

Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардиальным ожирением

Гриценко О. В.^{1,2}, Чумакова Г. А.³, Груздева О. В.¹, Понасенко А. В.¹, Барбараш О. Л.¹

Цель. Определить наличие ассоциаций переменных сайтов генов фиброгенеза с риском развития диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы. В исследование включен 101 мужчина с общим ожирением (Алтайский край) без сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и диагностированной ДД ЛЖ, из которых после определения толщины эпикардиального жира (тЭЖТ) сформировано 2 группы: с ЭО (ЭО+), тЭЖТ ≥ 7 мм, $n=70$ и 2 группа без ЭО (ЭО-), тЭЖТ < 7 мм, $n=31$. Контрольная группа сформирована из жителей Кемеровской области соответствующего пола и возраста без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и без общего ожирения. Всем пациентам с помощью полимеразной цепной реакции определялись полиморфные варианты генов *MMP9* rs17576, *TGFB1* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698. Спустя 4,7 \pm 0,3 лет всем пациентам с общим ожирением проводилась повторно эхокардиография для оценки ДД ЛЖ.

Результаты. Выявлено, что в группе с ЭО для rs626750 *MMP3* в 2 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, $p=0,0022$). Через 4,7 \pm 0,3 лет ДД ЛЖ зарегистрирована у 18 пациентов в группе ЭО+ и у 2 из группы ЭО-. При проведении анализа моделей наследования, а также сравнения генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ ($n=20$) и без ДД ЛЖ ($n=78$) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, $p=0,02$) для rs1800469 *TGFB1*.

Заключение. У пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ чаще встречается носительство аллеля Т rs1800469 *TGFB1*, что, вероятно, вносит вклад в формирование кардиофиброза и в развитие ДД ЛЖ по рецессивной модели наследования.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, фиброз миокарда, полиморфные варианты сайтов генов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул, Россия.

Гриценко О. В.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-5937-4128, Чумакова Г. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2810-6531, Груздева О. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Понасенко А. В. — к.м.н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-3002-2863, Барбараш О. Л. — д.м.н., академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

gritzenko.olesia@mail.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ЭО — эпикардиальное ожирение, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 05.09.2022

Рецензия получена 24.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Груздева О. В., Понасенко А. В., Барбараш О. Л. Профибротические генетические полиморфизмы как возможные факторы риска развития диастолической дисфункции у больных с эпикардиальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5208. doi:10.15829/1560-4071-2022-5208. EDN EYNCA

Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors for the development of diastolic dysfunction in patients with epicardial adiposity

Gritsenko O. V.^{1,2}, Chumakova G. A.³, Gruzdeva O. V.¹, Ponasenko A. V.¹, Barbarash O. L.¹

Aim. To determine the associations of variable sites of fibrogenesis genes with the risk of left ventricular (LV) diastolic dysfunction (DD) in patients with epicardial adiposity (EA).

Material and methods. The study included 101 men with general obesity (Altai Territory) without cardiovascular diseases, diabetes and documented LVDD, of which, after determining the epicardial fat thickness (EFT), 2 groups were formed: group 1 — with EA (EA+), EFT ≥ 7 mm or more ($n=70$); group 2 — without EA (EA-), EFT < 7 mm ($n=31$). The control group was formed from Kemerovo region residents of the corresponding sex and age and without a history of cardiovascular diseases and general obesity. Polymorphisms of the *MMP9* rs17576, *TGFB1* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698 genes were determined in all patients using the polymerase chain reaction. After 4,7 \pm 0,3 years, all patients with general obesity underwent repeated echocardiography to assess LVDD.

Results. We found that in the group with EA for rs626750 *MMP3*, the carriage of the homozygous T allele is 2 times more common (recessive inheritance, $p=0,0022$). After 4,7 \pm 0,3 years, LVDD was registered in 18 patients in the EA+ group and in 2 patients in the EA- group. When analyzing inheritance patterns, as well as comparing genotypes in groups of patients with EA with developed LVDD ($n=20$) and without LVDD ($n=78$), we found that patients with EA and LVDD are 3,4 times more likely to be a carrier of the homozygous T allele (recessive inheritance, $p=0,02$) for rs1800469 *TGFB1*.

