

## Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца

Николаева А. М.<sup>1</sup>, Бабушкина Н. П.<sup>2</sup>, Рябова Т. Р.<sup>1</sup>, Долбня А. Д.<sup>3</sup>, Кологривова И. В.<sup>1</sup>, Шаврак В. Е.<sup>4</sup>, Рябов В. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить полиморфные варианты генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL*, *SELE*, *TNFA* и *TNFβ* у пациентов с первичным инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и их связь с поздним постинфарктным ремоделированием сердца.

**Материал и методы.** В исследование включено 74 пациента 61±10,7 лет и диагнозом первичный ИМпСТ. Все пациенты через 60 (40; 80) мин после поступления в стационар прошли чрескожное коронарное вмешательство с восстановлением кровотока в симптом-зависимой коронарной артерии. На 1, 7 сут. ИМ, через 6 и 12 мес. на системе Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation) с использованием диагностической панели MILLIPLIX Human Cytokine/Chemokine Panel II измерены сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF), интерлейкина-10 (IL-10), цитокинов семейства фактора некроза опухоли: TNF-α, TNF-β и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL). Позднее ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) определяли через 12 мес. по данным 2D-трансторакальной эхокардиографии. Прирост конечно-диастолического объема ЛЖ на 15% и более к 12 мес. считали поздним ремоделированием. Пациенты прогенотипированы по 16 SNP в генах *TNFβ*, *TNF*, *IL10*, *TNFRSF1B*, *VEGFD*, *TRAIL*, *FGF2*, *SELE*.

**Результаты.** Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ диагностировано у 19 больных (25,7%). Анализ генных ассоциаций показал статистически значимую связь rs1800629 *TNFA* ( $\chi^2=4,748$ ;  $p=0,029$ ), rs5353 *SELE* ( $\chi^2=10,85$ ;  $p=0,004$ ) и rs6632528 *VEGFD* ( $\chi^2=8,127$ ;  $p=0,017$ ) с увеличением риска развития ИМпСТ. Выявлена более высокая концентрация IL-10 на 7 сут. ИМ ( $p=0,05$ ) и через 6 мес. ( $p=0,028$ ) у носителей генотипа А/Т rs3024492 в гене *IL10*, а также FGF у носителей генотипа Т/Т rs13122694 в гене *FGF2* к 6 мес. после индексного события ( $p=0,04$ ). Обнаружена зависимость основных показателей ЛЖ от генотипов полиморфизма rs3024492 *IL10*, rs13122694 *FGF2* и rs4830939 *VEGFD*. В 1 сут. ИМ у гетерозигот по rs3024492 *IL10* контрактильная функция ЛЖ была хуже в сравнении с носителями генотипа Т/Т. Также носители генотипа Т/Т rs13122694 *FGF2* отличались более высокими показателями фракции выброса ЛЖ, продольной глобальной деформации ЛЖ и меньшими значениями конечно-систолического индекса ЛЖ в раннем постинфарктном периоде. В отдаленном постинфарктном периоде носители генотипа Т/Т rs4830939 *VEGFD* отличались большей степенью дилатации ЛЖ, чем носители генотипов С/С и С/Т.

**Заключение.** Таким образом, в настоящем исследовании показан вклад полиморфизма генов системы воспаления в формирование предрасположенности к ИМпСТ — как на уровне фенотипа в целом, так и на уровне формирования отдельных признаков.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, ремоделирование, цитокины, полиморфизм генов.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; <sup>3</sup>ФГБОУ Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Томский государственный университет, Томск, Россия.

Николаева А. М.\* — аспирант отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1632-6342, Бабушкина Н. П. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, ORCID: 0000-0001-6133-8986, Рябова Т. Р. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8573-5695, Долбня А. Д. — студент 6 курса, ORCID: нет, Кологривова И. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Шаврак В. Е. — студент 2 курса, ORCID: нет, Рябов В. В. — д.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
tonya\_nikolaeva93@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, РЛЖ — ремоделирование левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ПЦР — полимеразная цепная реакция, FGF — фактор роста фибробластов, IL-10 — интерлейкин-10, SELE — E-селектин, SNP — однонуклеотидный полиморфный вариант (single nucleotide polymorphism), TRAIL — лиганд, индуцирующий апоптоз, TNF-α — фактор некроза опухоли, VEGFD — сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

Рукопись получена 14.12.2023

Рецензия получена 11.01.2024

Принята к публикации 14.01.2024



**Для цитирования:** Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябова Т. Р., Долбня А. Д., Кологривова И. В., Шаврак В. Е., Рябов В. В. Полиморфизм генов и сывороточные уровни некоторых ангиогенных факторов роста и про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с постинфарктным ремоделированием сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(3):5733. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5733. EDN NVVJAF

## Gene polymorphism and serum levels of some angiogenic growth factors and pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with post-infarction cardiac remodeling

Nikolaeva A. M.<sup>1</sup>, Babushkina N. P.<sup>2</sup>, Ryabova T. R.<sup>1</sup>, Dolbnya A. D.<sup>3</sup>, Kologrivova I. V.<sup>1</sup>, Shavrak V. E.<sup>4</sup>, Ryabov V. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To investigate the polymorphic variants of *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL*, *SELE*, *TNFA* and *TNFβ* genes in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction (MI) (STEMI) and to evaluate their association with late post-infarction cardiac remodeling.

**Material and methods.** The study includes 74 patients age 61±10,7 years with primary STEMI. Percutaneous coronary intervention with restoration of infarct-related artery patency was performed in all patients after 60 (40; 80) minutes

since admission to the hospital. Serum levels of fibroblast growth factor (FGF), interleukin-10 (IL-10), tumor necrosis factor family cytokines (TNF-α, TNF-β and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)) were measured with the Multiplex Instrument FLEXMAP 3D system (Luminex Corporation) and the MILLIPLIX Human Cytokine/Chemokine Panel II on the 1<sup>st</sup>, 7<sup>th</sup> day of early post-MI period and after 6 and 12 months. The late adverse cardiac remodeling was determined after 12 months of long-term post-MI period according to 2D echo-

cardiography. The increase in left ventricular end-diastolic volume by 15% or more by 12 months was considered late adverse cardiac remodeling. The patients were genotyped by 16 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *TNF $\beta$* , *TNF*, *IL10*, *TNFRSF1B*, *VEGFD*, *TRAIL*, *FGF2*, *SELE* genes.

**Results.** Adverse cardiac remodeling occurred in 19 patients (25,7%). The genetic association analysis revealed the significant association of rs1800629 *TNFA* ( $\chi^2=4,748$ ;  $p=0,029$ ), rs5353 *SELE* ( $\chi^2=10,85$ ;  $p=0,004$ ) and rs6632528 *VEGFD* ( $\chi^2=8,127$ ;  $p=0,017$ ) with an increased risk of STEMI. Higher concentration of IL-10 was detected on the 7<sup>th</sup> day of MI ( $p=0,05$ ) and 6 months later ( $p=0,028$ ) in A/T rs3024492 genotype carriers, as well as FGF in T/T rs13122694 genotype carriers by the 6<sup>th</sup> month after the event ( $p=0,04$ ). The dependence of the main LV indicators on the distribution of polymorphism genotypes rs3024492 *IL10*, rs13122694 *FGF2* and rs4830939 *VEGFD* was discovered. In the first 24 hours of MI in rs3024492 *IL10* heterozygotes, LV contractile function was worse in comparison with T/T genotype carriers. Also, carriers of the T/T rs13122694 *FGF2* genotype were distinguished by higher LV ejection fraction, longitudinal global LV deformation and lower of LV end-systolic index in the early post-infarction period. In the long-term post-infarction period, T/T rs4830939 *VEGFD* carriers differed in a greater LV dilation than carriers of the C/C and C/T genotypes.

**Conclusion.** The study showed the contribution of polymorphism of the inflammation system genes to a predisposition to STEMI — both at the levels of phenotype and individual signs.

