



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности – возможности воздействия (исследование “ФОРМА”)

Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях

Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети

Рестриктивная кардиомиопатия – сложный путь к диагнозу десминопатии

Изолированный гликогеноз сердца

Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома

В ФОКУСЕ:

Кардиогенетика



Рис. 3. ТТ ЭхоКГ — позиция по короткой парастеральной оси на уровне верхушечных сегментов.

Примечание: гипертрофия миокарда стенок ЛЖ и МЖП 14-17 мм. Аномально расположенный мышечный тяж от верхушки к базальному сегменту МЖП толщиной 5 мм. Дополнительная хорда в нижней трети ЛЖ. См. на стр. 113.

Официальный сайт журнала:
[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

Официальный сайт издательства
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:
<https://www.facebook.com/RossijskijKardiologiceskijZurnal/>

Правила для авторов:
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Политика журнала:
[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнении любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что от всех испытуемых получено письменное согласие на проведение исследования.

4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO, DOAJ**

**Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,190
импакт-фактор (2016) 0,735**

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Абросимова Алина
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 24 (10) 2019

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галаявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Капиталан В. В. (Кемерово)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревшивили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чернова А. А. (Красноярск)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Никulina С. Ю. (Красноярск)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силиция-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,190
Impact-factor (2016) 0,735**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Abrosimova Alina
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 24 (10) 2019

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galyavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kashtalov V. V. (Kemerovo)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Lopatin Yu. M. (Volgograd)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullaev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Atkov O. Yu. (Moscow)
Gabinsky Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshekhev S. L. (Moscow)
Duplyakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Ovchinnikov D. A. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitskii V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chernova A. A. (Krasnoyarsk)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Yakushin S. S. (Ryazan)
Nikulina S. Yu. (Krasnoyarsk)
Morozova E. Yu.
Taratukhin E. O.
Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)
Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

| | | |
|--|----|---|
| Обращение к читателям | 5 | Address to the readers |
| НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ | | CLINICAL MEDICINE NEWS |
| Обзор зарубежных новостей клинической медицины | 6 | Clinical medicine updates: a review of international news |
| ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | | ORIGINAL ARTICLES |
| <i>Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Полякова А. А., Пыко С. А., Костарева А. А.</i> Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (<i>HSPB7</i>) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения) | 7 | <i>Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Polyakova A. A., Pyko S. A., Kostareva A. A.</i> Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (<i>HSPB7</i>) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up) |
| <i>Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Кондратьева Д. С., Лугачёва Ю. Г., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А.</i> Исследование ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена кальсеквестрина (<i>CASQ2</i>) с сократительной функцией миокарда у больных ишемической болезнью сердца | 16 | <i>Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Kondratieva D. S., Lugacheva Yu. G., Batalov R. E., Afanasiev S. A.</i> Association of polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the calsequestrin gene (<i>CASQ2</i>) with contractile myocardial function in patients with coronary artery disease |
| <i>Косинова А. А., Монгуш Т. С., Гончаров М. Д., Субботина Т. Н., Семашченко К. С., Кочмарёва Г. Ю., Гринштейн Ю. И.</i> Изучение ассоциации полиморфизмов T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) в гене Р-селектина и его лиганда с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования | 22 | <i>Kosinova A. A., Mongush T. S., Goncharov M. D., Subbotina T. H., Semashchenko K. S., Kochmareva G. Yu., Grinshteyn Yu. I.</i> Association of T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) polymorphisms in the P-selectin gene and its ligand with acetylsalicylic acid resistance in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting |
| <i>Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никунин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Мариловцева О. В., Максимов В. Н., Гуразева А. А.</i> Ассоциация полиморфизма rs2230806 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией | 29 | <i>Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Prokopenko S. V., Nikulin D. A., Platonova I. M., Tretyakova S. S., Semenchukov A. A., Marilovtseva O. V., Maksimov V. N., Gurazheva A. A.</i> Association of rs2230806 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular disease |
| <i>Иванова А. А., Максимов В. Н., Малютина С. К., Новоселов В. П., Воевода М. И.</i> Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 с внезапной сердечной смертью | 35 | <i>Ivanova A. A., Maksimov V. N., Malyutina S. K., Novoselov V. P., Voevoda M. I.</i> Association of single nucleotide polymorphisms rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 with sudden cardiac death |
| <i>Петров В. С.</i> Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца | 42 | <i>Petrov V. S.</i> The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease |
| <i>Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Ахмедов Ш. Д., Будникова О. В., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А.</i> Полиморфные варианты генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума в прогрессировании хронической сердечной недостаточности | 48 | <i>Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Akhmedov Sh. D., Budnikova O. V., Batalov R. E., Afanasiev S. A.</i> Polymorphic variants of genes encoding Ca(2+)-transporting sarcoplasmic reticulum proteins in the progression of chronic heart failure |
| <i>Ложкина Н. Г., Козик В. А., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Найдена Е. А., Стафеева Е. А., Барбарич В. Б., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И.</i> Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST | 53 | <i>Lozhkina N. G., Kozik V. A., Tolmacheva A. A., Khasanova M. Kh., Naydena E. A., Stafeeva E. A., Barbarich V. B., Kuimov A. D., Maksimov V. N., Voevoda M. I.</i> Genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction |

Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А., Демченко Е. А., Ганенко О. С., Головкин А. С., Костарева А. А., Дмитриева Р. И.
Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование “ФОРМА”)

Ковалева А. Я., Кох Н. В., Воронина Е. Н., Донирова О. С., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.
Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Мельник О. В., Малашичева А. Б., Фомичева Ю. В., Худяков А. А., Гудкова А. Я., Руденко Д. И., Симоненко М. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А.
Клинико-диагностические сложности при и ламинопатиях

Слепухина А. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.
Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети

Ложкина Н. Г., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Козик В. А., Стафеева Е. А., Найдена Е. А., Мукарамов И., Барбарич В. Б., Пархоменко О. М., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И.
Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Киселёв А. М., Вершинина Т. Л., Тарновская С. И., Яковлева Е. В., Бутиш Л., Фомичева Ю. В., Федотов П. А., Козырева А. А., Вахрушев Ю. А., Латыпов А. К., Морозов А. А., Козырев И. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С., Костарева А. А.
Варианты в гене *RBM20* у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Вайханская Т. Г., Коптюх Т. М., Курушко Т. В., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г.
Рестриктивная кардиомиопатия — сложный путь к диагнозу десминопатии

Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Плащинская Л. И.
Изолированный гликогеноз сердца

Ибрагимова А. Г., Шахмаева К. Р., Станишевская И. Е., Шиндяпина А. В.
Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов

Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я.
Кардиогенный шок — современное состояние проблемы

58 Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Kozlov P. S., Bortsova M. A., Demchenko E. A., Ganenko O. S., Golovkin A. S., Kostareva A. A., Dmitrieva R. I.
The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure — the potential of exposure (FORMA study)

66 Kovaleva A. Ya., Kokh N. V., Voronina E. N., Donirova O. S., Zelenskaya E. M., Lifshits G. I.
The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences

SUPPORTING A PRACTITIONER

72 Melnik O. V., Malashicheva A. B., Fomicheva Yu. V., Khudyakov A. A., Gudkova A. Ya., Rudenko D. I., Simonenko M. A., Mikhailov E. N., Lebedev D. S., Vasichkina E. S., Pervunina T. M., Kostareva A. A.
Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathies

78 Slepukhina A. A., Zelenskaya E. M., Lifshits G. I.
Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks

86 Lozhkina N. G., Tolmacheva A. A., Khasanova M. X., Kozik V. A., Stafeeva E. A., Naydena E. A., Mukaramov I., Barbarich V. B., Parkhomenko O. M., Kuimov A. D., Maksimov V. N., Voevoda M. I.
Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome

CLINICAL CASE

92 Kiselev A. M., Vershinina T. L., Tarnovskaya S. I., Yakovleva E. V., Butish L., Fomicheva Yu. V., Fedotov P. A., Kozyreva A. A., Vakhrushev Yu. A., Latypov A. K., Morozov A. A., Kozyrev I. A., Pervunina T. M., Vasichkina E. S., Kostareva A. A.
Variants of *RBM20* gene in pediatric patients with dilated cardiomyopathy

LITERATURE REVIEWS

100 Vaikhanskaya T. G., Kaptsiukh T. M., Kurushko T. V., Sivitskaya L. N., Liaudanski O. D., Danilenko N. G.
Restrictive cardiomyopathy: difficulties desminopathy diagnostics

110 Komissarova S. M., Rineiskaya N. M., Chakova N. N., Niyazova S. S., Plashchinskaya L. I.
Isolated glycogen storage disease of the heart

118 Ibragimova A. G., Shakhmaeva K. R., Stanishevskaya I. E., Shindyapina A. V.
The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases

126 Boytsov S. A., Akchurin R. S., Pevzner D. V., Shakhnovich R. M., Ruda M. Ya.
Cardiogenic shock — the current state of the problem

Уважаемые коллеги!

Перед Вами десятый номер Российского кардиологического журнала 2019 года, посвященный достижениям генетической кардиологии.

Титульный список оригинальных статей начинают новости геномных исследований гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Первое картирование гена семейной ГКМП на хромосоме 14 было осуществлено еще в 1989г. В настоящее время картированы гены, кодирующие белки, формирующие саркомеры, исследован целый ряд сократительных белков сердца. В этом ряду белок теплового шока 7 играет особую роль в развитии прогноза развития осложнений при ГКМП.

В последнее десятилетие наиболее активно исследуется генетическая основа подверженности такого мультифакториального заболевания, как атеросклероз (его наиболее частого клинического проявления — ишемической болезни сердца (ИБС)). На основе анализа полного генома выявляются все новые однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с развитием ИБС. В данном номере журнала раскрыта предиктивная роль, т.е. “сферы компетенции” генов кальсеквестрина, Р-селектина и других в развитии ИБС и ее осложнений. Практическим приложением геномной информации данных исследований может быть ее использование в стратификации пациентов. Интеграция генетических предикторов и имеющиеся шкалы оценки риска, разработка клинико-генетических рискометров являются наиболее перспективными направлениями в определении индивидуального риска развития ИБС.

Активно исследуется и генетическая подверженность к такому распространенному мультифакториальному заболеванию, как артериальная гипертония (АГ). Однако в представленной в данном номере статье указаны генетические факторы риска АГ с учетом этнических различий (у пациентов русской и бурятской этнической принадлежности), что, несомненно, определяет необходимость персонализированного лечения у этих разных когорт пациентов.

Никулина Светлана Юрьевна,

д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО “Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого” МЗ РФ, заслуженный врач РФ



Исследование молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности и патогенеза различных типов инсульта, представленных в данном журнале, также способствует разработке методов прогноза развития заболевания, выбору оптимальных подходов к лечению и профилактике.

Особое внимание заслуживает исследование роли мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности и возможности воздействия (исследование “ФОРМА”).

В выпуске рассмотрены клинико-диагностические сложности при аминопатиях, генетические факторы риска сосудистого старения, генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома.

Уважаемые коллеги! Надеюсь, что опубликованные в данном номере статьи активизируют интерес врачей к генетической кардиологии, бурно развивающейся научно-практической дисциплине настоящего и будущего!

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Группа авторов (Banerjee, et al., 2019) из Соединённого Королевства сообщает результаты популяционного исследования приверженности к терапии антагонистами витамина К при фибрилляции предсердий. Отмечалась собственно приверженность, то есть приём как назначено, и приверженность в смысле продолжения приёма в течение длительного времени (“персистентность”). По данным регистра первичной медицинской помощи за период 2011–2016 гг среди 36,5 тыс. пациентов собственно приверженность была 55,2%, персистентность за год — 66% ко всем пероральным антикоагулянтам, 63,4% — к антагонистам витамина К, 61,2% — к дабигатрану, 72% — к ривароксабану и 78,7% к апиксабану. Авторы отмечают, что через год после назначения приверженность к приёму препаратов слишком низкая.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Китайские авторы (Chen, et al., 2019) приводят данные изучения роли миокинов и адипокинов в развитии артериальной гипертензии и связанных с ней осложнений. Такое направление связано с исходным представлением о регуляторной роли жировой и мышечной ткани в отношении артериального давления. В исследование было включено 98 лиц с повышенным АД и 24 нормотоников. Изучались уровни ряда маркеров, включая миостатин, онкостатин, иризин, мускулин. Показано, что уровень иризина связан с развитием гипертензии и обусловленного гипертензией церебрального инсульта.

(По данным: *Hypertens Res*, 2019)

Международная группа авторов (Wu, et al., 2019) отмечают, что женский пол как фактор риска вариативно “влияет” на течение фибрилляции предсердий в зависимости от возраста. Сравнение проводилось по показателю возникновения ишемического инсульта у данной категории больных в сравнении с мужчинами. Было включено 88 тыс. мужчин и 72 тыс. женщин средним возрастом 73 года. Отмечено, что у женщин старше 75 лет риск инсульта был выше, чем у мужчин того же возраста, тогда как у женщин моложе 65 лет риск был ниже. Авторы отмечают, что такие данные ставят вопрос о релевантности категории “возраста” в шкале оценки риска ишемических событий при фибрилляции предсердий CHA₂DS₂-VASc.

(По данным: *Heart BMJ*, 2019)

Международная группа авторов (Bergmark, et al., 2019) сравнивали разные шкалы оценки кровотечений в исследовании TIMI-48 ENGAGE AF. Среди 21 тыс. пациентов они сравнили исходы по кровотечениям при оценке по шкалам ISTH, TIMI, GUSTO, BARC. Всего случилось 10 тыс. событий кровотечений. Оказалось, что при оценке разными шкалами частота “больших” (major) кровотечений варьировалась четырёхкратно. В то же время, независимо от шкалы риск кровотечения при приёме эдоксабана был ниже, чем — варфарина. Данные имели одинаковые тенденции как относительно желудочно-кишечных, так и иных видов кровотечений.

(По данным: *Circulation*, 2019)

Приводятся данные исследования COMPLETE, посвящённого полной реваскуляризации при инфаркте миокарда методом чрескожной интервенции после вмешательства на инфаркт-связанной артерии. Mehta, et al. (2019) рандомизировали пациентов с инфарктом миокарда с подъёмом ST (STEMI) и многососудистым поражением в группу последующей полной реваскуляризации и группу без дальнейших интервенций. Медиана наблюдения — 3 года. Отношение рисков по развитию конечных точек (смерть, повторный инфаркт миокарда) было 0,74 в пользу группы полной реваскуляризации. Авторы заключают, что стратегия полной реваскуляризации предпочтительна независимо от времени, прошедшего с момента события.

(По данным: *NEJM*, 2019)

Приводятся данные метаанализа ингибиторов котранспортёра натрия-глюкозы 2 типа в отношении сердечной недостаточности. Pasternak, et al., 2019 показали снижение рисков больших сердечно-сосудистых событий, госпитализаций и смерти в связи с сердечной недостаточностью у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Изучены данные 21 тыс. пациентов, принимающих данную группу препаратов (в основном, дапаглифлозин). После поправок на пол, возраст, данные сердечно-сосудистого анамнеза оказалось, что в сравнении с ингибиторами дипептидил-пептидазы-4 риски ухудшения течения сердечной недостаточности, а также смерти от всех причин, были ниже в группе ингибиторов котранспортёра натрия-глюкозы 2 типа.

(По данным: *NEJM, BMJ*, 2019)

Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения)

Стрельцова А. А.¹, Гудкова А. Я.^{1,2}, Полякова А. А.^{1,2}, Пыко С. А.³, Костарева А. А.^{1,2}

Цель. Изучить связь полиморфного варианта rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) с вариантами клинического течения и исходами заболевания при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. В исследование включено 108 пациентов с ГКМП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет. Группу контроля составили 192 практически здоровых человека. Дизайн исследования включал в себя оценку особенностей клинического течения, определения исходов ГКМП с применением нового методического подхода, предложенного Rowin EJ, et al. (2017). Полиморфный вариант rs1739843 гена *HSPB7* был идентифицирован методом полимеразной цепной реакции в режиме "реального времени".

Результаты. У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. Генотип СС и аллель С в большей степени характеризовал группу контроля. Распространенность генотипа ТТ в группе ГКМП составила 20,4% vs 4,2% в контрольной группе (ТТ: ТС+СС, отношение шансов (ОШ) =5,88, 95% доверительный интервал (ДИ) =2,52-13,75, $p < 0,001$). Генотип СС выявлен в 80,2% в контрольной группе vs 31,5% в группе ГКМП (СС: ТС+ТТ, ОШ=0,11, 95% ДИ=0,07-0,19, $p < 0,001$). Распределение аллелей С:Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* для группы ГКМП составило 55,6: 44,4% vs 88,02: 11,98% в группе контроля (ОШ=5,88, 95% ДИ=3,91-8,85, $p < 0,001$). При малосимптомном течении ГКМП, генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* также встречаются значимо чаще, чем в контрольной группе (16,7% vs 4,2%, соответственно (ТТ:ТС+СС, ОШ=4,60, 95% ДИ=1,63-12,99, $p < 0,001$)). У пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет, аллель Т встречался значимо чаще при появлении двух синдромов ГКМП: ХСН III-IV функционального класса (ФК) (NYHA)+ФП (18,8% vs 6,6%, соответственно), а также трёх синдромов: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС (4,2% vs 1,6%, соответственно), по сравнению с аллелем С.

Заключение. Симптомное течение ГКМП в возрастной группе ≥ 45 лет с наличием 2 и более синдромов характеризуется неблагоприятным прогнозом. У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. При малосимптомном течении ГКМП, генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* также встречаются значимо чаще, чем в контрольной группе.

У пациентов с ГКМП аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* ассоциирован с наличием 2 и более синдромов, в составе которых есть ХСН.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, синдромы, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, полиморфный вариант rs1739843 гена *HSPB7*.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: "Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза" № госрегистрации АААА-А18-118070690073-2.

¹ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³СПбГЭТУ "ЛЭТИ", Санкт-Петербург, Россия.

Стрельцова А. А. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-2766-8946, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии; в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Полякова А. А. — м.н.с. лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний; с.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-6655-5274, Пыко С. А. — к.т.н., доцент кафедры радиотехнических систем, ORCID: 0000-0001-6625-3770, Костарева А. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии; директор Института Молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anikas1985@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, *HSPB7* — белок теплового шока 7.

Рукопись получена 31.01.2019

Рецензия получена 13.03.2019

Принята к публикации 20.03.2019



Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Полякова А. А., Пыко С. А., Костарева А. А. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):7-15
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15

Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (*HSPB7*) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up)

Streltsova A. A.¹, Gudkova A. Ya.^{1,2}, Polyakova A. A.^{1,2}, Pyko S. A.³, Kostareva A. A.^{1,2}

Aim. To determine the impact of polymorphic variant rs1739843 of the *HSPB7* gene on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Material and methods. The study population consisted of 108 patients with HCM ≥45 years old. The control group included 192 healthy donors. The design of the study included an assessment of the clinical course, determining the outcome of HCM using a new methodological approach proposed by Rowin EJ, et al. (2017). Polymorphic variant rs1739843 of the *HSPB7* gene was genotyped by allele-specific real-time polymerase chain reaction (PCR) assay.

Results. It was found a significant increase in frequency of TT genotype of rs1739843 of the *HSPB7* gene in patients with HCM — 20,4%, compared with control group — 4,2% (TT: TC+CC, odds ratio (OR) =5,88, 95% confidence interval (CI) =2,52-13,75, p<0,001). High prevalence of CC genotype of rs1739843 of the *HSPB7* gene was observed in control group — 80,2% vs 31,5% in HCM group (CC: TC+TT, OR=0,11, 95% CI=0,07-0,19, p<0,001). The allele frequency (C:T) also differs between HCM and control groups — 55,6:44,4% in HCM vs 88,02:11,98% in control group (OR=5,88, 95% CI=3,91-8,85, p<0,001). It was also found a significant increase in frequency of TT genotype and T allele of rs1739843 of the *HSPB7* gene in HCM patients with oligosymptomatic HCM course — 16,7%, compared with control group — 4,2% (TT: TC+CC, OR=4,60, 95% CI=1,63-12,99, p<0,001). HCM patients ≥45 years old showed a significant increase in T allele frequency in cases of presence of 2 (FC III-IV CHF (chronic heart failure)+AF (atrial fibrillation), 18,8% vs 6,6%) and 3 adverse pathways (FC III-IV CHF+AF+SCD (sudden cardiac death), 4,2% vs 1,6%).

Conclusion. HCM progression along 2 and more adverse pathways in patients ≥45 years old has been characterized with adverse outcome. The T allele and TT genotype of rs1739843 of the *HSPB7* gene were more frequent in patients with HCM ≥45 years old, compared with control group. It was also found a significant increase in frequency of TT genotype and T allele of rs1739843 of the *HSPB7* gene in HCM patients with oligosymptomatic HCM course, compared with control group.

Allele T of rs1739843 of the *HSPB7* gene is associated with 2 and more adverse pathways of HCM progression.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, syndrome, chronic heart failure with preserved ejection fraction, polymorphic variant rs1739843 of the *HSPB7* gene.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was carried out as part of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: "Molecular genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with a preserved ejection fraction of the left ventricle in cardiomyopathies of various genesis" State Authorization № AAAA-A18-118070690073-2.

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ³Saint Petersburg Electrotechnical University "LETI", St. Petersburg, Russia.

Streltsova A. A. ORCID: 0000-0002-2766-8946, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Polyakova A. A. ORCID: 0000-0002-6655-5274, Pyko S. A. ORCID: 0000-0001-6625-3770, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

Received: 31.01.2019 **Revision Received:** 13.03.2019 **Accepted:** 20.03.2019

For citation: Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Polyakova A. A., Pyko S. A., Kostareva A. A. Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (*HSPB7*) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):7-15
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15

В последние годы большое внимание уделяется поиску клинических и молекулярно-генетических предикторов прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также роли молекулярных и протеомных механизмов в ее генезе, в том числе при кардиомиопатиях, наиболее распространенной из которых является гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) [1].

Семейство белков теплового шока играет важнейшую роль в поддержании нормального гомеостаза клеточного матрикса, являясь "первой линией защиты клеток" [2, 3]. Они действуют, как молекулярные шапероны, способствуя сворачиванию, деградации и функционированию белков, предотвращая различные формы повреждения кардиомиоцитов [4].

HSPB7 (heat shock protein family B (small) member 7), белок теплового шока 7 — один из представителей белков теплового шока, который экспрессируется в сердечной и скелетной мускулатуре. Rüdebusch J, et al. (2017) показали *HSPB7*, в качестве нового раннего предиктора ремоделирования сердца при ХСН [5]. Будучи одним из наиболее распространенных

миокардиальных транскриптов, *HSPB7* сохраняет контрактильную целостность за счет связывания и стабилизации саркомерных протеинов [6].

Полиморфный вариант rs1739843, расположенный во 2-м интроне гена *HSPB7*, является предметом активного изучения исследователей в течение последнего десятилетия.

Исследования, посвященные анализу ассоциаций между данным полиморфным вариантом гена *HSPB7* и ХСН с сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ГКМП, в доступной нам литературе отсутствуют. Вместе с тем, актуальность поиска клинических и молекулярно-генетических предикторов нежелательных кардиоваскулярных событий и летальных исходов у больных ГКМП зрелого и пожилого возраста очевидна.

Rowin EJ, et al. (2017) на базе 9,3±8-летнего наблюдения и анализа клинического течения ГКМП у 1000 пациентов из Медицинского Центра Tufts, США, разработали формализованный подход оценки клинического течения и исходов при ГКМП. В основе новой модели оценки прогрессирования заболевания

лежит не только разделение группы на мало-/бессимптомных и симптомных пациентов, но и выделение подгрупп симптомных пациентов, исходя из количества синдромов (1, 2 и более): ХСН III-IV функционального класса (ФК) (NYHA), фибрилляции предсердий (ФП), внезапной сердечной смерти (ВСС), и их сочетаний у одного пациента [7]. Этот подход позволяет выявлять пациентов из группы риска прогрессирования заболевания и нежелательных исходов при ГКМП.

Потенциальное дополнение к данной модели молекулярно-генетических маркеров позволит увеличить степень персонификации при определении прогноза у пациентов с ГКМП.

Целью данной работы явилось изучение связи полиморфного варианта rs1739843 гена белка теплового шока 7 (*HSPB7*) с особенностями клинического течения и исходами при ГКМП и ХСН с применением модели Rowin EJ, et al. (2017) [7].

Материал и методы

Пациенты. Исследование носило характер ретроспективного (7 лет) и проспективного (3 года) когортного исследования.

В период с 2008 по 2018гг проанализировано 276 историй болезни, обследован 161 пациент с ГКМП.

Для генетического исследования была сформирована группа больных ГКМП в возрасте ≥ 45 лет ($n=108$), мужчин — 49%, женщин — 51%. Пациенты были обследованы по факту госпитализации с нарастанием проявлений ХСН и решения вопроса о хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), коррекции желудочковых нарушений сердечного ритма, в том числе постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), купирования ФП, в том числе с помощью интервенционных методов, а также трансплантации сердца, и направлены на генетическое исследование.

Критериями включения явились: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) ≥ 15 мм в одном или более сегментов ЛЖ по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), соответствующей критериям ГКМП согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ГКМП от 2014г [1]; наличие ХСН и исходно сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) на момент начала исследования; возраст ≥ 45 лет. При этом, учитывался факт, что ГКМП обычно характеризуется небольшой полостью ЛЖ и нормальной систолической функцией ЛЖ, значения ФВ ЛЖ $< 50\%$ для пациентов с ГКМП должны рассматриваться как критические, отражающие тяжелое нарушение систолической функции ЛЖ [1].

Группу контроля для генетического исследования составили 192 человека без сердечно-сосудистых

заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, в том числе генетического анализа.

Методы. Пациенты были обследованы с применением стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики: электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ.

Дизайн исследования включал в себя оценку особенностей клинического течения, определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП с применением нового методического подхода, предложенного Rowin EJ, et al. (2017) [7].

Разработанная Rowin EJ, et al. (2017) модель предполагает 8 вариантов возможного развития заболевания, с учетом появления синдромов и их возможных сочетаний (рис. 1):

- 1) 1 клинический вариант: малосимптомное течение с отсутствием синдромов на фоне медикаментозной терапии
- 2) 2 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)
- 3) 3 клинический вариант: ФП
- 4) 4 клинический вариант: ВСС
- 5) 5 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП
- 6) 6 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ВСС
- 7) 7 клинический вариант: ФП+ВСС
- 8) 8 клинический вариант: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС

Для анализа полученных данных, разделение пациентов в возрасте ≥ 45 лет на клинические варианты развития ГКМП осуществлялось по признаку наличия синдромов и их количества. Конечной точкой исследования считали летальный исход в сроки с 2008 по 2018гг.

Синдромы ГКМП:

- 1) ВСС, постановка ИКД по причине документированной фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) или успешно проведенные реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца во внебольничных условиях — ВСС;
- 2) Прогрессирование симптомов ХСН до III-IV ФК (NYHA), рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное/не связанное с наличием обструкции выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), с сохраненной/сниженной ФВ ЛЖ — ХСН III-IV ФК (NYHA);
- 3) Постоянная или персистирующая ФП или повторяющиеся симптомные или клинически определяемые пароксизмальные эпизоды ($n>2$), требующие медикаментозного вмешательства для восстановления ритма — ФП.

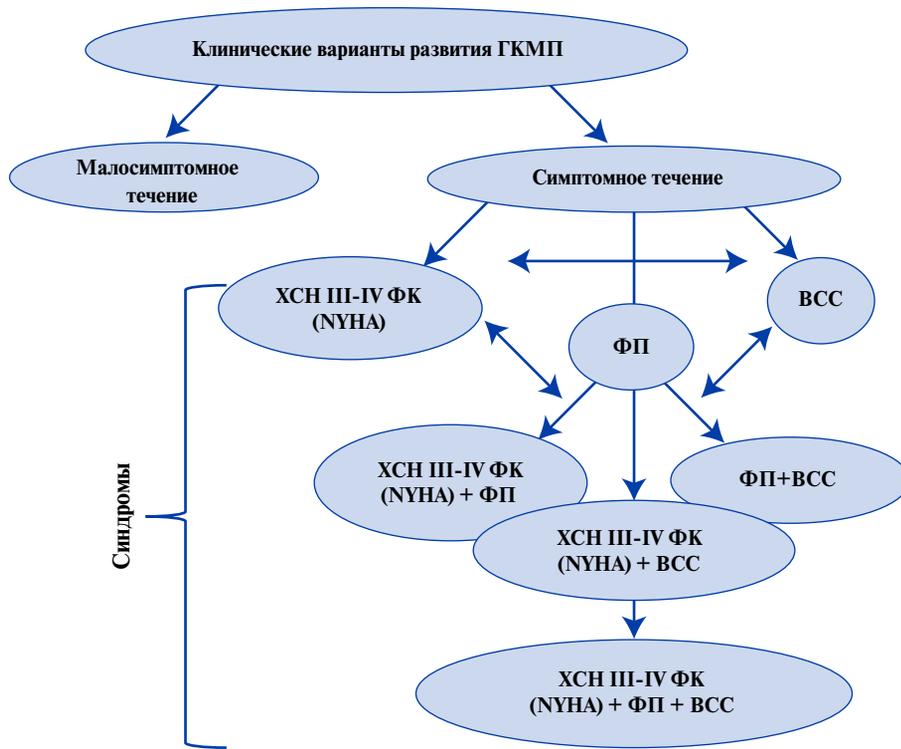


Рис. 1. Клинические варианты прогрессирования ГКМП — адаптировано из Rowin EJ, et al. (2017) [7].