Conclusion. In patients with EA and LVDD, the carriage of the T rs1800469 *TGFB1* allele is more common, which probably contributes to cardiac fibrosis and LVDD according to a recessive inheritance.

Keywords: diastolic dysfunction, myocardial fibrosis, polymorphic variants of gene sites.

Relationships and Activities. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-00305 "Pathophysiological features of the formation of osteosarcopenic obesity in multifocal atherosclerosis as a marker of biological aging".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul; ³Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

Gritsenko O. V.* ORCID: 0000-0001-5937-4128, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Ponasenko A. V. ORCID: 0000-0002-3002-2863, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
gritsenko.olesia@mail.ru

Received: 05.09.2022 **Revision Received:** 24.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Gritsenko O. V., Chumakova G. A., Gruzdeva O. V., Ponasenko A. V., Barbarash O. L. Profibrotic genetic polymorphisms as possible risk factors for the development of diastolic dysfunction in patients with epicardial adiposity. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5208. doi:10.15829/1560-4071-2022-5208. EDN EYNYCA

Ключевые моменты

- Изучение молекулярно-генетических механизмов формирования фиброза миокарда как морфологической основы диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) является актуальным вопросом в диагностике ДД ЛЖ.
- У пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО) чаще развивается ДД ЛЖ в сравнении с пациентами без ЭО.
- У пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ чаще встречается носительство аллеля T rs1800469 *TGFBI*, что вносит вклад в формирование кардиофиброза и развитие ДД ЛЖ по рецессивной модели наследования.

На протяжении длительного времени сердечная недостаточность (СН) воспринималась врачами как клинический синдром, обусловленный нарушением сократительной (систолической) функции левого желудочка (ЛЖ), когда он не в состоянии обеспечить должную величину минутного объема крови, необходимую для адекватного функционирования органов и систем в покое и при физической нагрузке [1]. Однако в настоящее время пришло понимание, что в патогенезе развития СН лежит не только нарушение гемодинамики, а снижение систолической функции ЛЖ не является приоритетным предиктором развития клинической картины СН. Одной из причиной развития СН является нарушение диастолической функции ЛЖ. Известно, что СН многофакторное заболевание. Помимо кардиомиоцит-ориентированного представления о СН, в настоящее время принято считать, что изменения в экстрацеллюлярном матриксе и коронарной микроциркуляции также играют важную роль в развитии патологического структурного ремоделирования миокарда и фиброза, которое патофизиологически определяет механизм развития СН [2]. При этом отсутствуют данные о генетической основе формирования приобретенной СН, но имеются представления о роли генетических факторов для многих семейных кардиомиопатий,

Key messages

- The study of molecular genetic mechanisms of myocardial fibrosis, as a morphological basis of LVDD, is a topical issue in the diagnosis of LVDD.
- Patients with EA are more likely to develop LVDD than patients without EA.
- In patients with EA and developed LVDD, the carriage of the rs1800469 *TGFBI* T allele is more common, which contributes to cardiac fibrosis and LVDD according to a recessive inheritance.

наследование которых соответствует менделевскому. Кроме того, в действующих рекомендациях отсутствуют алгоритмы по ведению пациентов с СН. Таким образом, понимание не только молекулярных, но и генетических механизмов формирования фиброза миокарда позволит разработать новую стратегию ведения пациентов с кардиофиброзом. Данных о вкладе конкретного генетического полиморфного варианта в риск развития фиброза миокарда у пациентов с ожирением, в т.ч. с висцеральным, в литературе крайне мало.

Таким образом, целью настоящего исследования является определить наличие ассоциаций вариативных сайтов генов фиброгенеза с риском развитием диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ у пациентов с эпикардиальным ожирением (ЭО).

Материал и методы

В рамках когортного исследования, проведенного с 2016 по 2017гг на базе КГБУЗ "Алтайский краевой кардиологический диспансер", последовательно включен 101 мужчина с общим ожирением. При обращении в диспансер пациенты предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, однако при детальном исследовании каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний диагностировано не было.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локаль-

ным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Основным критерием включения пациентов в исследование являлось наличие общего ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²). Критериями исключения пациентов из исследования было наличие какой-либо сердечно-сосудистой патологии и наличие ДД ЛЖ по результатам трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ). С целью исключения артериальной гипертензии (в т.ч. маскированных форм) проводилось суточное мониторирование артериального давления. Для исключения атеросклеротического поражения коронарных артерий по показаниям проводилась либо мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, либо коронароангиография.

