



Анализ полиморфизмов в генах *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9* у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Шевченко А.И.^{1,2}, Шалёва А.А.^{1,2}, Субботина Т.Н.^{1,2}, Чернова А.А.^{2,3}, Никулина С.Ю.³, Толстокорова Ю.А.³

Цель. Провести анализ ассоциации полиморфизмов в генах *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180) и *MMP9* (rs11697325) с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

Материал и методы. Всего в исследование было включено 169 пациентов с синдромом ВПУ и 158 человек, составивших контрольную группу. ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови фенол-хлороформным методом. Для генотипирования полиморфизмов rs1544410 и rs11697325 в генах *VDR* и *MMP9* использовали коммерческие наборы ООО НПФ "Литех", Москва. Анализ rs1011168, rs1801252 и rs35068180 проводили с использованием комплекта реагентов для амплификации "ПЦР-Комплект" ("Синтол", Москва).

Результаты. При сравнении частоты встречаемости изучаемых полиморфизмов между пациентами с синдромом ВПУ и группой контроля достоверные отличия выявлены по rs35068180 в гене *MMP3* и rs11697325 в гене *MMP9*. По полиморфизмам *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252) и *SP4* (rs1011168) отличий не выявлено. При сравнении частоты встречаемости генотипов по пяти изучаемым полиморфизмам между группами пациентов с различными клиническими вариантами синдрома ВПУ достоверные отличия обнаружены по rs1011168 в гене *SP4* и rs35068180 в гене *MMP3*.

Заключение. Показано, что генотип 5A/5A гена *MMP3* снижает вероятность возникновения синдрома ВПУ практически в 2 раза, а генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений также в 2 раза.

Ключевые слова: синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, генетические полиморфизмы, rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180, rs11697325.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск; ³ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия.

Шевченко А.И. — магистрант кафедры медицинской биологии; м.н.с., ORCID: 0009-0007-9678-328X, Шалёва А.А. — инженер-исследователь; м.н.с., ORCID: 0000-0002-2505-5978, Субботина Т.Н.* — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии института фундаментальной биологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0001-7790-5033, Чернова А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии; с.н.с., ORCID: 0000-0003-2977-1792, Никулина С.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Толстокорова Ю.А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2261-0868.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
stn.25@mail.ru

АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, ВПУ — Вольф-Паркинсон-Уайт (синдром), ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 29.07.2025

Рецензия получена 01.09.2025

Принята к публикации 16.09.2025



Для цитирования: Шевченко А.И., Шалёва А.А., Субботина Т.Н., Чернова А.А., Никулина С.Ю., Толстокорова Ю.А. Анализ полиморфизмов в генах *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9* у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6501. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6501. EDN: CUYVSE

Analysis of *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9* gene polymorphisms in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

Shevchenko A.I.^{1,2}, Shaleva A.A.^{1,2}, Subbotina T.N.^{1,2}, Chernova A.A.^{2,3}, Nikulina S.Yu.³, Tolstokorova Yu.A.³

Aim. To analyze the association of *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180), and *MMP9* (rs11697325) gene polymorphisms with Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW).

Material and methods. A total of 169 patients with WPW syndrome and 158 controls were included in the study. DNA was isolated from whole blood leukocytes using the phenol-chloroform extraction. Commercial kits from ООО НПФ Литех (Moscow) were used for genotyping the rs1544410 and rs11697325 polymorphisms in the *VDR* and *MMP9* genes. Analysis of rs1011168, rs1801252, and rs35068180 was performed using the "PCR-Komplekt" amplification reagent kit ("Sintol", Moscow).

Results. When comparing the frequency of the studied polymorphisms between patients with WPW syndrome and the control group, significant differences were found for *MMP3* rs35068180 and *MMP9* rs11697325. No differences were found for the *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), and *SP4* (rs1011168) polymorphisms. When comparing the genotype frequencies for the five studied polymorphisms between groups of patients with different clinical variants of WPW syndrome, significant differences were found for *SP4* rs1011168 and *MMP3* rs35068180.

Conclusion. The 5A/5A genotype of the *MMP3* gene was shown to reduce the probability of WPW syndrome by almost twofold, while the AA genotype of the *MMP9* gene also increased the risk of cardiovascular events by twofold.

Keywords: Wolff-Parkinson-White syndrome, genetic polymorphisms, rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180, rs11697325.

Relationships and Activities: none.

¹Siberian Federal University, Krasnoyarsk; ²Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ³Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

Shevchenko A.I. ORCID: 0009-0007-9678-328X, Shaleva A.A. ORCID: 0000-0002-2505-5978, Subbotina T.N.* ORCID: 0000-0001-7790-5033, Chernova A.A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Tolstokorova Yu.A. ORCID: 0000-0002-2261-0868.

