**Обоснование**

темы дипломной работы

«Исследование генных сетей, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией с помощью онлайн-инструментов биоинформатики»   
студента 5 курса 09–01 группы Гориченко Ивана Вадимовича

**Актуальность темы исследования**  
Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) - наследственное заболевание, которое вызывает высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), начиная с рождения. Также является причиной сердечных приступов в раннем возрасте.

Холестерин, переносимый ЛПНП, иногда называют "плохим холестерином". Высокий уровень холестерина ЛПНП в крови увеличивает риск сердечных приступов и сердечных заболеваний.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ ("Клинические рекомендации "Семейная гиперхолестеринемия" (утв. Минздравом России)) распространенность гетерозиготной СГХС в мире составляет 1 на 250 человек. По данным недавнего эпидемиологического исследования, проведенного в двух регионах Российской Федерации, распространенность СГХС составляет 1 на 108 человек. Распространенность гомозиготной СГХС - значительно меньше (1 на 300 тыс. - 1 млн человек). СГХС является причиной развития инфаркта миокарда до 45 лет в 20% случаев. Пациенты с СГХС имеют также повышенный риск преждевременной смерти. У мужчин, больных гетерозиготной СГХС, в случае отсутствия лечения ишемическая болезнь сердца развивается к 30 годам у 5,4%, к 50 годам - 51,4%, к 60 годам - 85,4%, а у женщин к 60 годам - у 53,3%. Согласно докладу «Всемирной организации здравоохранения» (1997), 50% мужчин с гетерозиготной СГХС умирают в возрасте до 60 лет из-за ишемической болезни сердца. В России продолжительность жизни у мужчин с гетерозиготной СГХС - 53 года, у женщин 62 года. У нелеченых пациентов с гомозиготной СГХС атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, и продолжительность жизни составляет не более 30 лет.

Гетерозиготы встречаются с частотой 1:500 человек, при этом у некоторых народов – 1:100. Количество рецепторов ЛПНП на поверхности клеток у гетерозигот снижено вдвое, а концентрация ХС в плазме, соответственно, вдвое повышается. У таких больных к 35-летнему возрасту концентрация ХС в крови достигает 400–500 мг/дл (при норме 200+-50 мг/дл).

Гомозиготы встречаются с частотой 1:1 000 000. Концентрация ХС у таких людей в раннем возрасте увеличена в 5–6 раз. Такие дети без экстренного лечения погибают в 5–6 лет.

Ввиду наследственного развития болезни медикаментозная терапия (наиболее популярная при СГХС) недостаточна для устранения заболевания, поэтому важно понять генетические причины заболевания, определить генетический риск и рассмотреть причины осложнений с использованием инструментов биоинформатики.

**Основные факты.**

Осложнения при СГХС требуют дополнительных исследований, связанных со статистической обработкой информации из баз данных.

Гомозиготная первичная гиперхолестеринемия способствует развитию атеросклероза до 20-летнего возраста, продолжительность жизни больных не превышает 30 лет.

Пациенты с гетерозиготной формой патологии имеют высокий риск развития ИБС, к 60 годам диагноз подтверждается у 85,5% мужчин и у 53% женщин. Средние показатели продолжительности жизни для мужчин составляют 53 года, для женщин – 62 года. ИБС становится причиной смерти половины мужчин с наследственной гетерозиготной гиперхолестеринемией. Около 20% случаев инфаркта миокарда до 45 лет связаны с наличием СГХС. Необходимо активно внедрять меры по профилактике и лечению СГХС и её осложнений, чтобы улучшить качество жизни пациентов и снизить финансовые затраты на лечение.

**Цель исследования**

1. Анализ современного состояния по исследованию семейной гиперхолестеринемии по международным литературным источникам, и определение списка генов, ассоциированных с развитием заболевания по генетическим базам данных.

2. Компьютерная реконструкция и визуализация генных сетей для анализа семейной гиперхолестеринемии с целью поиска перспективных генов-мишеней для диагностики и терапии.

**Задачи исследования**

1) изучение литературных данных, связанных с семейной гиперхолестеринемией;

2) построение списка генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией по интернет-доступным базам данных;

3) составление таблиц представленности категорий генных онтологий сетей по полученному списку генов семейной гиперхолестеринемии на основе инструментов биоинформатики;

4) Компьютерная реконструкция генной сети генов семейной гиперхолестеринемии, ее визуализация, статистический анализ и сопоставление с генными сетями сопутствующих заболеваний.

5) анализ полученных результатов, оценка связи полученных результатов с клиническими и литературными данными, обсуждение перспективных генов как мишеней для терапевтического воздействия;

**Методы исследования**

Для поиска данных применяются онлайн- программы, доступные по адресам: OMIM.org; GeneCards.org, NCBI GenBank, ensembl.org, “UniProt” (<https://www.uniprot.org/uniprot/P01130>[)](https://www.uniprot.org/uniprot/P01130)-), “PDB” ([https://www.wwpdb.org](https://www.wwpdb.org/)).

Анализ генных онтологий - программы PANTHER, DAVID (https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp), geneontology.org, GOST (http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost).

Реконструкция и визуализация генных сетей - string-db.org, GeneMANIA.org, cytoscape.org.

Для обработки полученного массива данных применялись программы для визуализации изображения, полученных с источников: online.visual-paradigm.com, venndiagram.imageonline.com.

**База исследования**

Кафедра информационных и интернет-технологий (КИИТ)

Институт цифровой медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Руководитель от принимающей организации**

Доктор биологических наук, Профессор РАН - Орлов Юрий Львович

Студент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (Гориченко Иван Вадимович)

Согласовано:

Руководитель от

принимающей организации \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (Орлов Юрий Львович)