ЭхоКГ выполнена с помощью ультразвуковой системы VIVID E95 (GE, Healthcare, США) секторным фазированным датчиком M5Sc 1,5-4,5 МГц. С целью изучения ДД ЛЖ определяли следующие параметры ЭхоКГ: скорость продольного удлинения ЛЖ в ранней диастоле по скорости движения митрального кольца, e' , отношение скорости E трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/e' , индекс объема левого предсердия и максимальную скорость трикуспидальной регургитации, индекс массы ЛЖ и относительную толщину ЛЖ [3]. Все показатели были получены в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации эхокардиографии и Американского общества эхокардиографии 2016г [4].

Контрольная группа была сформирована лицами соответствующего пола (все мужчины) и возраста (средний возраст — 52,9 \pm 7,5 лет) без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе и без ожирения (n=295). Пациенты с общим ожирением — население Алтайского края, контрольная — население Кемеровской области. Все участники из контрольной и опытной групп относились к славянскому населению.

С помощью трансторакальной ЭхоКГ у пациентов оценивалось наличие висцерального ожирения по толщине эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ). Линейную тЭЖТ измеряли перпендикулярно свободной стенке правого желудочка в конце систолы, учитывали среднее значение трех сердечных циклов для каждого ЭхоКГ-изображения. В качестве анатомического ориентира использовалось кольцо аорты. ЭхоКГ-исследование тЭЖТ проводилось из парастеральной позиции по длинной оси [5].

С учетом проведенного ЭхоКГ-исследования из лиц опытной группы с общим ожирением (n=101) выделены: 1 группа с ЭО (ЭО+), тЭЖТ ≥ 7 мм, n=70 и 2 группа без ЭО (ЭО-), тЭЖТ <7 мм, n=31. Спустя 4,7 \pm 0,3 лет пациентам проводилась повторно ЭхоКГ для оценки диастолической функции ЛЖ. Выявлено, что у 20 пациентов с ЭО имеется нарушение диасто-

лической функции ЛЖ, из них 18 пациентов в группе ЭО+, а 2 — пациенты из группы ЭО-.

Генотипирование проводили из материала всех включенных в исследование лиц по семи полиморфным (SNV) сайтам (*MMP9* rs17576, *TGFB1* rs1800469, *MMP3* rs6796620, *MMP3* rs626750, *MMP1* rs514921, *LOC101927143* rs4290029, *TIMP2* rs2277698). Данные SNV, локализованные в генах *MMP9*, *TGFB1*, *MMP3*, *MMP1*, *LOC101927143*, *TIMP2*, выбраны в связи с тем, что ранее было показано изменение их экспрессии при заболеваниях, связанных с фиброзом различных органов и тканей, в т.ч. миокарда [6]. В качестве материала для исследования использовалась выделенная из венозной крови ДНК. ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции по стандартному протоколу. До проведения генотипирования ДНК хранили при температуре -20° С. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом полимеразной цепной реакции, которую проводили с использованием термоциклера с детекцией флуоресценции амплификации нуклеиновых кислот в режиме "реального времени" CFX96 Optics Module (Bio-Rad Laboratories, Сингапур). Наборы зондов для генотипирования в режиме "реального времени" произведены компанией "ДНК-Синтез" (Россия). Для исключения ошибок генотипирования 10% случайно выбранных образцов повторно тестировали, при этом сотрудник лаборатории не располагал информацией о тестируемых образцах.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ для научно-технических расчетов STATISTICA версии 13.0 (StatSoft, Inc., США) и SNPStats. Для подтверждения независимого распределения аллелей в изучаемых полиморфизмах проверяли его на соответствие закону Харди-Вайнберга. Проводилось сравнение изучаемых групп по пяти возможным моделям наследования (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной), отражающим различные варианты сравнения генотипов. При наименьшем значении информационного критерия Акаике определялась наиболее вероятная модель наследования для каждого конкретного случая. Возможное влияние генотипа на признак оценивали, определяя отношение шансов и 95% доверительные интервалы. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Пациенты выделенных групп ЭО+ и ЭО- не имели