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Отдельно выделены подгруппы пациентов с 2-мя и 3-мя синдромами (рис. 1).

Для изучения полиморфного вариантов rs1739843 гена *HSPB7* ДНК была выделена из периферической крови для последующей аллель-специфичной ПЦР в реальном времени с применением праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System и набора реагентов фирмы “Синтол”.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, IBM SPSS (пробная версия) и MATLAB R2013a (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: среднее значение \pm стандартное отклонение. При распределении, не являющемся нормальным, указаны медиана и квартили. В начале исследований нормальность распределения проверялась с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. При выявлении связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот, как в абсолютных единицах, так и в процентах. Для сравнения частот использовался критерий соответствия

Пирсона — χ^2 . Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была менее 5, то применялся точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2x2 при небольшом числе объектов (до 40-50) использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) — точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты. На момент начала исследования, большинство пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет имело ХСН II ФК (NYHA) (на фоне проводимой терапии бета-адреноблокаторами в адекватных дозах). Исходно у всех пациентов с ГКМП наблюдалась сохраненная ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$), которая варьировала от 50 до 77%, и составила — 64,00 [58,7; 69]%.

Основные ЭхоКГ-параметры и особенности клинического течения, характеризующие пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет, представлены в таблице 1 а, б.

За указанный период наблюдения, у 8 пациентов ФВ ЛЖ снизилась до 40-49%, а у 16 человек стала ниже 40%, в связи с ухудшением течения заболевания на фоне появления синдромов (ХСН III-IV ФК

Таблица 1

Эхокардиографические параметры и особенности клинического течения ГКМП у пациентов в возрасте ≥ 45 лет

| 1а. Эхокардиографические параметры пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет | | 1б. Особенности клинического течения ГКМП в возрасте ≥ 45 лет | |
|--|----------------------|--|-----------|
| Параметр | Me [перцентили] | Параметр | n (%) |
| Возраст, лет | 62 [56; 71,7] | АГ | 82 (75,9) |
| МЖП, мм | 18 [16; 21] | ИБС | 43 (39,8) |
| ЗС ЛЖ, мм | 13 [11; 16] | ПИКС | 25 (23,1) |
| КДР ЛЖ, мм | 48 [43,1; 52] | ХСН, n (%) | |
| | | I ФК (NYHA) | 3 (2,9) |
| | | II ФК (NYHA) | 54 (51,4) |
| | | III ФК (NYHA) | 37 (35,2) |
| | | IV ФК (NYHA) | 11 (10,5) |
| Индекс КДР ЛЖ, мм/м ² | 25,5 [22,8; 28,3] | ХСН на момент первичного обследования (ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) | 108 (100) |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 174,6 [141,3; 215,1] | ХСН к концу периода наблюдения | |
| | | ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ | 84 (77,8) |
| | | ФВ ЛЖ 40-49% | 8 (7,4) |
| | | ФВ ЛЖ $< 40\%$ | 16 (14,8) |
| ЛП, мм | 48 [44; 52,9] | ФП | 29 (26,9) |
| ФВ ЛЖ, % | 60 [52; 65] | Ожирение | 57 (52,8) |
| | | СД тип 2 | 26 (24,1) |

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер, ЛП — размер левого предсердия, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД тип 2 — сахарный диабет, тип 2, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

(NYHA), ФП, ВСС и их сочетаний), а также за счет вклада коморбидной патологии.

По результатам анализа клинического течения ГКМП, из 108 пациентов в возрасте ≥ 45 лет (мужчин — 49%, женщин — 51%), у 48 человек (44,4%) за время наблюдения был определен первый клинический вариант развития ГКМП: малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии. 4 из них умерли от причин, не связанных с ГКМП (3 пациента от онкологии, 1 — несчастный случай). У 60 пациентов (55,6%) заболевание прогрессировало с 1 синдромом (n=40), 2 синдромами (n=17), 3 синдромами (n=3), соответственно (табл. 2).

Согласно полученным данным, наиболее частым клиническим вариантом развития ГКМП являлся второй вариант с прогрессированием ХСН до III-IV ФК (NYHA), рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное/не связанное с наличием обструкции ВТЛЖ, данный синдром был выявлен у 28 больных (25,9%) в возрасте ≥ 45 лет. Восьмой клинический вариант развития ГКМП, включающий все 3 синдрома (ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС) прогрессирования ГКМП за 10-летний период наблюдения возник у 3 пациентов (2,8%).

Анализ клинических вариантов развития ГКМП и исходов заболевания у пациентов в возрасте ≥ 45 лет представлен в таблице 2.

Анализ частоты летальных исходов и трансплантации сердца в группе ГКМП в возрасте ≥ 45 лет, пока-

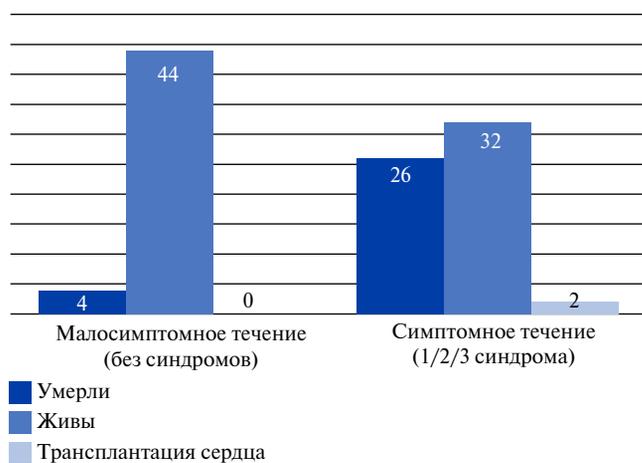


Рис. 2. Частота летальных исходов в зависимости от наличия синдромов ГКМП в группе пациентов в возрасте ≥ 45 лет в течение 10-летнего наблюдения.

зал значимые различия в зависимости от количества синдромов.

У пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет при наличии 1-го, 2-х или 3-х синдромов заболевания смертность за 10 лет составила 43,3% (n=26), что значительно превышает аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением заболевания (8,3% (n=4)) (p<0,001) (рис. 2). При этом у пациентов с 3 синдромами смертность составила 100% (n=3). Трансплантация сердца за указанный период проведена 2-м пациентам с наличием 1-го и 2-х синдромов

Таблица 2

Анализ клинических вариантов развития ГКМП и исходов заболевания у пациентов в возрасте ≥ 45 лет (n=108)

| Пути прогрессирования | n (%) | Исходы | n (%) |
|---|-----------|---|--|
| 1 клинический вариант развития ГКМП: малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии Средний возраст: 64,46 \pm 10,23 лет | 48 (44,4) | Живы Умерли • Онкология • Другие причины | 44 (91,7) 4 (8,3) 3 1 |
| 2 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA) Средний возраст: 63,63 \pm 9,27 лет | 28 (26) | Живы Умерли • Развитие дилатационной фазы ГКМП • ОССН на фоне ХСН III-IV ФК (NYHA) с учетом вклада коморбидной патологии • ОНМК • Онкология Трансплантация сердца | 12 (42,9) 15 (53,6) 2 10 1 2 1 (3,6) |
| 3 клинический вариант развития ГКМП • Постоянная или персистирующая ФП Средний возраст: 63,08 \pm 8,05 лет | 12 (11,1) | Живы Умерли • ОНМК | 9 (75) 3 (25) |
| 4 клинический вариант развития ГКМП • ВСС | 0 | | |
| 5 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП Средний возраст: 62,77 \pm 12,25 лет | 13 (12) | Живы Умерли • ОССН на фоне ХСН III-IV ФК (NYHA) и ФП | 10 (76,9) 3 (23,1) |
| 6 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA)+ВСС Средний возраст: 55,75 \pm 4,35 лет | 4 (3,7) | Живы Умерли • ВСС Трансплантация сердца | 1 (25) 2 (50) 2 1 (25) |
| 7 клинический вариант • ФП+ВСС | 0 | | |
| 8 клинический вариант развития ГКМП • ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС Средний возраст: 57 \pm 9,54 лет | 3 (2,8) | Живы Умерли • ВСС • ОССН на фоне ХСН III-IV ФК (NYHA) и ФП | 0 3 (100) 1 2 |

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОССН — острая сердечно-сосудистая недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет, а также контрольной группе

| Генотипы и аллели полиморфного варианта rs1739843 гена <i>HSPB7</i> | Группа ГКМП (n=108), n (%) | Группа контроля (n=192), n (%) |
|---|----------------------------|--------------------------------|
| rs1739843 | | |
| ТТ | 22 (20,4) | 8 (4,2) |
| СТ | 52 (48,1) | 30 (15,6) |
| СС | 34 (31,5) | 154 (80,2) |
| Т | 96 (44,4) | 46 (11,98) |
| С | 120 (55,6) | 338 (88,02) |

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

заболевания (ХСН III-IV ФК (NYHA), ХСН III-IV ФК (NYHA)+ВСС, соответственно).

Анализ генотипов и аллелей гена полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*. Проведен анализ

генотипов и аллелей гена полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет и контрольной группе.

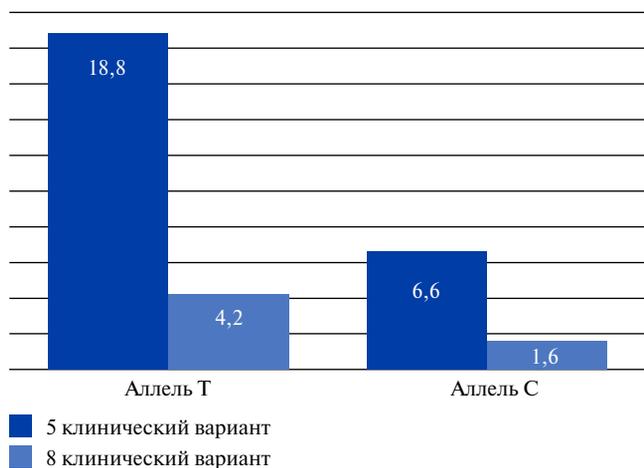


Рис. 3. Процентное распределение аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* при 5-м и 8-м клиническом варианте течения ГКМП у пациентов в возрасте ≥ 45 лет.

Генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* в группе ГКМП был выявлен в 20,4% случаев (ТТ:ТС+СС, отношение шансов (ОШ)=5,88, 95% доверительный интервал (ДИ)=2,52-13,75, $p < 0,001$). В группе контроля генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 наблюдался в 4,2% случаев. Распределение аллелей С:Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП составило 55,6:44,4% и значительно отличалось от группы контроля — 88,02:11,98% (ОШ=5,88, 95% ДИ=3,91-8,85, $p < 0,001$).

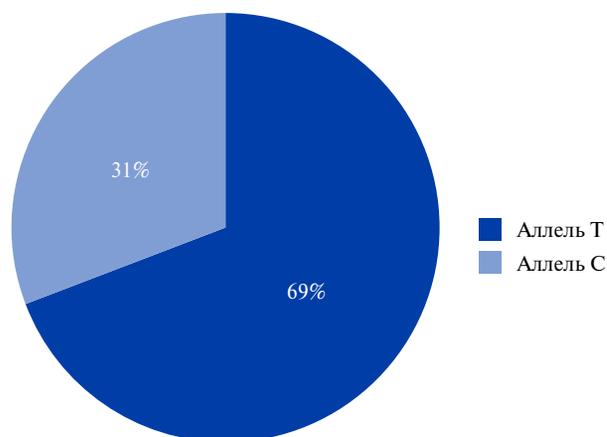
Генотип СС полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* выявлен в 80,2% случаев в контрольной группе, в сравнении с 31,5% — в группе ГКМП (СС:ТС+ТТ, ОШ=0,11, 95% ДИ=0,07-0,19, $p < 0,001$).

Таким образом, были выявлены значимые различия в виде преобладания генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$), по сравнению с контрольной группой.

Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* у пациентов с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет, а также контрольной группе представлено в таблице 3.

У пациентов с ГКМП и 1-м клиническим вариантом течения заболевания (малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии) ($n=48$) генотип ТТ и аллель Т также встречались значительно чаще, по сравнению с контрольной группой. Распространенность генотипа ТТ у пациентов с 1-м клиническим вариантом течения ГКМП составила 16,7% vs 4,2% в контрольной группе (ТТ:ТС+СС, ОШ=4,60, 95% ДИ=1,63-12,99, $p < 0,001$). Генотип СС выявлен в 80,2% в контрольной группе vs 29,2% у больных с 1-м клиническим вариантом течения ГКМП (СС:ТС+ТТ, ОШ=0,10, 95% ДИ=

ХСН III-IV ФК (NYHA) + ФП



ХСН III-IV ФК (NYHA) + ФП + ВСС

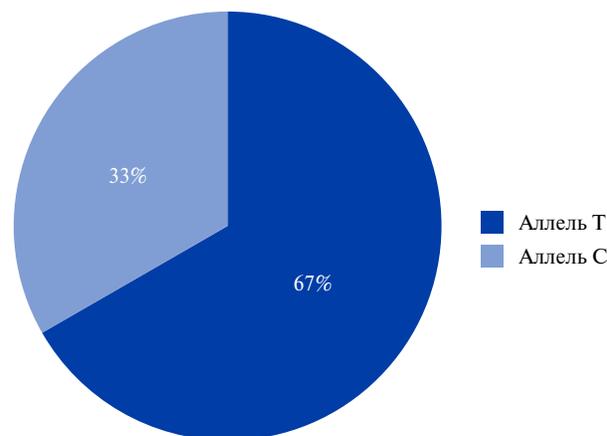


Рис. 4. Процентное распределение пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет по аллелям rs1739843 гена *HSPB7* при наличии ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП и ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС.

0,05-0,21, $p < 0,01$). Распределение аллелей С:Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* для пациентов с 1-м клиническим вариантом течения ГКМП составило 56,3:43,7% vs 88,02:11,98% в группе контроля (ОШ=5,71, 95% ДИ=3,44-9,49, $p < 0,001$).

Выявлена значимая связь аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* с вариантами клинического течения ГКМП у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет ($p < 0,01$). На рисунке 3 показано процентное распределение аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* (в %) при 5-м и 8-м клиническом варианте течения ГКМП у пациентов в возрасте ≥ 45 лет.

Установлено, что у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* встречался чаще при 5 клиническом варианте: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП (18,8% vs 6,6%, соответственно), а также 8 клиническом вари-

анте ГКМП: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС (4,2% vs 1,6%, соответственно), по сравнению с аллелем С полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*.

Важно отметить, что при анализе процентного соотношения пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет, носителей Т аллеля полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, соответственно, к пациентам, носителям С аллеля при клинических вариантах ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП и ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС, обнаружено преобладание аллеля Т более чем в 2 раза (рис. 4).

Таким образом, у пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 45 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* ассоциирован с ХСН III-IV ФК, осложненной наличием ФП, а также ФП и ВСС.

Обсуждение

Возраст — одна из основных детерминант ГКМП. Ранее считалось, что ГКМП в старшей возрастной группе характеризуется доброкачественным течением с умеренными клиническими проявлениями [8-10].

Согласно данным, полученным в исследовании Rowin EJ, et al. (2017), выполненном на когорте из 1000 человек с ГКМП (средний возраст: 52 ± 17 лет), у 46% пациентов за $9,3 \pm 8$ лет наблюдения отсутствовали синдромы ГКМП, а у 54% — заболевание характеризовалось наличием 1, 2 и 3 синдромов [7]. В нашем исследовании, проведенном на сопоставимой по возрасту когорте, в ходе 10-летнего наблюдения малосимптомная ГКМП была верифицирована у 44,4% пациентов.

У большинства пациентов в возрасте ≥ 45 лет, ГКМП характеризовалась симптомным течением (55,6%). Данную группу больных характеризовал 1, 2 и более синдрома заболевания (ХСН III-IV ФК (NYHA), ФП, ВСС или их сочетания), что также согласуется с результатами, полученными в исследовании Rowin EJ, et al. (2017) [7]. Наиболее частым клиническим вариантом развития ГКМП являлся вариант с одним синдромом в виде прогрессирования ХСН до III-IV ФК (NYHA).

Согласно полученным нами результатам особенностью течения ГКМП в данной возрастной группе явилась ХСН различной степени тяжести с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$). Схожие данные приводят Но СУ, et al. (2018), подчеркивая, что более чем у 80% пациентов с ГКМП с прогрессированием ХСН до III-IV ФК (NYHA) наблюдалась ФВ ЛЖ $>55\%$ [11]. По результатам крупного многолетнего когортного исследования SHARE регистра (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry), где была изучена совокупность факторов, влияющих на прогноз и продолжительность жизни, ФП и ХСН являлись ведущими компонентами, определяющими тяжесть ГКМП, возникающая наиболее часто у лиц 50-70 лет. Авторы подчер-

кивают, что частота летальных исходов в группе больных ГКМП 50-69 лет в 3 раза превышает показатели общего населения США [11].

По нашим данным уровень смертности от кардиальных причин у пациентов в возрасте ≥ 45 лет с симптомным течением ГКМП и наличием одного, 2-х и 3-х синдромов за 10-летний период наблюдения составил 43,3%, что значимо превышает аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением заболевания (без синдромов) ($p < 0,001$). Наиболее прогностически неблагоприятной была группа пациентов с 3 синдромами заболевания: смертность за 10-летний период составила 100%. Но СУ, et al. (2018) показали, что пациенты, с диагностированной ГКМП в старшем возрасте имеют более высокий среднегодовой риск случайной частоты возникновения всех исходов: желудочковых аритмий, ХСН, ФП, смерти [11]. При анализе смертности у пациентов ГКМП в возрасте 45 лет и старше нельзя не учитывать вклад коморбидной патологии (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа).

Полиморфный вариант rs1739843 гена *HSPB7* в настоящее время рассматривается как новый генетический маркер клинического течения ХСН. Описана его связь с развитием ХСН со сниженной ФВ ЛЖ ($<40\%$) в зарубежной [12] и отечественной литературе [13]. Механизм реализации эффекта полиморфного варианта rs1739843 на развитие ХСН, возможно, связан как непосредственно с действием гена *HSPB7*, так и с эффектом гена *CLCNKA* (хлорного потенциал-зависимого канала калия), который ассоциирован с повреждениями почечной реабсорбции натрия и соль-чувствительной гипертензии [14, 15].

У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ГКМП и 1-м клиническим вариантом течения заболевания (малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии) генотип ТТ и аллель Т также встречались значимо чаще, по сравнению с контрольной группой.

Генотип СС и аллель С полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* в большей частоте встречался в группе контроля.

При этом обнаружено, что аллель Т значимо чаще встречается у больных ГКМП и наличием 2-х и более синдромов, в составе которых есть ХСН: ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП, ХСН III-IV ФК (NYHA)+ФП+ВСС. Это первое исследование, посвященное связи полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* с ХСН III-IV ФК (NYHA) и исходами при симптомной ГКМП в возрасте ≥ 45 лет.

Заключение

Симптомное течение у больных ГКМП в возрастной группе ≥ 45 лет и наличием 2 и более синдромов характеризуется неблагоприятным прогнозом.

У больных ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет была выявлена значимо большая частота встречаемости генотипа ТТ и аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7*, по сравнению с контрольной группой. При малосимптомном течении ГКМП, генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* также встречаются значимо чаще, чем в контрольной группе.

Аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена *HSPB7* ассоциирован с наличием у пациентов с ГКМП

в возрасте ≥ 45 лет 2-х и более синдромов, в составе которых есть ХСН: ХСН III-IV ФК (НУНА)+ФП, ХСН III-IV ФК (НУНА)+ФП+ВВС.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: “Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза” № госрегистрации АААА-А18-118070690073-2.

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

Литература/References

- Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014;35(39):2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
- Brundel BJ, Henning RH, Ke L, et al. Heat shock protein upregulation protects against pacing-induced myolysis in HL-1 atrial myocytes and in human atrial fibrillation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2006;41(3):555-62. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.06.068.
- Ke L, Qi XY, Dijkhuis AJ, et al. Calpain mediates cardiac troponin degradation and contractile dysfunction in atrial fibrillation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2008;45(5):685-93. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.08.012.
- Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(39):33097-100. doi:10.1074/jbc.R500010200.
- Rüdebusch J, Benkner A, Poesch A, et al. Dynamic adaptation of myocardial proteome during heart failure development. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185915. doi:10.1371/journal.pone.0185915.
- Golenhofen N, Perng MD, Quinlan RA, et al. Comparison of the small heat shock proteins alphaB-crystallin, MKBP, HSP25, HSP20, and cvHSP in heart and skeletal muscle. *Histochemistry and Cell Biology*. 2004;122(5):415-25. doi:10.1007/s00418-004-0711-z.
- Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, et al. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(12):2256-64. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.048.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Adulthood Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. *Journal of The American College of Cardiology*. 2015;65(18):1915-28. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.061.
- Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, et al. Risk stratification and outcome of patients with hypertrophic cardiomyopathy ≥ 60 years of age. *Circulation*. 2013;127(5):585-93. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136085.
- Poliakova AA, Semernin EN, Streltsova AA, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly people. *Arterialnaya Gipertenziya*. 2013;19(6):502-5. (In Russ.) Полякова А.А., Семернин Е.Н., Стрельцова А.А., и др. Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(6):502-5. doi:10.18705/1607-419X-2013-19-6-502-505.
- Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
- Cappola TP, Li M, He J, et al. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2010;3(2):147-54. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.898395.
- Tishkova VM, Prokopova VV, Kostareva AA, et al. Prevalence of rs10519210, rs1739843, and rs6787362 polymorphisms in patients with CHF of ischemic origin. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(2):115-21. (In Russ.) Тишкова В.М., Проколова Л.В., Костарева А.А., и др. Распространенность полиморфных вариантов rs10519210, rs1739843, rs6787362 у пациентов с ХСН ишемического генеза. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(2):115-21. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2318.
- Barlassina C, Dal FC, Lanzani C, Manunta P, et al. Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(13):1630-8. doi:10.1093/hmg/ddm112.
- Sile S, Velez DR, Gillani NB, et al. Haplotype diversity in four genes (CLCNKA, CLCNKB, BSND, NEDD4L) involved in renal salt reabsorption. *Human Heredity*. 2008;65(1):33-46. doi:10.1159/000106060.

Исследование ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена кальсеквестрина (CASQ2) с сократительной функцией миокарда у больных ишемической болезнью сердца

Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Кондратьева Д. С., Лугачёва Ю. Г., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А.

Цель. Изучение ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2 с параметрами, характеризующими сократительную функцию миокарда, и с факторами риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. В исследование вошли 172 пациента с ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца. У больных определены полиморфные варианты rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Отсутствовала ассоциация варианта rs6684209 с ХСН и частотой нарушений ритма сердца. Выявлено, что носительство генотипа GG варианта rs7521023 связано с более высокой частотой дилатации левого предсердия ($p=0,044$) и повышенным конечным систолическим объемом ($p=0,045$).

Заключение. Среди больных ишемической болезнью сердца отсутствовала сопряженность вариантов rs7521023 и rs6684209 гена кальсеквестрина CASQ2 с частотой нарушений ритма сердца. Отсутствовала ассоциация варианта rs6684209 с факторами риска ХСН и параметрами, отражающими сократительную функцию миокарда. Выявлена связь между генотипом GG варианта rs7521023 и более высокой частотой дилатации левого предсердия. Среди пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, генотип GG ассоциирован с повышением конечного систолического объема.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дилатация левого предсердия, полиморфизм, кальсеквестрин, CASQ2.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3 и проекта РФФИ № 17-04-01450.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Муслимова Э. Ф.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Арчаков Е. А. — м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-2530-361X, Кондратьева Д. С. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2497, Лугачёва Ю. Г. — к.м.н., врач клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-5417-1038, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
muslimovef@yandex.ru

CASQ2 — кальсеквестрин 2, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НРС — нарушения ритма сердца, СР — саркоплазматический ретикулум, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.03.2019
Рецензия получена 18.04.2019
Принята к публикации 25.04.2019



Для цитирования: Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Кондратьева Д. С., Лугачёва Ю. Г., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А. Исследование ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена кальсеквестрина (CASQ2) с сократительной функцией миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):16–21 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-16-21

Association of polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the calsequestrin gene (CASQ2) with contractile myocardial function in patients with coronary artery disease

Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Kondratieva D. S., Lugacheva Yu. G., Batalov R. E., Afanasiev S. A.

Aim. To study the association between polymorphic rs6684209 and rs7521023 variants of the CASQ2 gene and myocardial contractile function and risk factors for the development of chronic heart failure (CHF).

Material and methods. The study included 172 patients with CHF developing on the background of coronary artery disease. We identified polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the CASQ2 gene by real-time polymerase chain reaction.

Results. There was no association of the rs6684209 variant with CHF and the frequency of cardiac arrhythmias. It was revealed that the carriage of the GG genotype of rs7521023 variant is associated with a higher frequency of dilatation of the left atrium ($p=0,044$) and an increased end-systolic volume ($p=0,045$).

Conclusion. Among patients with coronary artery disease, there was no correlation between the rs7521023 and rs6684209 variants of the calsequestrin gene (CASQ2)

with the frequency of cardiac arrhythmias. There was no association of the rs6684209 variant with CHF risk factors and parameters of myocardial contractile function. A relationship was found between the GG genotype of the rs7521023 variant and a higher frequency of left atrium dilatation. Among patients taking beta-blockers, the GG genotype is associated with an increase in end-systolic volume.

Key words: heart failure, dilatation of the left atrium, polymorphism, calsequestrin, CASQ2.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was conducted with the support of the fundamental scientific research topic № АААА-А15-115123110026-3 and the RFBR project № 17-04-01450.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-2530-361X, Kondratieva D. S. ORCID: 0000-0002-4004-2497, Lugacheva Yu. G. ORCID: 0000-0002-5417-1038, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Received: 12.03.2019 Revision Received: 18.04.2019 Accepted: 25.04.2019

For citation: Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Kondratieva D. S., Lugacheva Yu. G., Batalov R. E., Afanasiev S. A. Association of polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the calsequestrin gene (*CASQ2*) with contractile myocardial function in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):16–21
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-16-21

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является итогом практически всех первичных заболеваний сердечно-сосудистой системы и ее поражений при коморбидных патологиях. Наиболее частыми причинами развития ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия [1].

Одним из патогенетических механизмов развития ХСН является нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция (Ca^{2+}). Известно, что главным внутриклеточным депо и регулятором баланса Ca^{2+} в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР). Нарушение функции СР характеризуется рассогласованием процессов электромеханического сопряжения кардиомиоцитов [2, 3]. Одной из особенностей СР является наличие в его структуре белка, известного как кальсеквестрин 2 (*CASQ2*). Это основной внутриклеточный Ca^{2+} -связывающий белок, нормальное функционирование которого обеспечивает удержание Ca^{2+} в СР [4, 5].

Известно, что мутации в гене *CASQ2* могут приводить к снижению Ca^{2+} -связывающей способности этого белка или изменению его взаимодействия с компонентами комплекса каналов риадиноновых рецепторов. Это обуславливает развитие наследственных форм аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти [3, 6]. Для гена *CASQ2* описаны и полиморфные варианты, в том числе rs7521023 и rs6684209. Согласно модели многовариантной логистической регрессии, они сопряжены с риском внезапной сердечной смерти вследствие желудочковых аритмий у больных ИБС [7]. Однако данные, отражающие участие вариантов rs7521023 и rs6684209 гена *CASQ2* в развитии и прогрессировании ХСН, крайне ограничены.

Целью данного исследования стало изучение возможной ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена *CASQ2* с параметрами, характеризующими сократительную функцию миокарда, и с факторами риска развития ХСН.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 149 от 10 октября 2016г). До включения в исследо-

вание у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены 172 пациента с ИБС в виде стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда >6 месяцев назад. Среди них 115 (66,9%) мужчин и 57 (33,1%) женщин в возрасте 64 (59; 70) года.

Для описания выраженности симптомов ХСН использована классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), учитывающая влияние заболевания сердца на ограничение физической активности пациента [1]. Обследуемые лица прошли тест 6-минутной ходьбы, в рамках которого измерено расстояние, которое мог пройти пациент за 6 минут в максимально возможном для него темпе. Первый функциональный класс (I ФК) определяли, если пройденное расстояние составляло 426–550 метров, II ФК — 300–425 м, III ФК — 150–300 м, IV ФК — <150 м.