**Keywords:** myocardial infarction, remodeling, cytokines, genes polymorphism.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>2</sup>Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; <sup>3</sup>Siberian State Medical University, Tomsk; <sup>4</sup>Tomsk State University, Tomsk, Russia.

Nikolaeva A. M.\* ORCID: 0000-0002-1632-6342, Babushkina N. P. ORCID: 0000-0001-6133-8986, Ryabova T. R. ORCID: 0000-0001-8573-5695, Dolbnya A. D. ORCID: none, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Shavrak V. E. ORCID: none, Ryabov V. V. ORCID: 0000-0002-4358-7329.

\*Corresponding author: tonya\_nikolaeva93@mail.ru

**Received:** 14.12.2023 **Revision Received:** 11.01.2024 **Accepted:** 14.01.2024

**For citation:** Nikolaeva A. M., Babushkina N. P., Ryabova T. R., Dolbnya A. D., Kologrivova I. V., Shavrak V. E., Ryabov V. V. Gene polymorphism and serum levels of some angiogenic growth factors and pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with post-infarction cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(3):5733. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5733. EDN NVVJAF

### Ключевые моменты

- В развитии инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST помимо традиционных факторов риска ишемической болезни сердца показан вклад полиморфизма генов воспаления.
- Носительство редкого аллеля T rs3024492 *IL10* и rs13122694 *FGF2* было связано с более высокой экспрессией гена в отделанном постинфарктном периоде.
- При гомозиготном наследовании редкого аллеля T rs4830939 *VEGFD* показана большая степень дилатации левого желудочка в отделанном пост-ИМ периоде

### Key messages

- In the development of ST-segment elevation myocardial infarction (MI), in addition to traditional risk factors for coronary artery disease, the contribution of polymorphism of inflammatory genes has been shown.
- Carriage of the rare T allele of rs3024492 *IL10* and rs13122694 *FGF2* was associated with higher gene expression in the post-infarction period.
- Homozygous carriage of the rare T allele rs4830939 *VEGFD* shows a greater left ventricular dilatation in the long-term post-MI period.

На сегодняшний день эффективность методов своевременного восстановления кровотока при инфаркте миокарда (ИМ) не вызывает сомнений [1]. Однако, несмотря на проведение всего комплекса мероприятий, направленного на ограничение зоны некроза, часть пациентов подвержена развитию патологического постинфарктного ремоделирования сердца, что, в свою очередь, определяет ухудшение эпидемиологического тренда и увеличение распространенности хронической сердечной недостаточности (СН) в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Общеизвестно, что хроническая СН поддерживает высокую коморбидность населения, ассоциирована с повышенной летальностью и частыми госпитализациями, создавая огромную экономическую нагрузку на систему здравоохранения [2, 3].

В классическом понимании процесс ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) характеризуется нарушением нормальной архитектоники сердца, прогрессирующей дилатацией камер и снижением глобальной сократительной функции ЛЖ. На протяжении полувека активного изучения проблемы постинфарктного ремоделирования было доказано, что нарушение согласованной работы, дисбаланс про- и противовоспалительных маркеров и персистенция хронического асептического воспаления имеют фундаментальное значение в восстановительной регенерации миокарда [4]. При этом в эксперименте и клинических исследованиях при одинаковом объеме ишемического повреждения миокарда между пациентами продемонстрирована вариабельность характера, выраженности и длительности воспаления, что явилось основанием дальнейшего изучения ме-

ханизмов, регулирующих синтез белковых молекул, участвующих в воспалении [5].

Последние годы предметом активного изучения являются гены, которые в совокупности с общепризнанными факторами риска ССЗ оказывают влияние на развитие, характер и течение заболевания. В настоящее время хорошо известно, что гены цитокинов отличаются высокой степенью полиморфизма. Полиморфизм в генах цитокинов оказывает влияние на эффективность транскрипции, стабильность и качество мРНК, а также функциональную активность белковых продуктов [6]. В исследованиях последних лет сообщается возможная связь полиморфизма генов с цитокиновой дисрегуляцией при постинфарктной регенерации миокарда и показывается необходимость в проведении клинических исследований для полного раскрытия индивидуальных особенностей иммунного воспаления при ИМ [7].

Так, недавно при исследовании крупной выборки пациентов была обнаружена ассоциация изоформы D сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF-D) и полиморфных вариантов его гена с неблагоприятным прогнозом после острого коронарного события [8]. VEGF-D является одним из основных регуляторов лимфоангиогенеза, фиброгенеза и апоптоза. В исследованиях последних лет все чаще подчеркивается роль лимфоангиогенеза в процессе постинфарктного заживления миокарда. Считается, что подавление лимфоангиогенеза при ИМ замедляет элиминацию маркеров воспаления, связано с большей макрофагальной инфильтрацией и способствует затяжному течению воспаления [9].

Ранее в проведенном нами исследовании установлена прогностическая роль интерлейкина-10 (IL-10), фактора роста фибробластов (FGF) и сосудисто-эндотелиального факторов роста (VEGF) в отдаленном постинфарктном периоде у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [10]. Таким образом, представляет интерес изучение генетических механизмов, в частности, полиморфизмов генов белков, показавших свое значение в неблагоприятное течение ИМ [11].

Целью исследования является изучение полиморфных вариантов генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD*, *TRAIL*, *SELE*, *TNFA*, *TNFβ* и *TNFRSF1B* у пациентов с первичным ИМпST и их значимость в развитии позднего постинфарктного ремоделирования сердца.

### Материал и методы

В исследование включено 74 пациента с первичным ИМпST, госпитализированных в ОНК НИИ Кардиологии Томского НИМЦ с 2019 по 2021гг. Диагноз ИМпST устанавливали в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ: наличие клиники ишемии миокарда, элевация сегмента ST на электрокардиограмме не менее чем в двух смежных

отведениях и повышение уровня высокочувствительного тропонина I >99-го перцентиля верхней границы нормы [12]. У всех пациентов в среднем через 60 (40; 80) мин было выполнено чрескожное коронарное вмешательство с восстановлением антеградного кровотока в симптом-зависимой коронарной артерии. Всем пациентам в соответствии с современными клиническими рекомендациями назначали двойную антитромбоцитарную терапию (100%), статины (100%), блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (99%) и бета-блокаторы (96%).

Критерии включения в исследование: первичный ИМпST, возраст старше 18 лет и постоянное проживание на территории Томской области. Более 95% включенных в исследование пациентов — русские.

Критериями невключения были: кардиогенный шок, аутоиммунные, онкологические заболевания, терминальная хроническая болезнь почек, фибрилляция/трепетания предсердий, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца и выраженные когнитивные дисфункции.

Протокол исследования отвечал требованиям Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании, в т.ч. и на проведение генетического тестирования.

Для проведения генетического исследования всем пациентам на 1 сут. ИМ проводили забор венозной крови из периферической вены. Выделение ДНК из лейкоцитов венозной крови проводилось фенол-хлороформным методом.

В качестве контроля привлечена популяционная выборка русских г. Томска (136 индивидов), сформированная из образцов ДНК "Биобанка населения Северной Евразии" НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом "Медицинская геномика" НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН. Генотипирование выполнялось с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR) по технологии TaqMan с использованием олигонуклеотидных зондов FAM/HEX — BHQ1 (ООО "ДНК-Синтез", Москва) комплементарных региону, содержащему анализируемый фрагмент, либо методом ПЦР-ПДРФ (табл. 1).

