

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-354

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ КАВЕРНОЗНОГО И СИСТЕМНОГО СКЛЕРОЗА У МУЖЧИН: ВЫБОР МАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

A PREDICTIVE GENETIC PANEL FOR THE DIAGNOSIS OF CAVERNOUS AND SYSTEMIC SCLEROSIS IN MEN: MARKER SELECTION BASED ON BIOINFORMATICS ANALYSIS

М. И. Пчелинцев¹, М. К. Меньщиков², К. А. Меньщиков²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

M. I. Pchelintsev¹, M. K. Menshchikov², K. A. Menshchikov²

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

✉ michaelpchelintsev@mail.ru

Аннотация

Кавернозный и системный склероз у мужчин проявляются фиброзом и утратой эластичности тканей. Для прогнозирования фиброза и планирования имплантационной хирургии предложена генетическая панель из ключевых генов и SNPs (TGFB1, MMP9, COL1A1, ELN, IL6, STAT4). Биоинформационный анализ показал, что выбранные варианты локализуются в консервативных участках и имеют функциональную значимость.

Abstract

Cavernous and systemic sclerosis in men manifest as fibrosis and loss of tissue elasticity. To predict fibrosis and guide implant surgery planning, we propose a genetic panel of key genes and SNPs (TGFB1, MMP9, COL1A1, ELN, IL6, STAT4). Bioinformatic analysis demonstrated that these variants reside in conserved regions and hold functional significance.

Введение

Кавернозный фиброз (болезнь Пейрони) и системный склероз у мужчин приводят к избыточному накоплению внеклеточного матрикса и утрате эластичности кавернозных тел, что вызывает искривление пениса, болевой синдром и снижение качества эректильной функции [1]. Фибротическая трансформация тканей существенно ухудшает результаты имплантационной урологии: осложняет дилатацию кавернозных тел, повышает риск перфорации, миграции или поломки протеза и приводит к неудовлетворительным эстетическим и функциональным исходам. При системном склерозе у вплоть до 50 % мужчин развивается «склеродермический пенис» с артериальной и венозной дисфункцией, делающей эректильную дисфункцию практически неизбежной [2]. В связи с этим необходима стратегия предоперационной стратификации на основе генетических маркеров фиброза для прогнозирования тяжести склеротических изменений и оптимизации хирургической тактики.

Цель — разработать тест-систему генов и SNPs, ассоциированных с фиброзом кавернозных и системных тканей у мужчин, и провести комплексный биоинформационный анализ их функциональной значимости для прогнозирования исходов имплантационной урологии.

Материалы и методы

Из международных баз данных (Ensembl, NCBI, dbSNP, UniProt) выбраны семь генов: TGFB1, MMP9, COL1A1, ELN, IL6, STAT4 и SHARPIN. Извлечены все нуклеотидные последовательности данных генов, находящиеся в открытом доступе. Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей экзон-инtronных участков и промоторов выполнено в UGENE (алгоритм MUSCLE), параллельно с выравниванием аминокислот с учетом рамок считывания. Филогенетический анализ вариантов проведен методом Neighbor-Joining на основе модели Kimura 2-Parameter с 1000-кратным bootstrap. Консервационные оценки позиций получены с помощью ConSurf; позиционная энтропия рассчитана в Jalview. Регуляторные эффекты SNP исследованы в RegulomeDB и Human Splicing Finder.

Результаты

Множественное нуклеотидное выравнивание семи ключевых генов панели (TGFB1, MMP9, COL1A1, ELN, IL6, STAT4, SHARPIN) выявило несколько высококонсервативных участков, содержащих функционально значимые SNP. Филогенетический анализ методом Neighbor Joining с моделью Kimura 2-Parameter подтвердил единство эволюционной истории всех вариаций, при этом узлы с поддержкой от 85 до 95 % указывали на четкое разделение генов на кластеры по профилю полиморфизмов. В ConSurf ключевые позиции полиморфизма TGFB1 G915C и STAT4 rs7574865 получили максимальные оценки консервации (8–9 баллов) и низкую энтропию (< 0,4), что свидетельствует об их неизменности в популяции и критическом функциональном значении. Частотный анализ по данным 1000 Genomes и gnomAD показал, что риск-аллель С в TGFB1 встречается в среднем у 12 % европейцев и 18 % азиатов, а риск-аллель Т в STAT4 rs7574865 — у 15 и 22 % соответственно, что отражает возможный этнический компонент предрасположенности к фиброзу. Анализ регуляторных эффектов через RegulomeDB и Human Splicing Finder выявил, что оба SNP влияют на связывание транскрипционных факторов SMAD и STAT, а также на сплайсинг мРНК, что может модулировать уровни экспрессии профибротических медиаторов. Расчет термодинамических параметров (GC-содержание, Tm, ΔG) для flankирующих праймерных областей с помощью OligoCalc и Primer3 показал оптимальные диапазоны (GC 55 %, Tm 58–62 °C), что обеспечивает специфичность и эффективность амплификации. В результате отобраны 14 праймерных пар, покрывающих каждую вариацию в пределах 200–250 п. н., готовых к экспериментальной валидации.

Выводы

Выбранные генетические маркеры демонстрируют высокую функциональную значимость и консервацию, что подтверждает их пригодность для создания прогностической панели фиброза у мужчин с кавернозным и системным склерозом. Частотный и регуляторный анализ указывает на реальные этнические различия в распространенности риск-аллелей, что важно учитывать при интерпретации результатов. Подобранные праймеры обеспечивают надежную детекцию ключевых SNP и могут быть интегрированы в предоперационные тест-системы, позволяя персонализировать имплантационную тактику, снизить риск осложнений и улучшить восстановление эректильной функции.

Литература

1. Crespo R. E. F. et al. Penile fibrosis—still scarring urologists today: a narrative review // Translational Andrology and Urology. 2024. Vol. 13, No. 1. P. 127.
2. Aversa A. et al. Penile involvement in systemic sclerosis: new diagnostic and therapeutic aspects // International journal of rheumatology. 2010. Vol. 2010, No. 1. P. 708067.