Пациентам выполнена эхокардиография сердца на аппарате Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, определением размеров отделов сердца и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона [1].

Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA). Определены полиморфные варианты rs6684209 (115707991C>T в интроне) и rs7521023 (115700759G>A в 3'-нетранслируемой области) гена *CASQ2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью наборов ООО “ТестГен” (Россия). ПЦР, раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, регистрацию результатов проводили на амплификаторе ДТ-96 (“ДНК-Технология”, Россия).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 13). Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вейнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для анализа количественных данных использовали тест Краскела-Уоллиса для трёх независимых групп с поправкой Бонферрони. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения качественных

Таблица 1

Оценка ассоциации варианта rs6684209 гена CASQ2 с предикторами ХСН и ее тяжестью течения

| Показатель | CASQ2 rs6684209 | | | p |
|--|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-------|
| | CC | CT | TT | |
| ПИКС, есть/нет, n (%) | 46 (55,4)/37 (44,6) | 21 (56,8)/16 (43,2) | 3 (50,0)/3 (50,0) | 0,953 |
| Возраст первичного инфаркта, лет | 59 (52; 63) | 54 (45; 62) | 63 (62; 66) | 0,124 |
| ХСН, ФК I/II/III, n (%) | 17 (14,5)/60 (51,3)/40 (34,2) | 6 (12,8)/33 (70,2)/8 (17,0) | 2 (28,6)/2 (28,6)/3 (42,8) | 0,060 |
| ГБ, есть/нет, n (%) | 77 (95,1)/4 (4,9) | 34 (91,9)/3 (8,1) | 6 (100)/0 | 0,773 |
| СД2/НТГ/норма, n (%) | 35 (31,5)/9 (8,1)/67 (60,4) | 11 (24,4)/3 (6,7)/31 (68,9) | 2 (33,3)/1 (16,7)/3 (50,0) | 0,628 |
| Нарушения ритма сердца, есть/нет, n (%) | 77 (65,8)/40 (34,2) | 27 (57,4)/20 (42,6) | 2 (28,6)/5 (71,4) | 0,121 |
| Ожирение, есть/нет, n (%) | 41 (36,3)/72 (63,7) | 12 (26,7)/33 (73,3) | 1 (14,3)/6 (85,7) | 0,331 |
| Гипертрофия ЛЖ, есть/нет, n (%) | 29 (25,2)/86 (74,8) | 14 (29,8)/33 (70,2) | 3 (42,9)/4 (57,1) | 0,478 |
| Дилатация ЛП, есть/нет, n (%) | 56 (48,7)/59 (51,3) | 22 (46,8)/25 (53,2) | 2 (28,6)/5 (71,4) | 0,610 |
| Дилатация ЛЖ, есть/нет, n (%) | 22 (19,1)/93 (80,9) | 8 (17,0)/39 (83,0) | 1 (14,3)/6 (85,7) | 0,933 |
| Дилатация ПП, есть/нет, n (%) | 25 (21,7)/90 (78,3) | 8 (17,0)/39 (83,0) | 1 (14,3)/6 (85,7) | 0,877 |
| Диастолическая дисфункция, есть/нет, n (%) | 61 (62,2)/37 (37,8) | 33 (76,7)/10 (23,3) | 4 (66,7)/2 (33,3) | 0,290 |
| Фракция выброса ЛЖ, % | 62 (49; 66) | 63 (56; 67) | 61 (59; 64) | 0,719 |
| КСО, мл | 43 (32; 65) | 40 (31; 50) | 36 (27; 53) | 0,498 |
| КДО, мл | 116 (94; 131) | 111 (94; 124) | 93 (79; 129) | 0,600 |
| Индекс сферичности ЛЖ | 0,57 (0,54; 0,62) | 0,56 (0,53; 0,60) | 0,57 (0,54; 0,58) | 0,417 |
| Пик E, см/с | 75 (61; 89) | 68 (60; 89) | 90 (61; 92) | 0,591 |
| Пик A, см/с | 77 (58; 94) | 76 (54; 91) | 73 (50; 90) | 0,921 |
| E/A | 0,95 (0,73; 1,19) | 0,90 (0,69; 1,24) | 1,13 (0,58; 1,67) | 0,884 |

Примечание: p — уровень значимости различий между группами генотипов: тест Краскела-Уоллиса для количественных данных, χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера для качественных данных.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

данных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование выполнено частично при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450). Осуществлена оплата договора по разработке праймеров и подбору условий проведения реакции ПЦР для определения вариантов rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2; закупка готовых наборов и расходных материалов.

Результаты

В исследуемой выборке больных ИБС диагноз ХСН I, II и III ФК был выставлен у 25 (14,4%), 95 (55,7%) и 52 (29,9%) пациентов, соответственно. Все пациенты отличались сохраненной фракцией выброса ЛЖ — 62% (52; 66). В 82 случаях у больных ХСН выявлена дилатация левого предсердия (ЛП). Причём у 74,1% этих пациентов имели место нарушения ритма сердца (НРС) в виде фибрилляции предсердий (ФП), сочетания ФП и синдрома слабости синусового узла, желудочковой экстрасистолии. Для остальных 90 пациентов ХСН протекала без дилата-

ции ЛП. Среди них только у 51,1% были выявлены НРС. Анализ этих результатов показал, что развитие дилатации ЛП значимо (p=0,002) сопряжено с НРС.

Вариант rs7521023 гена CASQ2 определен у всех 172 пациентов, включенных в исследование. В выборке был наиболее распространен гетерозиготный генотип AG, выявленный у 93 (54,1%) пациентов, гомозиготные генотипы AA и GG выявлены у 51 (29,6%) и 28 (16,3%) пациентов, соответственно. Частота аллеля G составила 43%.

Вариант rs6684209 гена CASQ2 проанализирован у 171 пациента. У 117 (68,4%) пациентов обнаружен генотип CC, 47 (27,5%) пациентов были носителями генотипа CT, а генотип TT был выявлен только у 7 (4,1%) человек. Частота аллеля T составила 18%.

Распределение генотипов rs7521023 и rs6684209 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (p>0,05).

Клинико-anamnestические данные пациентов в зависимости от вариантов rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2 представлены в таблицах 1 и 2. Показано, что отсутствовала сопряженность варианта rs6684209 с частотой перенесенных в прошлом инфарктов миокарда, частотой случаев гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и НРС. Носители генотипов CC, CT, TT не имели значимых раз-

Таблица 2

Оценка ассоциации варианта rs7521023 гена CASQ2 с предикторами ХСН и ее тяжестью течения

| Показатель | CASQ2 rs7521023 | | | p |
|--|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| | AA | AG | GG | |
| ПИКС, есть/нет, n (%) | 23 (62,2)/14 (37,8) | 36 (51,4)/34 (48,6) | 13 (65,0)/7 (35,0) | 0,406 |
| Возраст первичного инфаркта, лет | 59 (52; 62) | 59 (51; 63) | 57 (53; 66) | 0,906 |
| ХСН, ФК I/II/III, n (%) | 9 (17,6)/28 (54,9)/14 (27,5) | 9 (9,7)/52 (55,9)/32 (34,4) | 7 (25,0)/15 (53,6)/6 (21,4) | 0,250 |
| ГБ, есть/нет, n (%) | 34 (91,9)/3 (8,1) | 65 (94,2)/4 (5,8) | 19 (100)/0 | 0,573 |
| СД2/НТГ/норма, n (%) | 14 (29,8)/2 (4,2)/31 (66,0) | 27 (30,3)/8 (9,0)/54 (60,7) | 7 (25,9)/3 (11,1)/17 (63,0) | 0,813 |
| Нарушения ритма сердца, есть/нет, n (%) | 35 (68,6)/16 (31,4) | 56 (60,2)/37 (39,8) | 16 (57,1)/12 (42,9) | 0,507 |
| Ожирение, есть/нет, n (%) | 10 (20,8)/38 (79,2) | 36 (39,6)/55 (60,4) | 9 (33,3)/18 (66,7) | 0,083 |
| Гипертрофия ЛЖ, есть/нет, n (%) | 10 (19,6)/41 (80,4) | 26 (28,6)/65 (71,4) | 11 (39,3)/17 (60,7) | 0,175 |
| Дилатация ЛП, есть/нет, n (%) | 23 (45,1)/28 (54,9) | 39 (41,9)/54 (58,1) | 18 (69,2)/8 (30,8) | 0,044 |
| Дилатация ЛЖ, есть/нет, n (%) | 12 (23,5)/39 (76,5) | 15 (16,1)/78 (83,9) | 4 (15,4)/22 (84,6) | 0,535 |
| Дилатация ПП, есть/нет, n (%) | 11 (21,6)/40 (78,4) | 18 (19,4)/75 (80,6) | 6 (23,1)/20 (76,9) | 0,899 |
| Диастолическая дисфункция, есть/нет, n (%) | 33 (75,0)/11 (25,0) | 52 (62,7)/31 (37,3) | 14 (66,7)/7 (33,3) | 0,381 |
| Фракция выброса ЛЖ, % | 63 (53,5; 67) | 62 (53; 66) | 60,5 (49,5; 66) | 0,641 |
| КСО, мл | 40 (30; 59) | 41 (32,5; 59,5) | 48,5 (36; 69) | 0,460 |
| КДО, мл | 113 (87,5; 135,5) | 110 (95; 128) | 119 (97; 131) | 0,814 |
| Индекс сферичности ЛЖ | 0,57 (0,54; 0,63) | 0,56 (0,53; 0,60) | 0,58 (0,55; 0,61) | 0,445 |
| Пик E, см/с | 66,5 (55; 85,5) | 72 (61,5; 87) | 89 (61; 103,5) | 0,105 |
| Пик A, см/с | 75,5 (55,5; 94,5) | 73,5 (55,5; 90,0) | 81,0 (69,5; 97,5) | 0,478 |
| E/A | 0,88 (0,68; 1,27) | 0,99 (0,74; 1,28) | 0,82 (0,73; 1,12) | 0,384 |

Примечание: p — уровень значимости различий между группами генотипов: тест Краскела-Уоллиса для количественных данных, χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера для качественных данных.

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

личий по показателям, полученным при ультразвуковом исследовании сердца. Фармакологический анамнез, включающий бета-адреноблокаторы, антиагрегантные препараты, ингибиторы АПФ, гиполипидемические и противодиабетические препараты, был сопоставим в группах разных генотипов варианта rs6684209.

Однако при анализе варианта rs7521023 (табл. 2), из всех клинико-анамнестических данных обнаружены значимые различия по частоте дилатации ЛП между носителями разных генотипов ($p=0,044$). Среди носителей гомозиготного генотипа GG дилатация ЛП выявлена у 69,2% пациентов, в то время как среди носителей генотипов AA и AG частота составила 45,1% и 41,9%, соответственно. При этом анализ фармакологического анамнеза показал, что пациенты с генотипами AA, AG, GG варианта rs7521023, на момент поступления, различались по терапии бета-адреноблокаторами ($p=0,012$). Так, если среди носителей генотипов AA и AG препараты принимали 89,2% и 81,5% пациентов, то среди гомозигот GG бета-адреноблокаторы принимали только 55% пациентов.

В исследуемой выборке из 172 обследованных лиц выявлены 97 пациентов, стабильно принимавших бета-адреноблокаторы на момент поступления.

Среди них 11 пациентов были носителями генотипа GG варианта rs7521023 и отличались повышенным ($p=0,045$) конечным систолическим объемом (КСО) по сравнению с носителями генотипов AA ($n=33$) и AG ($n=53$). У гомозигот GG, принимавших бета-адреноблокаторы, также наблюдалась тенденция к снижению фракции выброса ЛЖ и повышению конечного систолического размера ЛЖ, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,059$ и $p=0,075$). У носителей генотипа GG показатель КСО составил 59 (49; 90) мл vs 43 (31; 61) мл у носителей генотипа AA и 42 (33; 55) мл у гетерозигот. Фракция выброса ЛЖ была 53% (45; 61) vs 63% (55; 65) и 62% (56; 65), а конечный систолический размер составил 39 (36; 46) мм vs 33 (30; 36) мм и 33 (31; 37) мм.

Обсуждение

Известно, что белок кальсеквестрин, кодируемый геном CASQ2, связывает внутри терминальных цистерн CP большую часть ионов Ca^{2+} , поступающих из миоплазмы при работе SERCA2a, а также участвует в регуляции освобождения Ca^{2+} в миоплазму через рианодиновые рецепторы кардиомиоцитов [8]. Описано, что при некоторых мутациях в гене CASQ2 нарушается процесс связывания Ca^{2+} в CP, что вызывает

неконтролируемую утечку ионов в миоплазму. В свою очередь, это служит субстратом для формирования аритмий и сердечной недостаточности [3, 6, 8].

Опубликованы данные о том, что полиморфные варианты гена *CASQ2* могут выступать независимыми факторами риска внезапной сердечной смерти или развития сердечной недостаточности у больных ИБС [7]. Однако в нашем исследовании, выполненном в выборке больных ХСН ишемического генеза, отсутствовала сопряженность варианта rs6684209, локализованного в интроне, с НРС. Не было различий между носителями разных генотипов этого варианта и по другим данным, характеризующим сократительную функцию миокарда и тяжесть клинической картины ХСН.

Согласно полученным результатам, вариант rs7521023 гена *CASQ2*, как и вариант rs6684209, не был связан с частотой НРС. В то же время нами обнаружено, что генотип GG варианта rs7521023 сопряжен с более высокой частотой дилатации ЛП. Известно, что дилатация ЛП является значимым фактором риска ФП и формирует структурный субстрат для рецидивирования и поддержания аритмии [9, 10]. Действительно, в нашей выборке у пациентов с дилатацией ЛП чаще встречались случаи НРС, чем среди пациентов без дилатации ЛП. Известно, что сочетание дилатации ЛП с ФП значительно увеличивает риск инсульта и внезапной смерти. Такая зависимость обусловлена высокой вероятностью эмболических событий, инициируемых тромбами, формирующимися в предсердиях вследствие изменения скорости и характера кровотока [10]. Вероятно, несмотря на отсутствие сопряженности варианта rs7521023 с НРС в нашей выборке, носительство генотипа GG может опосредованно, через развитие дилатации ЛП, являться фактором риска ФП и внезапной сердечной смерти.

В обследованной выборке пациентов терапия бета-адреноблокаторами неравномерно охватывала группы лиц с разными генотипами варианта rs7521023. Среди носителей генотипа GG, на момент поступления, меньший процент пациентов принимал бета-адреноблокаторы. Известно, что ХСН характеризуется стойкой активацией нейрогормональных путей в качестве компенсаторного ответа на нарушение сердечной функции. Хроническое гиперadrenergическое состояние с повышенным уровнем катехоламинов в крови способствует ремоделированию миокарда и прогрессирующему ухудшению насосной работы сердца. Связанная с хроническим гиперadrenergическим состоянием более высокая частота сердечных сокращений у пациентов с ХСН может созда-

вать повышенный риск для Ca^{2+} -индуцированной аритмии [2]. Следовательно, отсутствие терапии бета-адреноблокаторами может провоцировать развитие дилатации ЛП и НРС у носителей генотипа GG варианта rs7521023.

Кроме того, в группе пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, носители генотипа GG отличались и повышенным КСО на фоне тенденции к повышению КСР и снижению фракции выброса ЛЖ. Повышение КСО >43 мл/м² при увеличении КСР >45 мм и снижении фракции выброса ЛЖ может являться признаком сердечной недостаточности, связанной с перегрузкой объемом [1]. Причём показано, что даже относительно небольшое увеличение конечного систолического и конечного диастолического объема ЛЖ увеличивает риск развития инфаркта миокарда и смерти [11].

Установлено, что вариант rs7521023 локализован в 3'-нетранслируемой области [12] и, вероятно, влияет на экспрессию гена, эффективность трансляции или другие регуляторные функции данного региона гена. Таким образом, среди больных ИБС, в зависимости от лекарственного сопровождения, носительство генотипа GG варианта rs7521023 может, через указанные выше механизмы, выступать фактором риска дилатации ЛП и нарушения насосной функции миокарда.

Заключение

1. Среди больных ИБС отсутствовала сопряженность вариантов rs7521023 и rs6684209 гена кальсеквестрина *CASQ2* с частотой НРС.

2. Среди больных ИБС отсутствовала ассоциация варианта rs6684209 с факторами риска развития и прогрессирования ХСН, а также параметрами, отражающими сократительную функцию миокарда. Но выявлена сопряженность между носительством генотипа GG варианта rs7521023 и более высокой частотой дилатации ЛП, являющейся фактором риска НРС. Среди пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, генотип GG ассоциирован с повышением КСО.

Финансирование. Публикация подготовлена при поддержке темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3 (результаты, отраженные в выводе 1) и проекта РФФИ № 17-04-01450 (результаты, отраженные в выводе 2).

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

Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.). Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):3-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Lehnart SE, Maier LS, Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2009;14:213-24. doi:10.1007/s10741-009-9146-x.
- Rebrova TY, Muslimova EF, Kondratieva DS, et al. The role of Ca²⁺-ATPase 2A (ATP2A2), ryanodine receptors (RyR2), and calsequestrin (CASQ2) gene polymorphisms in the development of heart failure. *Russian Journal of Genetics*. 2018;54(6):604-8. doi:10.1134/S102279541806008X.
- Glukhov AV, Kalyanasundaram A, Lou Q, et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex. *European Heart Journal*. 2015;36:686-97. doi:10.1093/eurheartj/ehz452.
- Estrada-Avilés R, Rodríguez G, Zarain-Herzberg A. The cardiac calsequestrin gene transcription is modulated at the promoter by NFAT and MEF-2 transcription factors. *PLoS*. 2017;12(9):e0184724. doi:10.1371/journal.pone.0184724.
- Terentyev D, Nori A, Santoro M, et al. Abnormal interactions of calsequestrin with the ryanodine receptor calcium release channel complex linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Circ. Res*. 2006;98:1151-8. doi:10.1161/01.RES.0000220647.93982.08.
- Refaat MM, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):646-52. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
- Faggioni M, Knollmann BC. Calsequestrin 2 and arrhythmias. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;302(6):H1250-H1260. doi:10.1152/ajpheart.00779.2011.
- Arakelyan MS, Poteshkina NG, Mogutova PA. Modifiable and non-modifiable risk factors in predicting the recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(6):34-8. (In Russ.). Аракелян М.С., Потешкина Н.Г., Могутова П.А. Корректируемые и некорректируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(6):34-8. doi:10.15829/1560-4071-2012-6-34-38.
- Lednev PV, Belov YV, Komarov RN, et al. Sinus rhythm restoration after left atrial reduction. *Khirurgiya (Mosk)*. 2017;(2):80-2. (In Russ.) Леднев П.В., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., и др. Восстановление синусового ритма после редукционной левой атриопластики. *Хирургия*. 2017;2:80-2. doi:10.17116/hirurgia2017280-82.
- Achkasov EE, Mashkovskii EV, Bogova OT, et al. Morphological and functional features of circulatory system in retired and active elite athletes. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(5-6):34-9. (In Russ.) Ачкасов Е.Е., Машковский Е.В., Богова О.Т., и др. Морфологические и функциональные особенности системы кровообращения у ветеранов спорта и действующих спортсменов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(5-6):34-9. doi:10.15690/vramn.v69i5-6.1041.
- Ensembl. rs7521023. http://Jan2019.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:115700259-115701259:v=rs7521023:vdb=variation;vf=502256217 (18 February 2019).

Изучение ассоциации полиморфизмов T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) в гене Р-селектина и его лиганда с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтированияКосинова А. А.¹, Монгуш Т. С.^{1,2}, Гончаров М. Д.^{1,2}, Субботина Т. Н.³, Семашенко К. С.³, Кочмарёва Г. Ю.³, Гринштейн Ю. И.¹

Цель. Изучить ассоциацию полиморфизмов T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133) в гене Р-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования (КШ).

Материал и методы. В исследование включено 90 пациентов в возрасте 61,5±6,9 года (70 мужчин и 20 женщин) с II-IV функциональным классом (ФК) стенокардии напряжения, согласно Канадской классификации. Атеросклеротический характер поражения коронарных артерий подтвержден коронароангиографией. Пациенты прекращали прием антиагрегантов до КШ минимум за 5 сут. Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре с использованием индукторов АДФ в концентрации 5 мМ и арахидоновая кислота 1 мМ до КШ, на 1-3 сут. и на 8-10 сут. после оперативного лечения. Образцы ДНК были исследованы на наличие полиморфизмов T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133) в гене Р-селектина с помощью ПЦР в реальном времени при использовании аллель-специфичных праймеров.

Результаты. При сравнении АЧТВ, уровня фибриногена, агрегационной активности тромбоцитов с индукторами АДФ (5 мМ) и арахидоновая кислота (1 мМ) не было найдено отличий среди групп пациентов с гомозиготными и гетерозиготными вариантами генотипов изучаемых полиморфизмов как до, так и на 1-3, 8-10 сут. после КШ. Группы пациентов, имеющие гомозиготные варианты генотипов (T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133)), как по распространенной, так и по редкой аллели, статистически не отличались по наличию резистентности к АСК от соответствующих групп с гетерозиготными генотипами. В первые 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе у 4 пациентов наблюдались тромботические события (4,4%): острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения. По частоте неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ между группами пациентов, имеющих гомозиготные варианты исследуемых генотипов (T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133)) по распространенной аллели и группами с гетерозиготными вариантами соответствующих генотипов также не было выявлено статистически значимых отличий.

Заключение. Полиморфизмы rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 в гене Р-селектина тромбоцитов не ассоциированы с резистентностью к АСК и не ассоциированы с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Редкие аллели Т, С, G, А изучаемых полиморфизмов не приводят к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ.

Ключевые слова: rs6133, rs6136, rs2228315, rs6131, ацетилсалициловая кислота, Р-селектин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красно-

ярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 "Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления".

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск; ³ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет (СФУ), Красноярск, Россия.

Косинова А. А.* — к.м.н., ассистент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-7412-2516, Монгуш Т. С. — соискатель кафедры терапии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-4530-8730, Гончаров М. Д. — соискатель кафедры терапии, врач лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0001-5583-7412, Субботина Т. Н. — к.б.н., зав. научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований, ORCID: 0000-0001-7790-5033, Семашенко К. С. — студентка 3 курса бакалавриата Института фундаментальной биологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0002-8735-2716, Кочмарёва Г. Ю. — магистрантка 2 курса магистратуры Института фундаментальной биологии и биотехнологии, ORCID: 0000-0001-7570-0835, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ORCID: 0000-0002-4621-1618.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexandrakosinova@gmail.com

АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Рукопись получена 11.03.2019
Рецензия получена 19.04.2019
Принята к публикации 25.04.2019



Для цитирования: Косинова А. А., Монгуш Т. С., Гончаров М. Д., Субботина Т. Н., Семашенко К. С., Кочмарёва Г. Ю., Гринштейн Ю. И. Изучение ассоциации полиморфизмов T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) в гене Р-селектина и его лиганда с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):22–28
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-22-28

Association of T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) polymorphisms in the P-selectin gene and its ligand with acetylsalicylic acid resistance in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting

Kosinova A. A.¹, Mongush T. S.^{1,2}, Goncharov M. D.^{1,2}, Subbotina T. H.³, Semashchenko K. S.³, Kochmareva G. Yu.³, Grinshteyn Yu. I.¹

Aim. To study the association of T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133) polymorphisms in the P-selectin gene with resistance to acetylsalicylic acid (ASA) in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The study included 90 patients aged 61.5±6.9 years (70 men and 20 women) with II-IV functional class (FC) angina pectoris, according to the Canadian Cardiovascular Society grading. The atherosclerotic nature of coronary artery disease is confirmed by coronary angiography. Patients stopped taking antiplatelet agents before CABG for at least 5 days. The aggregation study was carried out with an optical aggregometer using ADP inducers (5 μM) and arachidonic acid (1 μM) before CABG, on 1-3 and 8-10 days after surgical treatment.

DNA samples were examined for the presence of T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133) polymorphisms in the P-selectin gene using real-time PCR with allele-specific primers.

Results. When comparing aPTT, fibrinogen level, platelet aggregation activity with ADP inducers (5 μM) and arachidonic acid (1 μM), no differences were found among groups of patients with homozygous and heterozygous variants of the studied polymorphisms genotypes, both before and on 1-3, 8-10 days after CABG. Regarding presence of ASA resistance, patient groups with homozygous variants of genotypes (T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133)) did not statistically differ in prevailing or rare alleles from the corresponding groups with heterozygous genotypes. In the first 10 days of the postoperative period, thrombotic events (4,4%) were observed in 4 patients in the study group: acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accident. Regarding frequency of adverse events in the first 10 days after CABG, between groups of patients with homozygous variants of the studied genotypes (T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133)) in prevailing allele and groups with heterozygous variants of the corresponding genotypes there were also no statistically significant differences.

Conclusion. Rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 polymorphisms in the platelet P-selectin gene are not associated with ASA resistance and are not associated with increased platelet aggregation activity in patients with coronary artery disease. The rare T, C, G, A alleles of the studied polymorphisms do not lead to an increase in the risks of adverse events in the first 10 days after CABG.

Key words: rs6133, rs6136, rs2228315, rs6131, acetylsalicylic acid, P-selectin.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research, the Government of the Krasnoyarsk Territory, the Krasnoyarsk Regional Science Fund as part of a scientific project: № 18-415-243003 "Characterization of antiplatelet therapy of patients with coronary artery disease (CAD) depending on the level of expression of the P-selectin gene, the pronouncement of intercellular interaction and inflammation".

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ³Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russia.

Kosinova A. A. ORCID: 0000-0002-7412-2516, Mongush T. S. ORCID: 0000-0003-4530-8730, Goncharov M. D. ORCID: 0000-0001-5583-7412, Subbotina T. H. ORCID: 0000-0001-7790-5033, Semashchenko K. S. ORCID: 0000-0002-8735-2716, Kochmareva G. Yu. ORCID: 0000-0001-7570-0835, Grinshteyn Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618.

Received: 11.03.2019 **Revision Received:** 19.04.2019 **Accepted:** 25.04.2019

For citation: Kosinova A. A., Mongush T. S., Goncharov M. D., Subbotina T. H., Semashchenko K. S., Kochmareva G. Yu., Grinshteyn Yu. I. Association of T715P (RS6136), M62I (RS2228315), S290N (RS6131), V640L (RS6133) polymorphisms in the P-selectin gene and its ligand with acetylsalicylic acid resistance in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):22–28
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-22-28

Известно, что воспалительный компонент играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, включая привлечение и адгезию циркулирующих лейкоцитов к эндотелию сосудов. Повышенный уровень воспаления может приводить к недостаточному ответу тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту (АСК) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), что снижает эффективность вторичной профилактики и повышает риск кардиоваскулярных событий [1].

В связи с этим представляется перспективным обсуждение полиморфизмов в гене Р-селектина, которые могут быть кандидатами в развитии ИБС, в повышенном воспалительном ответе и как следствие резистентности к АСК с высоким риском неблагоприятных событий. Р-селектин, член семейства адгезивных молекул селектина, инициирует активацию лейкоцитов и их взаимодействие с медиаторами воспаления и эндотелием сосудов, тромбоцитов с эндотелием и лейкоцитов с тромбоцитами [2]. Ряд исследований подтверждает ключевую роль

Р-селектина в формировании атеросклеротического поражения, тромбозе и изменениях артериальной стенки [3]. Повышенный уровень экспрессии Р-селектина рассматривается как лабораторный предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST [4] и у пациентов ОКС с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [5]. По данным авторов, повышение уровня Р-селектина на 10-е сут. является предиктором развития тромбоза стента в отдаленном периоде. Увеличение концентрации Р-селектина у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ) достоверно ассоциировалось с тяжелыми сосудистыми осложнениями в последующие 3 месяца [6].

Известно, что Р-селектин кодируется геном *SELP*, расположенным на хромосоме 1q21-q24, охватывающем >50 kb, и содержит 17 экзонов, 16 из которых кодируют структурно различные области [7]. Ген является высокополиморфным.

Группа исследователей под руководством Herrmann S. предположила, что увеличение уровня Р-селектина в плазме может привести к развитию ИБС. Проведя анализ последовательности гена, учеными были выявлены 13 полиморфизмов, которые могут быть ассоциированы с ИБС [8]. В частности, такими полиморфизмами являются T715 (rs6163), M62I (rs2228315), S290N (rs6131). Поскольку в литературе имеются предположения о возможности влияния этих полиморфизмов, наряду с некоторыми другими на изменении аффинности связывания Р-селектина с Р-селектин лигандом 1 [9], мы предположили, что данные полиморфизмы могут быть причиной недостаточного ответа тромбоцитов на АСК.