Исследование сывороточных уровней белковых молекул (TNF-α, FGF, IL-10 и TRAIL) проводили с использованием системы Multiplex Instrument FLEXMAP 3D (Luminex Corporation), диагностической панели MILLIPLEX map Human Cytokine/Chemokine Panel II и программного обеспечения

Таблица 1

## Условия для генотипирования изученных полиморфных вариантов

Ген	SNP	Последовательность праймеров и TaqMan-проб (5'-3')	Температура отжига праймеров, °C
<i>TNFB (LTA)</i>	rs909253*	F: CCGTGCTTCGTGCTTTGGACTA R: AGAGGGGTGGATGCTTGGGTTC	61
<i>TNFA</i>	rs1800629#	F: AGGCAATAGTTTTGAGGGCCAT R: TCCTCCCTGCTCCGATTCCG	57
<i>IL10</i>	rs1800872\$	F: GGTGATGGTGACATACCT R: AAAAAGTTGATTTCTGGGG	57
<i>TNFRSF1B</i>	rs1061622	F: CCGTGAATGAGCCAG R: CAGAAGGAGTGAATGAATGAG FAM-AGACTGCATCCATGCTTGC-BHQ1 HEX-AGACTGCATCCCTGCTTGC-BHQ1	60
<i>VEGFD</i>	rs6632528	F: GGTGGGAGAGAGAGATGAA R: GTAGGGACGCAACAGGATTAC FAM-TCTCCAATGTATGCCGAGGTT-BHQ1 HEX-TCTCCAACGATATGCCGAGGTT-BHQ1	55
<i>VEGFD</i>	rs4830939	F: GCATAGGTAAGGTTAAGC R: TCCAGTTTTCCAGCTTAGAC FAM-TCATTAGTCTTACCACTTGTGCTTGCA-BHQ1 HEX-TCATTAGTCTTACCACTTGTGCTTGCA-BHQ1	57
<i>VEGFD</i>	rs2175887	F: TGTCCAACCCATACACGACAT R: CATTGGGTAAGGGAGCATGA FAM-CTCCTGGGAGTATAAGATTCCTCA -BHQ1 HEX-CTCCTGGGAGGATAAGATTCCTCA -BHQ1	62
<i>IL10</i>	rs3024492	F: GCAGATCAGTTCTTTCCCTTG R: GCTCTGGGCTCCTTTATGA FAM-CTCCTGGAGTCAGATCTTGTCTCAT-BHQ1 HEX-CTCCTGGTGTGATCTCTTGTCTCAT-BHQ1	50
<i>IL10</i>	rs3024490	F: AGCTAAGCCAGATGATACAGTAAA R: CCTCATGCTCCTGTTCTCTGC FAM-AGAAGTAAAGAAAGTCTGATTCGAGGT-BHQ1 HEX-AGAAGTAAAGAAATGCTGATTCGAGGT-BHQ1	60
<i>TRAIL</i>	rs432821	F: TCCTAAGTCCACTGCCAGAAA R: TACAACCTCCACCTCCAGAT FAM-TCTACTAAAAATGCAAAAAATAGCTGGGC-BHQ1 HEX-TCTACTAAAAATCAAAAAATAGCTGGGC-BHQ1	62
<i>FGF2</i>	rs308447	F: GATTAGACCTCCACCAACAG R: AGCAAGTCTCACCACCAGT FAM-TCTCTTTCTGTATTTAGAAGATTAGCTTTGA-BHQ1 HEX-TCTCTTTTGTATTTAGAAGATTAGCTTTGA-BHQ1	60
<i>FGF2</i>	rs308403	F: CATCCTGTATCCATCTTTCCCTT R: ACTTATTTGAAGTTGTTGCCCA FAM-TTCTTTACTCTTTCTTATTCTGAGGGTCTGA-BHQ1 HEX-TTCTTTACTCTTTCTTATTCTGAGGGTCTGA-BHQ1	55
<i>FGF2</i>	rs13122694	F: TGCGTCAGGAATAAGAACC R: GCTGGATCAAATGGTGGTTC FAM-AGTTGCCTTGCTGAGAAATAAAAAGAAA-BHQ1 HEX-AGTTGCCTTGCTGAGATTTAAAAAGAAA-BHQ1	54
<i>SELE</i>	rs3917412	F: TGTAATCTGTGCTCCCTGCG R: GGCTCATAGGTACACACTGGAA FAM-TCATTTCAATCAAGCGACTTGCTCCAT-BHQ1 HEX-TCATTTCAATCAAGTACTTGCTCCAT-BHQ1	55
<i>SELE</i>	rs1534904	F: TACACTGAAGGCTCTGGGCTC R: AGACCACTCAGCATAGGCAAG FAM-AACCACTGAGGATTTGAAAGAGCACCAT-BHQ1 HEX-AACCACTGAGGATTTAAAGAGCACCAT-BHQ1	57
<i>SELE</i>	rs5353	F: AAGAAGGAAATCGTGGGTAGC R: TTCCAAAACGGTAAGTGC FAM-TAAGACTTTCACTATTAGGTCAAAGAGAAA-BHQ1 HEX-TAAGACTTTCACTATTAGGTCAAAGAGAAA-BHQ1	60

**Примечание:** \* — по Stuber F, et al., 1996; # — по Wilson AG, et al., 1992; \$ — по Брагина Е. Ю. и др., 2017; для остальных SNP праймеры и пробы подбирались с применением программы Vector NTI.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов аутосомных локусов в сравниваемых группах

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	$\chi^2$ ; p
rs1800872 ( <i>IL10</i> )	G/G	58,11	67,53	$\chi^2=2,318$ ; p=0,314
	G/T	36,49	29,00	
	T/T	5,41	3,46	
	Аллель T	23,65	17,97	
rs3024490 ( <i>IL10</i> )	G/G	64,86	61,76	$\chi^2=0,559$ ; p=0,756
	G/T	29,73	30,15	
	T/T	5,41	8,09	
	Аллель T	20,27	23,16	
rs3024492 ( <i>IL10</i> )	A/A	56,76	52,94	$\chi^2=0,773$ ; p=0,679
	A/T	32,43	38,24	
	T/T	10,81	8,82	
	Аллель T	27,03	27,94	
rs432821 ( <i>TRAIL</i> )	A/A	66,22	64,71	$\chi^2=0,007$ ; p=0,932
	A/G	24,32	23,53	
	G/G	9,46	11,76	
	Аллель G	21,62	23,53	
rs1800629 ( <i>TNF</i> )	G/G	90,54	78,47	$\chi^2=5,708$ ; p=0,058
	G/A	8,11	19,17	
	A/A	1,35	2,36	
	Аллель A	5,41	11,95	
rs909253 ( <i>LTA</i> )	T/T	60,81	55,21	$\chi^2=4,748$ ; p=0,029
	T/G	33,78	39,75	
	G/G	5,41	5,05	
	Аллель G	22,30	24,92	
rs1061622 ( <i>TNFRSF1B</i> )	T/T	68,92	60,76	$\chi^2=1,991$ ; p=0,369
	T/G	27,03	32,27	
	G/G	4,05	6,98	
	Аллель G	17,57	23,11	
rs308447 ( <i>FGF2</i> )	C/C	45,95	52,21	$\chi^2=0,814$ ; p=0,666
	C/T	37,84	32,35	
	T/T	16,22	15,44	
	Аллель T	35,14	31,62	
rs308403 ( <i>FGF2</i> )	C/C	43,24	50,00	$\chi^2=1,015$ ; p=0,602
	C/T	41,89	35,29	
	T/T	14,86	14,71	
	Аллель T	35,81	32,35	
rs13122694 ( <i>FGF2</i> )	A/A	50,00	59,56	$\chi^2=2,562$ ; p=0,278
	A/T	41,89	30,88	
	T/T	8,11	9,56	
	Аллель T	29,05	25,00	
rs3917412 ( <i>SELE</i> )	C/C	55,41	58,09	$\chi^2=0,615$ ; p=0,433
	C/T	39,19	37,50	
	T/T	5,41	4,41	
	Аллель T	25,00	23,16	
rs1534904 ( <i>SELE</i> )	G/G	45,95	50,74	$\chi^2=0,092$ ; p=0,762
	G/T	47,30	39,71	
	T/T	6,76	9,56	
	Аллель T	30,41	29,41	
rs5353 ( <i>SELE</i> )	T/T	58,11	61,76	$\chi^2=10,85$ ; p=0,004
	T/C	28,38	36,03	
	C/C	13,51	2,21	
	Аллель C	27,27	20,22	

Примечание: цветом выделены значимые различия.