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Клиническая характеристика	ЭО+	ЭО-	p-уровень
Возраст, лет (M±SD)	52,4 (34; 61)	54,7 (33; 59)	0,78
ИМТ, кг/м ² , Мед (НКв; ВКв)	33,91 (31,41; 34,77)	33,32 (30,85; 35,29)	0,38
ОТ, см, Мед (НКв; ВКв)	106,1 (99; 112)	104,32 (96; 113)	0,34
ОБ, см, Мед (НКв; ВКв)	111,37 (107; 115)	110,0 (104; 115)	0,40
САД, мм рт.ст., Мед (НКв; ВКв)	125,01 (120; 130)	124,29 (120; 130)	0,47
ДАД, мм рт.ст., Мед (НКв; ВКв)	82,3 (79; 88)	80,7 (79; 84)	0,20
тЭЖТ, мм, Мед (НКв; ВКв)	8,68 (7,0; 11,0)	4,77 (3,0; 6,0)	<0,0001
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, (%)	62,3	61,9	0,84

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, тЭЖТ — толщина эпикардиальной жировой ткани, ЭО — эпикардиальное ожирение.

Таблица 2

Анализ распространенности генотипов профибротических полиморфных вариантов генов и моделей наследования в группе с ЭО в сравнении с контрольной группой

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО+	Группа контроля	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP9 rs17576							
Кодоминантная Codominant	A/A	23 (32,4%)	37 (33,9%)	1,00	0,16	243,8	0,036
	A/G	41 (57,8%)	51 (46,8%)	0,77 (0,40-1,50)			
	G/G	7 (9,9%)	21 (19,3%)	1,86 (0,69-5,08)			
Доминантная Dominant	A/A	23 (32,4%)	37 (33,9%)	1,00	0,83	245,4	
	A/G-G/G	48 (67,6%)	72 (66,1%)	0,93 (0,49-1,76)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	64 (90,1%)	88 (80,7%)	1,00	0,081	242,4	
	G/G	7 (9,9%)	21 (19,3%)	2,18 (0,87-5,44)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	30 (42,2%)	58 (53,2%)	1,00	0,15	243,4	
	A/G	41 (57,8%)	51 (46,8%)	0,64 (0,35-1,18)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,19 (0,76-1,85)	0,45	244,9	
TGFB1 rs1800469							
Кодоминантная Codominant	C/C	35 (49,3%)	55 (50,5%)	1	0,18	244	0,019
	C/T	23 (32,4%)	44 (40,4%)	1,22 (0,63-2,35)			
	T/T	13 (18,3%)	10 (9,2%)	0,49 (0,19-1,24)			
Доминантная Dominant	C/C	35 (49,3%)	55 (50,5%)	1	0,88	245,4	
	C/T-T/T	36 (50,7%)	54 (49,5%)	0,95 (0,52-1,74)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	58 (81,7%)	99 (90,8%)	1	0,26	242,3	
	T/T	13 (18,3%)	10 (9,2%)	1,45 (0,19-1,99)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	48 (67,6%)	65 (59,6%)	1	0,28	244,3	
	C/T	23 (32,4%)	44 (40,4%)	1,41 (0,75-2,65)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	0,81 (0,53-1,24)	0,34	244,5	
MMP3 rs6796620							
Кодоминантная Codominant	G/G	52 (80%)	83 (76,2%)	1	0,09	231,2	0,0001
	A/G	0 (0%)	5 (4,6%)	1,02 (0,31-3,39)			
	A/A	13 (20%)	21 (19,3%)	1,01 (0,47-2,19)			
Доминантная Dominant	G/G	52 (80%)	83 (76,2%)	1	0,55	233,6	
	A/G-A/A	13 (20%)	26 (23,9%)	1,25 (0,59-2,65)			
Рецессивная Recessive	G/G-A/G	52 (80%)	88 (80,7%)	1	0,91	234	
	A/A	13 (20%)	21 (19,3%)	0,95 (0,44-2,07)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	65 (100%)	104 (95,4%)	1	0,03	229,2	
	A/G	0 (0%)	5 (4,6%)	0,80 (0,27-2,40)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,05 (0,71-1,55)	0,8	233,9	

Таблица 2. Продолжение

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО+	Группа контроля	ОШ (95% ДИ)	р-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP3 rs626750							
Кодоминантная Codominant	C/C	48 (67,6%)	60 (55%)	1	0,01	237,1	0,006
	C/T	23 (32,4%)	40 (36,7%)	1,39 (0,74-2,63)			
	T/T	0 (0%)	9 (8,3%)	0,77 (0,26-2,29)			
Доминантная Dominant	C/C	48 (67,6%)	60 (55%)	1	0,09	242,6	
	C/T-T/T	23 (32,4%)	49 (45%)	1,70 (0,91-3,18)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	71 (100%)	100 (91,7%)	1	0,002	236,1	
	T/T	0 (0%)	9 (8,3%)	1,90 (1,09-3,29)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	48 (67,6%)	69 (63,3%)	1	0,55	245,1	
	C/T	23 (32,4%)	40 (36,7%)	1,21 (0,64-2,27)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–		0,02	239,9	
MMP1 rs514921							
Кодоминантная Codominant	A/A	40 (56,3%)	57 (52,3%)	1	0,16	239,2	0,001
	A/G	30 (42,2%)	39 (35,8%)	0,91 (0,49-1,70)			
	G/G	1 (1,4%)	13 (11,9%)	9,12 (1,15-72,57)			
Доминантная Dominant	A/A	40 (56,3%)	57 (52,3%)	1	0,59	245,2	
	A/G-G/G	31 (43,7%)	52 (47,7%)	1,18 (0,65-2,15)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	70 (98,6%)	96 (88,1%)	1	0,42	237,2	
	G/G	1 (1,4%)	13 (11,9%)	9,48 (1,21-74,16)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	41 (57,8%)	70 (64,2%)	1	0,38	244,7	
	A/G	30 (42,2%)	39 (35,8%)	0,76 (0,41-1,40)			
Лог-аддитивная Log-additive	–	–	–	1,45 (0,89-2,36)	0,13	243,2	
LOC101927143 rs4290029							
–	G/G	50 (70,4%)	93 (85,3%)	1,00	0,17	239,7	0,04
	G/C	21 (29,6%)	16 (14,7%)	0,41 (0,20-0,85)			
TIMP2 rs2277698							
–	G/G	66 (93%)	106 (97,2%)	1	0,18	243,6	0,01
	A/G	5 (7%)	3 (2,8%)	0,37 (0,09-1,62)			

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, РХВ — равновесие Харди-Вайнберга, ЭО — эпикардиальное ожирение.

отличий по возрасту, индексу массы тела, уровню систолического и диастолического давления, окружности талии и окружности бедер. При этом в группе с ЭО тЭЖТ была статистически значимо больше, чем в группе без ЭО в 1,8 раза, $p < 0,0001$.

В проведенных ранее исследованиях нами показано, что висцеральное ожирение характеризуется значимыми метаболическими нарушениями, происходит изменение уровней адипоцитокиновых факторов, участвующих в формировании липотоксического поражения миокарда, и существенно меняется профибротический статус [7]. Также у этих пациентов имеются нарушения механики ЛЖ как проявление раннего нарушения диастолической функции ЛЖ (при отсутствии ДД ЛЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ с определением традиционных показателей) [8]. В связи с этим в данном исследовании нами проводился поиск ассоциаций полиморфных вариантов генов фиброгенеза с риском развития ДД ЛЖ именно у пациентов с ЭО.

Не выявлено отклонений в распределении аллелей и генотипов исследуемых полиморфизмов от равновесия Харди-Вайнберга в группе сравнения. У пациентов с ЭО равновесие Харди-Вайнберга для всех полиморфизмов не соблюдалось, что не являлось технической ошибкой, а характеризует данную выборку.

Проведен анализ распространенности генотипов и моделей наследования в группе с ЭО ($n=70$) в сравнении с контрольной группой ($n=295$). Результаты данного анализа представлены в таблице 2. Выявлено, что в группе с ЭО в 2 раза чаще встречается носительство гомозиготного генотипа Т/Т (рецессивная модель наследования, $p=0,002$) в позиции rs626750 MMP3 в группе с ЭО.

Затем через $4,7 \pm 0,3$ года пациентам с общим ожирением была проведена ЭхоКГ для повторной оценки диастолической функции ЛЖ. В динамике ЭхоКГ не проведена трем пациентам по причине выбытия пациентов из исследования. По результатам ЭхоКГ

выявлено: индекс объема левого предсердия 35,04 [33,0; 39,7] мл/м², E 0,89 [0,98; 0,84] м/с, e' 0,09 [0,09; 0,11] см/с, E/e' 9,19 [10,0; 8,18] усл. ед., максимальная скорость трикуспидальной регургитации 2,66 [2,35; 2,88] м/с. У 20 пациентов зарегистрировано нарушение диастолической функции ЛЖ, из них 18 пациентов в группе с ЭО, 2 пациента из группы без ЭО.

При проведении анализа моделей наследования, а также сравнении генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ (n=18) и без ДД ЛЖ (n=52) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившейся

ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, p=0,02) rs1800469 *TGFB1*, таблица 3.

Обсуждение

Исследования генетических ассоциаций СН были весьма противоречивыми; может иметь место взаимодействие или синергизм нескольких генетических вариантов, которые вместе приводят к конечному патологическому фенотипу для СН. Понимание ро-

Таблица 3

Сравнительный анализ моделей наследования и сравнение вариантов генотипов в группах ЭО+ и ЭО-

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО- без ДД	Группа ЭО+ с ДД	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP9 rs17576							
Кодоминантная Codominant	A/A	7 (35%)	24 (33,8%)	1,00	0,67	101	0,022
	A/G	12 (60%)	39 (54,9%)	0,95 (0,33-2,74)			
	G/G	1 (5%)	8 (11,3%)	2,33 (0,25-21,98)			
Доминантная Dominant	A/A	7 (35%)	24 (33,8%)	1,00	0,92	99,8	
	A/G-G/G	13 (65%)	47 (66,2%)	1,05 (0,37-2,99)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	19 (95%)	63 (88,7%)	1,0	0,37	99,1	
	G/G	1 (5%)	8 (11,3%)	2,41 (0,28-20,53)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	8 (40%)	32 (45,1%)	1,0			
	A/G	12 (60%)	39 (54,9%)	0,81 (0,30-2,23)			
Лог-аддитивная Log-additive	-	-	-	1,22 (0,54-2,75)	0,63	99,6	
TGFB1 rs1800469							
Кодоминантная Codominant	C/C	14 (70%)	29 (40,9%)	1	0,049	95,8	0,014
	C/T	3 (15%)	28 (39,4%)	4,51 (1,17-17,39)			
	T/T	3 (15%)	14 (19,7%)	2,25 (0,56-9,14)			
Доминантная Dominant	C/C	14 (70%)	29 (40,9%)	1	0,63	99,6	
	C/T-T/T	6 (30%)	42 (59,1%)	1,39 (0,36-5,42)			
Рецессивная Recessive	C/C-C/T	17 (85%)	57 (80,3%)	1	0,02	94,4	
	T/T	3 (15%)	14 (19,7%)	3,38 (1,16-9,82)			
Сверхдоминантная Overdominant	C/C-T/T	17 (85%)	43 (60,6%)	1	0,032	95,2	
	C/T	3 (15%)	28 (39,4%)	3,69 (0,99-13,76)			
Лог-аддитивная Log-additive	-	-	-	1,93 (0,91-4,07)	0,069	96,5	
MMP3 rs6796620							
Кодоминантная Codominant	G/G	16 (88,9%)	51 (78,5%)	1,00	0,37	90,8	0,0002
	A/G	0 (0%)	3 (4,6%)	0,94 (0,30-2,94)			
	A/A	2 (11,1%)	11 (16,9%)	1,73 (0,35-8,61)			
Доминантная Dominant	G/G	16 (88,9%)	51 (78,5%)	1	0,3	89,7	
	A/G-A/A	2 (11,1%)	14 (21,5%)	2,20 (0,45-10,71)			
Рецессивная Recessive	G/G-A/G	16 (88,9%)	54 (83,1%)	1	0,53	90,4	
	A/A	2 (11,1%)	11 (16,9%)	1,63 (0,33-8,13)			
Сверхдоминантная Overdominant	G/G-A/A	18 (100%)	62 (95,4%)	1	0,22	89,3	
	A/G	0 (0%)	3 (4,6%)	0,77 (0,26-2,29)			
Лог-аддитивная Log-additive	-	-	-	1,41 (0,62-3,23)	0,39	90,1	
MMP3 rs626750							
-	C/C	12 (60%)	51 (71,8%)	1,00	0,32	98,9	0,035
	C/T	8 (40%)	20 (28,2%)	0,59 (0,21-1,65)			

Таблица 3. Продолжение

Модель наследования	Генотип	Группа ЭО- без ДД	Группа ЭО+ с ДД	ОШ (95% ДИ)	p-уровень	Индекс Акаике	PXB
MMP1 rs514921							
Кодоминантная Codominant	A/A	8 (40%)	43 (60,6%)	1	0,26	99,2	0,002
	A/G	11 (55%)	26 (36,6%)	0,44 (0,16-1,24)			
	G/G	1 (5%)	2 (2,8%)	0,37 (0,03-4,61)			
Доминантная Dominant	A/A	8 (40%)	43 (60,6%)	1	0,1	97,2	
	A/G-G/G	12 (60%)	28 (39,4%)	0,43 (0,16-1,20)			
Рецессивная Recessive	A/A-A/G	19 (95%)	69 (97,2%)	1	0,65	99,6	
	G/G	1 (5%)	2 (2,8%)	0,55 (0,05-6,41)			
Сверхдоминантная Overdominant	A/A-G/G	9 (45%)	45 (63,4%)	1	0,14	97,7	
	A/G	11 (55%)	26 (36,6%)	0,47 (0,17-1,29)			
Лог-аддитивная Log-additive	-	-	-	0,50 (0,21-1,19)	0,12	97,4	
LOC101927143 rs4290029							
-	G/G	15 (75%)	48 (67,6%)	1	0,52	99,4	0,019
	G/C	5 (25%)	23 (32,4%)	1,44 (0,47-4,44)			
TIMP2 rs2277698							
-	G/G	20 (100%)	66 (93%)	1	0,11	97,3	0,01
	A/G	0 (0%)	5 (7%)	0,80 (0,27-2,40)			

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, PXB — равновесие Харди-Вайнберга, ЭО — эритрокардиальное ожирение.

ли, которую генетические варианты играют в развитии СН, имеет важное значение для индивидуальных профилактических и терапевтических стратегий.

В данном исследовании выявлено, что у пациентов с ЭО для гена *MMP3* в сайте rs626750 в 2 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования, $p=0,0022$). Имеются данные об однонуклеотидных полиморфизмах, которые происходят в областях промотора *MMP*, которые связаны с общими уровнями *MMP* и влияют на сердечно-сосудистые исходы [9]. Полиморфный вариант *MMP-3* считается регулятором в развитии инфаркта миокарда и исходов СН [10]. Изучалось влияние *MMP-3* на выживаемость у пациентов с СН с ишемической и неишемической кардиомиопатией, и выявлено, что оно различается. Аллель 6А *MMP-3* является независимым предиктором сердечной смертности у пациентов с неишемической СН. Напротив, нет доказательств какого-либо влияния генотипа сайта -1171 на сердечные события у пациентов с ишемической кардиомиопатией [10].

В динамике через $4,7 \pm 0,3$ года ДД ЛЖ выявлена у 18 пациентов в группе с ЭО и у 2 в группе без ЭО. При анализе моделей наследования, а также сравнении генотипов в группах пациентов с ЭО с развившейся ДД ЛЖ ($n=18$) и у пациентов без ЭО и без ДД ЛЖ ($n=52$) выявлено, что у пациентов с ЭО и развившейся ДД ЛЖ в 3,4 раза чаще встречается носительство аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецес-

сивная модель наследования, $p=0,02$) для rs1800469 *TGFB1*, что вносит вклад в формирование профибротического статуса с последующим развитием кардиофиброза и ДД ЛЖ. Данных о влиянии полиморфизма *TGFB1* на развитие фиброза миокарда крайне мало, имеются лишь единичные данные, полученные на ограниченных выборках. Так, в одном из исследований, проведенном на смешанной популяции западной части России, проанализирована генетическая предрасположенность к фиброзу миокарда у реципиентов трансплантата сердца, и обнаружены значимые ассоциации между этим признаком и носительством минорного аллеля *TGFB1* s1800470 [11].

Дальнейшие исследования на большем количестве пациентов позволят получить более подробные характеристики влияния полиморфизмов одного нуклеотида на формирование фиброза у пациентов с ожирением.

Ограничения исследования. Потенциальные ограничения настоящего исследования при оценке ассоциаций полиморфных вариантов генов фиброгенеза с развитием ДД ЛЖ у пациентов с ожирением включают ограниченную выборку пациентов, включением пациентов только мужского пола, проведением исследования в одном центре.

Заключение

В настоящем исследовании выявлены различия во встречаемости носительства аллеля Т в гомозиготном состоянии (рецессивная модель наследования) для rs626750 *MMP3* у пациентов с ЭО в сравнении

с контрольной группой. Также выявлено, что у пациентов с ЭО, у которых развилась ДД ЛЖ, чаще встречается носительство аллеля Т (рецессивная модель наследования) гена *TGFB1* rs1800469, что, вероятно, вносит вклад в формирование кардиофиброза и развития ДД ЛЖ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00305 "Патофизиологические особенности формирования остеосаркопенического ожирения при мультифокальном атеросклерозе как маркера биологического старения".

Литература/References

- Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient "portrait", clinic, and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018;58(4S):55-64. (In Russ.) Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, "портрет" больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(4S):55-64. doi:10.18087/cardio.2467.
- Pecherina TB, Kutikhin AG. Biomarkers of myocardial fibrosis and their genetic regulation in patients with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3933. (In Russ.) Печерина Т.Б., Кутихин А.Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3933. doi:10.15829/1560-4071-2020-3933.
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA. ASE Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1-64. doi:10.1016/j.echo.2018.06.004.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications. *JASE*. 2009;22(12):1311-9. doi:10.1016/j.echo.2009.10.013.
- Goncharova IA, Pecherina TB, Markov AV, et al. Fibrogenesis Genes and Susceptibility to Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2018;58(8):33-44. (In Russ.) Гончарова И.А., Печерина Т.Б., Марков А.В. и др. Роль генов фиброгенеза в формировании подверженности к коронарному атеросклерозу. *Кардиология*. 2018;58(8):33-44. doi:10.18087/cardio.2018.8.10160.
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Gruzdeva OV, Shevlyakov IV. The relationship of epicardial obesity and levels of cardiac fibrosis markers. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):13-9. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Груздева О.В., Шевляков И.В. Взаимосвязь эпикардального ожирения и уровней маркеров фиброза миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(4):13-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-13-19.
- Gritsenko OV, Chumakova GA, Trubina EV. Early diagnosis of myocardial fibrosis in patients with epicardial obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4281. (In Russ.) Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности ранней диагностики фиброза миокарда у больных с эпикардальным ожирением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4281. doi:10.15829/1560-4071-2021-4281.
- Li T, Lv Z, Jing JJ, et al. Matrix metalloproteinase family polymorphisms and the risk of aortic aneurysmal diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Genet*. 2018;93(1):15-32. doi:10.1111/cge.13050.
- Velho FM, Cohen CR, Santos KG, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in systolic heart failure: Role on disease susceptibility, phenotypic characteristics, and prognosis. *J Card Fail*. 2011;17(2):115-21. doi:10.1016/j.cardfail.2010.09.017.
- Gichkun OE, Shevchenko OP, Kurabekova RM, et al. The rs1800470 Polymorphism of the *TGFB1* Gene Is Associated with Myocardial Fibrosis in Heart Transplant Recipients. *Acta Naturae*. 2021;13(4):42-6. doi:10.32607/actanaturae.11469.