Таким образом, целью нашего исследования было изучение ассоциации полиморфизмов T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133) в гене Р-селектина тромбоцитов с резистентностью к АСК у пациентов после коронарного шунтирования.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск. В исследование включено 90 пациентов (70 мужчин и 20 женщин) с II-IV функциональным классом (ФК) стенокардии напряжения, согласно Канадской классификации. Из них 52 (57,8%) пациента с II ФК, 36 (40%) пациентов с III ФК и 2 (2,2%) с IV ФК стенокардии напряжения, в возрасте от 42 до 78 лет (средний возраст $61,5 \pm 6,9$ года), с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, подтвержденным коронароангиографией. Уровень холестерина составил $4,63 \pm 1,43$ ммоль/л. Активными курильщиками были 37,7% пациентов, 26,6% имели сахарный диабет, 28,9% — ожирение.

Пациентам выполнялось аорто/маммарокоронарное шунтирование: 76 пациентам (84,5%) в условиях искусственного кровообращения, 14 пациентам (15,5%) на работающем сердце.

Критерии включения пациентов: стабильная стенокардия II-IV функционального класса, атеросклероз коронарных артерий, подтвержденный коронароангиографией, подписанное информированное согласие. Критерии невключения: почечная недостаточность, печеночная недостаточность, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, аллергия на АСК, клопидогрель.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Пациентами и донорами было подписано информированное согласие об участии в исследовании. Всем пациентам

во время госпитализации была назначена терапия стабильной стенокардии согласно существующим рекомендациям российского кардиологического общества [10]. Пациенты прекращали прием антиагрегантов до КШ минимум за 5 сут. В послеоперационном периоде с первых суток всем пациентам назначалось 100 мг кишечнорастворимой формы АСК, из них 54 пациента получали терапию АСК, 36 пациентов комбинированную антиагрегантную терапию: АСК + клопидогрель (75 мг/сут.).

В качестве материала исследования использовалась периферическая кровь, полученная путем пункции локтевой вены. Кровь, предназначенная для исследования агрегации тромбоцитов, забиралась в пробирку с 3,8% цитратом натрия в соотношении крови и реагента 9:1. Для генетических исследований венозная кровь собиралась в пробирку, где в качестве антикоагулянта использовался ЭДТА-К2 в концентрации 1,2 мг/мл крови. Взятие крови производилось с помощью закрытой вакуумной системы Vac-Tube. Исследование агрегации проводилось на оптическом агрегометре “CHRONO-LOG 490”, США с использованием индукторов АДФ в концентрации 5 μ М и арахидоновая кислота 1 μ М до КШ, на 1-3 сут. и на 8-10 сут. после оперативного лечения. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой более 20% хотя бы в одной точке наблюдения (недостаточный ответ тромбоцитов согласно инструкции к индуктору, разработанному “НПО Ренам”) на дезагрегантной терапии после КШ или при инкубации обогащенной тромбоцитами плазмы пациента с АСК *in vitro* до начала лечения АСК и проведения оперативного вмешательства (патент РФ № 2413953 “Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте”, Гринштейн Ю. И. и др.).

Для анализа полиморфизмов в гене Р-селектина V640L (rs6133), S290N (rs6131) ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента “АмплиПрайм ДНК-Сорб-В” (ООО “ИнтерЛабСервис”, Москва). Далее с образцами выделенной ДНК была проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием комплекта реагентов для амплификации “ПЦР-Комплект” (“Синтол”, Москва) с детекцией результатов в режиме реального времени. Для анализа полиморфизма V640L (rs6133) были использованы аллель-специфичные праймеры, заимствованные из статьи Bugert P, et al., 2004 (F1: 5'-CACTTCCTACTCCAGGGG-3'; F2: 5'-CACTTCCTACTCCAGGGT-3' и R: 5'-CAACATA-CAGGCACAATGGC-3') [11]. Для анализа полиморфизма S290N (rs6131) были использованы аллель-специфичные праймеры, заимствованные из статьи Bugert P, et al., 2004 (F1: 5'-CACCTGGAAGCCC-CCAG-3'; F2: 5'-CACCTGGAAGCCCCCAA-3' и R: 5'-TTGGACAGAATGGAGGTTGC-3') [11].

Таблица 1

Распространенность выявленных вариантов генотипов по изучаемым полиморфизмам в группах пациентов с ИБС чувствительных и резистентных к АСК

| Полиморфизм | Генотип | Частота встречаемости среди пациентов с ИБС (чувствительные к АСК), n=90, n (%) | Частота встречаемости среди пациентов с ИБС (резистентные к АСК), n (%) | ОШ, [95% ДИ] | Значение p |
|------------------|---------|---|---|----------------------|------------|
| V640L (rs6133) | GG | 66 (86,8%) | 10 (13,2%) | 1,970 [0,232-16,741] | 0,820 |
| | GT | 13 (92,9%) | 1 (7,1%) | | |
| T715P (rs6136) | AA | 64 (90,1%) | 7 (9,9%) | 0,410 [0,106-1,584] | 0,421 |
| | AC | 15 (78,9%) | 4 (21,1%) | | |
| M62I (rs2228315) | AA | 68 (86,1%) | 11 (13,9%) | 1,618 [0,188-13,916] | 0,913 |
| | AG | 10 (90,9%) | 1 (9,1%) | | |
| S290N (rs6131) | GG | 54 (84,4%) | 10 (15,6%) | 2,222 [0,452-10,920] | 0,292 |
| | GA | 22 (91,7%) | 2 (8,3%) | | |
| | AA | 2 (100%) | 0 | | |

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

Таблица 2

Характеристика некоторых показателей гемостаза среди пациентов с ИБС в зависимости от генотипа по полиморфизмам rs6133, rs6136

| Признак | rs6133 | | | rs6136 | | |
|--|-------------------|-------------------|------------|-------------------|-------------------|------------|
| | Генотип GG (n=76) | Генотип GT (n=14) | Значение p | Генотип AA (n=71) | Генотип AC (n=19) | Значение p |
| АЧТВ до КШ, сек | 26,7±3,2 | 27,9±3,4 | 0,248 | 26,5±3,2 | 28,4±2,8 | 0,063 |
| Фибриноген до КШ, г/л | 2,9±0,6 | 2,9±0,7 | 0,888 | 2,9±0,6 | 3,2±0,6 | 0,057 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 5 мМ АДФ до КШ | 47,9±17,3 | 46,9±17,1 | 0,813 | 48,2±17,2 | 46,1±17,6 | 0,707 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 1 мМ арахидоновой кислотой до КШ | 49,3±21,4 | 52,2±18,4 | 0,826 | 50,1±21,4 | 48,7±19,7 | 0,768 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 5 мМ АДФ на 1-3 сут. после КШ | 44,7±16,8 | 43,3±19,0 | 0,728 | 45,8±18,0 | 41,9±15,9 | 0,347 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 1 мМ арахидоновой кислотой на 1-3 сут. после КШ | 24,9±20,5 | 34,2±23,9 | 0,220 | 27,0±20,7 | 25,4±23,5 | 0,668 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 5 мМ АДФ на 8-10 сут. после КШ | 29,9±13,8 | 39,4±21,2 | 0,099 | 31,8±14,2 | 30,1±16,2 | 0,455 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 1 мМ арахидоновой кислотой на 8-10 сут. после КШ | 11,2±10,5 | 10,2±11,0 | 0,836 | 11,5±13,4 | 9,2±8,8 | 0,858 |

Примечание: критерий Манна-Уитни.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, КШ — коронарное шунтирование.

С целью анализа полиморфизмов T715P (rs6136) в гене Р-селектина и M62I (rs2228315) в гене гликопротеинового лиганда Р-селектина ДНК из лейкоцитов цельной крови выделяли с использованием реагентов “ДНК-экспресс-кровь” (ООО НПФ “Литех”, Москва). Исследование полиморфизмов T715P и M62I проводили с использованием соответствующих коммерческих наборов реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека (ООО НПФ “Литех”, Москва).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (Версия 20.0) и программы Excel for Windows.

Для количественных показателей вычислялись следующие показатели описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение. Описательные статистики представлены как $M \pm \sigma$, где M — средняя арифметическая величина вариационного ряда, σ — ошибка среднего. Для качественных показателей

вычислялись следующие показатели: число наблюдений и доля (в %) от общего количества пациентов или от количества пациентов в соответствующей подгруппе. Достоверность различий между двумя независимыми выборками оценивалась по критерию Манна-Уитни ($n < 30$). Для категориальных переменных применяли χ^2 -тест. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки наличия резистентности к АСК при наличии редкого аллеля изучаемых полиморфизмов производили оценку отношения шансов в таблицах сопряженности 2*2 с расчетом доверительных интервалов по стандартной методике с помощью четырехпольной таблицы. Для анализа выборки применена общая модель наследования. Отношение шансов (ОШ) и относительный риск считали статистически значимым, если в границы их 95% доверительного интервала (ДИ) не попадает 1. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Таблица 3

Характеристика некоторых показателей гемостаза среди пациентов с ИБС в зависимости от генотипа по полиморфизмам rs2228315, rs6131

| | rs2228315 | | | rs6131 | | |
|--|-------------------|-------------------|------------|-------------------|----------------------|------------|
| | Генотип AA (n=79) | Генотип AG (n=11) | Значение p | Генотип GG (n=64) | Генотип GA+AA (n=26) | Значение p |
| АЧТВ до КШ, сек | 26,9±3,3 | 27,2±2,5 | 0,740 | 26,4±2,9 | 28,2±3,6 | 0,058 |
| Фибриноген до КШ, г/л | 2,9±0,6 | 2,9±0,4 | 0,692 | 2,9±0,6 | 2,9±0,6 | 0,785 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 5 мМ АДФ до КШ | 48,7±16,6 | 39,6±19,2 | 0,141 | 51,4±16,3 | 38,4±16,0 | 0,055 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 1 мМ арахидоновой кислотой до КШ | 50,1±21,3 | 45,8±18,4 | 0,238 | 49,8±21,5 | 49,6±19,9 | 0,777 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 5 мМ АДФ на 1-3 сут. после КШ | 46,6±17,4 | 33,9±15,5 | 0,056 | 45,6±18,1 | 43,5±16,6 | 0,975 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 1 мМ арахидоновой кислотой на 1-3 сут. после КШ | 28,1±21,6 | 17,2±15,4 | 0,153 | 27,2±21,2 | 25,6±21,5 | 0,585 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 5 мМ АДФ на 8-10 сут. после КШ | 32,2±15,0 | 25,7±8,9 | 0,191 | 31,6±15,4 | 30,8±12,5 | 0,964 |
| Агрегация тромбоцитов (амплитуда) с 1 мМ арахидоновой кислотой на 8-10 сут. после КШ | 11,7±13,0 | 6,4±7,3 | 0,290 | 12,2±13,5 | 8,3±9,5 | 0,170 |

Примечание: критерий Манна-Уитни.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 4

Ассоциация редких аллелей полиморфизмов rs6133, rs6136, rs2228315, rs6131 гена Р-селектина с сердечно-сосудистыми событиями в течение первых 10 дней после КШ

| Генотип | Количество пациентов с тромботическими событиями | ОШ | 95% ДИ | Значение p |
|----------------------|--|-------|--------------|------------|
| V640L (rs6133), GG | 4 | 1,802 | 0,092-35,293 | 0,681 |
| V640L (rs6133), GT | 0 | | | |
| T715P (rs6136), AA | 2 | 0,354 | 0,033-1,884 | 0,354 |
| T715P (rs6136), AC | 2 | | | |
| M62I (rs2228315), AA | 3 | 0,403 | 0,044-4,232 | 0,734 |
| M62I (rs2228315), AG | 1 | | | |
| S290N (rs6131), GG | 2 | 0,394 | 0,051-2,911 | 0,643 |
| S290N (rs6131), GA | 2 | | | |

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

Результаты

Распространенность выявленных вариантов генотипов по изучаемым полиморфизмам в группах пациентов с ИБС чувствительных и резистентных к АСК представлены в таблице 1.

Частота гомозиготного генотипа GG полиморфизма rs6133 составила 84,6%; гетерозиготного генотипа GT — 15,4%; гомозиготного генотипа AA полиморфизма rs6136 — 78,8%, гетерозиготного генотипа AC — 21,1%. 87,8% пациентов имели гомозиготный генотип AA, 12,2% гетерозиготный генотип AG полиморфизма rs2228315. 71,1% пациентов имели гомозиготный генотип по распространенной аллели GG и 2,2% были носителями гомозиготного генотипа по редкой аллели AA полиморфизма rs6131.

Среди пациентов с гомозиготным вариантом генотипа GG полиморфизма rs 6133 13,2% были резистентными к АСК, по сравнению с 7,1% среди группы пациентов с генотипом GT (ОШ=0,410, 95% ДИ

[0,232-16,741], p=0,820). Среди пациентов с гомозиготным вариантом генотипа AA полиморфизма rs6136 9,9% были резистентными к АСК против 21,1% среди группы пациентов с генотипом AC (ОШ=0,410, 95% ДИ [0,106-1,584], p=0,421). 13,9% резистентных к АСК пациентов встречалось среди пациентов с гомозиготным вариантом генотипа AA и 9,1% среди пациентов с гетерозиготным вариантом генотипа AG полиморфизма rs2228315 (ОШ=1,618, 95% ДИ [0,188-13,916], p=0,913). Пациенты, имевшие генотип GG полиморфизма rs6131, в 15,6% случаев являлись резистентными к АСК по сравнению с 8,3% случаев среди пациентов с генотипом GA (ОШ=0,394, 95% ДИ [0,051-2,911], p=0,643).

Можно отметить, что на данном этапе работы не выявлено статистически достоверных отличий по распространенности выявленных вариантов генотипов по изучаемым полиморфизмам в группах пациентов с ИБС чувствительных и резистентных к АСК.

При сравнении АЧТВ, уровня фибриногена, агрегационной активности тромбоцитов с индукторами АДФ (5 μ М) и арахидоновая кислота (1 μ М) не было найдено отличий между группами пациентов с гомо- и гетерозиготными вариантами генотипов изучаемых полиморфизмов как до, так и на 1-3, 8-10 сут. после КШ (табл. 2, 3). Редкие аллели полиморфизмов rs6133, rs6136, rs2228315, rs6131 не ассоциированы с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов после КШ.

В первые 10 дней послеоперационного периода в исследуемой группе у 4 пациентов наблюдались тромботические события (4,4%): 3 — острое нарушение мозгового кровообращения и 2 — периоперационные ИМ. У одного пациента произошли оба события одновременно.

Не установлено разницы по количеству сердечно-сосудистых событий в раннем послеоперационном периоде (первые 10 дней после коронарного шунтирования) между группами пациентов с гомо- и гетерозиготными вариантами генотипов полиморфизмов rs6133, rs6136, rs2228315, rs6131 гена Р-селектина (табл. 4). Редкие аллели полиморфизмов rs6133, rs6136, rs2228315, rs6131 гена Р-селектина не приводят к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ. Однако данные результаты следует учитывать с осторожностью ввиду небольшой выборки и количества анализируемых исходов.

При анализе сочетания генотипов по четырем изучаемым полиморфизмам в когортах резистентных и чувствительных к АСК пациентов было показано, что чаще других встречаются варианты, включающие либо только распространенные виды аллелей по всем четырем изучаемым полиморфизмам в гомозиготном состоянии, либо варианты, содержащие одну из четырех редких аллелей также в гомозиготном состоянии: (по порядку полиморфизмов S290N (rs6131), V640L (rs6133), M62I (rs2228315), T715P (rs6136)) GGAC, GGAA, GGA, AGAA и GTAA — 10 резистентных пациентов с ИБС до КШ (11,1%) и те же варианты у 64 чувствительных к АСК пациентов (71,1%). Другие варианты сочетания генотипов, содержащие более одной из четырех редких аллелей в гомозиготном состоянии: AGGC, GTAC, ATGC, AGGA, GTGA, AGAC — встречаются лишь у 1 резистентного к АСК пациента и у 15 чувствительных к АСК пациентов. При сравнении групп пациентов чувствительных и резистентных к АСК не было выявлено значимых отличий по комплексам генотипов изучаемых полиморфизмов (ОШ=2,34, 95% ДИ [0,28-19,75], $p=0,723$).

Обсуждение

Распределение генотипов G/G, G/T, T/T полиморфизма V640L (rs6133) в европейско-американской популяции по базе данных The European

Bioinformatics Institute составляет 77%, 21%, 1%, соответственно [12]. Частота распределения генотипов полиморфизма S290N (rs6131) G/G, G/A и A/A среди белокожих пациентов с ИБС составила 65%, 30% и 5%, согласно данным исследования Volcik K, et al. [13]. Au C, et al. следующие частоты распределения генотипов для кавказоидов (112 пациентов с венозными тромбозами) по S290N (rs6131) G/G, G/A и A/A: 62,1%, 31,9% и 6%, по T715P rs6136 A/A, A/C и C/C: 85,3%, 13,8% и 0,9%, соответственно [14]. Распределение генотипов G/G, G/A и A/A полиморфизма M62I (rs2228315) в общей популяции составляет 68%, 26% и 5%, соответственно [15].

По данным литературы информация об ассоциации изучаемых полиморфизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями разноречива.

Исследования с участием полиморфизма V640L (rs6133) в гене Р-селектина были проведены в том числе на когортах пациентов после КШ [15], с коронарной болезнью сердца и ИМ [9]. Метаанализ Zhou DH, et al., включавший 9 контролируемых исследований, 3154 пациента с ИБС, 1608 пациентов с ИМ, 17304 здоровых добровольцев, отмечал отсутствие ассоциации полиморфизма rs6133 среди азиатов и кавказоидов с коронарной болезнью сердца и ИМ, но указывал на патогенетическую ассоциацию с ИБС и ИМ полиморфизмов гена Р-селектина: 1969G/A (rs1800805), 1817T/C (rs1800808), 2123C/G (rs1800807), Thr715Pro (rs6136) и Ser290Asp (rs6131) [9]. Однако при изучении полиморфизма rs6133 (G1918T, V640L) в составе гаплотипов обнаружены противоположные результаты. Volcik KA, et al. показали, что V640L совместно с полиморфизмами S290N, N562D, T715P у 17592 пациентов с атеросклерозом оказывает влияние на развитие ИБС [13].

Согласно исследованию ARIC (15792 включенных участников) редкая аллель А полиморфизма M62I (rs2228315) ассоциирована со снижением концентрации гранулоцитарных и моноцитарных комплексов в крови и уменьшением риска развития ишемического инсульта среди афроамериканцев по сравнению с белокожими (ОШ=0,73, 95% ДИ 0,55-0,97) [13].

В то же время в более позднем исследовании Schmalbach B, et al., но на меньшем количестве пациентов (79 пациентов с острым ишемическим инсультом и 151 здоровый донор) анализ 26 единичных полиморфизмов в 6 генах-кандидатах высокого уровня тромбоцит-лейкоцитарного взаимодействия, в том числе Р-селектина, полиморфизм rs2228315 был слабо ассоциирован с ишемическим инсультом и активацией тромбоцитов. Более того, ассоциация не подтвердилась при регрессионном анализе [16].

В литературе нам не встретилось работ, изучающих ассоциацию полиморфизмов T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133) с резистентностью к антитромбоцитарным препаратам.

По результатам нашего исследования полиморфизмы гена молекулы клеточной адгезии Р-селектина T715P (rs6136), M62I (rs2228315), S290N (rs6131), V640L (rs6133), опосредующей воспалительный процесс не ассоциированы с резистентностью тромбоцитов к АСК. Полученные результаты еще раз подчеркивают комплексный характер функционирования системы гемостаза, в которой принимают участие тромбоциты, лейкоциты, эндотелий, большое количество медиаторов и активных веществ. Работа одного или нескольких полиморфизмов гена адгезивной молекулы в сложном каскаде гемостаза и воспаления может быть компенсирована работой множеством других.

Заключение

Полиморфизмы rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 в гене Р-селектина тромбоцитов не ассоциированы с резистентностью к АСК у пациентов с ИБС после коронарного шунтирования. Полиморфизмы rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 не ассоциированы с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов как до, так и после КШ. Редкие аллели Т, С, G, А

полиморфизмов rs6133, rs6163, rs2228315, rs6131 гена Р-селектина не приводят к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ как при анализе ассоциаций с единичным полиморфизмом, так и при анализе их комбинаций. Требуются дальнейшие исследования на больших выборках с учетом клинико-лабораторных характеристик пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки в рамках научного проекта: № 18-415-243003 “Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления”.

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

Литература/References

- McCullough PA, Vasudevan A, Sathyamoorthy M, et al. Urinary 11-Dehydro-Thromboxane B2 and Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2017;119(7):972-7. doi:10.1016/j.amjcard.2016.12.004.
- Merten M, Thiagarajan P. P-selectin and arterial thrombosis. *Z Kardiol.* 2004;93:855-63. doi:10.1007/s00392-004-0146-5.
- Molenaar TJM, Twisk J, de Haas SAM, et al. P-selectin as a candidate target in atherosclerosis. *Biochem Pharm.* 2003;66:859-66.
- Berns SA, Schmidt EA, Yuhno ES, et al. Effect of endothelial dysfunction on the prognosis in patients with acute coronary syndrome without ST elevation. *Cardiology.* 2015;4(55):14-8. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Южно Е. С., и др. Влияние дисфункции эндотелия на прогноз у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, *Кардиология* 2015;4(55):14-8.
- Berns SA, Schmidt EA, Kiprina ES, et al. Predictors of adverse coronary events in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation, undergone percutaneous coronary interventions. *Cardiology.* 2010;7(50):21-5. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Киприна Е. С., и др. Предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология* 2010;7(50):21-5.
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation.* 2003;107:2908-13. doi:10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83.
- Kaur R, Singh J, Kaur M, et al. Structural and functional impact of SNPs in P-selectin gene: A comprehensive in silico analysis. *Open Life Sciences.* 2017;12(1):19-33. doi:10.1515/biol-2017-0003.
- Herrmann S, Ricard S, Nicaud V, et al. The P-Selectin Gene is Highly Polymorphic: Reduced Frequency of the Pro715 Allele Carriers in Patients with Myocardial Infarction *Human Molecular Genetics.* 1998;7:1277-84.
- Zhou DH, Wang Y, Hu WN, et al. SELP genetic polymorphisms may contribute to the pathogenesis of coronary heart disease and myocardial infarction: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014;41(5):3369-80. doi:10.1007/s11033-014-3199-1.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal.* 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eh296.
- Bugert P, Vosberg M, Entelmann M, et al. Polymorphisms in the P-selectin (CD62P) and P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) genes and coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(9):997-1004. doi:10.1515/CCLM.2004.202.
- Retrieved from The European Bioinformatics Institute: <https://www.ebi.ac.uk/> (Дата обращения: 10.05.19).
- Volcik KA, Catellier D, Folsom AR, et al. SELP and SELPLG Genetic Variation Is Associated with Cell Surface Measures of SELP and SELPLG: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI Study. *Clinical Chemistry.* 2009;55(6):1076-82. doi:10.1373/clinchem.2008.119487.
- Ay C, Jungbauer LV, Kaider A. P-selectin gene haplotypes modulate soluble P-selectin concentrations and contribute to the risk of venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis.* 2008;99(11):899-904. doi:10.1160/th07-11-0672.
- Podgoreanu MV, White WD, Morris RW, et al. Perioperative Genetics and Safety Outcomes Study (PEGASUS) Investigative Team. Inflammatory gene polymorphisms and risk of postoperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I275-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001032.
- Schmalbach B, Stepanow O, Jochens A, et al. Determinants of platelet-leukocyte aggregation and platelet activation in stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3-4):176-80. doi:10.1159/000375396.

Ассоциация полиморфизма rs2230806 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Никулина С. Ю.¹, Шульман В. А.¹, Чернова А. А.¹, Прокопенко С. В.¹, Никулин Д. А.^{1,3}, Платунова И. М.⁴, Третьякова С. С.¹, Семенчуков А. А.¹, Марилловцева О. В.¹, Максимов В. Н.², Гуражева А. А.²

Цель. У пациентов, являющихся представителями восточно-сибирской популяции, с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs2230806 (C>T) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст [57,0; 51,0-62,0]) и 272 пациента контрольной группы (возраст [55,0; 51,0-62,0]). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. Обследование основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. У пациентов основной группы присутствовала следующая сердечно-сосудистая патология и факторы риска: артериальная гипертензия, пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Контрольная группа обследована в рамках международного проекта HAPIEE. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Во всех анализируемых группах и подгруппах пациентов установлена статистически значимая связь между генотипом СС и аллелем С ОНП rs662799 (A>G) и повышенным риском ОНМК.

Заключение. Генотип СС и аллель С ОНП rs2230806 (C>T) повышает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Ключевые слова: ОНМК, наджелудочковая тахикардия, артериальная гипертензия, атеросклероз БЦА, rs2230806.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа поддержана грантом президента Российской Федерации МД-58887.2018.7.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБУ Федеральный исследовательский центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ³ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ⁴КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, и.о. ректора, проректор по учебной работе, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, председатель Красноярского отделения Всероссийского Научного Общества Кардиологов, ORCID: 0000-0002-1968-3476, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1, с.н.с. Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Прокопенко С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, ORCID: 0000-0002-4778-2586, Никулин Д. А. — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1591-035X, Платунова И. М. — к.м.н., врач-невролог, ORCID: 0000-0002-7688-3079, Третьякова С. С.* — к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ORCID: 0000-0003-0529-3001, Семенчуков А. А. — н.с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ORCID: 0000-0003-4750-8680, Марилловцева О. В. — к.м.н., лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ORCID: 0000-0002-1323-2367, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019, Гуражева А. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-1547-624X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
treyakova-svet@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Рукопись получена 13.05.2019

Рецензия получена 03.07.2019

Принята к публикации 10.07.2019



Для цитирования: Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Марилловцева О. В., Максимов В. Н., Гуражева А. А. Ассоциация полиморфизма rs2230806 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):29–34
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-29-34

Association of rs2230806 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular disease

Nikulina S. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Chernova A. A.¹, Prokopenko S. V.¹, Nikulin D. A.^{1,3}, Platunova I. M.⁴, Tretyakova S. S.¹, Semenchukov A. A.¹, Marilovtseva O. V.¹, Maksimov V. N.², Gurazheva A. A.²

Aim. To study the association of single nucleotide polymorphism (SNP) rs2230806 (C>T) with the development of acute cerebrovascular accident (CVA) in East Siberian patients with cardiovascular pathology and risk factors.

Material and methods. The study involved 260 patients with acute CVA (age [57,0; 51,0-62,0]) and 272 patients of control group (age [55,0; 51,0-62,0]). Among patients with acute CVA there were 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. Examination of the experimental group included: acquisition of complaints, anamnesis, clinical examination, computed cerebral tomography, electrocardiography, echocardiography, ultrasound duplex scanning of extracranial brachiocephalic arteries, 24-hour monitoring of blood pressure and heart rate, analysis of the blood coagulation system. In patients of the experimental group, the following cardiovascular pathology and risk factors were present: arterial hypertension, paroxysmal supraventricular tachycardia, dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, hemostatic system disorders. The control group was examined as part of the international HAPIEE project. Molecular genetic studies were performed by real-time PCR.

Results. In all analyzed groups and subgroups of patients, a statistically significant relationship was found between the CC genotype and the C SNP allele rs662799 (A>G) and an increased risk of stroke.

Conclusion. The CC genotype and the C SNP allele rs2230806 (C>T) increases the risk of acute cerebrovascular accident in patients regardless of previous cardiovascular pathology and risk factors, including in patients with arterial hypertension, supraventricular tachyarrhythmias, atherosclerosis of brachiocephalic arteries, and disorders of lipid metabolism and hemostatic system.

Key words: acute CVA, supraventricular tachycardia, arterial hypertension, BCA atherosclerosis, rs2230806.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation MD-58887.2018.7.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of Federal Research Center of ICG, Novosibirsk; ³Federal Siberian Research Clinical Centre, Krasnoyarsk; ⁴Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20, Krasnoyarsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Shulman V. A. ORCID: 0000-0002-1968-3476, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Prokopenko S. V. ORCID: 0000-0002-4778-2586, Nikulin D. A. ORCID: 0000-0003-1591-035X, Platunova I. M. ORCID: 0000-0002-7688-3079, Tretyakova S. S. ORCID: 0000-0003-0529-3001, Semenchukov A. A. ORCID: 0000-0003-4750-8680, Marilovtseva O. V. ORCID: 0000-0002-1323-2367, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019, Gurazheva A. A. ORCID: 0000-0003-1547-624X.

Received: 13.05.2019 **Revision Received:** 03.07.2019 **Accepted:** 10.07.2019

For citation: Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Prokopenko S. V., Nikulin D. A., Platunova I. M., Tretyakova S. S., Semenchukov A. A., Marilovtseva O. V., Maksimov V. N., Gurazheva A. A. Association of rs2230806 polymorphism with the development of acute cerebrovascular accident in patients with cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):29–34 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-29-34

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs2230806 (C>T) расположен на коротком плече 9 хромосомы, позиция 104858586 (GRCh38.p12), в локусе гена *ABCA1*. Данный ген кодирует белок, осуществляющий транспорт липидов через клеточные мембраны. Полиморфизмы в этом гене влияют на уровни липопротеина высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-1 и, таким образом, влияют на риск атеросклероза [1].