Таблица 3

## Частоты аллелей и генотипов X-сцепленных локусов в сравниваемых группах

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	Частота генотипа и редкого аллеля в группе больных (%)	Частота генотипа и редкого аллеля в контрольной выборке (%)	$\chi^2$ ; p
rs6632528 (VEGFD)	T/T	41,67	69,09	$\chi^2=8,127$ ; p=0,017
	T/C	54,17	21,82	
	C/C	4,17	9,09	
	Аллель C (f)	31,25	20,00	$\chi^2=1,773$ ; p=0,183
	Аллель C (m)	22,00	27,16	$\chi^2=0,21$ ; p=0,650
rs4830939 (VEGFD)	C/C	66,67	52,73	$\chi^2=2,217$ ; p=0,330
	C/T	29,17	32,73	
	T/T	4,17	14,55	
	Аллель T (f)	18,75	30,91	$\chi^2=0,91$ ; p=0,166
	Аллель T (m)	28,00	29,63	$\chi^2=0,40$ ; p=0,999
rs2175887 (VEGFD)	T/T	33,33	18,18	$\chi^2=3,544$ ; p=0,170
	T/G	50,00	47,27	
	G/G	16,67	34,55	
	Аллель G (f)	41,67	58,18	$\chi^2=3,027$ ; p=0,082
	Аллель G (m)	50,00	50,62	$\chi^2=0,01$ ; p=0,911

**Примечание:** частоты генотипов приведены только для женщин; частоты аллелей — и для женщин (f), и для мужчин (m); цветом выделены значимые различия.

MILLIPLEX Analyst 5.1 (MerckKGaA, Milliplex, Германия) в четырех временных точках: на 1, 7 сут. ИМ, через 6 и 12 мес.

Для оценки структурно-функциональных характеристик миокарда ЛЖ в 1, 7 сут. болезни и через 12 мес. была выполнена трансторакальная двухмерная 2D-доплер-эхокардиография на аппарате GE Vivid E9 с электрокардиографической синхронизацией и использованием матричного датчика с частотой 1,7-4,6 МГц (M5S). Измерение объемных параметров и фракции выброса ЛЖ проводилось модифицированным методом Симпсона.

По приросту конечного-диастолического объема ЛЖ на >15% [13] к 12 мес. постинфарктного периода больные были разделены на две группы: с дезадаптивным ремоделированием ЛЖ (РЛЖ+) и без него (РЛЖ-).

Анализ полученных данных проводили в пакете программ STATISTICA 10.0. Проверку нормальности распределения количественных переменных осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнение частот выбранных маркеров между исследуемой и контрольной группой проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Статистическую значимость различий количественных переменных в трех и более независимых группах оценивали с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст пациентов составил  $60,7 \pm 10$  лет. Количество лиц мужского пола значимо преобладало

в группе пациентов с РЛЖ+. Частота встречаемости других традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) (артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, ожирения) в группах была одинаковой. Клинико-демографическая характеристика пациентов и показатели рутинных лабораторных анализов подробно описаны ранее [14]. Патологическое РЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде чаще встречалось у мужчин, было связано с передней локализацией инфаркта и его трансмуральным характером повреждения. Данные рутинных лабораторных анализов свидетельствовали о более выраженном остром миокардиальном повреждении и системной воспалительной реакции в виде значимого повышения тропонина I, натрийуретического пептида, лейкоцитов, С-реактивного белка, печеночных трансаминаз и креатинина в раннем постинфарктном периоде в группе больных с РЛЖ [14].

Распределение частот генотипов в группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, кроме rs5353 в гене *SELE* пациентов за счет недостатка гетерозигот.

Для трех изученных SNP (rs1800629 в гене *TNF*, rs5353 в гене *SELE* и rs6632528 в гене *VEGFD*) показаны статистически значимые различия по частотам аллелей/генотипов между исследованными группами (табл. 2 и 3).

Так, по rs1800629 в гене *TNF* зарегистрированы статистически значимые различия по частотам аллелей ( $p=0,029$ ). Рисковым является частый аллель G (отношение шансов (ОШ) 2,37; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08-5,43;  $\chi^2=4,75$ ;  $p=0,029$ ), рисковый эффект реализуется через гомозиготный генотип GG

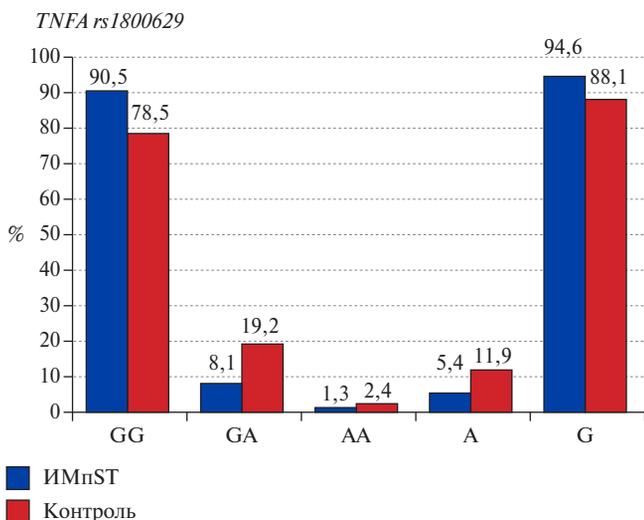


Рис. 1. Частоты генотипов и аллелей rs1800629 TNF.  
Сокращение: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

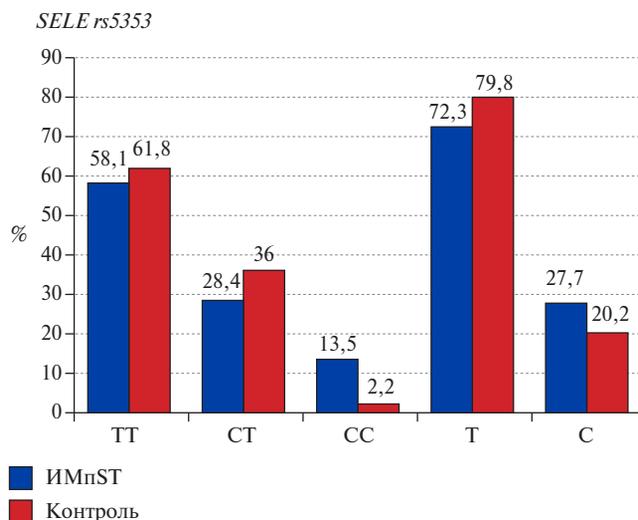


Рис. 2. Частоты генотипов и аллелей rs5353 SELE.  
Сокращение: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

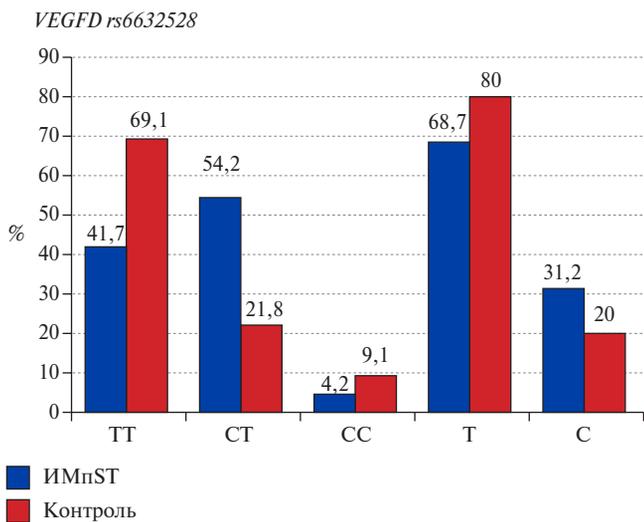


Рис. 3. Частоты генотипов и аллелей VEGFD rs6632528.  
Сокращение: ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

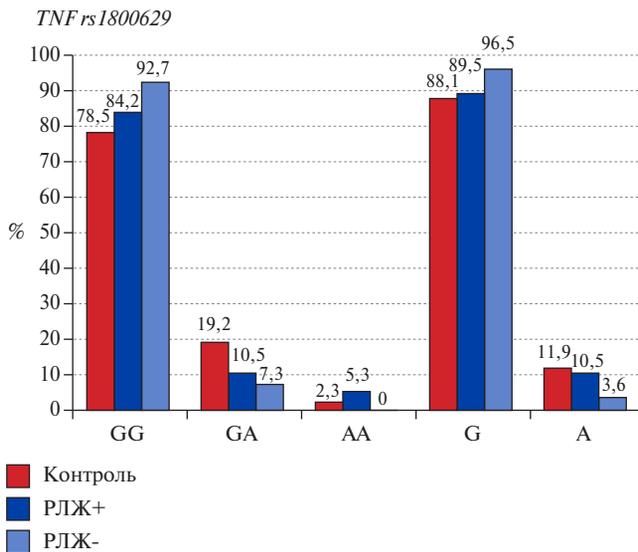


Рис. 4. Частота генотипов и аллелей rs1800629 в гене TNF, дифференцированных по наличию патологического РЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде (РЛЖ+ и РЛЖ-) по сравнению с контролем.  
Сокращение: РЛЖ — ремоделирование левого желудочка.

(ОШ 2,63; 95% ДИ: 1,10-6,55;  $\chi^2=4,92$ ;  $p=0,026$ ), гетерозиготный генотип является протективным (ОШ 0,37; 95% ДИ: 0,14-0,94;  $\chi^2=4,48$ ;  $p=0,034$ ) (рис. 1).

По rs5353 в гене SELE выявлены статистически значимые различия между частотами генотипов контрольной выборки и группы больных ( $p=0,004$ ). Генотип CC является рисковым по отношению к ИМ (ОШ 6,93; 95% ДИ: 1,68-32,98;  $p=0,003$  ( $p_f=0,002$ )), см. рисунок 2.

Поскольку ген VEGFD расположен на X-хромосоме, анализ проводился для мужчин и женщин отдельно (табл. 3). У женщин по rs6632528 в гене VEGFD обнаружены статистически значимые различия между частотами генотипов контрольной выборки

и группы больных ( $p=0,017$ ). При этом генотип TT обладает протективным действием, по отношению к развитию ИМ (ОШ 0,32, 95% ДИ: 0,10-0,96;  $\chi^2=4,18$ ;  $p=0,041$ ), а генотип CT предрасполагает к развитию ИМ (ОШ 4,23; 95% ДИ: 1,35-13,53;  $\chi^2=6,66$ ;  $p=0,010$ ) (рис. 3). Однако к этим результатам следует относиться с осторожностью, т.к. в исследованной группе только 24 женщины.

Несмотря на то, что подгруппы, дифференцированные по наличию/отсутствию РЛЖ по частотам генотипов в ряде случаев, отличались на 14-18% (рис. 4), статистически значимых различий не зарегистрировано.

Таблица 4

Сравнение частот аллелей и генотипов ауtosомных локусов между группой пациентов в зависимости от наличия/отсутствия РЛЖ и контрольной группой

rs; ген	Генотипы и редкий аллель	РЛЖ+, %	РЛЖ-, %	$\chi^2$ ; p		
				РЛЖ+ vs РЛЖ-	РЛЖ+ vs контроль	РЛЖ- vs контроль
rs1800629 ( <i>TNF</i> )	G/G	84,21	92,73	$\chi^2=3,192$ ; p=0,203	$\chi^2=1,398$ ; p=0,497	$\chi^2=6,322$ ; p=0,042
	G/A	10,53	7,27			
	A/A	5,26	0,00	$\chi^2=1,448$ ; p=0,229	$\chi^2=0,000$ ; p=0,995	$\chi^2=5,956$ ; p=0,015
	Аллель A	10,53	3,64			
rs5353 ( <i>SELE</i> )	T/T	63,16	56,36	$\chi^2=1,492$ ; p=0,474	$\chi^2=0,702$ ; p=0,704	$\chi^2=13,580$ ; p=0,001
	T/C	31,58	27,27			
	C/C	5,26	16,36	$\chi^2=0,726$ ; p=0,394	$\chi^2=0,009$ ; p=0,924	$\chi^2=3,691$ ; p=0,055
	Аллель C	21,05	30,00			

Примечание: цветом выделены значимые различия.

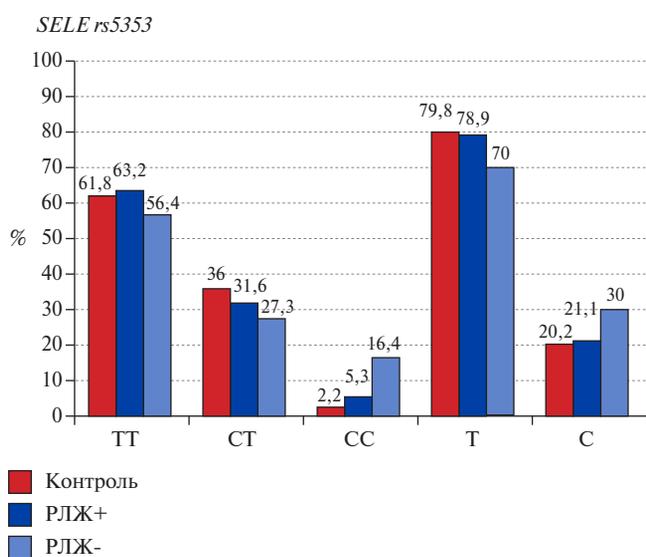


Рис. 5. Частота генотипов и аллелей rs1800629 в гене *TNF* в группах, дифференцированных по наличию патологического РЛЖ в отдаленном постинфарктном периоде (РЛЖ+ и РЛЖ-) по сравнению с контролем.

Сокращение: РЛЖ — ремоделирование левого желудочка.

стрировано, что может объясняться малым размером выборки РЛЖ+ (19 человек). Выявленные для общей группы пациентов ассоциации с rs5353 в гене *SELE* и rs1800629 в гене *TNF* регистрируются и для группы без РЛЖ (рис. 5). Так, показан рискованный эффект генотипа CC для развития ИМ без последующего РЛЖ (ОШ 8,67; 95% ДИ: 2,03-42,45;  $\chi^2=11,04$ ; p=0,00089 ( $p_F=0,00084$ )). Следует отметить, что частота аллеля C в подгруппе РЛЖ+ и контрольной выборке практически не отличаются (21,05% и 20,22%), в то время как в группе РЛЖ- эта величина составляет 30%, патологический эффект аллеля C реализуется только через гомозиготный генотип (частота гетерозиготного генотипа у пациентов ниже, чем в контроле (табл. 4, рис. 4)). Соответственно, генотип CC rs5353, с одной стороны, предрасполагает к развитию ИМ,

в то же время с другой стороны, способствует более благоприятному течению восстановительного постинфарктного периода.

Определение сывороточных уровней цитокинов IL-10, TRAIL и ангиогенного фактора роста — FGF-2 методом мультиплексного анализа показало, что у всех пациентов медиана исследуемых белков во всех временных точках находилась в пределах референсных значений. Тем не менее необходимо отметить, что определены более высокие значения IL-10 на 7 сут. (p=0,009), TRAIL в 1 сут. (p=0,009), на 6 (p=0,04) и 12 мес. (p=0,02) ИМ у пациентов с РЛЖ+ в сравнении с пациентами без него. Статически значимого межгруппового различия в концентрациях VEGF и FGF во всех точках исследования не было выявлено.

Сравнение концентраций биомаркеров в зависимости от распределения генотипов полиморфных вариантов генов показало более высокие уровни IL-10 rs3024492 на 7 сут. ИМ и через 6 мес. у носителей генотипа A/T, а также FGF к 6 мес. ИМ у гомозиготных носителей минорного аллеля T rs13122694 (табл. 5). Значимого различия в значениях TRAIL между исследуемыми генотипами *TRAIL* rs432821 не обнаружено.

При анализе данных эхокардиографии обнаружена зависимость основных показателей ЛЖ от распределения генотипов полиморфизма rs3024492 *IL10*, rs13122694 *FGF2* и rs4830939 *VEGFD*. В 1 сут. ИМ у носителей гетерозиготного генотипа A/T rs3024492 *IL10* контрактильная функция ЛЖ была хуже в сравнении с носителями генотипа T/T. Подобно этому гомозиготное носительство генотипа T/T rs13122694 *FGF2* характеризовалось лучшей сократительной функцией миокарда: более высокими показателями фракции выброса ЛЖ, продольной глобальной деформации ЛЖ и меньшими значениями конечно-систолического индекса ЛЖ в раннем постинфарктном периоде. В отдаленном постинфарктном периоде зависимость структурно-функциональных показателей ЛЖ от генотипов только у полиморфиз-

Таблица 5

Сывороточные уровни цитокинов и ангиогенных факторов роста в раннем и отдаленном постинфарктном периоде в зависимости от распределения полиморфизмов генов

SNP/белок	Время	Генотипы			p
		C/C (N=43)	A/C (N=27)	A/A (N=4)	
rs1800872/IL-10, пг/мл	1 сут.	2,6 (1,4; 5,4)	2,3 (0,8; 4,8)	2,1 (1,2; 2,9)	0,68
	7 сут.	2,7 (1,8; 4,1)	2,6 (0,4; 4,8)	3,9 (0,5; 4,8)	0,70
	6 мес.	2,2 (1,2; 4,6)	1,7 (0,7; 4,1)	1,0 (0,6; 1,3)	0,20
	12 мес.	3,0 (1,1; 4,2)	1,8 (0,9; 3,0)	1,6 (0,3; 3,0)	0,29
rs3024492/IL-10, пг/мл	1 сут.	A/A (N=38)	A/T (N=23)	T/T (N=9)	0,68
	7 сут.	2,3 (1,3; 5,4)	2,6 (1,2; 5,4)	1,3 (1,0; 4,2)	0,05
	6 мес.	2,1 (1,02; 3,7)	3,7 (2,4; 6,5)	2,9 (1,8; 3,6)	0,028
	12 мес.	1,6 (0,7; 3,4)	3,1 (2,0; 5,8)	1,4 (1,0; 5,5)	0,12
rs432821/TRAIL, пг/мл	1 сут.	1,8 (0,9; 3,6)	3,3 (1,3; 4,3)	2,4 (1,2; 3,6)	
	7 сут.				
	6 мес.				
	12 мес.				
rs308447/FGF-2, пг/мл	1 сут.	A/A (N=49)	A/G (N=18)	G/G (N=7)	0,40
	7 сут.	44,1 (30,1; 71,9)	83,6 (28,7; 120,0)	42,3 (24,9; 71,6)	0,56
	6 мес.	61,6 (43,3; 94,0)	59,7 (45,3; 134,8)	59,5 (3,2; 67,6)	0,27
	12 мес.	82,2 (61,3; 124,7)	60,1 (36,4; 115,4)	78,4 (71,1; 248,3)	0,36
rs13122694/FGF-2, пг/мл	1 сут.	79,8 (55; 114,3)	66,5 (56,9; 139,2)	122,8 (84,9; 161,8)	
	7 сут.				
	6 мес.				
	12 мес.				
rs4830939/VEGFD	1 сут.	C/C (N=35)	C/T (N=27)	T/T (N=12)	0,52
	7 сут.	13,4 (0,01; 47,6)	0,01 (0,01; 47,1)	36,5 (0,01; 66,7)	0,81
	6 мес.	18,6 (0,01; 50,7)	5,3 (0,01; 57,3)	25 (0,01; 77,5)	0,11
	12 мес.	21,4 (0,01; 42,4)	0,01 (0,01; 26,9)	60,7 (0,7; 81,6)	0,78
rs13122694/FGF-2, пг/мл	1 сут.	27,1 (0,01; 44,9)	3,4 (0,01; 39,7)	0,01 (0,01; 56,7)	
	7 сут.				
	6 мес.				
	12 мес.				
rs13122694/FGF-2, пг/мл	1 сут.	A/A (N=38)	A/T (N=30)	T/T (N=6)	0,77
	7 сут.	0,01 (0,01; 49,3)	31,8 (0,01; 51,6)	28 (0,01; 66,7)	0,39
	6 мес.	14,2 (0,01; 43,2)	5,3 (0,01; 57,7)	43,9 (8,2; 77,5)	0,04
	12 мес.	2,6 (0,01; 41,1)	1,7 (0,01; 49,8)	62 (59,4; 65,6)	0,87
		14,2 (0,01; 42,8)	3,4 (0,01; 39,7)	34,5 (0,01; 56,7)	

Примечание: цветом выделены значимые различия.

ма rs4830939 *VEGFD*. Так, пациенты с генотипами T/T отличались большей степенью дилатации ЛЖ, чем носители генотипа C/C и C/T (табл. 6).

**Обсуждение**

Клинико-лабораторная характеристика проанализированной выборки соответствовала "классическому" портрету пациента с патологическим постинфарктным РЛЖ: преобладание в гендерной структуре лиц мужского пола, переднего Q-образующего ИМ, большой объем повреждения миокарда и более выраженный системный воспалительный ответ. Вклад перечисленных факторов в формировании РЛЖ по дилатационному типу подтверждается ранее проведенными исследованиями [15].

Известно, что хроническая коронарная болезнь относится к заболеваниям, развитие которых имеет многофакторную природу. На сегодняшний день результаты ассоциативных исследований предлагают целый ряд генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию ИБС и его клинических форм, включая полиморфные варианты генов цитокинов, факторов адгезии, системы гемостаза, липидного обмена, которые в совокупности со средовыми факторами оказывают влияние на естественное течение заболевания и определяют исход болезни. Одним из по-

тенциальных ключевых факторов, ответственных за вариабельность степени иммунного воспаления между индивидами в популяции при ИМ, является полиморфизм генов факторов воспаления.

В нашем исследовании из всех изученных маркеров ассоциацию с развитием ИМпСТ показали три маркера — rs1800629 *TNFA*, rs5353 *SELE* и rs6632528 *VEGFD*.

Полиморфный вариант rs1800629 -308G/A *TNFA* — один из широко изученных генетических маркеров, показавших свое значение в развитии ИМ и СН. Считается, что транзигция гуанина на аденин в положении -308 приводит к усилению экспрессии *TNFA*, синтезу молекул эндотелиальной адгезии лейкоцитов и фактора активации тромбоцитов, создавая условия для развития атеротромбоза [16, 17]. Данные о взаимосвязи минорного аллеля А с риском развития ИМпСТ противоречивы, как и в случае многих других низкополиморфных маркеров. Так, в исследовании Коненкова В. И. и др., так же как и в настоящем исследовании, показан протективный эффект гетерозиготного генотипа, но в качестве рисковомого (в отличие от наших результатов) выступает генотип АА [18]. В проведенном нами ранее исследовании выявлена ассоциация сочетания генотипов *LTA/TNF* с ИБС, рисковомое сочетание включало в себя генотип GG ге-

Таблица 6

## Основные эхокардиографические показатели в зависимости от генотипа

IL10 rs3024492	1 сут. ИМ			p
	A/A (N=42)	A/T (N=23)	T/T (N=9)	
ФВ ЛЖ, %	55 (44,6; 62,4)	50 (45,9; 58,3)	61,3 (56,8; 69,8)	0,02
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	50,7 (43,1; 57,5)	52,8 (47,6; 66,4)	49,9 (42; 54,2)	0,18
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,8 (18,3; 28,6)	26,2 (20,6; 33,1)	19 (13,7; 23,8)	0,02
FGF2 rs13122694	1 сут. ИМ			p
	A/A (N=38)	A/T (N=30)	T/T (N=6)	
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	53,3 (47,3; 58,2)	50,9 (45,9; 61,4)	42,7 (38,3; 49)	0,06
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,8 (19; 29,9)	24,5 (21,1; 31,4)	15,5 (12,2; 20,6)	0,03
ФВ ЛЖ, %	56,9 (45,9; 61,5)	52,4 (45,1; 58,4)	61,2 (57,3; 72,9)	0,08
GLS, %	-12,4 (-14,6; -9,2)	-15,5 (-18; -11,6)	-16 (-18,4; -14,6)	0,02
FGF2 rs13122694	7 сут. ИМ			p
	A/A (N=38)	A/T (N=30)	T/T (N=6)	
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	50,5 (42,3; 64,4)	52,5 (48,3; 66,6)	38,8 (36,7; 48,6)	0,05
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	21,4 (17,2; 28,9)	23,6 (20,3; 32,5)	14,6 (11,3; 21,5)	0,04
ФВ ЛЖ, %	57,9 (51; 63,7)	53,4 (48,9; 60,8)	62,5 (55,7; 69,2)	0,13
VEGFD rs4830939	12 мес. ИМ			p
	C/C (N=51)	C/T (N=9)	T/T (N=14)	
ФВ ЛЖ, %	57 (49,3; 66,5)	66 (57,5; 69)	53 (45,6; 62)	0,23
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	54,1 (43,5; 64,8)	44 (34,5; 46)	62 (56; 85,2)	0,021
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	22,1 (15,3; 31,5)	15 (10,8; 19,4)	27,2 (22,2; 56)	0,06

**Примечание:** цветом выделены значимые различия.

**Сокращения:** ИМ — инфаркт миокарда, КДИ — конечно-диастолический индекс, КСИ — конечно-систолический индекс, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация.

на *TNF* [19]. В то же время в исследованиях Biswas S, et al. [16] и Zeybek U, et al. [17] гетерозиготный генотип и гомозиготный по редкому аллелю преобладают у пациентов с ИМпСТ. В отечественной литературе данная взаимосвязь показана на 2012 пациентах регистра Оракул I и II, в котором носительство редкого аллеля A rs1800629 явилось одним из независимых предикторов неблагоприятного исхода после перенесенного острого коронарного события (доля больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST 36,8%) [20]. Несколько иные результаты получены в работе Голышко В. С. и др., в которой носительство генотипа GG было связано с более высокой концентрацией TNF- $\alpha$ , чем у больных с гетерозиготным генотипом G/A и объясняется большей физиологической стабильностью экспрессии гена ввиду наличия мутантного и исходного аллеля в генотипе [21]. Напротив, в работе Зыкова М. В. и др. носительство генотипа AA было ассоциировано с большей экспрессией гена и высокими значениями цитокина, хотя частота носительства аллеля A между исследуемой и контрольной группами не отличалась [22]. Противоречивость данных может объясняться популяционными особенностями распределения частот аллелей, даже незначительные изменения которых для низкополиморфных локусов могут иметь критическое значение.

Процесс адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия и их трансэндотелиальная миграция является од-

ним из первых этапов характерного для атерогенеза местного воспаления. Данный процесс запускается чрезмерной экспрессией на поверхности клеток эндотелия молекул межклеточной адгезии — ICAM-1 и молекул адгезии сосудистых клеток — VCAM-1, P- и E-селектинов. В свою очередь, E-селектин способствует рекрутированию полиморфно-ядерных лейкоцитов, миелоидных клеток и T-лимфоцитов в очаг воспаления [23]. Ген E-селектина расположен на хромосоме 1q22-q25 и состоит из 13 экзонов. Из всех изученных полиморфизмов *SELE* только единицы показали свою связь с коронарной болезнью сердца и ИМ. Наиболее изученным полиморфизмом *SELE* в отношении риска ИБС является 128Arg. В частности, с риском развития ИМ были связаны rs5361 (561 A/C) и G98T (rs1805193) [24, 25]. Влияние генотипа C/C rs5353 на риск развития ИМ в нашей работе показано впервые.

Семейство VEGF представлено из четырех различных изоформ: VEGF-A, B, C, D, каждая из которых, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, реализует свои функции: ангио-лимфопротиперация, фиброгенез и подавление апоптоза. Описано, что при ИМ указанные изоформы отличаются между собой разными пространственно-временными характеристиками. В частности, в первые часы и дни ИМ усилена преимущественно экспрессия *VEGFA*, затем в последующие дни и в отдаленном периоде — *VEGFD*, которому отводится функция регуляции лимфоангио-

генеза, фиброгенеза и апоптоза [26]. Большинство исследований полиморфизма генов ангиогенных факторов роста направлены на поиск ассоциации с неопластическими заболеваниями.

В последнее время в литературе все чаще обсуждается роль лимфатической системы в постинфарктной восстановительной регенерации миокарда. Описано, что лимфоангиогенез способствует своевременной элиминации избытка медиаторов воспаления и тем самым ослабляет интенсивность воспаления в миокарде. Одним из ключевых регуляторов данного процесса является VEGF-D. К примеру, на мышинной модели подавление лимфопротиферации через блокирование рецепторов VEGFR3 приводило к уменьшению лимфы, усилению воспаления, гипертрофии и периваскулярному фиброзу миокарда, а также формированию неблагоприятного ремоделирования и прогрессированию систолической дисфункции сердца [26, 27]. Кроме того, подавление лимфоангиогенеза ассоциировалось с меньшей степенью макрофагальной инфильтрации в ткани миокарда. В 2023г опубликован результат крупного исследования, направленного на выявление связи изоформ VEGF и полиморфизма их генов с исходами после острого коронарного события. Проанализированы пациенты с ОКС из исследований PLATO, а в качестве группы контроля выбраны пациенты из исследования STABILITY [8]. Выявлено, что концентрация VEGF-D в плазме и полиморфизмы *VEGFD* независимо связаны с худшим исходом у пациентов с ОКС и хроническим коронарным синдромом. В нашем исследовании ассоциации между частотами встречаемости SNP *VEGFD* и риском развития неблагоприятного ремоделирования не установлено. Тем не менее выявлена взаимосвязь носительства генотипа TT VEGF rs4830939 с большей степенью дилатации ЛЖ через 12 мес. после ИМпСТ.

IL-10 — широко изученный цитокин с противовоспалительной активностью. Ген *IL10* локализован в хромосомном сегменте 1q31-32. Полиморфизм rs1800872 относится к наиболее изученным полиморфным вариантам *IL10*. Сообщается его связь с риском развития ИБС, ИМ, а также в единичных работах описана связь генотипа CC с повышенной концентрацией белка в сыворотке [16]. У носителей генотипа A/C rs3024492 большая дилатация ЛЖ и худшая сократительная функция ЛЖ в первые сутки ИМ несколько противоречат функциональным свойствам данного гена. С другой стороны, полученную закономерность косвенно можно интерпретировать как защитную реакцию в ответ на высокую степень повреждения миокарда и воспаление. Напротив, в случае носительства минорного аллеля T эхокардиографическая картина отличалась более сохранной сократительной функцией ЛЖ, при этом из 9 носителей генотипа T/T в течение одного года

вторичная конечная точка в виде повторного ИМ достигнута только у одного пациента. Ранее исследований по выявлению связи интронного полиморфизма rs3024492 с ССЗ не проводилось.

Большинство исследований по частотам распределения полиморфных вариантов *FGF2*, как и у большинства ангиогенных факторов роста, посвящены неопластическим заболеваниям. Ген *FGF2* находится в локусе 4q25-q27. Исследований по выявлению взаимосвязи полиморфных вариантов генов с постинфарктным РЛЖ не найдено. В нашем исследовании выявлена зависимость сывороточного уровня FGF-2 на 6 мес. после ИМ от генотипов rs13122694 в гене *FGF2* генотипа T/T rs13122694 с уровнем FGF-2 в крови на 6 мес. ИМ. Более высокие концентрации FGF-2 и более высокие показатели сократительной функции ЛЖ в первые сутки ИМ могут свидетельствовать о протективном действии генотипа T/T.

TRAIL — лиганд, индуцирующий апоптоз. По последним данным на мышинной модели также показано как его прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, так и опосредованное, через активацию рекрутирования лейкоцитов, миграции макрофагов, экспрессии и секреции провоспалительных цитокинов при реперфузионно-ишемическом повреждении миокарда и усиление интенсивности асептического воспаления в инфарктированном участке миокарда. Ранее проведенные работы продемонстрировали связь данного маркера с СН и частотой неблагоприятных исходов после ИМ [28]. В нашем исследовании у пациентов с РЛЖ обнаружены были высокие концентрации TRAIL. Связи с уровнями белков и эхокардиографических параметров в зависимости от распределения генотипов не найдено. Ранее связь полиморфизма TRAIL с ССЗ не исследовалось. В основном работы посвящены изучению связи полиморфных вариантов TRAIL с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями.

В настоящем исследовании выявлены ассоциации полиморфизма генов *TNF*, *SELE*, *VEGFD* с ИМпСТ. Кроме того, зарегистрировано влияние изученных SNP в генах *IL10* и *FGF2* на уровень соответствующих белковых продуктов этих генов. Помимо этого, выявлены ассоциации полиморфизма генов *IL10*, *FGF2*, *VEGFD* с основными эхокардиографическими параметрами.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование является "пилотным", в которое включено 74 пациента. Для получения более убедительных данных требуется проведение анализа на выборке большего размера.

### Заключение

Таким образом, у больных с первичным ИМпСТ, проживающих на территории Томской области, показан вклад полиморфизма генов системы воспаления

в формирование предрасположенности к ИМпST — как на уровне фенотипа в целом, так и на уровне формирования отдельных признаков.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodeling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43(27):2549-61. doi:10.1093/eurheartj/ehac223.
- Dutka M, Bobiński R, Korbecki J. The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):575-86. doi:10.1007/s10741-019-09770-9.
- Jenča D, Melenovský V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):222-37. doi:10.1002/ehf2.13144.
- Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res*. 2016;119(1):91-112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(17):2050-60. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.073.
- Khazim K, Azulay EE, Kristal B, Cohen I. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunol Rev*. 2018;281(1):40-56. doi:10.1111/imr.12620.
- Yalta K, Yilmaz MB, Yalta T, et al. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25(1):15-26. doi:10.1177/1074248419869618.
- Davidsson P, Eketjäll S, Eriksson N, et al. VEGF-D plasma levels and VEGFD genetic variants are independently associated with outcomes in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2023;119(7):1596-605. doi:10.1093/cvr/cvad039.
- Heron C, Dumesnil A, Houssari M, et al. Regulation and impact of cardiac lymphangiogenesis in pressure-overload-induced heart failure. *Cardiovasc Res*. 2023;119(2):492-505. doi:10.1093/cvr/cvac086.
- Ryabov VV, Kirgizova MA, Suslova TE, et al. Relationships of growth factors, proinflammatory cytokines, and anti-inflammatory cytokines with long-term clinical results of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in STEMI. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176900. doi:10.1371/journal.pone.0176900.
- Nikolaeva AM, Babushkina NP, Ryabov VV. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4007. (In Russ.) Николаева А. М., Бабушкина Н. П., Рябов В. В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4007. doi:10.15829/1560-4071-2020-4007.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). 2018;72(18):2231-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Reindl M, Reinstadler SJ, Tiller C, et al. Prognosis-based definition of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Radiol*. 2019;29(5):2330-9. doi:10.1007/s00330-018-5875-3.
- Nikolaeva AM, Kologrivova IV, Ryabova TR, et al. Serum level of GM-CSF, CCL11, CCL22 and TRAIL in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction and post-infarction heart remodeling. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(2):104-13. (In Russ.) Николаева А. М., Кологривова И. В., Рябова Т. Р. и др. Сывороточные уровни GM-CSF, CCL11, CCL22 и TRAIL у больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и постинфарктное ремоделирование сердца. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(2):104-13. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-2-104-113.
- Berezin AE, Berezin AE. Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease Markers*. 2020;2020:1215802. doi:10.1155/2020/1215802.
- Biswas S, Ghoshal PK, Mandal N. Synergistic effect of anti and pro-inflammatory cytokine genes and their promoter polymorphism with ST-elevation of myocardial infarction. *Gene*. 2014;544:145-51. doi:10.1016/j.gene.2014.04.065.
- Zeybek U, Toptas B, Karaali ZE, et al. Effect of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  genetics variants on the development of myocardial infarction in Turkish population. *Molecular Biology Reports*. 2011;38:5453-7. doi:10.1007/s11033-011-0701-x.
- Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, Voevoda MI. Genes polymorphism of proteins — regulators — of the inflammation at atherosclerosis complicated with development of myocardium infarct. *Atherosclerоз*. 2011;7(1):5-18. (In Russ.) Коненков В. И., Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф., Воевода М. И. Полиморфизм генов белков — регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. *Атеросклероз*. 2011;7(1):5-18.
- Babushkina NP, Kucher AN, Buikin SV, et al. Association of polymorphic variants of nuclear and mitochondrial genes with ischemic heart disease. *Meditsinskaya genetika*. 2014;5:36-46. (In Russ.) Бабушкина Н. П., Кучер А. Н., Буйкин С. В. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов ядерного и митохондриального геномов с ишемической болезнью сердца. *Медицинская генетика*. 2014;5:36-46.
- Brazhnik VA, Minushina LO, Averkova AO, et al. Polymorphism of TNF gene in acute coronary syndrome patients: data from the registries ORACLE I and ORACLE II. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;10(10):22-7. (In Russ.) Бразжник В. А., Минушкина Л. О., Аверкова А. О. и др. Полиморфизм гена TNF с острым коронарным синдромом: данные регистров Оракул I и II. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(10):22-7. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-22-27.
- Holyshko VS, Snezhitskiy VA, Yershova MV, Kuznetsov OE. The influence of the TNF- $\beta$  (G-308A) and IL-10 (G-1082A) polymorphism in myocardial infarction on cytokines expression. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta*. 2012;(3):55-8. (In Russ.) Гольшко В. С., Снежицкий В. А., Ершова М. В., Кузнецов О. Е. Влияние полиморфизма генов TNF (G308A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012;(3):55-8.
- Zykov MV, Makeeva OA, Golubenko MV, et al. The study of rs1800629 (G-308A) polymorphism of the gene in patients with myocardial infarction with elevated ST segment. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):13-8. (In Russ.) Зыков М. В., Макеева О. А., Голубенко М. В. и др. Исследование полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена TNF у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):13-8. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-13-18.
- Wu Zh, Lou Yu, Lu L, et al. Heterogeneous Effect of Two Selectin Gene Polymorphisms on Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(2):e88152. doi:10.1371/journal.pone.0088152.
- Gorący J, Kaczmarczyk M, Ciechanowicz A, et al. E-selectin gene haplotypes are associated with the risk of myocardial infarction. *Arch Med Sci*. 2019;15(5):1223-31. doi:10.5114/aoms.2019.84413.
- Yoshida M, Takano Y, Sasaoka T, et al. E-selectin polymorphism associated with myocardial infarction causes enhanced leukocyte-endothelial interactions under flow conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(5):783-8. doi:10.1161/01.ATV.0000067427.40133.59.
- Zhao T, Zhao W, Chen Y, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor isoforms and receptor subtypes in the infarcted heart. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2638-45. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.127.
- Pajula J, Lähteenvuo J, Lähteenvuo M, et al. Adenoviral VEGF-D<sup>ΔN</sup> gene therapy for myocardial ischemia. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:999226. doi:10.3389/fbioe.2022.999226.
- Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Zbroch E, Hryszko T. TRAIL and Cardiovascular Disease — A Risk Factor or Risk Marker: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021;10(6):1252. doi:10.3390/jcm10061252.