR9* (C⁻¹⁵⁶²→T), *NOS3* (Gln²⁹⁸→Asp), *NOS3*(T⁻⁷⁶⁸→C), *A2M*(I/D), *LMR2*(Arg⁶⁰→His), *A2M* (Leu¹⁰⁰⁰→Val), *ATR* (A¹¹⁶⁶→C), *MMR2* (C⁻¹³⁰⁶→T), *PSMA6* (C⁻⁸→G), *ACE* (I/D), *AGT* (Met²³⁵→Thr), *NPRB* (T⁻³⁸¹→C), *XRCC1* (Arg³⁹⁹→Gln), *PPARG* (Pro¹²→Ala). Щоб з'ясувати можливий вплив генетичних факторів на ризик розвитку інфаркту міокарда були обрані наступні поліморфізми: *MGR* (T⁻¹³⁸→C), *MGR* (G⁻⁷→A), *MGR* (Ala⁸³→Thr), *NOS3* (T⁻⁷⁶⁸→C), *NOS3* (Gln²⁹⁸→Asp), *NOS3* (4b/4a) та *ACE* (I/D).

Однією із найбільших проблем у вивченні генетичної компоненти етіології МФЗ є необхідність одночасного аналізу великої кількості предикторів, що становить проблему ефективної статистичної обробки даних (Rosendaal F.R., 2003). Так, сотні SNP детермінують фенотип, що зумовлює потребу значного збільшення розміру вибірки для оцінки поєднань генотипів та їх генотипових ефектів. Були проведені розрахунки, що для аналізу лише 100 поліморфізмів існує $1,27 \times 10^{30}$ можливих міжгенних комбінацій (Williams S.M., 2004).

Однією із найбільших проблем при аналізі цих взаємодій є корекція статистичної значимості (p-value) при проведенні множинних порівнянь груп за комбінаціями SNP та/або факторів зовнішнього середовища. Особливо гостро ця проблема проявляється при проведенні аналізу результатів повногеномних досліджень (GWAS, Genome wide association studies), для яких характерне