В 2011г был опубликован метаанализ, изучающий связь между rs2230806 и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), включающий 22 исследования с 6597 случаями ИБС и 15369 контрольными образцами. Результаты показали, что rs2230806 (аллель А) ассоциируется с более высоким уровнем ЛПВП у азиатов и снижает риск ИБС (отношение шансов (ОШ) =0,76, доверительный интервал (ДИ): 0,68-0,85, $p=3,78e-07$) ишемической болезни сердца у азиатов и кавказцев [2].

Исследование полиморфизмов гена *ABCA1* у 400 пациентов с ишемическим инсультом на Кавказе и 487 контрольных пациентов подтвердило роль гена *ABCA1* как фактора риска развития ишемического инсульта. Полиморфизмы указанного гена могут влиять на липидный профиль сыворотки крови [3].

Полиморфизм rs2230806 гена *ABCA1* был оценен у 5414 участников проспективного исследования, в котором пациенты на протяжении 3,2 лет получали 40 мг правастатина или плацебо. В начале исследования не было отмечено никаких взаимосвязей между исследуемым полиморфизмом и вызванным статином снижением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или ИБС. Однако, когда в конце исследования был рассчитан коэффициент риска для нового сердечно-сосудистого события у пациентов (инфаркт миокарда, инсульт, смерть в результате ИБС), оказалось, что носители редкого варианта полиморфизма rs2230806 на фоне лечения правастатином имеют гораздо менее явное снижение риска развития острых сердечно-сосудистых событий, чем те пациенты, у которых данный вариант отсутствует [4].

Полиморфизм rs2230806 был изучен в качестве потенциального маркера заболеваний периферических артерий. В исследование были включены 113 пациентов без диабета с поражением периферических артерий в возрасте до 45 лет, из них с окклюзией периферических артерий — 64 пациента, с облитерирующим тромбангиитом — 49 пациентов, а также 241 человек контрольной группы. Статистически значи-

мых ассоциаций между полиморфизмом rs2230806 и указанной патологией получено не было [5].

Согласно литературным данным, полиморфизм rs2230806 также ассоциирован с болезнью Альцгеймера и сахарным диабетом 2 типа [6-8].

Учитывая механизм действия rs2230806, данный полиморфизм может быть рассмотрен в качестве потенциального предиктора заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз.

Цель исследования: у пациентов, являющихся представителями восточно-сибирской популяции, с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска ее развития, изучить ассоциацию ОНП rs2230806 (C>T) с развитием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие, утвержденное Этическим комитетом КрасГМУ (протокол № 29 от 18.01.2011г).

Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет [57,0; 51,0-62,0], возраст пациентов контрольной группы — от 37 до 68 лет [55,0; 51,0-62,0]. Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин (возраст [56,5; 51,0-62,0]) и 103 женщины (возраст [57,0; 51,0-62,0]). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст [55,0; 51,0-62,0]) и 102 женщины (возраст [55,0; 51,0-62,0]).

Пациенты основной группы находились на стационарном лечении и обследовании в КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск. Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию (КТ) головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию (ЭхоКС), ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы было направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагиче-

ский инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имел место повторный ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ИБС. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была артериальная гипертензия (АГ) (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма (НРС) по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, были выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Новосибирск, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [9]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), антропометрия (рост, вес, объём талии, бёдер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления, оценку липидного профиля опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля артериальная гипертензия имела место у 177 пациентов, из них 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили в ФГБУ "НИИ терапии и профилактической медицины" СО РАМН г. Новосибирск методом ПЦР в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ "Statistica for Windows 7.0", "Excel" и "SPSS 22".

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероят-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы

| Генотипы и аллели | Пациенты с ОНМК (n=256) | | | Контроль (n=271) | | | p |
|-------------------------|-------------------------|------|------|------------------|------|------|---------|
| | абс. | % | m | абс. | % | m | |
| Генотипы | | | | | | | |
| СС | 130 | 50,8 | 6,12 | 32 | 11,8 | 3,84 | p<0,001 |
| СТ | 109 | 42,6 | 6,06 | 85 | 31,4 | 5,52 | p=0,008 |
| ТТ | 117 | 45,7 | 6,1 | 154 | 56,8 | 5,9 | p=0,01 |
| Аллели | | | | | | | |
| Аллель С | 369 | 51,8 | 3,67 | 149 | 27,5 | 3,76 | p<0,001 |
| Аллель Т | 343 | 48,2 | 3,67 | 393 | 72,5 | 3,76 | |
| ОШ С/Т; 95% ДИ ОШ | 2,84; 2,34-3,60 | | | | | | |
| Суммарные аллели | | | | | | | |
| СС | 130 | 50,8 | 6,12 | 32 | 11,8 | 3,84 | p<0,001 |
| СТ+ТТ | 126 | 49,2 | 6,12 | 239 | 88,2 | 3,84 | |
| ОШ; 95% ДИ ОШ | 7,71; 4,95-12,00 | | | | | | |
| ТТ | 117 | 45,7 | 6,1 | 154 | 56,8 | 5,9 | p=0,01 |
| СС+СТ | 139 | 54,3 | 6,1 | 117 | 43,2 | 5,9 | |
| ОШ; 95% ДИ ОШ | 1,56; 1,10-2,21 | | | | | | |

Примечание: p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

ности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как отношение шансов. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [10, 11].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди-Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2 . Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях “случай-контроль” на сайте “Ген Эксперт” (Россия, <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>).

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в таблице 1. В группе пациентов с ОНМК статистически значимо чаще встречался распространенный генотип СС, аллель С и гетерозиготный генотип СТ, чем в группе контроля. Редкий генотип ТТ и аллель Т, напротив, достоверно преобладали в группе контроля по сравнению с пациентами с ОНМК (табл. 1).

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs2230806 (C>T) в подгруппе мужчин с ОНМК аналогично распределению в основной группе, результаты статистически значимы. Генотип СС статистически значимо чаще встречался среди мужчин с ОНМК (48,4%±7,92), чем среди мужчин группы контроля (12,4%±4,97, p<0,001; ОШ=6,60, 95% ДИ: 3,78-11,51). Гетерозиготный генотип СТ достоверно преобладал среди мужчин с ОНМК (43,8%±7,86)

по сравнению с мужчинами контрольной группы (30,2%±6,92; p=0,011). Генотип ТТ в подгруппе мужчин с ОНМК выявлялся значительно реже (7,8%±4,26), чем в контрольной группе (57,4%±7,46, p<0,001; ОШ=15,87, 95% ДИ: 8,13-30,3). Частота аллеля С в группе мужчин с ОНМК составила 70,3%±5,12, в группе контроля — 27,9%±4,77, частота аллеля Т — 29,7%±5,12 среди мужчин с ОНМК и 72,1%±4,77 среди мужчин группы контроля (p<0,001; ОШ=4,33, 95% ДИ: 4,33-8,57).

В подгруппе женщин с ОНМК статистически значимые результаты получены для генотипов СС и ТТ, аллелей С и Т. Частота генотипа СС в подгруппе женщин с ОНМК составила 54,4%±9,62, в контрольной группе женщин — 10,8%±6,02 (p<0,001; ОШ=9,86, 95% ДИ: 4,72-20,58). Гетерозиготный генотип СТ преобладал в подгруппе женщин с ОНМК (40,8%±9,49) по сравнению с женщинами контрольной группы (33,3%±9,15), но результаты не были статистически значимы (p=0,27). Редкий гомозиготный генотип ТТ достоверно реже встречался в подгруппе женщин с ОНМК (4,9%±4,15) по сравнению с контролем (55,9%±9,64; p<0,001, ОШ=25,0, 95% ДИ: 9,34-66,67). Среди женщин с ОНМК 74,8%±5,93 являлись носителями аллеля С, 25,2%±5,93 — носителями аллеля Т. В контрольной подгруппе женщин аллель С встречался с частотой 27,5%±6,12, аллель Т — с частотой 72,5%±6,12 (p<0,001; ОШ=7,82, 95% ДИ: 5,04-12,15).

Нами были проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП гена rs2230806 (C>T) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

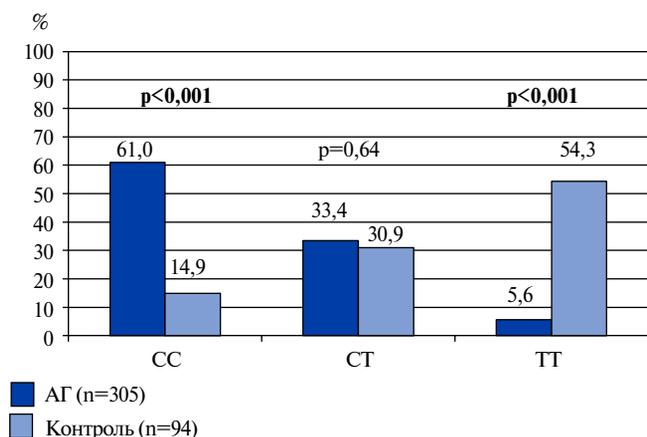


Рис. 1. Распределение частот аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с артериальной гипертензией, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы без артериальной гипертензии и ОНМК.

Так, среди пациентов с АГ, перенесших ОНМК, статистически значимо чаще встречался генотип СС (61,0%±5,47), чем среди пациентов контрольной группы без АГ и ОНМК (14,9%±7,2, p<0,001; ОШ=8,93, 95% ДИ: 4,84-16,48). Частоты гетерозиготного генотипа СТ в сравниваемых подгруппах были примерно одинаковы: 33,4%±5,29 для пациентов с АГ и ОНМК и 30,9%±9,34 для лиц контрольной группы (p=0,64). Генотип ТТ статистически значимо реже встречался у лиц с АГ и ОНМК (5,6%±2,57), чем у лиц контрольной группы (54,3%±10,07, p<0,001; ОШ 20,0, 95% ДИ: 10,63-38,46) (рис. 1). Частота аллеля С в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила 77,7%±3,33, частота аллеля Т — 22,3%±3,33. В группе контроля 30,3%±6,57 пациентов являлись носителями аллеля С, 69,7%±6,57 — носителями аллеля Т (p<0,001; ОШ=8,01, 95% ДИ: 5,56-11,54).

В подгруппе пациентов с НРС, перенесших ОНМК генотипы распределились следующим образом: генотип СС — 63,3%±17,24, генотип СТ — 33,3%±16,87, генотип ТТ — 3,3%±6,42. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа СС в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=12,9, 95% ДИ: 5,63-29,56). Генотип ТТ среди пациентов с НРС и ОНМК встречался статистически значимо реже, чем среди пациентов группы контроля (p<0,001; ОШ=50,0, 95% ДИ: 5,12-25,00). В отношении генотипа СТ статистически значимых результатов получено не было (p=0,82). Также в подгруппе пациентов с НРС и ОНМК установлено достоверное преобладание носителей аллеля С и снижение числа носителей аллеля Т (p<0,001; ОШ=10,5, 95% ДИ: 5,45-20,41) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, частота генотипа СС составила

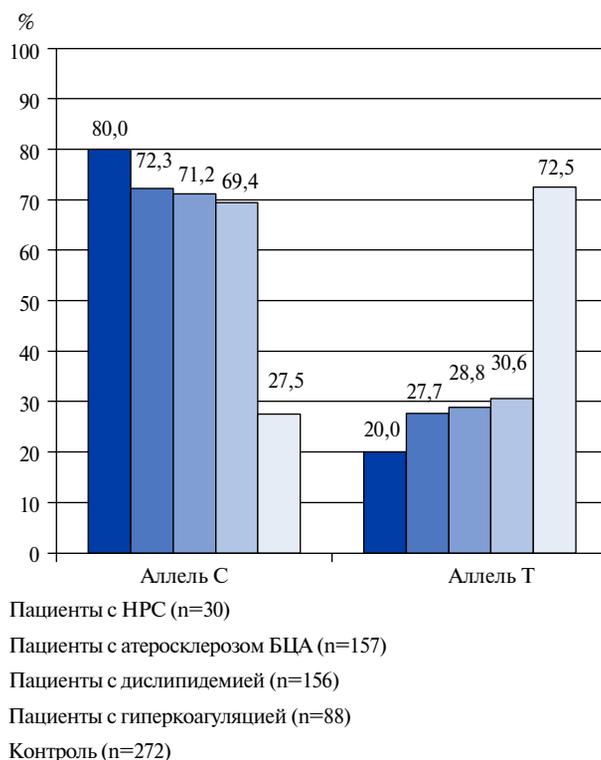


Рис. 2. Распределение частот аллелей ОНП rs2230806 (C>T) среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией и факторами риска, перенесших ОНМК, и лиц контрольной группы.

52,9%±7,81, генотипа СТ — 38,9%±7,62, генотипа ТТ — 8,3%±4,31. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа СС в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=8,37, 95% ДИ: 5,16-13,59). Генотип ТТ среди пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК встречался статистически значимо реже, чем среди пациентов группы контроля (p<0,001; ОШ=14,49, 95% ДИ: 7,87-27,02). В отношении генотипа СТ статистически значимых результатов получено не было (p=0,11). В подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК статистически значимо чаще встречался аллель С и реже аллель Т (p<0,001; ОШ=6,88, 95% ДИ: 5,04-9,39) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотип СС встречался с частотой 51,3%±7,84, генотип СТ — с частотой 39,79%±7,68, генотип ТТ — с частотой 9,0%±4,49. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (C>T) в контрольной группе представлено в таблице 1. Носители генотипа СС достоверно чаще встречались в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК, чем в контрольной группе (p<0,001; ОШ=7,86, 95% ДИ: 4,84-12,76). Носители генотипа ТТ значительно реже встречались среди пациентов с дислипидемией

и ОНМК, чем в контрольной группе ($p < 0,001$; ОШ=13,33, 95% ДИ: 7,35-24,39). Частоты генотипа СТ статистически значимо не отличались в сравниваемых группах ($p = 0,08$). В подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК статистически значимо чаще встречался аллель С и реже аллель Т ($p < 0,001$; ОШ=6,50, 95% ДИ: 4,77-8,86) (рис. 2).

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: генотип СС — $47,7\% \pm 10,44$, генотип СТ — $42,0\% \pm 10,31$, генотип ТТ — $10,2\% \pm 6,33$. Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs2230806 (С>Т) в контрольной группе представлено в таблице 1. Установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа СС в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК, чем в контрольной группе ($p < 0,001$; ОШ=6,82, 95% ДИ: 3,90-11,91). Генотип ТТ среди пациентов с НРС и ОНМК встречался статистически значимо реже, чем среди пациентов группы контроля ($p < 0,001$; ОШ=11,49, 95% ДИ: 5,55-23,80). В отношении генотипа СТ статистически значимых результатов получено не было ($p = 0,07$). В подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК установлено достоверное преобладание носителей аллеля С и снижение числа носителей аллеля Т ($p < 0,001$; ОШ=5,99, 95% ДИ: 4,14-8,67) (рис. 2).

Обсуждение

При изучении ассоциации ОНП rs2230806 (С>Т) с развитием ОНМК во всех анализируемых группах

и подгруппах пациентов установлена статистически значимая связь между генотипом СС и аллелем С и повышенным риском ОНМК. Примечательно, что данный генотип и аллель являются распространенными, в то время как, согласно литературным данным, риск сердечно-сосудистых событий повышает редкий генотип полиморфизма rs2230806 (С>Т) [4]. Полученные результаты подтверждают наличие генетических особенностей мультифакторных заболеваний в различных этнических группах и свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования данного полиморфизма с целью изучения его роли и возможных механизмов его влияния на развитие сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии в различных популяциях.

Заключение

Генотип СС и аллель С ОНП rs2230806 (С>Т) повышает риск развития ОНМК у пациентов вне зависимости от предшествующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией, наджелудочковыми тахикардиями, атеросклерозом брахиоцефальных артерий, нарушением липидного обмена и системы гемостаза.

Финансирование. Работа поддержана грантом президента Российской Федерации МД-58887.2018.7.

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

Литература/References

- Ghaznavi H, Aali E, Soltanpour MS. Association study of the ATP — binding cassette transporter A1 (ABCA1) rs2230806 genetic variation with lipid profile and coronary artery disease risk in an Iranian population. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018;6(2):274-79. doi:10.3889/oamjms.2018.063.
- Ma XY, Liu JP, Song ZY. Associations of the ATP-binding cassette transporter A1 R219K polymorphism with HDL-C level and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):428-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.008.
- Pasdar A, Yadegarfar G, Cumming A, et al. The effect of ABCA1 gene polymorphisms on ischaemic stroke risk and relationship with lipid profile. *BMC Med. Genet.* 2007;8:30. doi:10.1186/1471-2350-8-30.
- Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ, et al. ABCA1 gene variation and heart disease risk reduction in the elderly during pravastatin treatment. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):176-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.030.
- Bérard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. *PLoS One.* 2013;8(3):e37882. doi:10.1371/journal.pone.0037882.
- Haghviridzadeh P, Ramachandran V, Etemad A, et al. Association of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus among Malaysians. *J. Diabetes Res.* 2015;2015:289846. doi:10.1155/2015/289846.
- Wollmer MA, Streffer JR, Lütjohann D, et al. ABCA1 modulates CSF cholesterol levels and influences the age at onset of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24(3):421-6.
- Sundar PD, Feingold E, Minster RL, et al. Gender-specific association of ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) polymorphisms with the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2007;28(6):856-62. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.04.005.
- Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;6:255. doi:10.1186/1471-2458-6-255
- Borovikov VP. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. SPb.: Peter, 2001. p. 656. (In Russ.) Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. 656 с. ISBN 5-272-00078-1.
- Petri A, Sabin K. Visual Medical Statistics: study guide: trans. from English; by ed. VP Leonov; 3rd ed., Pererab. and add. M.: GEOTAR-Media 2015. p. 216. (In Russ.) Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие: пер. с англ.; под ред. В. П. Леонова; 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с. ISBN: 978-5-9704-1676-1.

Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 с внезапной сердечной смертью

Иванова А. А.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Малютина С. К.^{1,2}, Новоселов В. П.³, Воевода М. И.¹

Цель. Подтверждение ассоциации с внезапной сердечной смертью (ВСС) однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании в качестве новых молекулярно-генетических маркеров ВСС.

Материал и методы. Дизайн исследования "случай-контроль". Группа ВСС сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов (n=438, средний возраст — 53,2±9,1 лет, доля мужчин — 72,7%, женщин — 28,3%). Контрольная группа (n=435, средний возраст 53,2±8,9 года, мужчины — 70,0%, женщины — 30,0%) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банка ДНК международных проектов MONICA и HAPIEE. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0.

Результаты. В группе ВСС и контрольной группе не найдено носителей редкого аллеля А однонуклеотидного полиморфизма rs74765750. Не выявлено статистически значимых различий между группой ВСС и контрольной группой по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665 и rs71461059. В возрастной группе старше 50 лет доля носителей гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 в группе ВСС статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой (СТ vs CC+TT: ОШ=0,686, 95% ДИ 0,483-0,967, p=0,035).

Заключение. Генотип СТ однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС для лиц старше 50 лет. Не подтверждена ассоциация с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, GWAS, однонуклеотидный полиморфизм, rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-625.2018.4).

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт HAPIEE и MONICA.

Association of single nucleotide polymorphisms rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 with sudden cardiac death

Ivanova A. A.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Malyutina S. K.^{1,2}, Novoselov V. P.³, Voevoda M. I.¹

Aim. To confirm the association between sudden cardiac death (SCD) and single nucleotide polymorphisms rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529, identified in own genome-wide associative study as new molecular genetic markers of SCD.

Material and methods. As design we used case-control study. The SCD group was formed using the SCD criteria of the European Society of Cardiology (n=438,

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ³ГБУЗ Новосибирской области, Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Иванова А. А.* — к.м.н., м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-9460-6294, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, ORCID: 0000-0002-7165-4496, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей; зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, Новоселов В. П. — д.м.н., профессор, начальник, ORCID: 0000-0002-6312-5543, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, г.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

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

ВСС — внезапная сердечная смерть.

Рукопись получена 01.06.2019

Рецензия получена 05.07.2019

Принята к публикации 12.07.2019



Для цитирования: Иванова А. А., Максимов В. Н., Малютина С. К., Новоселов В. П., Воевода М. И. Исследование ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 с внезапной сердечной смертью. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):35–41 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-35-41

average age 53,2±9,1 years, male — 72,7%, women — 28,3%). The control group (n=435, average age 53,2±8,9 years, men — 70,0%, women — 30,0%) was selected by gender and age for the SCD group from the DNA bank of the international projects MONICA and HAPIEE. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue in the SCD group and venous blood in the control group. Genotyping was performed by polymerase chain reaction followed by analysis of

restriction fragment length polymorphism. The results are statistically processed using the SPSS 16.0 software package.

Results. No carriers of the rare allele A of the single nucleotide polymorphism rs74765750 were found in the SCD group and the control group. No statistically significant differences were found between the SCD group and the control group relating to frequencies of genotypes and alleles of single nucleotide polymorphisms rs7164665 and rs71461059. In the age group older than 50 years, the proportion of carriers of the heterozygous CT genotype of the single nucleotide polymorphism rs6762529 in the SCD group is statistically significantly lower compared to the control group (CT vs CC+TT: OR=0,686, 95% CI 0,483-0,967, p=0,035).

Conclusion. The CT genotype of the single nucleotide polymorphism rs6762529 is associated with a protective effect on SCD for people over 50 years of age. The association with single nucleotide polymorphisms rs7164665, rs71461059, rs74765750 with SCD has not been confirmed.

Key words: sudden cardiac death, GWAS, single nucleotide polymorphism, rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The study was supported by a scholarship of the President of the Russian Federation for young scientists and graduate students engaged in advanced research and development in priority areas of modernization of the Russian economy (SP-625.2018.4).

Внезапная сердечная смерть (ВСС) — внезапная, неожиданная смерть, причиной которой является известное или не диагностированное ранее сердечно-сосудистое заболевание. Считается, что в мире ежегодно около 17 млн человек умирают по причине сердечно-сосудистой патологии, смерть 25% из них внезапна. Риск ВСС выше у мужчин по сравнению с женщинами и увеличивается с возрастом согласно росту заболеваемости ишемической болезнью сердца, которая является основной причиной развития ВСС. Однако около 50% умерших ВСС не имеют выявленного ранее заболевания сердца [1]. Стратификация риска ВСС с использованием различных рискометров и шкал на основе основных факторов риска ВСС на данный момент может быть эффективно использована только для пациентов с известной кардиальной патологией, тогда как для пациентов с асимптомным течением потенциально фатальных сердечно-сосудистых заболеваний применяемая система является малоэффективной. Поэтому изучение молекулярно-генетических маркеров ВСС является неотъемлемой частью процесса модернизации существующих методов оценки предрасположенности к ВСС.

В ходе проведения собственного полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) получен список новых возможных молекулярно-генетических маркеров ВСС [2]. Полученные современными высокотехнологичными методами молекулярно-генетического исследования результаты требуют обязательной верификации в исследованиях с использованием рутинных методов с целью исключения ложноположительных результатов.

Acknowledgments. The authors are deeply grateful to Academician of the Russian Academy of Sciences Yuri Petrovich Nikitin for the opportunity to form a control group based on HAPIEE and MONICA cohorts.

¹Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of Federal Research Center of ICG, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ³Novosibirsk Regional Office of the Chief Medical Examiner, Novosibirsk, Russia.

Ivanova A. A. ORCID: 0000-0002-9460-6294, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466, Novoselov V. P. ORCID: 0000-0002-6312-5543, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Received: 01.06.2019 **Revision Received:** 05.07.2019 **Accepted:** 12.07.2019

For citation: Ivanova A. A., Maksimov V. N., Malyutina S. K., Novoselov V. P., Voevoda M. I. Association of single nucleotide polymorphisms rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 with sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):35–41
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-35-41

Таким образом, целью исследования является подтверждение ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529, выявленных в собственном полногеномном ассоциативном исследовании в качестве новых молекулярно-генетических маркеров ВСС.

Материал и методы

Дизайн исследования построен по принципу “случай-контроль”. Группа ВСС сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов [1]. Группа включает 438 внезапно умерших жителей Октябрьского района города Новосибирска (средний возраст — 53,2±9,1 лет, доля мужчин — 72,7%, женщин — 28,3%), стандартное судебно-медицинское исследование которых было проведено на базе ГБУЗ НСО “Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы”. Основные патологоанатомические диагнозы лиц, включенных в группу ВСС: острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Из группы исключались лица с содержанием алкоголя или наркотических веществ в крови. Также из группы были исключены умершие с морфологическими изменениями ткани сердца характерными для инфаркта миокарда и кардиомиопатий, так как ВСС, развившаяся на фоне кардиомиопатии, является отдельной крупной этиологической разновидностью ВСС, а ВСС на фоне инфаркта миокарда не относится к ВСС (I46.1) по МКБ-10.

Контрольная группа (n=435, средний возраст 53,2±8,9 года, мужчины — 70,0%, женщины — 30,0%) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС (условно

по принципу 1:1) из банка ДНК живых на момент проведения исследования участников международных проектов Multinational MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease (MONICA) и Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe (НАPIEE).

ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и венозной крови в контрольной группе.

Генотипирование проведено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Для генотипирования по rs7164665 использовали праймеры: 5'-TGTCTGGCCAGAAAGCTGTACA-3'(F) и 5'-ATCCGCCCAACAAGGATC-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,0 мМ MgCl_2 , по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Таq-ДНК-полимеразы ("СибЭнзим", Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 58° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы ТаqI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 103 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 103 п.н., при СС генотипе — продукты 85 п.н. и 18 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ все перечисленные продукты: 103 п.н., 85 п.н., 18 п.н.

Для генотипирования по rs71461059 использовали праймеры: 5'-CACCAGATGCAGCAGCAATT-3'(F) и 5'-GTAAACTTTCCCAAAGTCACAGCG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,5 мМ MgCl_2 , по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Таq-ДНК-полимеразы ("СибЭнзим", Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 48° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы AsplI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 129 п.н. После проведения рестрикции при генотипе АА детектировался продукт 129 п.н., при GG генотипе — продукты 104 п.н. и 25 п.н., при гетерозиготном генотипе GA все перечисленные продукты: 129 п.н., 104 п.н., 25 п.н.

Для генотипирования по rs74765750 использовали праймеры: 5'-AAAGACSTACCCCATGATCAAT-3'(F) и 5'-СТААСТТCGGAAGCTGATACCTGTA-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 2,5 мМ MgCl_2 , по 0,8 мМ каждого праймера,

0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности SynTaq ДНК-полимеразы с ингибирующими активностью фермента антителами ("Синтол", Москва). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 60° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы RsaI ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 277 п.н. После проведения рестрикции при генотипе АА детектировался продукт 277 п.н., при GG генотипе — продукты 253 п.н. и 24 п.н., при гетерозиготном генотипе GA все перечисленные продукты: 277 п.н., 253 п.н., 24 п.н.

Для генотипирования по rs6762529 использовали праймеры: 5'-GTTACAGGATGGATAAGAAAAGGC-3'(F) и 5'-CGCTACATGCCCAATGAAA-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9,0) 75 мМ, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,5 мМ MgCl_2 , по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу активности Таq-ДНК-полимеразы ("СибЭнзим", Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 сек, отжиг праймеров 58° С 30 сек и элонгацию 72° С 30 сек. Рестрикцию проводили с 10 единицами активности рестриктазы HaeIII ("СибЭнзим", Новосибирск). Размер продукта амплификации 258 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 258 п.н., при СС генотипе — продукты 234 п.н. и 24 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ все перечисленные продукты: 258 п.н., 234 п.н., 24 п.н.

С целью оценки механизма, посредством которого может осуществляться вклад выбранных однонуклеотидных полиморфизмов генов в развитие ВСС, в исследование включены некоторые данные судебно-медицинского исследования лиц, умерших ВСС и результаты антропометрического, клинического и лабораторного исследований лиц, включенных в контрольную группу, характеризующие анатомо-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и ряд факторов риска ВСС. Для лиц умерших ВСС в исследование включены такие параметры, как количество и размер атеросклеротических бляшек коронарных сосудов и аорты, степень сужения просвета коронарных артерий атеросклеротическими бляшками, масса сердца, толщина межжелудочковой перегородки, стенки правого и левого желудочка, для лиц из контрольной группы — концентрация холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов в крови, индекс атерогенности, систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое давление, индекс массы тела, окружность талии, глюкоза плазмы крови натощак, частота сердечных сокращений.

Таблица 1

**Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов
rs71461059, rs7164665, rs6762529 в группе ВСС и контрольной группе**

| Однонуклеотидный полиморфизм | Генотип/ аллель | Группа ВСС | | Контрольная группа | |
|------------------------------|------------------|------------|------|--------------------|------|
| | | n | % | n | % |
| rs71461059 | AA | 3 | 0,7 | 4 | 0,9 |
| | GA | 74 | 16,9 | 76 | 18,0 |
| | GG | 361 | 82,4 | 343 | 81,1 |
| | Частота аллеля А | 0,09 | | 0,1 | |
| | Частота аллеля G | 0,91 | | 0,9 | |
| rs7164665 | TT | 327 | 78,0 | 331 | 76,1 |
| | TC | 77 | 18,4 | 95 | 21,8 |
| | CC | 15 | 3,6 | 9 | 2,1 |
| | Частота аллеля Т | 0,87 | | 0,87 | |
| | Частота аллеля С | 0,13 | | 0,13 | |
| rs6762529 | TT | 38 | 9,1 | 37 | 8,9 |
| | CT | 165 | 39,6 | 186 | 44,5 |
| | CC | 214 | 51,3 | 195 | 46,7 |
| | Частота аллеля Т | 0,29 | | 0,31 | |
| | Частота аллеля С | 0,71 | | 0,69 | |

Примечание: n — количество человек.

Полученные результаты статистически обработаны с помощью пакета программ SPSS 16.0: определены частоты генотипов и аллелей изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов в группе ВСС и контрольной группе, с использованием критерия хи-квадрат оценено соответствие наблюдаемых частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнялось с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц применяли точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС вычисляли как отношение шансов с использованием точного двухстороннего критерия Фишера и критерия хи-квадрат по Пирсону. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$.

Нормальность распределения параметров судебно-медицинского, клинического, антропометрического, лабораторных исследований проверяли с использованием теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении расчеты производились с использованием теста ANOVA. Для оценки корректности выбранного метода расчета использовали тест Левена на гомогенность дисперсий. В случае отклонения от нормального распределения использовали тест Крускалла-Уоллиса и тест Манна-Уитни. В случае номинальной и порядковой шкалы данных использовались таблицы сопряженности и тест хи-квадрат по Пирсону с поправкой на правдоподобие. В качестве уровня значимости также использовали $p < 0,05$.

До начала исследований участниками проектов (MONICA, НАРИЕЕ) были подписаны информированные согласия, в том числе и на молекулярно-генетическое исследование. Исследование выполнено с разрешения Локального Этического Комитета НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН.

Результаты

В контрольной группе частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs6762529 соответствуют ожидаемым частотам согласно равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,01; 0,5; 0,61$, соответственно).

В группе ВСС и контрольной группе не найдено носителей редкого аллеля А однонуклеотидного полиморфизма rs74765750.

Не выявлено статистически значимых различий между группой ВСС и контрольной группой по частотам генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665 и rs71461059, в т.ч. и при разделении групп по полу и возрасту ($p > 0,05$) (табл. 1).

По частотам генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 не найдено статистически значимых различий между группой ВСС и контрольной группой ($p > 0,05$) (табл. 1). Статистически значимые различия по частотам генотипов полиморфизма обнаружены при разделении групп по возрасту: в возрастной группе старше 50 лет доля носителей гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 в группе ВСС статистически значимо меньше по сравнению с контрольной группой (СТ vs CC+TT: ОШ=0,686, 95% ДИ 0,483-0,967, $p=0,035$) (табл. 2).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 в возрастной группе старше 50 лет

| Генотип/ аллель | Группа ВСС | | Контрольная группа | |
|------------------|------------|------|--------------------|------|
| | п | % | п | % |
| ТТ | 28 | 11,0 | 25 | 9,1 |
| СТ* | 96 | 37,8 | 129 | 47,1 |
| СС | 130 | 51,2 | 120 | 43,8 |
| Частота аллеля Т | 0,3 | | 0,33 | |
| Частота аллеля С | 0,7 | | 0,67 | |

Примечание: п — количество человек, * — указывает на статистически значимые различия.

Таблица 4

Уровень пульсового артериального давления в контрольной группе в зависимости от генотипа однонуклеотидного полиморфизма rs7164665

| Генотип | Уровень пульсового артериального давления Ме (Q25-Q75), мм рт.ст. |
|---------|---|
| СС | 70,0 (66,3-90,0) |
| ТТ + ТС | 46,0 (39,7-58,3) |

Примечание: Ме — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль.

В контрольной группе выявлена статистически значимая ассоциация однонуклеотидного полиморфизма rs7164665 с уровнем систолического артериального давления ($p=0,011$) (табл. 3), и однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665 и rs71461059 с пульсовым артериальным давлением ($p=0,015$; $0,014$, соответственно) (табл. 4, 5). Найдены отличия по значению индекса атерогенности в контрольной группе в зависимости от генотипа однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 ($p=0,006$) (табл. 6). У носителей гетерозиготного генотипа СТ индекс атерогенности значимо ниже по сравнению с носителями гомозиготных генотипов СС и ТТ. Выявленная ассоциация уровня атерогенности с генотипом полиморфизма rs6762529 сохраняется и в группе старше 50 лет ($p=0,016$).

Обсуждение

Однонуклеотидные полиморфизмы rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529, согласно данным доступной научной литературы, не упоминаются ни в одном из мировых исследований. Согласно результатам собственного полногеномного ассоциативного исследования однонуклеотидные полиморфизмы rs7164665, rs71461059, rs74765750, rs6762529 входят в перечень новых возможных молекулярно-генетических маркеров ВСС.

Однонуклеотидный полиморфизм rs74765750 (с.1499-1838G>A) локализован в интроне кодирую-

Таблица 3

Уровень систолического артериального давления в контрольной группе в зависимости от генотипа однонуклеотидного полиморфизма rs7164665

| Генотип | Уровень систолического артериального давления Ме (Q25-Q75), мм рт.ст. |
|---------|---|
| СС | 168,8 (152,9-189,8) |
| ТТ + ТС | 132,0 (120,2-151,8) |

Примечание: Ме — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль.

Таблица 5

Уровень пульсового артериального давления в контрольной группе в зависимости от генотипа однонуклеотидного полиморфизма rs71461059

| Генотип | Уровень пульсового артериального давления Ме (Q25-Q75), мм рт.ст. |
|---------|---|
| GG | 48,0 (40,7-61,0) |
| GA + AA | 42,7 (38,3-52,8) |

Примечание: Ме — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль.

Таблица 6

Индекс атерогенности в контрольной группе в зависимости от генотипа однонуклеотидного полиморфизма rs6762529

| Генотип | Индекс атерогенности Ме (Q25-Q75) |
|---------|-----------------------------------|
| ТТ+СС | 3,06 (2,24-3,87) |
| СТ | 2,60 (2,04-3,32) |

Примечание: Ме — медиана, Q25 — 25-й процентиль, Q75 — 75-й процентиль.

щего белок гена *TBC1D30* (TBC1 domain family member 30, 12q14.3). Ген *TBC1D30* и его генетический полиморфизм являются мало изученными: известно, что один из полиморфизмов (rs150781447) гена *TBC1D30* с низкой частотой встречаемости редкого аллеля в популяции ассоциирован с уровнем проинсулина натощак [3]. По результатам проведенного подтверждающего молекулярно-генетического исследования однонуклеотидный полиморфизм rs74765750 гена *TBC1D30* не ассоциирован с ВСС, более того, не было выявлено носителей редкого аллеля А полиморфизма ни в группе ВСС, ни в контрольной группе. Полученные результаты являются закономерными, поскольку частота встречаемости редкого аллеля полиморфизма довольно низкая, и составляет для европейской популяции около 0,003 [4]. Таким образом, гипотеза, что исследуемый полиморфизм rs74765750, несмотря на низкую частоту редкого аллеля в популяции, является новым молекулярно-генетическим маркером ВСС подтверждена не была.

Также по результатам проведенного исследования не была верифицирована ассоциация с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665 и rs71461059.

Однонуклеотидный полиморфизм rs7164665 (g.78661577T>C) локализован на 15 хромосоме, принадлежит к одному из интронов некодирующего РНК локуса *LOC112268142*. Частота редкого аллеля С для европейской популяции варьирует от 0,09 до 0,15 [5]. Однонуклеотидный полиморфизм rs71461059 (g.17768216G>A) локализован на 12 хромосоме. Частота редкого аллеля А полиморфизма для европейской популяции составляет около 0,1 [6]. В контрольной группе показана ассоциация уровня систолического артериального давления с однонуклеотидным полиморфизмом rs7164665, и пульсового артериального давления с однонуклеотидными полиморфизмами rs7164665 и rs71461059. Полученные результаты позволяют предположить, что вероятно изучаемые полиморфизмы rs7164665 и rs71461059 вовлечены в патогенез заболеваний, характеризующихся изменениями артериального давления, но не имеют отношения к ВСС у жителей г. Новосибирска.

Однонуклеотидный полиморфизм rs6762529 (c.1654-29892T>C) локализован в интроне кодирующего белок гена *NAALADL2* (N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase like 2, 3q26.31). Частота редкого аллеля Т полиморфизма для европейской популяции составляет около 0,28 [7]. Ген *NAALADL2* включает в себя 29 экзонов, размер гена насчитывает около 1,37 Мб. Показано, что в пределах гена находится точка разрыва для транслокации, ассоциированной с развитием синдрома Корнелии де Ланге — редкого синдрома нарушения развития [8]. Редкий аллель полиморфизма rs3914501 гена связан с развитием синдрома Корнелии де Ланге и болезни Кавасаки [9]. С болезнью Кавасаки также связан однонуклеотидный полиморфизм rs17531088 гена *NAALADL2* [10]. Интересно, что в состав фенотипических характеристик синдрома Корнелии де Ланге входят и пороки сердца (дефекты перегородок, стеноз легочной артерии, коарктация аорты) [11]. Тогда как синдром (болезнь) Кавасаки представляет собой системный васкулит новорожденных и детей [9]. Кроме того, однонуклеотидный полиморфизм rs3914501 гена *NAALADL2* по данным GWAS ассоциирован с поражением кишечника при болезни Бехчета. При этом снижение экспрессии гена *NAALADL2* при исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* вызывало усиление воспалительной реакции в кишечнике. В Японии полиморфизм rs62285902 гена *NAALADL2* найден как маркер болезни Крона по данным полногеномного ассоциативного исследования [12]. Обнаружено, что гиперэкспрессия гена *NAALADL2* при раке толстой кишки и простаты играет значимую роль в развитии и прогрессировании онкологического процесса [13]. Полиморфизм rs78943174 выявлен как ассоциированный с агрессивностью рака простаты, учитывавшийся по шкале Глисона [14]. По результатам полногеномного ассоциативного исследования на Тайване

полиморфизмы rs3914502 и rs2222447 гена *NAALADL2* выявлены как новые молекулярно-генетические маркеры расстройств аутистического спектра [15]. Уникальная делеция 3q26.31 размером 0,65 Мб, затрагивающая ген *NAALADL2*, была идентифицирована в семейном случае фенотипического синдрома делеции 22q11.2, но при отсутствии цитогенетического дефекта 22 хромосомы. Синдром делеции локуса 22q11.2 включает в себя разнообразные клинические проявления, включая синдром Ди Джорджи и велокардиофациальный синдром. Ключевые фенотипические характеристики синдрома включают поражение сердца, лицевые дизморфии (необычная форма ушей, длинная спинка носа с широкой верхней частью, микрогнатия, монголоидный разрез глаз), небо-глоточную недостаточность, расщелину неба. У лиц с наиболее распространенным фенотипом наблюдается Т-клеточный иммунодефицит и персистирующая гипокальциемия. Психиатрические нарушения более характерны для взрослого возраста. У пробанда с делецией 3q26.31 при фенотипической картине синдрома делеции 22q11.2 была выявлена микрогнатия, короткая глазная щель, трудности в обучении и задержка развития. Такой же цитогенетический дефект был выявлен у сибсов пробанда (сестра с двусторонней расщелиной верхней губы и неба, брат с врожденным пороком сердца) [16]. Таким образом, однонуклеотидные полиморфизмы гена *NAALADL2* и мутации затрагивающие ген по данным зарубежных исследований ассоциированы с различными патологиями, в том числе с дефектами сердца и кровеносных сосудов (синдром Корнелии де Ланге, синдром Кавасаки, делеция 3q26.31). Согласно результатам проведенного исследования, однонуклеотидный полиморфизм rs6762529 гена *NAALADL2* подтвердил свою ассоциацию с ВСС. Генотип СТ полиморфизма является протективным в отношении ВСС для лиц старше 50 лет. В контрольной группе выявлена ассоциация индекса атерогенности с однонуклеотидным полиморфизмом rs6762529: у носителей гетерозиготного генотипа СТ значение индекса атерогенности значимо ниже по сравнению с носителями двух других генотипов. Выявленная закономерность сохраняется и в группе старше 50 лет, где по результатам проведенного исследования генотип СТ выявлен как протективный в отношении ВСС. Таким образом, возможно, патогенетический механизм вклада однонуклеотидного полиморфизма rs6762529 в развитие ВСС обусловлен изменениями липидного обмена, но для подтверждения данной гипотезы необходимо провести дополнительные исследования.

Заключение

Однонуклеотидный полиморфизм rs6762529, выявленный в собственном полногеномном ассоци-

ативном исследовании, подтвердил свою ассоциацию с ВСС: генотип СТ полиморфизма rs6762529 ассоциирован с протективным эффектом в отношении ВСС для лиц старше 50 лет. Не подтверждена ассоциация с внезапной сердечной смертью однонуклеотидных полиморфизмов rs7164665, rs71461059, rs74765750.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт НАРИЕЕ и MONICA.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (СП-625.2018.4).

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

Литература/References

- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *G Ital Cardiol.* 2016;17(2):108-70. doi:10.1714/2174.23496.
- Babenko VN, Maksimov VN, Kulakova EV, et al. Genome-wide SNP allelotyping of human cohorts by pooled DNA samples. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii.* 2014;18(4-2):847-55. (In Russ.) Бабенко В. Н., Максимов В. Н., Кулакова Е. В., Сафронова Н. С., Воевода М. И., Рогов Е. И. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорт человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2014;18(4-2):847-55.
- Huyghe JR, Jackson AU, Fogarty MP, et al. Exome array analysis identifies new loci and low-frequency variants influencing insulin processing and secretion. *Nat Genet.* 2013;45(2):197-201. doi:10.1038/ng.2507.
- rs74765750. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs74765750 (26 May 2019).
- rs7164665. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs7164665 (26 May 2019).
- rs71461059. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs71461059 (26 May 2019).
- rs6762529. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs6762529 (26 May 2019).
- Tonkin ET, Smith M, Eichhorn P, et al. A giant novel gene undergoing extensive alternative splicing is severed by a Cornelia de Lange-associated translocation breakpoint at 3q26.3. *Hum Genet.* 2004;115(2):139-48.
- Kim SW, Jung YS, Ahn JB, et al. Identification of genetic susceptibility loci for intestinal Behçet's disease. *Sci Rep.* 2017;7:39850. doi:10.1038/srep39850.
- Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility Loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet.* 2009;5(1):e1000319. doi:10.1371/journal.pgen.1000319.
- Ayerza Casas A, Puisac Uriol B, Teresa Rodrigo ME, et al. Cornelia de Lange syndrome: Congenital heart disease in 149 patients. *Med Clin (Barc).* 2017;149(7):300-2. doi:10.1016/j.medcli.2017.03.051.
- Kim JJ, Yun SW, Yu JJ, et al. Identification of SAMD9L as a susceptibility locus for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease by genome-wide association analysis. *Pharmacogenomics J.* 2019. doi:10.1038/s41397-019-0085-1
- Jin HJ, Jung S, DebRoy AR, et al. Identification and validation of regulatory SNPs that modulate transcription factor chromatin binding and gene expression in prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7(34):54616-26. doi:10.18632/oncotarget.10520.
- Berndt SI, Wang Z, Yeager M, Alavanja MC, et al. Two susceptibility loci identified for prostate cancer aggressiveness. *Nat Commun.* 2015;6:6889. doi:10.1038/ncomms7889.
- Kuo PH, Chuang LC, Su MH, et al. Genome-Wide Association Study for Autism Spectrum Disorder in Taiwanese Han Population. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138695. doi:10.1371/journal.pone.0138695.
- Koczkowska M, Wierzbza J, Śmigiel R, et al. Genomic findings in patients with clinical suspicion of 22q11.2 deletion syndrome. *J Appl Genet.* 2017;58(1):93-8. doi:10.1007/s13353-016-0366-1.

Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца

Петров В. С.

Цель. Оценка влияния полиморфизма цитокинов фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов (IL): IL-17A, IL-17F, IL-10 на эхокардиографические показатели исследуемых с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материал и методы. Включено 128 исследуемых с ХРБС, средний возраст $58,96 \pm 0,34$ года. Эхокардиография выполнялась на аппарате Philips Affinity 50. Генотипирование проводилось по полиморфным маркерам TNF- α , G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, IL-17F A161H методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата "SNP-ЭКСПРЕСС".

Результаты. Исследуемые с ХРБС, гомозиготные по TNF- α A308A, отличались наибольшими линейными размерами левого желудочка (конечный диастолический размер (КДР) $5,80 \pm 0,22$ см, конечный систолический размер (КСР) $3,93 \pm 0,27$ см), как и исследуемые IL-17A A197A (КДР — $5,81 \pm 0,13$ см, КСР — $3,78 \pm 0,11$ см). У гомозигот TNF- α G308G значения размеров правых отделов сердца (правый желудочек — $2,75 \pm 0,05$ см, правое предсердие — $4,80 \pm 0,11$ см) были наибольшими, а площадь митрального отверстия (SMo) была наименьшей — $1,52 \pm 0,04$ см². Гетерозиготные пациенты IL-17F A161H также имели большую дилатацию желудочков сердца в сравнении с гомозиготами IL-17F H161H, у которых показатели были близки к норме (КДР $5,58 \pm 0,05$ см, КСР $3,68 \pm 0,04$ см). Статистически значимой разницы по линейным размерам у исследуемых с полиморфизмом IL-10 G1082A не получено. У этих пациентов различалась SMo: минимальная у гетерозигот G1082A — $1,40 \pm 0,06$ см² и максимальная — $1,64 \pm 0,04$ см² у гомозигот G1082G. Гомозиготы по IL-10 G1082G имели наибольшие значения толщины межжелудочковой перегородки — $1,13 \pm 0,04$ см, задней стенки левого желудочка — $1,10 \pm 0,03$ см.

Заключение. Гомозиготность по TNF- α A308A и IL-17A A197A у исследуемых с ХРБС приводит к наибольшим линейным размерам левого желудочка, а гомозиготность по TNF- α G308G к максимальным размерам правых отделов сердца и левого предсердия на фоне минимальных размеров SMo. Полиморфизм IL-10 не влияет на линейные размеры сердца, но у гомозигот G1082G выявлена наибольшая SMo.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, полиморфизм генов цитокинов, эхокардиография.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия.

Петров В. С. — к.м.н, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0001-8631-8826.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.vspetrov@gmail.com

IL — интерлейкин, SMo — площадь митрального отверстия, TNF- α — фактор некроза опухоли- α , ДИ — доверительный интервал, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТК — трикуспидальный клапан, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца.

Рукопись получена 08.08.2019

Рецензия получена 10.09.2019

Принята к публикации 17.09.2019



Для цитирования: Петров В.С. Влияние полиморфизма генов некоторых цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с хронической ревматической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):42–47

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-42-47

The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease

Petrov V. S.

Aim. To assess the effect of polymorphism of tumor necrosis factor- α (TNF- α) cytokines and interleukin (IL-17A, IL-17F, IL-10) on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease (RHD).

Material and methods. A total of 128 patients with RHD were examined, average age was $58,96 \pm 0,34$ years. Echocardiography was performed on a Philips Affinity 50 machine. Genotyping was carried out using polymorphic TNF- α markers (G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, IL-17F A161H) by polymerase chain reaction with an electrophoretic scheme for detecting the result of "SNP-EXPRESS".

Results. RHD homozygotes for TNF- α A308A had the largest linear dimensions of the left ventricle (left ventricle end-diastolic dimension (LVED) — $5,80 \pm 0,22$ cm, left ventricle end-systolic dimension (LVES) — $3,93 \pm 0,27$ cm), as well as the studied homozygous for IL-17A A197A (LVED — $5,81 \pm 0,13$ cm, LVES — $3,78 \pm 0,11$ cm). In group of TNF- α G308G homozygotes, values of right heart (right ventricle — $2,75 \pm 0,05$ cm, right atrium — $4,80 \pm 0,11$ cm) were the largest and mitral valve orifice area (MVOA) was smallest — $1,52 \pm 0,04$ cm². Heterozygous patients

with IL-17F A161H also had a greater dilatation of the ventricles compared with homozygotes of IL-17F H161H, in which parameters were close to normal (LVED $5,58 \pm 0,05$ cm, LVES $3,68 \pm 0,04$ cm). There was no statistically significant difference in linear sizes of the left and right heart in patients with IL-10 polymorphism. IL-10 polymorphism patients had statistically significant MVOA differences: minimum MVOA in G1082A heterozygotes — $1,40 \pm 0,06$ cm² and maximum — $1,64 \pm 0,04$ cm² in G1082G homozygotes. IL-10 G1082G homozygotes was characterized by maximum values of interventricular septum — $1,13 \pm 0,04$ cm, left ventricular posterior wall — $1,10 \pm 0,03$ cm.

Conclusion. Homozygosity of TNF- α A308A and IL-17A A197A in RHD patients leads to the largest linear sizes of the left ventricle, and homozygosity for TNF- α G308G — to the maximum sizes of the right heart and left atrium against the background of the minimum sizes of MVOA. IL-10 polymorphism has not effect on heart linear dimensions, but IL-10 G1082G leads to maximum MVOA size.

Key words: rheumatic heart disease, cytokines gene polymorphism, echocardiography.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Ryazan State Medical University n.a. acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russia.

Petrov V.S. ORCID: 0000-0001-8631-8826.

Received: 08.08.2019 **Revision Received:** 10.09.2019 **Accepted:** 17.09.2019

For citation: Petrov V.S. The effect of gene polymorphism of certain cytokines on echocardiographic parameters in patients with chronic rheumatic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):42-47
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-42-47

Большое внимание в литературе уделяется оценке полиморфизма генов, связанных с выработкой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и их роли при сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Происходящие единичные нуклеотидные замены генов влияют на функциональную активность генов, что, в свою очередь, оказывает воздействие на течение воспалительного процесса.

Так отмечается связь между ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и генами фактора некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкинами (IL) IL-6, IL-10 [2]. Для них обычно выбираются полиморфные маркеры G1082A (IL-10), G174C (IL-6), а для TNF- α — G308A, поскольку замена в этой позиции связана с продукцией цитокина. При этом IL-10 относится к противовоспалительным цитокинам, которые продуцируют лимфоциты (Т-хелперы 2 типа), он приводит к подавлению продукции цитокинов, в том числе за счет угнетения синтеза TNF- α . А вот TNF- α , который синтезируется моноцитами/макрофагами, усиливает реакции воспаления.

На развитие атеросклероза, в том числе коронарного, может оказывать влияние полиморфизм гена IL-17A [3]. Сам IL-17 синтезируется Т-хелперами-17, которые участвуют в реакциях воспаления и развитии аутоиммунных реакций. Продукция IL-17 приводит к усилению продукции IL-6 и IL-8 и стимуляции фибробластов. Гиперпродукция IL-17 и однонуклеотидные полиморфизмы IL-17A и IL-17F связаны с развитием аутоиммунных и аллергических заболеваний, опухолевыми процессами в желудочно-кишечном тракте и сердечно-сосудистой патологией. Полиморфный маркер для IL-17A G197A, а для IL-17F H161A.

Активно обсуждается и вопрос течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), обусловленный системным воспалением. Среди факторов выделяют активацию макрофагов и моноцитов из-за нарушений микроциркуляции и как следствие синтез провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β [4]. Последние (IL-1) способны стимулировать хемотаксис фагоцитов, вазодилатацию, синтез белков острой фазы и синтез простагландинов, а также способны увеличивать пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов.

Таким образом, аллельный полиморфизм в промотных участках генов цитокинов приводит к разли-

чиям в степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции и формированию воспалительных клеточных реакций различной выраженности [5].

Более редкой патологией по распространенности и значимости среди сердечно-сосудистых заболеваний являются приобретенные пороки сердца. И если для аортального стеноза обсуждается взаимосвязь и роль единичных нуклеотидных замен генов-маркеров воспаления с развитием аортального стеноза, например, IL-10 [6]. То для полиморфизма генов TNF- α и IL-10 в одних работах отмечается связь с формированием хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) [7], а в других — нет [8]. Однако если влияние единичных нуклеотидных замен на изменения в миокарде при ХСН достаточно изучено [9, 10], то оценка их влияния на исследуемых с ХРБС [11, 12] практически отсутствует.

Целью исследования была оценка влияния полиморфизма цитокинов на эхокардиографические показатели пациентов с ХРБС.

Материал и методы

Обследовано 128 пациентов с ХРБС (женщины 84,37%, мужчины 15,63%), подписавших информированное согласие и проходивших стационарное лечение в кардиологических отделениях областного кардиологического диспансера. Средний возраст исследуемых составил $58,96 \pm 0,34$ года, рост $163,06 \pm 0,32$ см, масса тела $77,05 \pm 0,61$ кг. Основанием для включения в исследование было наличие митрального стеноза, являющегося признаком ревматического порока сердца. Все исследуемые по поводу ХСН получали терапию ингибиторами АПФ (периндоприл — 56 (43,8%); лизиноприл — 36 (28,1%); фозиноприл — 28 (21,9%); рамиприл — 8 (6,2%) исследуемых) и β -блокаторами (бисопролол — 57 (44,5%); метопролол — 58 (45,3%); карведилол — 13 (10,2%) исследуемых). Разницы по частоте сопутствующих заболеваний, которые могли влиять на показатели эхокардиографии (артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, стенокардия напряжения), между исследуемыми по генотипам не было. Критериями исключения были: оперативные вмешательства на клапанах сердца, имплантация кардиостимулятора, наличие сахарного диабета, установленного диагноза хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы.

Таблица 1

Показатели эхокардиографии при полиморфизме TNF-α G308A

| Показатель эхокардиографии | TNF-α G308G М (95% ДИ) | TNF-α G308A М (95% ДИ) | TNF-α A308A М (95% ДИ) | p |
|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Аорта, см | 3,35 (3,27;3,43) | 3,43 (3,26;3,60) | 3,54 (3,41;3,67) | 0,001 |
| ЛП, см | 4,94 (4,84;5,03) | 4,47 (4,18;4,78) | 4,57 (4,32;4,81) | 0,007 |
| КДР, см | 5,59 (5,47;5,70) | 5,76 (5,21;6,31) | 5,80 (5,26;6,33) | 0,004 |
| КСР, см | 3,69 (3,58;3,81) | 3,80 (3,43;4,17) | 3,93 (3,28;4,57) | 0,179 |
| Фракция выброса, % | 61,7 (60,41;62,99) | 62,2 (60,73;63,67) | 60,0 (52,85;67,15) | 0,957 |
| ТМЖП, см | 1,01 (0,96;1,06) | 0,91 (0,82;1,00) | 1,02 (0,91;1,12) | 0,057 |
| ТЗСЛЖ, см | 1,02 (0,98;1,07) | 0,91 (0,82;1,00) | 0,95 (0,91;0,99) | 0,002 |
| ПЖ, см | 2,75 (2,65;2,85) | 2,30 (2,10;2,50) | 2,40 (2,31;2,49) | 0,001 |
| ПП, см | 4,80 (4,57;5,03) | 4,10 (3,81;4,39) | 4,78 (4,57;4,98) | 0,001 |
| SMo, см ² | 1,52 (1,44;1,60) | 1,75 (1,61;1,89) | 1,55 (1,24;1,86) | 0,047 |
| Давление на ТК, ммHg | 32,0 (28,89;35,11) | 41,0 (32,66;49,34) | 26,0 (24,21;27,79) | 0,001 |

Эхокардиография исследуемым выполнялась на аппарате Philips Affinity 50 с оценкой линейных размеров сердца и градиентов давления на клапанах: конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), левое предсердие (ЛП), правое предсердие (ПП), правый желудочек (ПЖ), аорта, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), площадь митрального отверстия (SMo), фракция выброса, давление на трикуспидальном клапане (ТК). Для объективизации оценки функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы.

Генотипирование по полиморфным маркерам TNF-α G308A, IL-10 G1082A, IL-17A G197A, IL-17F A161H выполнено методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата “SNP-ЭКСПРЕСС” (НПФ “Литех”, Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови. Исследование проводилось на базе Центральной Научно-Исследовательской Лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Частота полиморфизма и соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга (с использованием χ^2) была следующей: TNF-α G308G — 81,25%, TNF-α G308A — 15,62%, TNF-α A308A — 3,13% (χ^2 -5,02, p-0,025); IL-10 G1082G — 54,69%, IL-10 G1082A — 35,94%, IL-10 A1082A — 9,37% (χ^2 -3,99, p-0,046); IL-17A G197G — 56,25%, IL-17A G197A — 31,25%, IL-17A A197A — 12,50% (χ^2 -3,99, p-0,045); IL-17F H161H — 93,75%, IL-17F A161H — 6,25% (χ^2 -0,13, p-0,715).

Для статистической обработки данных была использована программа IBM SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении рассчитывалось М (среднее), m (стандартная ошибка), ДИ (95% доверительный интервал для среднего), p (достигну-

тый уровень значимости). Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Количественные показатели в группах сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, качественные с использованием критерия χ^2 , для множественных сравнений применялся ANOVA.

Информация и соблюдение этических норм при проведении исследования: одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; у пациентов было получено письменное информированное согласие.

Результаты

У исследуемых гетерозигот TNF-α G308A (табл. 1) на эхокардиографии были наибольшие размеры ЛП (5,66±0,42 см) и SMo (1,75±0,06 см²). В группе гомозигот TNF-α A308A были минимальные линейные размеры ЛП (4,57±0,10 см) и максимальные ЛЖ (КДР 5,80±0,22 см, КСР 3,93±0,27 см). У гомозигот TNF-α G308G отмечались минимальные размеры SMo (1,52±0,04 см²) и линейные размеры ЛЖ ((КДР 5,59±0,06 см, КСР 3,69±0,06 см) и наибольшие значения ПП (4,80±0,11 см), ПЖ (2,75±0,05 см). У гомозигот TNF-α G308G были минимальные результаты теста 6-минутной ходьбы — 318,96 (ДИ 305,11;332,81) метра, максимальная дистанция была у гомозигот A308A — 370,88 (ДИ 322,72;419,02) метра, промежуточные значения у гетерозигот G308A — 349,85 (ДИ 325,42;374,27) метра, но разница между группами была статистически незначима (p=0,092).

При оценке полиморфизма гена IL-10 (табл. 2) у исследуемых гомозигот A1082A выявлены минимальные значения показателей гипертрофии ЛЖ (ТМЖП 0,85±0,02 см, ТЗСЛЖ 0,85±0,02 см). Максимальные показатели гипертрофии были у гомозигот G1082G (ТМЖП 1,13±0,04 см, ТЗСЛЖ 1,10±0,03 см), у них же отмечена наибольшая площадь SMo (1,64±0,04 см²). В группе гетерозигот IL-10 G1082A были минимальные значения давления на ТК

Таблица 2

Показатели эхокардиографии при полиморфизме IL-10 G1082A

| Показатель эхокардиографии | IL-10 G1082G М (95% ДИ) | IL-10 G1082A М (95% ДИ) | IL-10 A1082A М (95% ДИ) | p |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Аорта, см | 3,41 (3,32;3,49) | 3,20 (3,07;3,32) | 3,58 (3,39;3,77) | 0,001 |
| ЛП, см | 5,11 (4,85;5,37) | 4,92 (4,66;5,17) | 4,99 (4,75;5,23) | 0,313 |
| КДР, см | 5,62 (5,43;5,81) | 5,70 (5,50;5,99) | 5,48 (5,31;5,66) | 0,160 |
| КСР, см | 3,68 (3,52;3,85) | 3,82 (3,62;4,03) | 3,68 (3,52;3,83) | 0,995 |
| Фракция выброса, % | 62,6 (61,36;63,80) | 60,2 (57,35;63,02) | 61,2 (59,47;62,93) | 0,110 |
| ТМЖП, см | 1,13 (1,05;1,22) | 1,08 (1,03;1,12) | 0,85 (0,81;0,88) | 0,001 |
| ТЗСЛЖ, см | 1,10 (1,04;1,16) | 1,02 (0,96;1,07) | 0,85 (0,81;0,88) | 0,001 |
| ПЖ, см | 2,72 (2,61;2,83) | 2,92 (2,69;3,15) | 2,75 (2,62;2,88) | 0,791 |
| ПП, см | 4,63 (4,36;4,89) | 4,85 (4,62;5,08) | 4,37 (4,14;4,59) | 0,007 |
| SMo, см ² | 1,64 (1,55;1,73) | 1,40 (1,28;1,52) | 1,56 (1,38;1,74) | 0,018 |
| Давление на ТК, ммHg | 34,5 (32,51;36,49) | 30,0 (28,44;31,55) | 36,8 (29,29;44,21) | 0,001 |

Таблица 3

Показатели эхокардиографии при полиморфизме IL-17A G197A

| Показатель эхокардиографии | IL-17A G197G М (95% ДИ) | IL-17A G197A М (95% ДИ) | IL-17A A197A М (95% ДИ) | p |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Аорта, см | 3,29 (3,30;3,38) | 3,38 (3,26;3,51) | 3,65 (3,50;3,80) | 0,001 |
| ЛП, см | 5,07 (4,81;5,33) | 4,93 (4,71;5,14) | 5,10 (4,83;5,36) | 0,154 |
| КДР, см | 5,64 (5,47;5,80) | 5,49 (5,23;5,74) | 5,81 (5,54;6,07) | 0,007 |
| КСР, см | 3,72 (3,58;3,85) | 3,70 (3,43;3,97) | 3,78 (3,55;4,01) | 0,151 |
| Фракция выброса, % | 61,9 (60,44;63,35) | 60,0 (57,56;62,44) | 63,8 (62,21;65,39) | 0,156 |
| ТМЖП, см | 1,04 (1,00;1,09) | 1,05 (1,00;1,10) | 0,99 (0,93;1,04) | 0,001 |
| ТЗСЛЖ, см | 1,00 (0,95;1,04) | 1,08 (1,00;1,15) | 0,99 (0,94;1,03) | 0,029 |
| ПЖ, см | 2,47 (2,34;2,59) | 2,71 (2,53;2,89) | 2,93 (2,71;3,15) | 0,254 |
| ПП, см | 4,29 (4,21;4,36) | 4,58 (4,18;4,97) | 4,88 (4,35;5,42) | 0,001 |
| SMo, см ² | 1,58 (1,48;1,68) | 1,51 (1,42;1,60) | 1,56 (1,43;1,69) | 0,578 |
| Давление на ТК, ммHg | 34,3 (31,85;36,65) | 32,6 (30,65;34,52) | 32,7 (28,89;36,54) | 0,001 |

(30,00±0,77 mmHg) и SMo (1,40±0,06 см²). Значимой разницы в тесте 6-минутной ходьбы между группами пациентов не выявлено (p=0,885), хотя минимальная дистанция была в группе гомозигот A1082A — 312,43 (ДИ 279,80;345,05) метра, максимальная у гетерозигот G1082A — 330,95 (ДИ 310,42;351,48) метра и промежуточный показатель у гомозигот G1082G — 325,75 (ДИ 309,21;342,29) метра.

В группе пациентов, гомозиготных по IL-17A A197A (табл. 3), были большими линейные размеры ЛЖ (КДР 5,81±0,13 см, КСР 3,78±0,11 см), ПЖ 2,93±0,10 см и предсердий: ЛП 5,10±0,13 см, ПП 4,88±0,24 см, хотя не по всем показателям достигнута статистическая значимость. Различий по SMo не получено, а вот давление на ТК было наибольшим в группе G197G — 34,3 mmHg. Толщина миокарда ЛЖ была наибольшей в группе гетерозигот G197A: ТМЖП 1,05±0,02 см, ТЗСЛЖ 1,08±0,03 см и наименьшей у гомозигот A197A. Дистанция теста 6-минутной ходьбы между группами статистически значимо не отличалась (p=0,346): IL-17A G197G — 328,57 (ДИ 312,57;344,58) метра, G197A —

Таблица 4

Показатели эхокардиографии при полиморфизме IL-17F A161N

| | IL-17F H161N М (95% ДИ) | IL-17F A161N М (95% ДИ) | p |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Аорта, см | 3,31 (3,26;3,36) | 3,75 (3,52;3,97) | 0,001 |
| ЛП, см | 4,88 (4,75;5,00) | 4,63 (4,07;4,19) | 0,004 |
| КДР, см | 5,58 (5,47;5,68) | 6,31 (5,80;6,83) | 0,004 |
| КСР, см | 3,68 (3,60;3,77) | 4,10 (3,68;4,52) | 0,188 |
| Фракция выброса, % | 61,9 (60,94;62,75) | 62,0 (58,75;65,25) | 0,263 |
| ТМЖП, см | 1,01 (0,98;1,05) | 1,18 (1,02;1,33) | 0,001 |
| ТЗСЛЖ, см | 0,99 (0,96;1,03) | 1,10 (1,01;1,19) | 0,033 |
| ПЖ, см | 2,67 (2,60;2,74) | 2,98 (2,95;3,00) | 0,001 |
| ПП, см | 4,56 (4,37;4,75) | 4,1 (3,93;4,37) | 0,001 |
| SMo, см ² | 1,73 (1,66;1,80) | 1,83 (1,67;1,98) | 0,185 |
| Давление на ТК, ммHg | 31,5 (30,17;32,87) | 34,5 (25,12;43,88) | 0,001 |

317,90 (ДИ 298,25;337,54) метра, A197A — 336,86 (ДИ 293,94;379,79) метра.

Гомозигот A161A по IL-17F среди исследуемых не было. У гетерозигот A161N (табл. 4) отмечались боль-

шие размеры ЛЖ (КДР $6,31 \pm 0,24$ см, КСР $4,10 \pm 0,19$ см) в сравнении с гомозиготами H161H (КДР $5,58 \pm 0,054$ см, КСР $3,68 \pm 0,04$ см), хотя по КСР статистическая значимость различий не получена. Также у исследуемых с A161H отмечались более высокие показатели толщины миокарда ЛЖ: ТМЖП, $1,18 \pm 0,07$ см, ТЗСЛЖ, $1,10 \pm 0,04$ см, линейные размеры ПЖ — $2,98 \pm 0,01$ см и показатели давления на ТК $34,5$ mmHg. У гомозигот H161H были статистически значимо увеличены предсердия: ПП, $4,56 \pm 0,10$ см, ЛП $4,88 \pm 0,06$ см. Увеличение последнего, вероятно, обусловлено меньшей SMO — $1,73 \pm 0,04$ см² в сравнении с группой A161H — $1,83 \pm 0,07$ см², однако по SMO значимой разницы в группах не получено. Результаты теста 6-минутной ходьбы показали значимое ($p=0,030$) снижение дистанции в группе H161H ($322,23$ (ДИ $309,61; 334,85$) метра) в сравнении с гетерозиготами A161H ($371,41$ (ДИ $311,74; 431,09$) метра).

Обсуждение

Гомозиготы по TNF- α A308A имели наибольшие линейные размеры ЛЖ, как и исследуемые, гомозиготные по IL-17A A197A. Показатели гипертрофии ЛЖ (ТЗСЛЖ и ТМЖП) в группе гомозигот IL-17A A197A были минимальными. С другой стороны, в группе гомозигот TNF- α G308G значения размеров правых отделов сердца (ПЖ, ПП) были наибольшие, как и ТЗСЛЖ, а площадь митрального отверстия была наименьшей. Но, в отличие от гомозигот TNF- α A308A, у пациентов гомозиготных по IL-17A A197A были максимальные размеры ПЖ и ПП. У гетерозигот IL-17F A161H также наблюдалась большая дилатация желудочков сердца в сравнении с гомозиготами IL-17F H161H, у которых показатели были близки к норме.

Вероятно, более выраженная дилатация и меньшие значения толщины миокарда левого желудочка обусловлены воспалительной активностью провоспалительных цитокинов. Поскольку имеющееся активность цитокинов связана с возникающей при ХСН активацией симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, сопровождающейся дисфункцией эндотелия и антиоксидантным дисбалансом [13]. Предполагается, что влияние провоспалительных цитокинов на прогрессирование ХСН приводит к развитию патологического ремоделирования миокарда и сосудов, обусловленного контролем цитокинами интенсивности апоптоза [14], в т.ч. за счет увеличения образования свободных радикалов.

У исследуемых с полиморфизмом противовоспалительного цитокина IL-10 статистически значимой

разницы по линейным размерам левых и правых отделов сердца не получено. За исключением размеров ПП, ТМЖП и ТЗСЛЖ, которые были минимальными у гомозигот IL-10 A1082A. При этом у исследуемых были статистически значимые различия по SMO: минимальная у гетерозигот и промежуточные значения у гомозигот IL-10 A1082A. С другой стороны, SMO у гетерозигот по TNF- α G308A была статистически значимо наибольшая. Известно, что дилатация полостей сердца, напряжение его стенок и диастолическая дисфункция, сопровождающие ХРБС, приводят к активации основных источников цитокинов (кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры, иммунокомпетентных клеток) [13]. Вероятно, именно по этой причине, несмотря на разный диаметр митрального отверстия в группах исследуемых с полиморфизмом IL-10 не получено разницы по линейным размерам полостей. Однако, гомозиготность IL-10 G1082G сопровождалась максимальными значениями ТМЖП, ТЗСЛЖ на фоне наибольшей SMO.

Возможно, избыточная противовоспалительная активность IL-10 при G1082A и A1082A приводит к более быстрому сужению SMO, а более высокая активность TNF- α при G308A и A308A, наоборот, замедляет процессы стенозирования митрального отверстия. Поскольку при ХРБС прогрессирование митрального стеноза на измененных после острой ревматической лихорадки створках происходит за счет повреждения током крови створок измененного клапана и имеющегося на этом фоне асептическом воспалении.

Заключение

Гомозиготность по провоспалительным цитокинам TNF- α A308A и IL-17A A197A у пациентов с ХРБС, возможно, приводит к наибольшим линейным размерам левого желудочка, а гомозиготность по TNF- α G308G к максимальным размерам правых отделов сердца и левого предсердия на фоне минимальных размеров площади левого митрального отверстия. Полиморфизм противовоспалительного цитокина IL-10 не влияет на линейные размеры сердца исследуемых с ХРБС, однако гомозиготность по IL-10 G1082G сопровождается наибольшей гипертрофией миокарда ЛЖ и максимальным размером площади левого митрального отверстия.

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

Литература/References

- Berstneva SV, Shakhnanov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8. (In Russ.) Берстнева С. В., Шаханов А. В., Янкина С. В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8. doi:10.23888/HMJ201863420-428.
- Konenkov VI, Prokofiev VF, Shevchenko AV, et al. Association of combined genotype of polymorphic cytokine genes sites, endothelial growth factor and metalloproteases with myocardial infarction development in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(10):34-9. (In Russ.) Коненков В. И., Прокофьев В. Ф., Шевченко А. В., и др. Ассоциированность комбинированных генотипов полиморфных участков генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием инфаркта миокарда у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2014;114(10):34-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-34-39.
- Shumilov DS, Tuguz AR, Smolkov IV, et al. G197A gene polymorphisms of IL-17A proinflammatory cytokine at coronary atherosclerosis. *The Bulletin of the Adyge State University*. 2016;186(3):39-46. (In Russ.) Шумилов Д. С., Тугуз А. Р., Смольков И. В., и др. G197A полиморфизмы гена провоспалительного цитокина IL-17A при коронарном атеросклерозе. *Вестник АГУ*. 2016;186(3):39-46.
- Efremov AV, Beresikova EN, Shilov SN, et al. TNF-A, IL -1 β , iNOS gene polymorphisms and features of a systemic inflammatory response in patients with chronic heart failure. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2011;3:63-6. (In Russ.) Ефремов А. В., Березикова Е. Н., Шилов С. Н., и др. Полиморфизм генов ФНО- α , ИЛ-1 β , iNOS и особенности системной воспалительной реакции у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011;3:63-6.
- Aimagambetova AO, Karazhanova LK, Kotlyar AA, et al. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of Russian nationality. *Science & Healthcare*. 2016;5:121-30. (In Russ.) Аймагамбетова А. О., Каражанова Л. К., Котляр А. А., и др. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности. *Наука и здравоохранение*. 2016;5:121-30.
- Tirteva TA, Chumakova OS, Vaklanova TN, et al. Single nucleotide polymorphism C(-592)A of interleukin-10 gene is association with aortic stenosis. *Kremliovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik*. 2017;1:24-31. (In Russ.) Тиртева Т. А., Чумакова О. С., Бакланова Т. Н., и др. Однонуклеотидный полиморфизм C(-592)A гена интерлейкина-10 ассоциирован с аортальным стенозом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;1:24-31.
- Olgu H, Sibel B, Nazan EE, et al. Relationship of TNF-A-308, IL-10-1082 gene polymorphisms with the severity and susceptibility of rheumatic heart disease in Turkish children. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(7-eng):42-6. (In Russ.) Olgu H, Sibel B, Nazan E, Etem A. Отношения полиморфизмов генов TNF-A-308 и ИЛ-10-1082 с тяжестью и восприимчивостью к ревматической болезни сердца у турецких детей. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(7-eng):42-6. doi:10.15829/1560-4071-2014-7-eng-42-46.
- Poomarimuthu M, Elango S, Solomon PR, et al. Lack of Association Between TNF- α , IFN- γ , IL-10 Gene Polymorphisms and Rheumatic Heart Disease in South Indian Population. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2018;37(6):1-10. doi:10.1080/15513815.2018.1494232.
- Martynovich TV, Akimova NS, Fedotov EA, et al. Analysis of genetic factors in patients with chronic heart failure. *International medical journal*. 2014;1:21-9. (In Russ.) Мартынович Т. В., Акимова Н. С., Федотов Э. А., и др. Анализ генетических факторов у больных хронической сердечной недостаточностью. *Международный медицинский журнал*. 2014;1:21-9.
- Bulashova OV, Khazova EV, Oslopov VN. Role of genetic factors in the development of congestive heart failure. *Kazan medical journal*. 2013;94(3):362-6. (In Russ.) Булашова О. В., Хазова Е. В., Ослопов В. Н. Роль генетических факторов в формировании хронической сердечной недостаточности. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(3):362-6.
- Chou HT, Tsai CH, Chen WC, et al. Lack of Association of Genetic Polymorphisms in the Interleukin-1 β , Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-4, and Interleukin-10 Genes With Risk of Rheumatic Heart Disease in Taiwan Chinese. *Int Heart J*. 2005;46(3):397-406.
- Petrov VS. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2015;(3):83-7. (In Russ.) Петров В. С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. 2015;(3):83-7. doi:10.17816/pavlovj2015383-87.
- Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;9:106-110. (In Russ.) Токмачев Р. Е., Будневский А. В., Кравченко А. Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2016;9:106-110. doi:10.17116/terarkh2016889106-110.
- Mann DL. Innate Immunity and the Failing Heart. *Circulation Research*. 2015;16(7):1254-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.

Полиморфные варианты генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикула в прогрессировании хронической сердечной недостаточности

Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Ахмедов Ш. Д., Будникова О. В., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А.

Цель. Изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1860561 гена Ca(2+)-АТФазы SERCA2a (*ATP2A2*) и rs3766871 гена риаинодиновых рецепторов (*RYR2*) с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности (ХСН).**Материал и методы.** У 168 больных ишемической болезнью сердца с ХСН с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определены варианты rs1860561 гена *ATP2A2* и rs3766871 гена *RYR2*.**Результаты.** Продемонстрировано статистически значимое ($p=0,046$) снижение фракции выброса левого желудочка у гомозигот AA гена *ATP2A2* по сравнению с носителями аллеля G. Но среди гомозигот GG преобладали пациенты с ХСН ФК II и реже встречались больные ХСН с наиболее легким ФК I, чем среди пациентов с генотипом GA ($p=0,041$).**Заключение.** Выявлена ассоциация носительства генотипа AA варианта rs1860561 гена *ATP2A2*, кодирующего Ca(2+)-АТФазу SERCA2a, со снижением фракции выброса левого желудочка у больных ХСН ишемического генеза. В то же время среди гомозигот GG была наименее распространена ХСН ФК I. Отсутствовала сопряженность варианта rs3766871 гена *RYR2* с тяжестью ХСН.**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, *ATP2A2*, *RYR2*, полиморфный вариант.**Конфликт интересов:** не заявлен.**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450).

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Муслимова Э. Ф.* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики,

ORCID: 0000-0003-3667-9599, Арчаков Е. А. — м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-2530-361X, Ахмедов Ш. Д. — д.м.н., профессор, зам. директора по инновационной деятельности и стратегическому развитию, в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0791-7466, Будникова О. В. — аспирант лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-5004-1896, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
muslimovef@yandex.ru*ATP2A2* — ген, кодирующий Ca(2+)-АТФазу SERCA2a, *RYR2* — ген, кодирующий риаинодиновые рецепторы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, СПР — саркоплазматический ретикулум, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.12.2018

Рецензия получена 06.02.2019

Принята к публикации 13.02.2019

**Для цитирования:** Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Ахмедов Ш. Д., Будникова О. В., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А. Полиморфные варианты генов Ca(2+)-транспортирующих белков саркоплазматического ретикула в прогрессировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):48–52
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-48-52**Polymorphic variants of genes encoding Ca(2+)-transporting sarcoplasmic reticulum proteins in the progression of chronic heart failure**

Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Akhmedov Sh. D., Budnikova O. V., Batalov R. E., Afanasiev S. A.

Aim. To study the association between polymorphic rs1860561 variants of Ca(2+)-ATPase SERCA2a (*ATP2A2*) gene and rs3766871 of ryanodine receptor (*RYR2*) gene and the severity of chronic heart failure (CHF).**Material and methods.** We determined rs1860561 and rs3766871 variants of the *ATP2A2* and *RYR2* genes, respectively, in 168 patients with coronary artery disease (CAD) and CHF using real-time polymerase chain reaction.**Results.** A statistically significant ($p=0,046$) decrease in the left ventricular ejection fraction in AA homozygotes of the *ATP2A2* gene compared to carriers of the G allele was shown. But among GG homozygotes, patients with FC II CHF prevailed and participants with FC I CHF were less common than among patients with genotype GA ($p=0,041$).**Conclusion.** The association of the AA genotype carriage for the rs1860561 variant of the *ATP2A2* gene encoding Ca(2+)-ATPase SERCA2a, with a decrease in the left ventricle ejection fraction in patients with CHF and CAD was revealed. At the same time, among the GG homozygotes, FC I CHF was the least prevalent. There was no association of the rY3766871 variant of the *RYR2* gene with CHF severity.**Key words:** heart failure, *ATP2A2*, *RYR2*, polymorphic variant.**Conflicts of Interest:** nothing to declare.**Funding.** This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (project № 17-04-01450).

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-2530-361X, Akhmedov Sh. D. ORCID: 0000-0002-0791-7466, Budnikova O. V. ORCID: 0000-0001-5004-1896, Batalov R. E. ORCID: 0000-003-1415-3932, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Received: 04.12.2018 Revision Received: 06.02.2019 Accepted: 13.02.2019

For citation: Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Akhmedov Sh. D., Budnikova O. V., Batalov R. E., Afanasiev S. A. Polymorphic variants of genes

encoding Ca(2+)-transporting sarcoplasmic reticulum proteins in the progression of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):48–52 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-48-52

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает оставаться одной из ведущих проблем кардиологии из-за широкой распространенности и негативного влияния на качество и продолжительность жизни [1]. Всё чаще сердечная недостаточность встречается у пациентов с сохранной систолической функции миокарда. При этом наиболее частой причиной смерти таких больных становится внезапная сердечная смерть [2].

Для ХСН характерно рассогласование процессов электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, обусловленное нарушением функции саркоплазматического ретикула (СПР) и внутриклеточного обмена ионов Ca(2+). Эффективность Ca(2+)-транспортной системы СПР напрямую зависит от функционирования Ca(2+)-АТФазы (SERCA2a), осуществляющей обратный захват ионов из миоплазмы, и рианодиновых рецепторов, освобождающих Ca(2+) из СПР [3, 4].

Возможность дальнейшего повышения эффективности лечения кардиологических больных связывается, в том числе, с исследованием генетических предикторов сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Генетические маркеры могут повышать прогностическую способность шкал, предназначенных для прогнозирования риска развития осложнений. В настоящее время известно о существовании полиморфных вариантов генов Ca(2+)-АТФазы *ATP2A2* и рианодиновых рецепторов *RYR2*. Среди них описаны как ассоциированные с повышенным риском желудочковых аритмий, например, вариант rs3766871 гена *RYR2*, так и являющиеся протективными в плане внезапной сердечной смерти, например, вариант rs1860561 гена *ATP2A2* [6, 7]. Структурные особенности Ca(2+)-транспортных белков и их функционирование, определяемые полиморфной вариацией генов, могут обуславливать риск прогрессирования ХСН.

Таким образом, представляется важным изучить ассоциацию полиморфных вариантов rs1860561 гена Ca(2+)-АТФазы *SERCA2a* (*ATP2A2*) и rs3766871 гена рианодиновых рецепторов (*RYR2*) с тяжестью течения хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике института. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены 168 пациентов с диагнозом хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда давностью не менее 6 месяцев. Среди них 110 мужчин и 58 женщин, возраст в выборке составил 66 (55; 69) лет. Всем пациентам определен функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА) [1]. Для этого всем пациентам проведен тест 6-минутной ходьбы. При его выполнении измеряли расстояние в метрах, которое мог пройти пациент за 6 минут в максимально возможном для него темпе. Считалось, что I ФК соответствует пройденному расстоянию в 426–550 метров, II ФК — 300–425 м, III ФК — 150–300 м, IV ФК — менее 150 м.

Всем пациентам выполняли эхокардиографию с использованием аппарата Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с оценкой размеров отделов сердца. Кроме этого, определяли фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона, как отношение конечного систолического объема (КСО) к конечному диастолическому объему (КДО); выражалась в процентах [1].

Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA) по протоколу производителя. Исследованы полиморфные варианты rs1860561 (2741+54G>A) гена *ATP2A2*, кодирующего Ca(2+)-АТФазу *SERCA2a*, и rs3766871 (5656G>A) гена рианодиновых рецепторов *RYR2*. Для амплификации ДНК использованы праймеры и сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки FAM и HEX, разработанные ООО “ТестГен” (Россия). Полимеразную цепную реакцию и дальнейший раунд температурного плавления дуплексов проводили на амплификаторе ДТ-96 (“ДНК-Технология”, Россия).

Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вейнберга при помощи критерия χ^2 Пирсона в онлайн-программе Tests for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium and tests for association (Institute of Human Genetics, German). Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 13). Для анализа количественных данных использовали тест Краскела-Уоллиса для трёх независимых групп с поправкой Бонферрони. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — 25-й и 75-й

Таблица 1

Тяжесть сердечной недостаточности у носителей разных генотипов rs1860561 гена *ATP2A2*

| Параметр | Генотипы rs1860561 гена <i>ATP2A2</i> | | | p |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------|
| | GG | GA | AA | |
| ХСН, ФК I, II, III, n (%) | 7 (7,2); 60 (61,9); 30 (30,9) | 15 (23,8); 30 (47,6); 18 (28,6) | 1 (12,5); 4 (50,0); 3 (37,5) | 0,041 |
| Фракция выброса ЛЖ, Ме% (Q1; Q3) | 64 (57; 68) | 64 (60; 67) | 54 (42; 62) | 0,046 |
| ГЛЖ, есть, нет, n (%) | 29 (30,5), 66 (69,5) | 15 (23,8), 48 (76,2) | 3 (37,5), 5 (62,5) | 0,484 |

Примечание: p — уровень значимости различий между группами разных генотипов: тест Краскела-Уоллиса при сравнении фракции выброса ЛЖ, точный тест Фишера при сравнении частот ХСН и ГЛЖ.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Тяжесть сердечной недостаточности у носителей разных генотипов rs3766871 гена *RYR2*

| Параметр | Генотипы rs3766871 гена <i>RYR2</i> | | p |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------|
| | 5656GG | 5656GA | |
| ХСН, ФК I; II; III, n (%) | 22 (13,9); 89 (56,4); 47 (29,7) | 0; 3 (50,0); 3 (50,0) | 0,599 |
| Фракция выброса ЛЖ, Ме (Q1;Q3)% | 64 (59; 68) | 63 (61; 67) | 0,963 |
| ГЛЖ, есть; нет, n (%) | 43 (27,6); 113 (72,4) | 3 (50,0); 3 (50,0) | 0,353 |

Примечание: p — уровень значимости различий между группами разных генотипов: тест Краскела-Уоллиса при сравнении фракции выброса ЛЖ, точный тест Фишера при сравнении частот ХСН и ГЛЖ.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

перцентили. Для сравнения качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера (при ожидаемых частотах менее 5). Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450). Осуществлена оплата договора по разработке праймеров и подбору условий проведения реакции ПЦР для определения вариантов rs1860561 гена *ATP2A2* и rs3766871 гена *RYR2*; закупка готовых наборов и расходных материалов; приобретение оборудования для выделения ДНК.

Результаты

В исследуемой выборке больных ИБС и ХСН фракция выброса ЛЖ составила 64% (59; 68), что соответствует ХСН с сохраненной фракцией выброса [1]. У 23 (13,7%) пациентов диагностирована ХСН ФК I, фракция выброса ЛЖ составила 65% (61; 69). ХСН ФК II имели 94 (56,0%) пациентов, фракция выброса ЛЖ была 63% (53; 67). ХСН ФК III, с фракцией выброса ЛЖ 57% (49; 63), определена у 51 (30,3%) пациентов.

Частоты генотипов GG, GA, AA гена *ATP2A2* составили 97 (57,7%), 63 (37,5%) и 8 (4,6%), соответственно. Распространенность аллеля A составила 24%.

Генотип 5656GG гена *RYR2* выявлен у 158 (96,3%) пациентов и только в 6 (3,7%) случаях обнаружено

носительство генотипа 5656GA. В выборке отсутствовали пациенты с гомозиготным генотипом 5656AA. Частота аллеля 5656A составила 2%.

Распределение полиморфных вариантов гена *ATP2A2* и гена *RYR2* соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (p=0,581 и p=0,811, соответственно). Частоты аллелей находились в диапазоне значений, представленных в “1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies” для европейских популяций. Отсутствовала гендерная специфичность в распределении генотипов вариантов rs1860561 и rs3766871. Группы носителей разных генотипов как гена *ATP2A2*, так и гена *RYR2* были сопоставимы по возрасту и частоте перенесенных случаев инфаркта миокарда.

Проведен анализ ассоциации исследуемых полиморфных вариантов гена *ATP2A2* и гена *RYR2* с тяжестью ФК ХСН, фракцией выброса ЛЖ и частотой гипертрофии ЛЖ. Обнаружено отсутствие различий между группами изучаемых генотипов по частоте гипертрофии ЛЖ.

Выявлена ассоциация варианта rs1860561 гена *ATP2A2* с фракцией выброса ЛЖ и тяжестью ФК ХСН. У носителей генотипа AA по сравнению с носителями аллеля G отмечено статистически значимое снижение сократительной функции миокарда (p=0,046). Но в то же время, по сравнению с группой носителей генотипа GA, среди носителей генотипа GG статистически значимо (p=0,041) чаще встречались пациенты с ХСН ФК II и, напротив, наиболее редко — с ФК I. Соответствующие данные представлены в таблице 1.

Кроме того, проведена оценка ассоциации полиморфного варианта rs1860561 гена *ATP2A2* с КСО и КДО левого желудочка. Эту оценку проводили отдельно для женской и мужской когорт выборки, так как значения и КСО, и КДО имеют выраженные гендерные особенности.

Среди женщин обнаружены статистически значимые различия между носителями генотипов по КСО и КДО ($p=0,030$ и $p=0,036$, соответственно). У носителей генотипа AA ($n=3$) КСО оказался значительно выше, чем у носителей генотипов GG ($n=36$) и GA ($n=19$): 83 (75; 88,5) мл vs 30 (22,5; 37,5) мл и 33 (25; 37) мл, соответственно. Такая же ситуация наблюдалась и при оценке КДО: 126 (123; 154,5) мл vs 87 (75; 104) мл и 97 (78; 101,5) мл.

Среди мужчин, являющихся носителями генотипов GG ($n=61$), GA ($n=44$), AA ($n=5$), показатели КСО и КДО составили, соответственно, 50 (42; 70,5) мл, 48 (39; 74) мл, 35 (34; 48) мл и 124 (110,5; 142) мл, 124 (101; 149) мл, 98 (87; 134) мл. В отличие от женщин, у мужчин при генотипе AA наблюдались более низкие значения КСО и КДО по сравнению с группами генотипов GG и GA, но эти различия, однако, не достигли статистической значимости ($p=0,277$ и $p=0,505$).

Для рассматриваемой выборки больных ИБС не удалось установить наличие ассоциации генотипов 5656GG и 5656GA варианта rs3766871 гена *RYR2* с фракцией выброса ЛЖ и с тяжестью ФК ХСН (табл. 2), а также показателями КСО и КДО.

Обсуждение

Известно, что при снижении содержания и/или активности $\text{Ca}(2+)\text{-ATP}$ азы (*SERCA2a*) нарушается обратный захват ионов $\text{Ca}(2+)$ во время расслабления кардиомиоцитов. Соответственно, это приводит к уменьшению количества систолического $\text{Ca}(2+)$, что, в свою очередь, является одним из механизмов формирования сократительной дисфункции миокарда и развитию сердечной недостаточности [8].

Полученные в нашем исследовании результаты указывают на то, что в патогенезе ХСН значимое место занимают полиморфные варианты генов $\text{Ca}(2+)\text{-транспортирующих}$ белков. Так, у больных ИБС генотип AA варианта rs1860561 гена *ATP2A2* оказался ассоциирован с более низким значением фракции выброса ЛЖ. При этом у женщин-носителей генотипа AA оказались значительно более высокие показатели КСО и КДО. Такой результат можно рассматривать как признак снижения сократимости сердечной мышцы. В то же время среди гомозигот GG, по сравнению с гетерозиготами, реже встречалась ХСН наименее тяжелого I ФК и, напротив, преобладала ХСН II ФК. Известно, что ХСН может

характеризоваться не только нарушением систолической функции миокарда, но и диастолической дисфункцией. Это обстоятельство вполне согласуется с нашими результатами о распределении ФК ХСН среди носителей разных генотипов. Кроме того, есть данные, что у больных ХСН с нарушениями ритма сердца, но с кардиовертером-дефибриллятором, вариант rs1860561 сопряжен с меньшим риском жизнеугрожающих аритмий [6]. Возможно, что в зависимости от коморбидной патологии или терапевтического подхода этот полиморфный вариант гена может выступать и как фактор риска, и как протективный элемент.

Хорошо известно, что каждый цикл работы сердца требует выброса $\text{Ca}(2+)$ из СПР через рецепторы *RYR2*. Нарушение функционирования рецепторов *RYR2* является фактором риска ХСН и гипертрофии [9]. В свою очередь, работа рианодиновых рецепторов может зависеть и от полиморфных вариантов соответствующего гена *RYR2*. В проведенном исследовании мы не выявили связи полиморфного варианта rs3766871 гена *RYR2* с ФК ХСН, фракцией выброса ЛЖ или гипертрофией ЛЖ. Однако было обнаружено, что среди больных ИБС частота аллеля 5656A составила только 2%. Этот результат дает основание предполагать, что носители этого аллеля могут элиминироваться из выборки больных ИБС в более раннем возрасте. В пользу такого предположения свидетельствуют результаты исследования Ran Y, et al. (2010), в котором была показана ассоциация носительства аллеля 5656A варианта rs3766871 не только с желудочковыми аритмиями, но и с высоким риском внезапной сердечной смерти [10].

Заключение

Выявлена ассоциация носительства генотипа AA варианта rs1860561 гена *ATP2A2*, кодирующего $\text{Ca}(2+)\text{-ATP}$ азу *SERCA2a*, со снижением фракции выброса ЛЖ у больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Кроме того, женщины-носители генотипа AA отличались значительно более высокими показателями КСО и КДО. В то же время в общей выборке пациентов среди гомозигот GG была наименее распространена ХСН ФК I. Отсутствовала сопряженность варианта rs3766871 гена *RYR2* с тяжестью ХСН.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450).

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

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Dushina AG, Libis RA. Late ventricular potentials in chronic heart failure patients with preserved ejection fraction. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(3):247-53. (In Russ.) Душина А. Г., Либис Р. А. Поздние потенциалы желудочков у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(3):247-53. doi:10.18786/2072-0505-2017-45-3-247-253.
3. Afanasiev SA, Kondratieva DS, Kanev AF, et al. Differences in the force-interval relationship of isolated human myocardium with chronic coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus and the role of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Human Physiology*. 2017;43(1):54-60. doi:10.1134/S0362119716060025.
4. Dulhunty AF, Beard NA, Hanna AD. Regulation and dysregulation of cardiac ryanodine receptor (RyR2) open probability during diastole in health and disease. *J. Gen. Physiol*. 2012;140(2):87-92. doi:10.1085/jgp.201210862.
5. Makeeva OA, Zikov MV, Golubenko MV, et al. The role of genetic factors in the prediction of myocardial infarction complications within one year follow up. *Kardiologiya*. 2013;53(10):16-23. (In Russ.) Makeeva O. A., Зыков М. В., Голубенко М. В., и др. Роль генетических факторов в прогнозировании осложнений на протяжении года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2013;53(10):16-23.
6. Francia P, Adduci C, Ricotta A, et al. Common genetic variants in selected Ca²⁺ signaling genes and the risk of appropriate ICD interventions in patients with heart failure. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2013;38(3):169-77. doi:10.1007/s10840-013-9827-1.
7. Galati F, Galati A, Massari S. RyR2 QQ2958 genotype and risk of malignant ventricular arrhythmias. *Cardiology Research and Practice*. 2016;ID2868604. doi:10.1155/2016/2868604.
8. Kondratyeva DS, Afasyev SA, Kanev AF, et al. Maintenance of Ca²⁺-ATP-ase amount in sarcoplasmic reticulum cardiomyocytes in ischemic myocardium during short duration of diabetes mellitus course. *Russ J Cardiol*. 2014;(12):59-63. (In Russ.) Кондратьева Д. С., Афанасьев С. А., Канев А. Ф., и др. Сохранение содержания Ca²⁺-АТФ-азы саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(12):59-63. doi:10.15829/1560-4071-2014-12-59-63.
9. Bround MJ, Wambolt R, Luciani DS, et al. Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors *in vivo*. *The Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(26):18975-86. doi:10.1074/jbc.M112.427062.
10. Ran Y, Chen J, Li N, et al. Common RyR2 variants associate with ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in chronic heart failure. *Clinical Science*. 2010;119:215-23. doi:10.1042/CS20090656.

Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Ложкина Н. Г.¹, Козик В. А.¹, Толмачева А. А.¹, Хасанова М. Х.¹, Найдена Е. А.¹, Стафеева Е. А.¹, Барбарич В. Б.^{1,3}, Куимов А. Д.¹, Максимов В. Н.², Воевода М. И.²

Цель. Выявить молекулярно-генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМнST).

Материал и методы. В исследование были включены 210 пациентов (мужчин — 119, женщин — 91) с ОИМнST, госпитализированные в региональный сосудистый центр № 1 города Новосибирска в период с 21 декабря 2016 по 16 июня 2017 г. Средний возраст мужчин составил 55,5±9,5 лет, женщин 57,5±9,1 лет. Верификация диагноза ОИМнST проводилась согласно критериям Европейского кардиологического общества (2015, 2017). Во время госпитализации пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, предусмотренное стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, генетическое исследование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые показали свою ассоциацию с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) по результатам GWAS: rs2820315 гена *LMOD1* (Leiomodin 1, картирован на хромосоме 1), rs9349379 гена *PHACTR1* (регулятор 1 актина и фосфотазы, локализован на хромосоме 6p24.1), rs867186 гена *PROCR* (Protein C receptor, расположен на хромосоме 20q11.22), rs1799883 гена *FABP2* (Fatty acid-binding protein 2, локализован на хромосоме 4q26). Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. и авторского калькулятора отношения шансов (ОШ).

Результаты. Носительство генотипа CC rs2820315 гена *LMOD* ассоциировано с повышенным риском развития ОИМнST в 1,87 раз (95% ДИ 1,286-2,722, $p=0,016$). Носители генотипа СТ полиморфизма rs2820315 имеют сниженный риск развития ОИМнST (ОШ 0,633; 95% ДИ 0,436-0,918, $p=0,016$).

Заключение. С целью выявления групп риска развития ОИМнST рекомендовано исследование полиморфизма rs2820315 гена *LMOD*. Это позволит выделить группу повышенного риска развития ОИМнST с целью разработки персонализированных программ первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в практическом здравоохранении, что внесет вклад в снижение смертности от ОИМнST.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, однонуклеотидные полиморфизмы, генетические маркеры.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России по теме: "Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома" (Пер. № АААА-А18-118030790009-4).

Genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction

Lozhkina N. G.¹, Kozik V. A.¹, Tolmacheva A. A.¹, Khasanova M. Kh.¹, Naydena E. A.¹, Stafeeva E. A.¹, Barbarich V. B.^{1,3}, Kuimov A. D.¹, Maksimov V. N.², Voevoda M. I.²

Aim. To identify genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction (STEMI).

Material and methods. The study included 210 patients (119 men, 91 women) with STEMI, hospitalized from December 21, 2016 to June 16, 2017. The average age of men was 55,5±9,5 years, women — 57,5±9,1 years. The diagnosis of STEMI was verified according to the criteria of the European Society of Cardiology (2015, 2017). During hospitalization, patients underwent clinical and instrumental

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ³ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Козик В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Толмачева А. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Хасанова М. Х. — соискатель, ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1610-4069, Найдена Е. А. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0927-5962, Стафеева Е. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-00033684-5526, Барбарич В. Б. — соискатель кафедры факультетской терапии; руководитель регионального сосудистого центра, зав. отделением неотложной кардиологии в составе регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-9987-8574, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2998-2322, Максимов В. Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, ResearcherID H-7676-2012, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 29.07.2019
Рецензия получена 24.08.2019
Принята к публикации 02.09.2019



Для цитирования: Ложкина Н. Г., Козик В. А., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Найдена Е. А., Стафеева Е. А., Барбарич В. Б., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):53–57
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57

rs1799883 of the *FABP2* gene (Fatty acid-binding protein 2, located on chromosome 4q26). Statistical data analysis was performed using the SPSS 17.0.5 software package and authorial odds ratio (OR) calculator.

Results. Carriage of the CC genotype of rs2820315 polymorphism of the *LMOD* gene is associated with an increased risk of STEMI by 1,87 times (95% CI 1,286-2,722, $p=0,016$). Carriers of the CT genotype of rs2820315 polymorphism have a reduced risk of STEMI (OR 0,633; 95% CI 0,436-0,918, $p=0,016$).

Conclusion. In order to identify risk groups for STEMI development, the study of the rs2820315 polymorphism of the *LMOD* gene is recommended. This will define the high-risk group for STEMI for developing of personalized programs for primary and secondary prevention of cardiovascular events in practical health care, which will contribute to reducing of STEMI mortality.

Key words: ST-elevated myocardial infarction, myocardial infarction, coronary artery disease, single nucleotide polymorphisms, genetic markers.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of Russia on the topic: "The effect of various treatment strategies using genetic markers on the long-term outcomes of acute coronary syndrome" (Reg. № AAAA-A18-118030790009-4).

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ³City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Kozik V.A. ORCID: 0000-0001-7128-7887, Tolmacheva A.A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Khasanova M.Kh. ORCID: 0000-0003-1610-4069, Naydena E.A. ORCID: 0000-0002-0927-5962, Stafeeva E.A. ORCID: 0000-00033684-5526, Barbarich V.B. ORCID: 0000-0001-9987-8574, Kuimov A.D. ORCID: 0000-0002-2998-2322, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, ResearcherID H-7676-2012, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

Received: 29.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 02.09.2019

For citation: Lozhkina N.G., Kozik V.A., Tolmacheva A.A., Khasanova M.Kh., Naydena E.A., Stafeeva E.A., Barbarich V.B., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic markers of risk for ST-elevated myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):53–57
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-53-57

Последнее время активно развиваются различные методы рентген-эндоваскулярной хирургии, разные схемы медикаментозного лечения, но несмотря на это смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается высокой [1, 2]. Учитывая последнее, все больше места в современной кардиологии отводится профилактике ССЗ [3, 4]. Острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST) как и другие ССЗ относится к многофакторным заболеваниям. В развитии данного состояния играет роль множество причин, одной из которых является генетическая предрасположенность. Особое значение это имеет в группе молодых пациентов, где на первый план в риске развития ОИМпST, выходят генетические маркеры, в то время как для лиц старшей возрастной категории на первом месте находятся средовые факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), такие как низкая физическая активность, гипергликемия, гиперхолестеринемия и другие, не исключая вклад генетических маркеров. К тому же, последние годы отмечается тенденция роста числа больных трудоспособного возраста, в первую очередь мужчин, которые еще недавно относились к группе низкого ССР [5, 6]. Несмотря на важность генетического риска, на данный момент не сформировалось единого мнения о том, какие именно гены и их однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) целесообразно использовать в оценке риска развития ССЗ, ОИМпST в частности. Связано это с тем, что проведенные исследования получили достаточно разрозненные результаты. К тому же значительная доля исследований проводится в ограниченном количестве зарубежных стран. Экстраполяция полученных данных на другие популяции, отличающиеся по этническому составу, характеру питания, частоте полиморфизмов

генов и ряду других факторов, не совсем правомочна. Последнее обстоятельство подчеркивает важность проведения исследований на разных популяциях людей с целью оценки взаимосвязи генетических маркеров с риском развития ОИМпST [7-9]. Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в определении молекулярно-генетических маркеров риска развития ОИМпST в Новосибирской популяции.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 210 пациентов, последовательно поступивших в Региональный сосудистый центр № 1 (РСЦ № 1) города Новосибирска в период 21 декабря 2016г по 16 июня 2017г с диагнозом ОИМпST. Диагноз ОИМпST устанавливался по совокупности критериев, предложенных Европейским обществом кардиологов (ESC) (2017г) [10]. Пациенты с ОИМпST составили основную группу, а именно 210 пациентов, среди которых 91 женщина и 119 мужчин, средний возраст женщин составил $57,5 \pm 9,1$ лет, мужчин — $55,5 \pm 9,5$ лет. При оценке локализации ОИМпST отмечались следующие данные: ИМ по нижней стенке у мужчин встречались в 63,8% случаях (76 человек), а у женщин — 73,6% (67 человек), ИМ передней локализации у мужчин отмечался в 36,1% (43 человека) случаях, у женщин — 26,3% (23 человека). В группу сравнения были включены 246 пациентов (105 женщин, 141 мужчина) без ОИМпST в анамнезе на момент исследования, сопоставимые по возрасту с основной группой. Всем пациентам помимо стандартного для пациентов с ОИМпST, обследования, проводилось исследование молекулярно-генетических маркеров. Генотипирование включало в себя сбор венозной

крови, выделение ДНК из образца венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции, определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) методом ПЦР в реальном времени на приборе ABI 7900HT (Applied Biosystems 7900HT) с использованием зондов TaqMan, Applied Biosystems, USA. Проведено генетическое исследование четырех ОНП, которые подтвердили свою ассоциацию с риском развития ИМ, по результатам GWAS: rs2820315, rs9349379, rs867186, rs1799883. Выбранные полиморфизмы определялись в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS 17.0.5. Для оценки вероятности развития ОИМпСТ у пациентов использовали авторский калькулятор отношения шансов (ОШ), разработанный в табличном процессоре Excel, с расчетом р-значений (статистически достоверными считались $p < 0,05$) и доверительных интервалов (ДИ) по каждому генотипу изучаемых ОНП. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 91 от 18.11.2016). Все пациенты, включенные в исследование, подписывали официальное информированное согласие после получения информации о предстоящем проекте. Настоящий проект был выполнен в рамках госзадания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании были проанализированы 4 ОНП в отношении ассоциации данных маркеров с риском развития ОИМпСТ в Новосибирской популяции, а именно rs9349379 гена *PHACTR1*, rs2820315 гена *LMOD1*, rs1799883 гена *FABP2*, rs867186

гена *PROCR*, взаимосвязь которых с ИБС была показана в исследованиях GWAS. В таблице 1 представлен перечень 12 генотипов исследованных ОНП. Ген *PHACTR1* — регулятор 1 актина и фосфатазы, которые выполняют определенные функции в развитии сосудистой стенки и гемостазе, локализован на хромосоме 6p24.1 [11]. Ген *FABP2* — картирован на хромосоме 4q26, кодирует белок, связывающий жирные кислоты, а именно, принимает участие в метаболизме и внутриклеточном транспорте жирных кислот [12]. Ген *PROCR* — локализован на хромосоме 20q11.22, кодирует рецептор белка С, связываясь с которым протеин С инактивирует V и VIII факторы гемостаза, также стимулирует фибринолиз. Ген *LMOD1* — картирован на хромосоме 1, кодирует образование актин-связывающего белка лейомодина 1, который выполняет важную функцию в проведении импульса по проводящей системе сердца и гладкомышечном сокращении [8]. В настоящем исследовании для определения генетических маркеров риска развития ОИМпСТ использовался авторский калькулятор теории ОШ. Принцип его работы представлен ниже.

Всего 2 группы пациентов: группа А и В. Группа А — пациенты, перенесшие ОИМпСТ. Группа В — здоровые пациенты, без ОИМпСТ в анамнезе.

Вероятность наличия генотипа в группе А обозначалась — p_A , в группе В — p_B .

Вероятность наличия определяемого генотипа в группе А равен $\Pi_A = \frac{p_A}{1-p_A}$, в группе В — $\Pi_B = \frac{p_B}{1-p_B}$,

а отношение шансов: $OШ = \frac{\Pi_A}{\Pi_B} = \frac{p_A}{1-p_A} \cdot \frac{1-p_B}{p_B}$.

Сформулируем две статистические гипотезы: Нулевая гипотеза $H_0 = \{OШ=1\}$. Альтернативная гипотеза $H_1 = \{OШ \neq 1\}$. Принятие нулевой гипотезы свидетельствует о том, что отсутствует значимое различие между вероятностями p_A и p_B , и исследуемый генотип не информативен в отношении прогнозирования риска развития ОИМпСТ. Принятие альтернативной гипотезы говорит о том, что данный генотип можно использовать в оценке риска развития ОИМпСТ, поскольку отличия p_A и p_B значимы. При этом $OШ > 1$ свидетельствует о том, что частота встречаемости генотипа исследуемого ОНП больше в группе А, то есть данный генотип ассоциирован с риском развития ОИМпСТ. Если $OШ < 1$, то вероятность обнаружить данный генотип больше во группе В, это

Таблица 1

Генетические маркеры

| Ген | Номер в международной классификации | Генотип |
|----------------|-------------------------------------|---------|
| <i>PHACTR1</i> | rs9349379 | A/A |
| | | A/G |
| | | G/G |
| <i>LMOD1</i> | rs2820315 | C/C |
| | | C/T |
| | | T/T |
| <i>FABP2</i> | rs1799883 | A/A |
| | | A/G |
| | | G/G |
| <i>PROCR</i> | rs867186 | A/A |
| | | A/G |
| | | G/G |

Таблица 2

Показатели авторского калькулятора ОШ

| Группы | Наличие генотипа | | Размер группы |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Есть | Нет | |
| Группа А | n_{11} | n_{12} | $n_{11} + n_{12}$ |
| Группа В | n_{21} | n_{22} | $n_{22} + n_{21}$ |
| Всего | $n_{11} + n_{21}$ | $n_{12} + n_{22}$ | |

Таблица 3

Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с ОИМпСТ

| Ген | Номер ОНП | Генотип | ОШ | Нижняя и верхняя границы ДИ | р-значения |
|---------|-----------|---------|-------|-----------------------------|------------|
| RNACTR1 | rs9349379 | AA | 0,912 | 0,609-1,366 | 0,655 |
| | | AG | 1,037 | 0,717-1,499 | 0,849 |
| | | GG | 1,073 | 0,662-1,740 | 0,775 |
| LMOD1 | rs2820315 | CT | 0,633 | 0,436-0,918 | 0,016 |
| | | TT | 0,65 | 0,352-1,2 | 0,166 |
| | | CC | 1,87 | 1,286-2,722 | 0,016 |
| FABP2 | rs1799883 | AA | 0,788 | 0,38-1,637 | 0,523 |
| | | AG | 1,095 | 0,754-1,591 | 0,634 |
| | | GG | 0,973 | 0,673-1,407 | 0,886 |
| PROCR | rs867186 | AA | 1,365 | 0,880-2,120 | 0,164 |
| | | AG | 0,775 | 0,496-1,211 | 0,262 |
| | | GG | 0,289 | 0,032-2,610 | 0,24 |

Примечание: номер ОНП — номер ОНП в международной классификации.

Таблица 4

Частоты генотипов полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 с и без разделения пациентов по полу

| Генотипы | Группы без разделения по полу, n/% | | р | Женщины, n/% | | Р | Мужчины, n/% | | р |
|----------|------------------------------------|---------------|--------|--------------------|---------------|-------|--------------------|---------------|--------|
| | Контрольная группа | Группа ОИМпСТ | | Контрольная группа | Группа ОИМпСТ | | Контрольная группа | Группа ОИМпСТ | |
| TT | 31/12,6 | 18/8,6 | <0,004 | 13/12,4 | 8/8,8 | 0,031 | 18/12,8 | 10/8,4 | <0,103 |
| CT | 125/50,8 | 83/39,5 | | 54/51,4 | 33/36,3 | | 71/50,4 | 50/42,0 | |
| CC | 90/36,6 | 109/51,9 | | 38/36,2 | 50/54,9 | | 52/36,9 | 59/49,6 | |

Примечание: р — уровень значимости.

означает, что генетический маркер играет протективную роль в отношении развития ОИМпСТ. Чтобы проверить гипотезу применяется критерий χ^2 . Если вычисленное значение критерия $\chi^2(\chi^2_{выч})$ больше чем критическое значение $\chi^2(\chi^2_{крит})$, то нулевая гипотеза H_0 отвергается в пользу альтернативной H_1 с вероятностью ошибки первого рода $\alpha=0,05$.

Выборочное значение ОШ рассчитывается по следующей формуле:

$$ОШ = \frac{n_{11} \cdot n_{22}}{n_{12} \cdot n_{21}}$$

где количества наблюдений $n_{11}, n_{22}, n_{12}, n_{21}$ берутся из таблицы 2.

Доверительный интервал для неизвестного теоретического значения ОШ имеет вид $[ОШ_1, ОШ_2]$, и границы этого интервала определяются следующим: $P(ОШ_1 \leq ОШ \leq ОШ_2) = \gamma$, где $P(\cdot)$ — вероятность события, указанного в круглых скобках, то есть неизвестная величина $ОШ$ попадает в интервал с вероятностью $\gamma=0,95$. Если принимается гипотеза H_0 , то значение 1 с вероятностью γ попадает в доверительный интервал $[ОШ_1, ОШ_2]$. Если доверительный интервал не включает 1 (оба значения границ выше или ниже 1), формулируется вывод о статистической значимости выявленной связи между генотипом и развитием ОИМпСТ при значимости $p < 0,05$. Если доверительный интервал включает 1 (верхняя граница > 1 ,

нижняя — < 1), формулируется вывод об отсутствии статистической значимости связи между генотипом и развитием ОИМпСТ при уровне значимости $p > 0,05$. Р-значение — вероятность ошибки первого рода при отклонении нулевой гипотезы. Если р-значение меньше 0,05 можно говорить о необходимости принятия альтернативной гипотезы. В таблице 3 приведены результаты исследуемых генотипов по полиморфным вариантам в отношении расчета риска развития ОИМпСТ. Как видно из таблицы 3, статистически значимой является взаимосвязь генотипа СС полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 с риском развитием ОИМпСТ (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,286–2,722, $p=0,016$). Генотип СТ полиморфизма rs2820315, наоборот, играет протективную роль в отношении риска развития ОИМпСТ (ОШ 0,633; 95% ДИ 0,436–0,918, $p=0,016$). При анализе генотипов полиморфизма rs2820315 гена LMOD1 при разделении по полу в основной и контрольной группах были выявлены следующие статистически значимые различия (табл. 4). Как в группе без деления, так и при гендерном делении контрольной и основной групп, частота генотипа СС в группе пациентов с ОИМпСТ достоверно выше по сравнению с контрольной группой пациентов (54,9% vs 36,2%, 49,6% vs 36,9%). Это означает, что данный генотип ассоциирован с повышенным риском развития ОИМпСТ. При анализе частот

генотипов rs9349379 гена *PHACTR1*, rs867186 гена *PROCR* и rs1799883 гена *FABP2* между основной и контрольной группами с разделением и без разделения по полу и возрасту достоверных различий не было выявлено.

Заключение

В настоящем исследовании были воспроизведены данные GWAS в отношении четырех ОНП, подтвердивших свою ассоциацию с ИБС, на Новосибирской популяции пациентов. Достоверные различия по частоте встречаемости генотипов ОНП получены для гена *LMOD1*. Генотип СС полиморфизма rs2820315 гена *LMOD1* в 1,87 раз (95% ДИ 1,286-2,722, $p=0,016$) увеличивает риск развития ОИМпСТ, генотип СТ полиморфизма rs2820315, наоборот, уменьшает риск развития ОИМпСТ в 0,63 раза (95% ДИ 0,436-0,918, $p=0,016$). Таким образом, определение rs2820315 гена *LMOD1* у пациентов

позволит определить предрасположенность к риску развития ОИМпСТ, соответственно, выделить приоритетную группу пациентов для проведения персонализированной первичной, при необходимости вторичной, профилактики развития ОИМпСТ. