



Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов

Никулина С. Ю.¹, Кузнецова О. О.^{1,2}, Матюшин Г. В.¹, Чернова А. А.¹, Максимов В. Н.³

Цель. Разработать прогностическую модель развития первичной и вторичной кардиомиопатии на основе генетических предикторов.

Материал и методы. В исследование был включен 221 пациент с кардиомиопатиями. Средний возраст участников составил 55,30±9,69 лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 77 лет. Были определены две группы пациентов: 1 группа (111 человек) с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и 2 группа (110 человек) с дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ). Из венозной крови всех участников была извлечена ДНК методом фенол-хлороформной экстракции для последующего генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции и анализа длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов на третьем шаге — полиморфизма rs1805124 аллельного варианта AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизма rs35068180 аллельного варианта 6a/6a гена *MMP3* и возраста пациента. Проведенный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов — полиморфизма rs231775 аллельного варианта AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизма rs1805124 аллельных вариантов AA и AG гена *SCN5A*.

Заключение. Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают значимые ассоциации между определенными полиморфизмами одиночных нуклеотидов и риском развития заболеваний. Так, согласно результатам проведенного исследования, прогностическую значимость в развитии ДКМП имеет полиморфизм rs1805124 аллельный вариант AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизм rs35068180 аллельный вариант 6a/6a гена *MMP3* и возраст пациента, а в развитии ДМ ИГ — полиморфизм rs231775 аллельные варианты AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизм rs1805124 аллельные варианты AA или AG гена *SCN5A*.

Ключевые слова: логистическая регрессионная модель, полиморфизмы генов, дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, многофакторный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ

Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, ³ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Кузнецова О. О.* — доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-2247-4242, Матюшин Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ORCID: 0000-0002-0150-6092, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
isachenko102@inbox.ru

ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИК — катехоламин-индуцированная кардиомиопатия, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, SNP — полиморфизм одиночных нуклеотидов, *ADRB1* — адренергический рецептор β1, *ADRB2* — адренергический рецептор β2, *CTLA4* — цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4, *SCN5A* — ген натриевых каналов пятого типа, *MMP3* — ген матриксной металлопротеиназы 3 типа.

Рукопись получена 28.03.2024

Рецензия получена 24.06.2024

Принята к публикации 25.06.2024



Для цитирования: Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Матюшин Г. В., Чернова А. А., Максимов В. Н. Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):5863. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5863. EDN SFVLQJ

Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors

Nikulina S. Yu.¹, Kuznetsova O. O.^{1,2}, Matyushin G. V.¹, Chernova A. A.¹, Maksimov V. N.³

Aim. To develop a prognostic model for the development of primary and secondary cardiomyopathy based on genetic predictors.

Material and methods. The study included 221 patients with cardiomyopathy. The mean age of the participants was 55,30±9,69 years, with the age range from 20 to 77 years. Two following groups of patients were determined: the first group (n=111) with idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) and the second group (n=110) with ischemic myocardial dilation. DNA was extracted from the venous blood of all participants using phenol-chloroform extraction for subsequent genotyping using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis.

Results. The performed multivariate analysis using the stepwise selection method showed a significant effect of the following predictors at the third step: AG/GG allelic variant of the *SCN5A* gene (rs1805124), 6a/6a allelic variant of the *MMP3* gene (rs35068180) and the patient's age.

The performed multivariate analysis using the stepwise selection showed a significant effect of the following predictors: AG/GG allelic variant of the *CTLA4* gene (rs231775), AA and AG allelic variants of the *SCN5A* gene (rs1805124).

Conclusion. Genetic studies on cardiomyopathies reveal significant associations between certain single nucleotide polymorphisms and the risk of disease development. The study results showed that the AG/GG allelic variant of the *SCN5A* gene (rs1805124), 6a/6a allelic variant of the *MMP3* gene (rs35068180) and the patient's age have prognostic significance in the development of DCM. In addition, AG/GG allelic variant of the *CTLA4* gene (rs231775), AA and AG allelic variants of the *SCN5A* gene (rs1805124) have prognostic significance in the development of ischemic myocardial dilation.

Keywords: logistic regression model, gene polymorphisms, dilated cardiomyopathy, ischemic myocardial dilation, multivariate analysis.

Relationships and Activities: none.

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, ³Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Kuznetsova O. O.* ORCID: 0000-0003-2247-4242, Matyushin G. V. ORCID: 0000-0002-0150-6092, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: isachenko102@inbox.ru

Received: 28.03.2024 Revision Received: 24.06.2024 Accepted: 25.06.2024

For citation: Nikulina S. Yu., Kuznetsova O. O., Matyushin G. V., Chernova A. A., Maksimov V. N. Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):5863. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5863. EDN SFVLQJ

Ключевые моменты

- Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают значимые ассоциации между определенными полиморфизмами одиночных нуклеотидов и риском развития заболеваний.
- Прогностическую значимость в развитии дилатационной кардиомиопатии имеет полиморфизм rs1805124 аллельный вариант AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизм rs35068180 аллельный вариант 6a/6a гена *MMP3* и возраст пациента, а в развитии дилатации миокарда ишемического генеза — полиморфизм rs231775 аллельные варианты AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизм rs1805124 аллельные варианты AA или AG гена *SCN5A*.
- Однако для подтверждения этих связей и полного понимания их механизмов необходимо проведение дополнительных исследований, включая большие когортные исследования и метаанализы для подтверждения связей и полного понимания их механизмов.

Первичные и вторичные кардиомиопатии являются важными причинами развития сердечной недостаточности (СН), представляя значительную нагрузку для здравоохранения по всему миру.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) проявляется диффузным поражением миокарда, развивающимся вследствие воздействия ряда факторов: генетической предрасположенности, вирусной инвазии, нарушений иммунной системы и других патогенных факторов. ДКМП относится к группе некоронарогенных заболеваний миокарда. По данным Гуревич М. А. и др., на их долю приходится 9-10% всех заболеваний системы кровообращения. Прогноз больных этой группы определяется прежде всего прогрессирующим нарушением гемодинамики, тяжелыми расстройствами ритма и проводимости [1].

Дилатация миокарда ишемического генеза (ДМИГ) развивается в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и может привести к СН в результате потери жизнеспособного миокарда.

Результаты проведенного исследования Вайханская Т. Г. и др. подтверждают важное значение моле-

Key messages

- Genetic studies on cardiomyopathies reveal significant associations between certain single nucleotide polymorphisms and the disease risk.
- The AG/GG allelic variant of the *SCN5A* gene (rs1805124), 6a/6a allelic variant of the *MMP3* gene (rs35068180) and the patient's age have prognostic significance in the development of DCM, while the AG/GG allelic variant of the *CTLA4* gene (rs231775), AA and AG allelic variants of the *SCN5A* gene (rs1805124) have prognostic significance in the development of ischemic myocardial dilation.
- However, additional studies are needed to confirm these associations and fully understand their mechanisms, including large cohort studies and meta-analyses.

кулярно-генетической диагностики как неотъемлемой части оценки клинических случаев семейной ДКМП для стратификации риска внезапной сердечной смерти [2]. Выявленные предикторы жизнеопасных желудочковых аритмий позволят своевременно выявлять пациентов с ДКМП в рамках стратификации риска по внезапной сердечной смерти.

Генетические факторы играют важную роль в развитии этих заболеваний. Изучение полиморфизмов одиночных нуклеотидов (SNP) позволяет лучше понять механизмы возникновения кардиомиопатий и идентифицировать группы высокого риска.

Изучаемые полиморфизмы:

1. rs1801252 (адренергический рецептор $\beta 1$ — *ADRB1*): Этот SNP находится в гене *ADRB1* и связан с изменением аминокислоты в положении 389 аргинина на глицин. Исследования показали, что полиморфизм rs1801252 может влиять на функцию сердечно-сосудистой системы и ассоциирован с риском развития ДКМП и ишемической кардиомиопатии. Вариант Arg389 предположительно увеличивает кардиомиоцитарную реактивность на катехоламины [3]. В настоящее время описано несколько полиморфизмов для участков ДНК, кодирующих $\beta 1$ -адренорецепторы. Ведутся исследования по оценке их ассоциированности, в частности полиморфизма A145G (Ser49Gly) в гене *ADRB1*, кодирующем

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1801252, rs231775, rs1805124, rs1042713, rs35068180 в группе ДКМП по сравнению с контрольной группой

Ген, полиморфизм	Генотип	ДКМП (n=111)	Контрольная группа (n=221)	ОШ [95% ДИ]	Значение p
		Частота встречаемости, %			
ADRB1 rs1801252	AA	70,3	71,9	0,922 [0,558-1,522]	0,750
	AG	27	25,3	1,091 [0,651-1,830]	0,741
	GG	2,7	2,7	0,995 [0,244-4,057]	0,995
CTLA4 rs231775	AA	34,2	33,5	1,034 [0,639-1,673]	0,970
	AG	48,6	48,9	0,991 [0,628-1,564]	0,970
	GG	17,1	17,3	0,989 [0,540-1,812]	0,972
SCN5A rs1805124	AA	51,4	63,3	0,611 [0,385-0,969]	0,036
	AG	40,5	33,9	1,327 [0,829-2,124]	0,237
	GG	8,1	3,2	2,697 [0,977-7,447]	0,047
ADRB2 rs1042713	AA	10,8	11,8	0,909 [0,440-1,878]	0,797
	AG	48,6	47,5	1,047 [0,663-1,652]	0,845
	GG	40,5	40,7	0,992 [0,642-1,579]	0,974
MMP3 rs35068180	6a/6a	41,6	32,1	1,495 [0,933-2,396]	0,094
	6a/5a	48,6	53,4	0,897 [0,524-1,305]	0,414
	5a/5a	9,9	14,0	0,674 [0,325-1,398]	0,287

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

β1-адренорецепторы у человека с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. нарушений ритма сердца. При этом отмечается тот факт, что результаты исследований могут иметь региональную специфику, обусловленную национальным составом населения [4].

2. rs231775 (цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 — *CTLA4*): этот SNP в гене *CTLA4* связан с ингибированием активации Т-лимфоцитов. Исследования указывают на его потенциальную роль в модуляции иммунного ответа при кардиомиопатиях, однако данные о связи rs231775 с кардиомиопатиями остаются противоречивыми [5].

3. rs1042713 (адренергический рецептор β2 — *ADRB2*): SNP в гене *ADRB2* связан с аминокислотной заменой в позиции 16 аргинина на глицин. Он может влиять на вазодилатацию и метаболические процессы в миокарде. Существуют исследования, показывающие ассоциацию между rs1042713 и кардиомиопатиями, хотя результаты некоторых из них неоднозначны [6].

4. rs1805124 (ген натриевых каналов пятого типа — *SCN5A*). Ген *SCN5A* является ответственным за ток натрия. Пусковым механизмом развития потенциала действия является входящий натриевый ток, что обеспечивает сокращение саркомерных белков отдельного кардиомиоцита. В результате этого происходит синхронная работа камер сердца. Этот ген кодирует α-субъединицу натриевого ионного канала. Изменения в структуре гена *SCN5A* приводят к разному разнообразию нарушений ритма [7].

5. rs35068180 (ген матриксной металлопротеиназы 3 типа — *MMP-3*). Полиморфизм — 1171 5A/6A идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP3* играет важную роль в регулировании уровня *MMP-3* [8].

Цель: разработать прогностическую модель развития первичной и вторичной кардиомиопатии на основе генетических предикторов.