*Corresponding author:
stn.25@mail.ru

For citation: Shevchenko A.I., Shaleva A.A., Subbotina T.N., Chernova A.A., Nikulina S.Yu., Tolstokorova Yu.A. Analysis of *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9* gene polymorphisms in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6501. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6501. EDN: CUYVSE

Received: 29.07.2025 Revision Received: 01.09.2025 Accepted: 16.09.2025

Ключевые моменты

- Исследована ассоциативная связь развития синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) с молекулярно-генетическими полиморфными вариантами различных генов (в частности, *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3* и *MMP9*).
- Поиск молекулярно-генетических прогностических маркеров для формирования клинических проявлений и анатомического субстрата синдрома ВПУ является важной частью персонализированной медицины и дает возможность ранней диагностики синдрома с целью прогнозирования течения заболевания.
- По результатам исследования было выявлено, что генотип 5A/5A гена *MMP3* снижает вероятность возникновения синдрома ВПУ практически в 2 раза, а генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений также в 2 раза.

Key messages

- The association between Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW) and molecular genetic polymorphisms of various genes (in particular, *VDR*, *ADRB1*, *SP4*, *MMP3*, and *MMP9*) was studied.
- The search for molecular genetic prognostic markers for clinical manifestations and the anatomical substrate of WPW syndrome is an important part of personalized medicine and enables early diagnosis of the syndrome to predict the disease course.
- The study revealed that the 5A/5A genotype of the *MMP3* gene reduces the probability of WPW syndrome by almost 2-fold, while the AA genotype of the *MMP9* gene also increases the risk of cardiovascular events by 2-fold.

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) представляет собой анатомический субстрат развития дополнительного предсердно-желудочкового пути — пучка Кента, что приводит к раннему возбуждению желудочков сердца, сопровождающемуся возникновением атриовентрикулярных пароксизмальных тахикардий, имеющих ярко выраженную клиническую симптоматику и являющихся поводом для обращения к врачу-терапевту и в дальнейшем к врачу-кардиологу. При этом на рутинной электрокардиограмме (ЭКГ) могут быть описаны такие изменения, как укорочение интервала PQ; визуализация на восходящем колоне зубца R дополнительной волны возбуждения — дельта-волны; увеличение продолжительности комплекса QRS; дискордантное смещение RS-T и изменение polarity зубца T (непостоянный признак).

Основным патогномичным признаком, позволяющим дифференцировать феномен ВПУ, являются зарегистрированные на ЭКГ, симптомные пароксизмальные наджелудочковые тахикардии — атриовентрикулярные узловы тахикардии с антеградным и ретроградным путем проведения импульса, либо пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, которые требуют применения антиаритмической медикаментозной терапии или применения радиочастотной абляции дополнительного проводящего пути — пучка Кента.

Анализ данных литературы показал, что наличие признаков преэкситации, выявляемых на ЭКГ, присутствует у 0,15-0,25% населения в целом [1]. Синдром ВПУ чаще диагностируется у мужчин, чем у женщин, но у детей разницы между полами не наблюдается. Среди людей с синдромом ВПУ у 3,4% есть родственники первой степени родства с признаками предвозбуждения на ЭКГ, причем семейная форма обычно наследуется как аутосомно-доминантный признак [2]. Это служит дополнительным фактором о понимании наследственной отягощенности и проявляемости наличия пучка Кента в поколениях. Клиническая манифестация синдрома ВПУ не зависит от возраста и может протекать бессимптомно, либо представлять собой внезапный приступ учащения сердцебиения [3]. В случае "запуска" атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (ABPT), антероградное проведение импульса пойдет через атриовентрикулярный узел, а ретроградно импульс пойдет через дополнительное атриовентрикулярное соединение и в этих случаях дифференциальная диагностика идет в т.ч. по анализу желудочкового комплекса QRS.

Морфологическая основа синдрома ВПУ — это так называемый новый проводящий путь (пучок Кента), который шунтирует атриовентрикулярное соединение и обеспечивает движение электрического импульса. Нарушение ритма при синдроме ВПУ связано как с антероградным, так и ретроградным проведением импульса. Термин феномена ВПУ был введен в научное сообщество в 1980г. Он означает наличие предвозбуждения желудочков без появления ABPT.

В сердечной мышце, в частности в проводящей системе сердца, различают дополнительные соединения или "пучки Кента" (они начинаются и заканчиваются в рабочем миокарде), и дополнительные тракты, внедряющиеся в специализированную проводящую систему сердца. В литературе также выделяют понятие "злокачественный пучок Кента", в данном случае при определении точки Венкебаха пучка Кента проведение >250 импульсов/мин, а эффективный рефрактерный период пучка Кента — <250 мс.

В проведенных ранее исследованиях не было установлено связи синдрома ВПУ с патологическими изменениями анатомии сердца. Однако была показана ассоциативная связь развития синдрома ВПУ с молекулярно-генетическими полиморфными вариантами различных генов [4–6].

