

## Анализ роли генов метаболизма оксипинов в патогенезе ишемической болезни сердца

Научный руководитель – Сергеева Марина Глебовна

Чистяков В.В.<sup>1</sup>, Никольская А.И.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: chistvas@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: arnikol31@gmail.com*

Оксипины — липидные медиаторы, производные полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Изменения в генах их метаболизма могут влиять на баланс медиаторов и риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). [1]. Целью данной работы было оценить вклад генетических вариаций и транскриптомных изменений в генах метаболизма оксипинов в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС). На первом этапе был проведен анализ SNP в 202 генах биосинтеза оксипинов по данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, EFO\_0005278). Для 15 генов обнаружена ассоциация с биомаркерами ССЗ, наибольшее число ассоциаций выявлено для FADS2, FADS3, CYP7A1, CYP26A1, CYP2A6 и ACAA2. Гены FADS кодируют десатуразы, катализирующие синтез длинноцепочечных ПНЖК - субстратов для образования оксипинов. Показано, что подавление FADS1 усиливает атеросклероз через регуляцию ANGPTL4 по пути АКТ1/mTORC1 [2]. ACAA2 участвует в  $\beta$ -окислении жирных кислот, а его варианты коррелируют с изменением уровней ХС-ЛПВП/ЛПНП и риском ИБС.

На втором этапе проведен биоинформатический анализ транскриптомных данных из базы GEO. Основной набор GSE12288 (Affymetrix U133A; 110 пациентов с ИБС, 112 контролей) обработан пакетом affy с RMA-нормализацией; дифференциальная экспрессия оценена в limma. Дополнительная валидация выполнена на наборах GSE20680 и GSE221911. Анализ выявил 1637 дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ). Функциональное обогащение показало, что при ИБС повышена экспрессия генов кальциевого обмена и воспалительных каскадов, а понижена компонентов сплайсосомы, рибосом и путей дифференцировки Т-клеток. При этом гены метаболизма ПНЖК не входят в список ДЭГ.

Иерархическая кластеризация по профилю экспрессии генов метаболизма ПНЖК выявила два модуля: один обогащен генами цитохромов P450, другой ферментами циклооксигеназного пути. Однако значимой ассоциации модулей с тяжестью ИБС не обнаружено. Метод WGCNA на 5000 наиболее вариабельных генов выявил семь модулей коэкспрессии, три из которых значимо коррелируют с возрастом пациентов, но не с тяжестью ИБС.

Таким образом, интегративный анализ выявил значимые генетические вариации в генах метаболизма оксипинов, ассоциированные с ССЗ, при отсутствии выраженной транскриптомной сигнатуры этих генов в периферической крови пациентов с ИБС. Полученные результаты указывают на то, что влияние SNP в генах FADS, CYP и ACAA2 на развитие атеросклероза реализуется скорее на уровне изменений ферментативной активности и липидного профиля, тогда как транскриптомные сдвиги в крови отражают более общие возрастные и воспалительные процессы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 25-25-00132.

### Источники и литература

- 1) D. V. Chistyakov, V. V. Chistyakov and M. G. Sergeeva. Oxylipins in Atherosclerosis: Their Role in Inflammation, Diagnosis, and Therapeutic Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26(21), 10577; <https://doi.org/10.3390/ijms262110577>

- 2) Qiulei Liu, Peng Wang, Zhao Yang, Yue Dai, Sheng Wang. Targeted Knockdown of Hepatic  $\Delta$ -5 Fatty Acid Desaturase FADS1 Aggravates Atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Front Biosci (Landmark Ed)* . 2024 Mar 29;29(4):131. doi: 10.31083/j.fbl2904131.