Материал и методы

В настоящее исследование был включен 221 пациент с кардиомиопатиями. Средний возраст участников составил 55,30±9,69 лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 77 лет. Были определены две группы пациентов: 1 группа (111 человек) с идиопатической ДКМП и 2 группа (110 человек) с ДМ ИГ. В 1 группе было 99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%), во 2 группе — 100 мужчин (91,5%) и 10 женщин (8,5%). Контрольная группа включала 221 здорового человека, из которых 200 мужчин и 21 женщина.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (Протокол № 71/2016). От всех участников было получено информированное согласие.

Для идентификации этиологических факторов кардиомиопатий у всех участников были проведены стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования, включая коронароангиографию. В случаях подозрения на миокардит использовалась магнитно-резонансная томография сердца с контрастом гадолинием. Определение группы основывалось на исклю-

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1801252, rs231775, rs1805124, rs1042713, rs35068180 в группе ДМ ИГ по сравнению с контрольной группой

Ген, полиморфизм	Генотип	ДМ ИГ (n=110)	Контрольная группа (n=221)	ОШ [95% ДИ]	Значение p
		Частота встречаемости, %			
ADRB1 rs1801252	AA	69,1	71,9	0,872 [0,529-1,437]	0,590
	AG	28,2	25,3	1,156 [0,691-1,934]	0,580
	GG	2,7	2,7	1,005 [0,187-3,119]	0,995
CTLA4 rs231775	AA	22,7	33,5	0,584 [0,345-0,989]	0,044
	AG	50,9	48,9	1,085 [0,687-1,717]	0,727
	GG	26,4	17,3	1,715 [0,990-2,917]	0,053
SCN5A rs1805124	AA	50,0	63,3	0,579 [0,364-0,919]	0,020
	AG	38,2	33,9	1,202 [0,748-1,933]	0,447
	GG	11,8	3,2	4,097 [1,585-10,590]	0,002
ADRB2 rs1042713	AA	16,5	11,8	1,484 [0,774-2,843]	0,233
	AG	51,4	47,5	1,167 [0,738-1,847]	0,509
	GG	32,1	40,7	0,688 [0,425-1,116]	0,129
MMP3 rs35068180	6a/6a	42,7	32,1	1,576 [0,983-2,526]	0,058
	6a/5a	46,4	53,4	0,755 [0,477-1,194]	0,228
	5a/5a	10,9	14,0	0,750 [0,369-1,526]	0,427

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ — отношение шансов.

чений или подтверждении этиологических факторов: исключение для ДКМП и наличие характерных признаков ИБС на коронароангиографии для ДМ ИГ.

Из венозной крови всех участников была извлечена ДНК методом фенол-хлороформной экстракции для последующего генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции и анализа длин рестрикционных фрагментов.

Анализ данных проводился с помощью программного пакета Statistica версии 7.0. Оценка межгрупповых различий и соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга выполнялась с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциации генотипических характеристик с риском заболевания использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ, равное 1, указывало на отсутствие ассоциации; значение ОШ >1 указывало на положительную ассоциацию, а ОШ <1 — на отрицательную ассоциацию. Для выявления генетического вклада в развитие кардиомиопатии и ее отдельных форм был применен метод логистического регрессионного анализа. Оценка статистической значимости регрессионной модели была осуществлена при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости модели не принималась. Проверку модели исходным данным представляли с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ наиболее правильной являлась гипотеза о согласованности модели. Прогностическая модель логистической регрессии была построена методом пошагового включения.

Результаты

Частота встречаемости полиморфизмов rs1801252, rs231775, rs1805124, rs1042713, rs35068180 представлена в таблицах 1 и 2.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что частота встречаемости редкого аллеля GG в гомозиготном состоянии полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* чаще встречается у пациентов с ДКМП по сравнению с контрольной группой 8,1% vs 3,2% ($p=0,047$), соответственно. По другим аллелям изучаемых полиморфизмов значимых отличий между группами не было. В группе ДМ ИГ по сравнению с контрольной группой также чаще встречается редкий аллель GG в гомозиготном состоянии полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* — 11,8% vs 3,2% ($p=0,002$). Кроме того, в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с ДМ ИГ чаще встречается генотип AA (гомозигота по распространенной аллели) — 33,5% vs 22,7% ($p=0,044$). Полученные данные частично согласуются с литературными. Так, полиморфизм rs1805124 ассоциирован с ДКМП, ассоциация более значима для пациентов с семейной ДКМП; также у этих лиц редкий аллель GG ассоциировался с 7,39-кратным увеличением риска заболевания, 95% ДИ: 2,88-18,96; $P < 0,0001$, по сравнению с аллелем А.

Однако ассоциация между rs1805124 и риском ДКМП не наблюдалась у пациентов с ишемической ДКМП [9].

На молекулярном уровне rs1801252 влияет на активность β -1 адренергического рецептора, что может изменять кардиомиоцитарную реактивность на эн-

Таблица 3

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ДКМП

Прогностический признак	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2	P	ОШ	95% ДИ для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
rs1805124 (генотип AG/GG)	0,555	0,237	5,497	0,019	1,743	1,095	2,772
rs35068180 (генотип ба/ба)	0,485	0,243	3,963	0,047	1,623	1,008	2,616
Возраст	-0,021	0,003	39,200	0,000	0,979	0,973	0,986

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

догенные катехоламины и модулировать ответы на сердечно-сосудистый стресс [3].

Так же, как и по результатам полученных нами данных, проведенные ранее исследования полиморфизма rs1801252 гена *ADRB1* [9], в котором участвовали пациенты с идиопатической ДКМП и кардиомиопатией, индуцированной инфарктом миокарда (ДМ ИГ), не выявили отличий с контрольной группой по частоте распространенности аллельных вариантов. Также Amar J, et al. подтверждают, что полиморфизм rs1801252 гена *ADRB1* не встречается чаще среди пациентов с кардиомиопатией, вызванной феохромоцитомой, в сравнении с контрольной группой [10].

В метаанализе, включавшем 5495 пациентов, на выявление ассоциации генетических полиморфизмов *ADRB1* и *ADRB2* с сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью у пациентов с ИБС не доказал данного факта [11].

Однако в исследовании Grytsay ON, et al. в группе пациентов с левожелудочковой гипертрофией, предикторами внезапной сердечной смерти и аритмогенного субстрата были полиморфизмы rs1801253 (C1165G) и rs1801252 (A145G) гена *ADRB1* [12].

Антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*) является ингибирующим рецептором, экспрессируемым на активированных Т-клетках, обладающим регуляторными свойствами. Полиморфизм гена *CTLA4* изучался в разных группах пациентов, в основном с аутоиммунными поражениями, сепсисом. Немного исследований в литературе по ассоциации данного полиморфизма с сердечно-сосудистой патологией. Генотип G/G варианта Thr17Ala значительно чаще встречался у пациентов с ДКМП по сравнению с контролем. Более высокая частота генотипа G/G была подтверждена в дополнительной когорте пациентов с ДКМП, указывая на то, что этот SNP является фактором риска для ДКМП. Однако данные того же исследования указывают на то, что распространенный вариант *CTLA4*, Thr17Ala, повышает восприимчивость к ДКМП, но, по-видимому, не влияет на течение заболевания через 1 год после выставления диагноза [5].

Высвобождение чрезмерного количества катехоламинов при феохромоцитоме параганглиоме может привести к жизнеугрожающей катехоламин-индуци-

рованной кардиомиопатии (КИК). Однонуклеотидные полиморфизмы β -1 и α -2с адренергических рецепторов изменяют функцию миоцитарного рецептора и усиленное высвобождение норэпинефрина. Выявлена лишь ассоциация с Alpha 2C Del322-325 и КИК, но не с *ADRB2* (rs1042713 для Arg16Gly) у пациентов с КИК [10]. Носители аллеля G гена *ADRB2* rs1042713 ассоциированы с увеличенными шансами на инсулинорезистентность. У пациентов с ожирением, у носителей аллеля G показатели липидов крови хуже [10].

Также есть данные об ассоциации полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с вариабельностью артериального давления в покое и во время теста с физической нагрузкой [13].

При проведении логистического регрессионного анализа в нашем исследовании мы проводили оценку значимости предполагаемых предикторов: генетических, возраст, пол для развития ДКМП (табл. 3).

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов на третьем шаге — полиморфизма rs1805124 аллельного варианта AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизма rs35068180 аллельного варианта ба/ба гена *MMP3* и возраста пациента.

Данная модель представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,555x_1 + 0,485x_2 - 0,021x_3)}}$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДКМП, x_1 — наличие генотипа AG/GG rs1805124 (есть — 1, нет — 0), x_2 — наличие генотипа ба/ба rs35068180 (есть — 1, нет — 0), x_3 — возраст, e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации (R^2) для ДКМП составил 0,198, что указывает на статистически значимое объяснение факторами дисперсии полиморфизма rs1805124 аллельного варианта AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизма rs35068180 аллельного варианта ба/ба гена *MMP3*, возраста пациента и зависимой переменной в исследуемой группе пациентов на 19,8%. Общее количество корректных предсказаний составило 65,9%. Критерий Хосмера-Лемешова 0,946, что говорит о высокой прогностической значимости модели.

Таблица 4

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ДМ ИГ

Прогностический признак	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2	P	ОШ	95% ДИ для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
rs231775 (генотип AG/GG)	0,665	0,263	6,411	0,011	1,944	1,162	3,253
rs1805124 (генотип AA)	-1,429	0,260	30,158	0,000	0,240	0,144	0,399
rs1805124 (генотип AG)	-1,050	0,274	14,647	0,000	0,350	0,204	0,599

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

По литературным данным, логистический регрессионный анализ показал, что носители GG имеют более высокий риск развития ДКМП, чем носители AA + AG (ОШ 5,45, 95% ДИ: 2,23-13,35; P<0,001) [9].

При проведении логистического регрессионного анализа значимости предполагаемых предикторов: генетических, возраст, пол для развития ДМ ИГ получены следующие результаты (табл. 4).

Проведенный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов — полиморфизма rs231775 аллельного варианта AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизма rs1805124 аллельных вариантов AA и AG гена *SCN5A*.

Данная модель представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,665x_1 - 1,429x_2 - 1,050x_3)}}$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДМ ИГ, x1 — наличие генотипа AG/GG rs231775 (есть — 1, нет — 0), x2 — наличие генотипа AA rs1805124 (есть — 1, нет — 0), x3 — наличие генотипа AG rs1805124 (есть — 1, нет — 0), e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации (R²) для ДМ ИГ составил 0,204, что указывает на статистически значимое объяснение факторами дисперсии полиморфизма rs231775 аллельного варианта AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизма rs1805124 аллельных вариантов AA и AG гена *SCN5A* и зависимой переменной в исследуемой группе пациентов на 20,4%. Общее количество корректных предсказаний составило 68,7%. Критерий Хосмера-Лемешова 0,846, что говорит о высокой прогностической значимости модели.

При изучении частоты вариантов полиморфизмов *SCN5A* (rs6599230:G >A, с.453C >T, с.1141-3C >A, rs1805124:A >G (p.H558R), rs1805125:C >T (p.P1090L), с.3996C >T и rs1805126:T >C) у пациентов с компактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ) с наличием или отсутствием аритмий и ассоциации между вариантами и тяжестью заболевания выявлены следующие результаты. Частота полиморфных вариантов *SCN5A* была значительно выше у пациентов

с аритмиями по сравнению с теми, у кого аритмий не было (50% vs 7%: P=0,0003), что предполагает, что эти варианты представляют собой фактор риска для развития аритмий и поддерживает гипотезу о том, что гены, кодирующие ионные каналы, участвуют в патофизиологии НМЛЖ. Пациенты с НМЛЖ и СН также имели высокую частоту полиморфных вариантов *SCN5A*, что предполагает, что наличие полиморфных вариантов *SCN5A* и/или аритмий увеличивает тяжесть НМЛЖ [6].

Заключение

Кардиомиопатии являются значительной причиной заболеваемости и смертности по всему миру. Понимание генетической основы этих заболеваний может способствовать разработке новых методов диагностики, профилактики и терапии, что особенно актуально в свете нарастающей распространенности кардиомиопатий и их влияния на качество жизни пациентов.

Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают значимые ассоциации между определенными SNP и риском развития заболеваний. Так, согласно результатам проведенного исследования, прогностическую значимость в развитии ДКМП имеет полиморфизм rs1805124 аллельный вариант AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизм rs35068180 аллельный вариант ба/ба гена *MMP3* и возраст пациента, а в развитии ДМ ИГ — полиморфизм rs231775 аллельные варианты AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизм rs1805124 аллельные варианты AA или AG гена *SCN5A*.

Однако для подтверждения этих связей и полного понимания их механизмов необходимы дополнительные исследования, включая большие когортные исследования и метаанализы. Результаты таких исследований могут стать основой для персонализированных подходов в лечении и профилактике кардиомиопатий.

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

Литература/References

1. Gurevich MA, Gavrilin AA. Features of therapy of chronic heart failure in dilated cardiomyopathy. *Medical alphabet. Cardiology*. 2013;2(21):10-4. (In Russ.) Гуревич М.А., Гаврилин А.А. Особенности терапии хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии. *Медицинский алфавит. Кардиология*. 2013;2(21):10-4.
2. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Levдanskiy OD, et al. Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4628. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д. и др. Генетические факторы риска дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(10):4628. doi:10.15829/1560-4071-2021-4628.
3. Luzum JA, English JD, Ahmad US, et al. Association of Genetic Polymorphisms in the Beta-1 Adrenergic Receptor with Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(4):280-9. doi:10.1007/s12265-019-09866-5.
4. Afanasiev SA, Rebrova TYu, Batalov RE, et al. Manifestations of polymorphism of beta1-adrenoreceptors in patients with newly diagnosed cardiac rhythm disorders. *Clinical Medicine*. 2013;7:23-7. (In Russ.) Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Баталов Р.Е. и др. Выраженность полиморфизма β 1-адренорецепторов у пациентов с впервые выявленными нарушениями сердечного ритма. *Клиническая медицина*. 2013;7:23-7.
5. Ruppert V, Meyer T, Struwe C, et al. Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(6):694-9. doi:10.1038/ejhg.2010.3.
6. Shan L, Makita N, Xing Y, et al. SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. *Mol Genet Metab*. 2008;93(4):468-74. doi:10.1016/j.ymgme.2007.10.009.
7. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(5):569-79. doi:10.1016/j.jacep.2018.03.006.
8. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. *Circ Res*. 2003;92(11):1254-61. doi:10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA.
9. Mazzaccara C, Limongelli G, Petretta M, et al. A common polymorphism in the SCN5A gene is associated with dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(7):344-50. doi:10.2459/JCM.0000000000000670.
10. Amar J, Brunel J, Cardot Bauters C, et al. Genetic biomarkers of life-threatening pheochromocytoma-induced cardiomyopathy. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(5):267-72. doi:10.1530/ERC-21-0373.
11. Li Y, Yuan H, Sun L, et al. β 2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Cardiovascular Events But not All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2019; 23(2):124-37. doi:10.1089/gtmb.2018.0153.
12. Grytsay ON, Todurov BM, Skybchuk YV, et al. The role of left ventricular hypertrophy, rs1801253 and rs1801252 allelic polymorphisms of ADRB1 in assessing the risk of sudden cardiac death in patients with arterial hypertension. *Wiad Lek*. 2023;76(9):2054-60. doi:10.36740/WLek202309122.
13. Matuskova L, Czippelova B, Turianikova Z, et al. Beta-adrenergic receptors gene polymorphisms are associated with cardiac contractility and blood pressure variability. *Physiol Res*. 2021;70(S3):S327-S337. doi:10.33549/physiolres.934837.