В соответствии с клиническими рекомендациями по недифференцированным дисплазиям соединительной ткани, в настоящей работе были выбраны для анализа некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) в генах, ассоциированных с анатомическими субстратными изменениями сердца. В частности, ген *ADRB1*, кодирующий адренорецептор бета-1. Бета-1 адренорецепторы преимущественно расположены в сердце. ОНП rs1801252 представляет собой замену аденина на гуанин в 145 положении (A145G), что приводит к изменению аминокислотного состава белка (Ser49Gly). Было показано, что этот ОНП может влиять на частоту сердечных сокращений в состоянии покоя, а также может быть вовлечен в формирование ремоделирования левого желудочка и развитие сердечной недостаточности (СН) [7]. Ген *SP4* является транскрипционным фактором, который влияет на модуляцию экспрессии гена, кодирующего коннексин-40, в свою очередь, влияющий на ультраструктурные особенности проводящей системы сердца и ее функциональное состояние. Носительство гомозиготного генотипа T80807T полиморфизма rs1011168 ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений [8]. Ген *MMP3* кодирует металлопротеиназу-3, по литературным данным связанную с эффективностью регенерации и ремоделирования миокарда. Аллельный вариант 5A полиморфизма rs35068180 связан с более высокой активностью промотора, чем 6A, что сказывается на количестве матричной РНК (мРНК) и белка MMP3 в клетках [9]. Полиморфизм -8202A/G (rs11697325) гена *MMP9* относится к некодирующему региону (5'-нетранскрибируемый регион), который, однако, может либо положительно влиять на транскрипцию и уровень белка MMP9, либо характеризоваться потерей репрессора и также повышать продукцию MMP9. Ранее была показана связь генотипа AA с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы [10]. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) может быть связан с дефицитом витамина D [11]. Уровень

витамина D регулируется геном *VDR*, кодирующим белковый рецептор витамина D. Данный рецептор локализован в ядре клеток органов-мишеней и связывается с кальцитриолом, что, в свою очередь, влияет на экспрессию других генов. В настоящее время в гене *VDR* обнаружены различные вариации, которые могут изменять его активность. Одна из наиболее значимых — BsmI (нуклеотидная замена G>A, rs1544410) [12].

Таким образом, цель исследования — провести анализ ассоциации полиморфизмов в генах *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180) и *MMP9* (rs11697325) с синдромом ВПУ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с синдромом ВПУ, поступившие в кардиохирургическое отделение ФГБУ ФЦССХ г. Красноярск, имевшие все критерии включения и не имевшие ни одного критерия исключения. Критерии включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) пациент способен прочитать информационный листок и добровольно подписать информированное согласие; 3) подтвержденный диагноз синдрома ВПУ. Критерии исключения: 1) возраст менее 18 лет; 2) отказ пациента от участия в исследовании; 3) отсутствие технической возможности для проведения венопункции (поражение поверхностных вен, воспаление кожных покровов); 4) наличие острых или обострение хронических заболеваний на момент проведения исследования, подтвержденных с помощью стандартных лабораторных методов исследования.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (Протокол № 109 от 16.11.2021). Все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и отбор биоматериала для анализа.

Всего в исследование было включено 169 пациентов с синдромом ВПУ. Средний возраст участников составил $39,83 \pm 17,80$ лет, при этом возрастной диапазон колебался от 13 до 74 лет. В общей группе было 77 мужчин (45,6%) и 92 женщины (54,4%).

Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное исследование, включающее в себя проведение ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографического обследования, общеклинические анализы крови и анализ на гормоны щитовидной железы, а также был произведен забор крови для молекулярно-генетических исследований.

В таблице 1 представлено распределение больных с синдромом ВПУ по клиническим вариантам синдрома. Так, манифестирующий вариант встречался у 47% больных, интермиттирующий — у 26%, скрытый — 26%, феномен ВПУ — у 1% пациентов.

Таблица 1
Распределение больных с синдромом ВПУ
по клиническим вариантам

Вариант синдрома	Обследуемые пациенты (n=169)	n/%
Манифестирующий (n=79)	Мужчины	33/20,0
	Женщины	46/27,0
	Суммарно	79/47,0
Интермиттирующий (n=43)	Мужчины	20/12,0
	Женщины	23/14,0
	Суммарно	43/26,0
Скрытый (n=45)	Мужчины	26/15,0
	Женщины	19/11,0
	Суммарно	45/26,0
Феномен ВПУ (n=2)	Мужчины	2/1,0
	Женщины	0/0,0
	Суммарно	2/1,0

Сокращение: ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Таблица 2
Сопутствующие нарушения сердечного ритма
и проводимости у пациентов с синдромом ВПУ,
выявленных по ЭКГ и холтеровскому
мониторированию ЭКГ

Вариант нарушения ритма сердца и проводимости	Синдром ВПУ (n=118)	
	Абс.	%
Миграция водителя ритма по предсердиям	10	8,5
Синусовая аритмия	28	23,7
Наджелудочковая тахикардия	33	28,0
Атриовентрикулярная тахикардия	2	1,7
Желудочковая тахикардия	5	4,3
Фибрилляция предсердий	7	5,9
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	7	5,9
Полная блокада правой ножки пучка Гиса	21	17,8
Полная блокада левой ножки пучка Гиса	5	4,2

Сокращение: ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Таблица 3
Встречаемость ССЗ, СД 2 типа и бронхиальной
астмы/ХОБЛ у больных с синдромом ВПУ

Патология	Синдром ВПУ (n=114)	
	Абс.	%
Гипертоническая болезнь I-III стадии	45	39,5
ИБС: стенокардия II-III функционального класса	16	14,0
Сердечная недостаточность I-II функционального класса	27	23,7
Фибрилляция предсердий	19	16,7
БА/ХОБЛ	2	1,7
СД	5	4,4

Сокращения: БА — бронхиальная астма, ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

При анализе результатов холтеровского мониторинга ЭКГ у 118 из 169 пациентов наблюдались следующие нарушения сердечного ритма и проводимости. Миграция водителя ритма по предсердиям — 8,5%, синусовая аритмия — 23,7%, пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии — 28,0%, атриовентрикулярная тахикардия — 1,7%, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии 4,3%, а также фибрилляция предсердий — 5,9%. Такие нарушения проводимости, как полная блокада правой и левой ножек пучка Гиса наблюдались, соответственно, в 17,8 и 4,2% случаев. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса как вариант структурной нормы проводящей системы сердца наблюдалась у 5,9% пациентов (табл. 2). Верификация множественных нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с синдромом ВПУ дополнительно указывает на гетерогенность проводящих путей сердца.

Сбор анамнеза и клинично-инструментальное обследование больных с синдромом ВПУ выявило различную сердечно-сосудистую патологию у 107 из 169 обследуемых, а также у 2 пациентов выставлен диагноз бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и у 5 пациентов — сахарный диабет (СД) 2 типа. При анализе сердечно-сосудистой патологии у больных с синдромом ВПУ наиболее частой патологией являлась гипертоническая болезнь I-III стадии — 39,5%; ишемическая болезнь сердца: стенокардия II-III функционального класса встречалась у 14,0% больных, признаки ремоделирования сердца и развитие СН I-II функционального класса наблюдались у 23,7% больных. Из внекардиальной патологии — бронхиальная астма/ХОБЛ являлась у 1,7% больных, СД 2 типа — у 4,4% пациентов с синдромом ВПУ (табл. 3).

Для проведения сравнительного анализа по частоте встречаемости изучаемых полиморфизмов в генах *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252), *SP4* (rs1011168), *MMP3* (rs35068180) и *MMP9* (rs11697325) в группе пациентов с синдромом ВПУ с соответствующими результатами группы контроля была подобрана когорта лиц из популяции людей без заболеваний сердечно-сосудистой системы, которые проживали на территории Октябрьского района г. Новосибирска. Данная контрольная группа состояла из 158 человек, из них 98 мужчин и 60 женщин. Возрастная группа в среднем — $44,96 \pm 16,06$. Результаты исследования этих пациентов были получены по итогу исследований Всемирной организации здравоохранения "MONICA" и "HAPIE". Молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК этих пациентов проводилось нами в ходе настоящего исследования.

ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови фенол-хлороформным методом. Генотипирование генов *VDR* (rs1544410) и *MMP9* (rs11697325) проводили с использованием соответствующих коммерче-

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180 и rs11697325 в группе ВПУ по сравнению с контрольной группой

Ген, полиморфизм	Генотип	ВПУ (n=169)	Контрольная группа (n=158)	ОШ [95% ДИ]	Значение p
		Частота встречаемости, %			
VDR (rs1544410)	GG	45,0	47,0	0,92 [0,61-1,41]	0,90
	GA	45,0	42,5	1,10 [0,72-1,68]	
	AA	10,0	10,5	0,95 [0,48-1,90]	
ADRB1 (rs1801252)	AA	74,0	70,0	1,21 [0,78-1,90]	0,63
	AG	23,7	26,4	0,86 [0,54-1,37]	
	GG	2,4	3,5	0,66 [0,20-2,24]	
SP4 (rs1011168)	AA	46,7	40,3	1,32 [0,88-1,97]	0,32
	AT	37,9	45,5	0,74 [0,49-1,11]	
	TT	14,8	14,3	1,05 [0,60-1,84]	
MMP3 (rs35068180)	5A/5A	19,5	31,4	2,01 [1,14-3,55]	0,05
	5A/6A	50,3	57,8	0,74 [0,49-1,10]	
	6A/6A	30,2	10,8	0,94 [0,61-1,46]	
MMP9 (rs11697325)	AA	32,5	24,1	1,73 [1,10-2,74]	0,04
	AG	43,8	54,2	0,66 [0,44-0,99]	
	GG	23,7	21,8	0,98 [0,61-1,57]	

Сокращения: ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

ских наборов реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека (ООО НПФ "Литех", Москва).

Генотипирование генов *SP4* (rs1011168), *ADRB1* (rs1801252) и *MMP3* (rs35068180) проводилось с использованием комплекта реагентов для амплификации "ПЦР-Комплект" ("Синтол", Москва). Анализ гена *SP4* (rs1011168) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретическим способом детекции продуктов амплификации. Использованные аллель-специфичные праймеры были заимствованные из статьи Шабалин А. В. и др. (2003): F1(A):5'-AAATGAGGACAATGAAAAGCACA-3'; R1(A):5'-GCCTAAGCTGCTACTATTTTCAGTG-3'; F2(T):5'-ACTGTTGCCCTTTGTTGCCA-3'; R2(T):5'-CATTTCTCAATTGCCTGCTATAGA-3' [8]. Для анализа *ADRB1* (rs1801252) использовали следующие праймеры: F:5'-CTGCTGGTGGCCGCGTCGC-3' и R:5'-ATCACCAGCACATTGCCCGCCA-3'. Далее проводили анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Рестрикцию ПЦР-продукта проводили 10 ед. рестриктазы *HaeIII* и инкубацией при 37 °C в течение 16 ч. Для анализа *MMP3* (rs35068180) использовали праймеры, заимствованные из Dunleavey, et al. (2000): F:5'-GATTACAGACATGGGTCACA-3'; R:5'-TTTCAATCAGGACAAGACGAAGTTT-3'. Далее также проводили анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Рестрикцию ПЦР-продукта проводили 10 ед. рестриктазы *MhoI* и инкубацией при 37 °C в течение 16 ч [13].

Расчеты проводились в пакете прикладных программ MS Excel 2010. Частоту встречаемости полиморфизмов в исследуемых генах рассчитывали как

процент встречаемости гетерозигот и мутантных гомозигот от общего количества полученных результатов у людей в соответствующих группах.

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 . За статистически значимый уровень достоверности принимали $p < 0,05$, статистическую тенденцию к достоверности — $0,05 < p < 0,1$. Для оценки ассоциации генотипических характеристик с риском заболевания использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ = 1 указывало на отсутствие ассоциации; значение ОШ > 1 указывало на положительную ассоциацию, а ОШ < 1 — на отрицательную ассоциацию.

Результаты

Частота встречаемости генотипов изучаемых полиморфизмов rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180 и rs11697325 среди пациентов с ВПУ и людей из контрольной группы представлена в таблице 4.

Дополнительно оценивалась частота встречаемости различных генотипов в группах с различными клиническими вариантами синдрома, исключая лишь группу с феноменом ВПУ вследствие недостаточной выборки (n=2) (табл. 5).

Частота гомозиготного генотипа GG гена *VDR* (rs1544410) составила 45,0% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 47,0% в контрольной группе. При этом стоит отметить, что у пациентов с манифестирующим вариантом синдрома данный генотип встреча-

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1544410, rs1801252, rs1011168, rs35068180 и rs11697325 у пациентов с различными вариантами синдрома ВПУ в сравнении с группой контроля

Вариант синдрома	Ген, полиморфизм, аллельный вариант														
	VDR (rs1544410)			ADRB1 (rs1801252)			SP4 (rs1011168)			MMP3 (rs35068180)			MMP9 (rs11697325)		
	GG	GA	AA	AA	AG	GG	AA	AT	TT	5A/5A	5A/6A	6A/6A	AA	AG	GG
Манифестирующий (n=79), %	54,4	36,7	8,9	74,7	22,8	1,3	45,6	38,0	15,2	15,2	51,9	31,6	31,6	48,1	20,3
ОШ [95% ДИ]	1,35 [0,79-2,29]	0,78 [0,45-1,35]	0,83 [0,33-2,06]	1,26 [0,71-2,26]	0,88 [0,49-1,60]	0,35 [0,04-2,85]	1,24 [0,74-2,08]	0,78 [0,46-1,30]	1,07 [0,52-2,20]	1,49 [0,70-3,13]	0,83 [0,49-1,39]	1,01 [0,58-1,76]	1,66 [0,94-2,95]	0,78 [0,47-1,31]	0,80 [0,43-1,51]
P	p=0,54			p=0,31			p=0,62			p=0,55			p=0,21		
Интермиттирующий (n=43), %	34,9	48,8	16,3	72,1	25,6	2,3	60,4	32,6	7,0	21,0	48,8	30,2	34,9	37,2	27,9
ОШ [95% ДИ]	0,61 [0,30-1,21]	1,29 [0,66-2,51]	1,66 [0,65-4,24]	1,10 [0,54-2,28]	0,96 [0,45-2,02]	0,65 [0,08-5,35]	2,27 [1,17-4,42]	0,58 [0,29-1,15]	0,45 [0,13-1,54]	2,19 [0,94-5,13]	0,70 [0,36-1,34]	0,95 [0,47-1,93]	1,93 [0,95-3,90]	0,50 [0,26-0,98]	1,22 [0,58-2,55]
P	p=0,29			p=0,72			p=0,04			p=0,17			p=0,09		
Скрытый (n=45), %	37,8	55,6	6,7	73,3	22,2	4,4	33,3	44,4	22,2	26,7	44,4	28,9	33,3	40,0	26,7
ОШ [95% ДИ]	0,69 [0,35-1,34]	1,69 [0,87-3,26]	0,61 [0,17-2,16]	1,18 [0,57-2,41]	0,80 [0,37-1,70]	1,27 [0,26-6,20]	0,74 [0,38-1,45]	0,96 [0,50-1,83]	1,71 [0,78-3,79]	3,02 [1,38-6,61]	0,58 [0,31-1,11]	0,89 [0,44-1,80]	1,80 [0,89-3,62]	0,56 [0,29-1,08]	1,15 [0,55-2,38]
P	p=0,28			p=0,79			p=0,19			p=0,02			p=0,16		
Группа контроля	47,0	42,5	10,5	70,0	26,4	3,5	40,3	45,5	14,3	31,4	57,8	10,8	24,1	54,2	21,8

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

ется чаще, чем в двух других группах (54,4% vs 34,9% и 37,8%). Соответственно, частота гетерозиготного генотипа GA для всех трех групп также различается: чаще всего встречается в группе со скрытым вариантом синдрома (55,6%), реже — с манифестирующим (36,7%). Гомозиготный генотип AA, наоборот, чаще встречается в группе с интермиттирующим вариантом синдрома (16,3%). При этом уровень значимости $p > 0,05$ во всех исследуемых группах.

Частота гомозиготного генотипа AA гена *ADRB1* (rs1801252) составила 74,0% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 70,0% в контрольной группе; генотипа AG — 23,7% vs 26,4%; генотипа GG — 2,4% vs 3,2%; уровень значимости $p = 0,63$. Статистически значимых различий по группам также отмечено не было. По литературным данным, встречаемость редкого гомозиготного варианта составляет ~3% [14].

Частота гомозиготного генотипа AA гена *SP4* (rs1011168) составила 46,7% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 40,3% в контрольной группе; генотипа AT — 37,9% vs 45,5%; генотипа TT — 14,8% vs 14,3%; уровень значимости $p = 0,23$. При проведении сравнительного анализа групп с различными вариантами синдрома было показано, что генотип AA преобладает в группе с интермиттирующим вариантом (60,4%; ОШ = 2,27, $p = 0,04$), что говорит о том, что носительство данного генотипа в 2,27 раз повышает риск возникновения данной формы синдрома ВПУ.

Частота гомозиготного генотипа 5A/5A гена *MMP3* (rs35068180) составила 19,5% в группе пациентов

с синдромом ВПУ vs 31,4% в контрольной группе; генотипа 5A/6A — 50,3% vs 57,8%; генотипа 6A/6A — 30,2% vs 10,8%; уровень значимости $p = 0,05$. Так, носительство генотипа 5A/5A снижает риск возникновения синдрома ВПУ в 2 раза (31,4% в группе контроля vs 19,5% в группе с синдромом ВПУ, ОШ = 2,01). В этом случае принимается $p = 0,05$, что свидетельствует о статистической тенденции к достоверности. Результаты анализа по группам гена *MMP3*, однако, показывают, что вариант 5A/5A повышает риск развития синдрома ВПУ у пациентов с интермиттирующим (ОШ = 2,19, $p = 0,17$) и скрытым (ОШ = 3,02, $p = 0,02$) вариантом синдрома. При этом стоит отметить, что такой генотип также чаще встречается в группе контроля (31,4% vs 21% и 26,7%, соответственно).

Частота гомозиготного генотипа AA гена *MMP9* (rs11697325) составила 32,5% в группе пациентов с синдромом ВПУ vs 24,1% в контрольной группе; генотипа AG — 43,8% vs 54,2%; генотипа GG — 23,7% vs 21,8%; уровень значимости $p = 0,23$. При проведении сравнительного анализа выявлено, что частота встречаемости аллеля дикого типа A гена *MMP9* встречается чаще у пациентов с синдромом ВПУ, чем у пациентов контрольной группы (32,5% vs 24,1%, ОШ = 1,73, $p = 0,04$). Соответственно, носительство генотипа AA гена *MMP9* rs11697325 повышает риск развития синдрома ВПУ в 1,73 раза. Статистически значимых различий по группам показано не было.

Таким образом, при сравнении частоты встречаемости изучаемых полиморфизмов между пациента-

ми с синдромом ВПУ и группой контроля достоверные отличия выявлены по rs35068180 в гене *MMP3* и rs11697325 в гене *MMP9*. По полиморфизмам *VDR* (rs1544410), *ADRB1* (rs1801252) и *SP4* (rs1011168) отличий не выявлено. При сравнении частоты встречаемости генотипов по пяти изучаемым полиморфизмам между группами пациентов с различными клиническими вариантами синдрома ВПУ достоверные отличия обнаружены по rs1011168 в гене *SP4* и rs35068180 в гене *MMP3*.

Обсуждение

Согласно клиническим рекомендациям по недифференцированным дисплазиям соединительной ткани, для нашего исследования были выбраны те ОНП, с которыми, по литературным данным, ранее была установлена ассоциация развития дисплазии соединительной ткани при нарушениях сердечного ритма и проводимости: гомозиготный генотип T80807T полиморфного гена *SP4*; гомозиготный генотип AA полиморфного гена *ADRB1*; гетерозиготный генотип 5A/6A полиморфного гена *MMP3*; гомозиготный генотип GG гена *MMP9* (-8202 A/G).

В исследовании, проведенном ранее, было показано, что полиморфизм гена *SP4* (rs1011168) может быть ассоциирован с электрофизиологическими особенностями проводящей системы сердца у больных с синдромом ВПУ за счет влияния на экспрессию гена, кодирующего коннексин-40 [8]. Однако, по результатам проведенного нами исследования, при увеличении выборки пациентов с синдромом ВПУ, статистически значимых различий получено не было.

Ассоциация полиморфизма гена *ADRB1* ранее была показана у пациентов с впервые выявленными нарушениями сердечного ритма, такими как АВРТ, включая пациентов с синдромом ВПУ. Было показано, что полиморфизм A145G (Ser49Gly) гена *ADRB1* может быть вовлечен в процессы ремоделирования сердца, однако для подтверждения гипотезы об использовании полиморфизма как предиктора ССЗ авторы отмечали необходимость проведения дополнительных исследований [7]. Исходя из полученных нами результатов, полиморфизм гена *ADRB1* не является значимым для вклада в молекулярно-генетическую диагностику синдрома ВПУ.

Согласно данным литературы, белки семейства металлопротеиназ могут быть связаны с эффективностью регенерации и ремоделирования миокарда левого желудочка. При этом известно, что белок MMP-3, кодируемый геном *MMP3*, играет важную роль в процессах регенерации. Аллельный вариант 5A (AAAAA) этого гена связан с более высокой активностью промотора, чем вариант 6A. Это сказывается на уровне мРНК и белка MMP-3 в клетках. При этом показано, что белок MMP-3 отвечает за активацию иных белков семейства: MMP-1, MMP-2 и MMP-9, что игра-

ет важную роль в регуляции процессов перестройки внеклеточного матрикса и обеспечении функционирования органов и тканей [9]. В нашем исследовании было показано, что носительство гомозиготного генотипа 5A/5A снижает вероятность формирования патологического пучка Кента и формирования признаков синдрома ВПУ. При этом в исследовании, проведенном ранее российскими коллегами, было показано, что преобладание гетерозиготного генотипа 6A/5A может быть предиктором развития хронической СН [15].

Ранее было показано, что генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений более чем в 2 раза [10]. В нашем исследовании была подтверждена неблагоприятная ассоциация носительства гомозиготного генотипа AA с развитием клинических проявлений синдрома ВПУ, при этом риск повышается в 1,73 раза.

Дополнительно в исследование был включен полиморфизм rs1544410 гена *VDR*. По данным литературы, недостаточность витамина D может быть связана с риском ССЗ и развиваться вследствие генетической изменчивости его рецептора [12]. При этом в нашем исследовании не было показано статистически значимых различий у пациентов с синдромом ВПУ и пациентов контрольной группы.

Заключение

Поиск молекулярно-генетических прогностических маркеров для формирования клинических проявлений и анатомического субстрата синдрома ВПУ является важной частью персонифицированной медицины и дает возможность ранней диагностики синдрома с целью прогнозирования течения заболевания. Были исследованы 5 ОНП, ассоциированных с развитием различных нарушений сердечного ритма и проводимости и дающие вклад в формирование проводящей системы сердца, 3 из которых не показали своей значимости в клинических проявлениях синдрома ВПУ. Однако по результатам исследования было выявлено, что генотип 5A/5A гена *MMP3* снижает вероятность возникновения синдрома ВПУ в 2 раза, а генотип AA гена *MMP9* повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений в 1,73 раза.

В ходе установления связи между молекулярно-генетическими полиморфизмами при синдроме ВПУ будут расширены диагностические показатели и критерии прогноза данной патологии, возможность для осуществления скрининга определенного типа пациентов в группу риска развития сердечных аритмий. Будет определена пациентоориентированная диспансеризация для данной когорты пациентов. Значимость данной работы высока, т.к. углубляет знания о клинико-генетических маркерах синдрома ВПУ и сопутствующих данному синдрому нарушений сердечного ритма. Результаты проведенного исследования имеют важное значение и позволяют рекомендовать молекулярно-

генетическую диагностику как скрининг-метод скрытой формы синдрома ВПУ. Расширение спектра генетических маркеров синдрома ВПУ может способствовать улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактики у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. На основе создания генной сети для пациентов, имеющих признаки синдрома дисплазии соединительной ткани, возможностей идентификации в них "главных" генов и генов-модификаторов, анализа ассоциаций их ОНП с развитием АВРТ при синдроме ВПУ,

будут разработаны диагностические системы/алгоритмы для проведения персонифицированной программы ранней диагностики предпосылок развития синдрома ВПУ в семьях больных с анатомическими изменениями сердечно-сосудистой системы, а также созданы предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий.

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

Литература/References

1. Aringazina RA, Mussina AZ, Zholdassova NG, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: features of pathogenesis, diagnosis and catheter ablation. Russian Cardiology Bulletin. 2023;18(3):29-34. (In Russ.) Арингазина Р.А., Мусина А.З., Жолдасова Н.Ж. и др. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта: особенности патогенеза, диагностики и катетерной абляции. Кардиологический вестник. 2023;18(3):29-34. doi:10.17116/Cardiobulletin20231803129.
2. Bokeriya LA, Aliyeva NE. The evolution of surgical methods for the treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. Annali aritmiologii. 2020;17(1):12-23. (In Russ.) Бокерия Л.А., Алиева Н.Э. Эволюция хирургических методов лечения синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта. Анналы аритмологии. 2020;17(1):12-23. doi:10.15275/annaritm.2020.1.2.
3. Yadav V, Thapa S, Gajurel RM, et al. Wolff-Parkinson White (WPW) Electrocardiographic Pattern in Asymptomatic Patient-State-of-the-Art-Review. Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine. 2022;7(2):1046-53. doi:10.29328/journal.jccm.1001132.
4. Chernova AA, Nikulina SYu, Matyushin GV, et al. Signs of connective tissue dysplasia and the endothelial nitrogen synthase type 3 (NOS3) gene in Wolf-Parkinson-White syndrome. Therapy. 2020;(6):27-34. (In Russ.) Чернова А.А., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Признаки дисплазии соединительной ткани и ген эндотелиальной синтазы азота 3 типа (NOS3) при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта. Терапия. 2020;(6):27-34. doi:10.18565/therapy.2020.6.27-34.
5. Coban-Akdemir ZH, Charnig WL, Azamian M, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome: De novo variants and evidence for mutational burden in genes associated with atrial fibrillation. American Journal of Medical Genetics Part A. 2020;182(6):1387-99. doi:10.1002/ajmg.a.61571.
6. Tolstokorova YA, Nikulina SYu, Chernova AA. Clinical, electrophysiological, molecular-genetic characteristics of patients with Wolf-Parkinson-White syndrome: literature review. Cardiosomatics. 2023;14(1):59-66. (In Russ.) Толстокорова Ю.А., Никулина С.Ю., Чернова А.А. Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: обзор литературы. Кардиосомастика. 2023;14(1):59-66. doi:10.17816/CS134114.
7. Patel DD, Parchwani DN, Dikshit N, et al. Analysis of the Pattern, Alliance and Risk of rs1799752 (ACE I/D Polymorphism) with Essential Hypertension. Indian J. Clin. Biochem. 2022;37(1):18-28. doi:10.1007/s12291-020-00927-0.
8. Han B, Wang Y, Zhao J, et al. Association of T-box gene polymorphisms with the risk of Wolff-Parkinson-White syndrome in a Han Chinese population. Medicine (Baltimore). 2022;101(32): e30046. doi:10.1097/MD.00000000000030046.
9. Guizani I, Zidi W, Zayani Y, et al. Matrix metalloproteinase 3 and 9 as genetic biomarkers for the occurrence of cardiovascular complications in coronary artery disease: a prospective cohort study. Mol Biol Rep. 2022;49(10):9171-9. doi:10.1007/s11033-022-07742-1.
10. Remme CA. SCN5A channelopathy: arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2023;378(1879):20220164. doi:10.1098/rstb.2022.0164.
11. Sytaya YuS. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(1):4602. (In Russ.) Сытая Ю.С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4602. doi:10.15829/1560-4071-2022-4602. EDN: ZGBKAC.
12. Shlyakhto EV. Cardiology: National leadership edited by E. V. Shlyakhto. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. p. 800. (In Russ.) Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Е.В. Шляхто. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. р. 800. ISBN: 978-5-9704-6092-4.
13. Kushakovskiy MS, Grishkin YuN. Heart Arrhythmias. SPb.: Foliant, 2020. p.720. (In Russ.) Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 2020. р. 720. ISBN: 978-5-93929-245-0.
14. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Matyushin GV, et al. Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):5863. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Матюшин Г.В. и др. Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):5863. doi:10.15829/1560-4071-2024-5863. EDN: SFVLQJ.
15. Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Matyushin GV, et al. Predictors of heart failure in patients with cardiomyopathies of various origins. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5509. (In Russ.) Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. и др. Предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с кардиомиопатиями различного генеза. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5509. doi:10.15829/1560-4071-2023-5509. EDN: GVABIC.

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, проспект Свободный, д. 79, Красноярск, 660041, Россия; ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, ул. Коломенская, д. 26, к. 2, Красноярск, 660037, Россия; ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Siberian Federal University, Svobodny Avenue, 79, Krasnoyarsk, 660041, Russia; Federal Siberian Research Clinical Center, Kolomenskaya str., 26, room 2, Krasnoyarsk, 660037, Russia; Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Partizan Zheleznyak St., 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia.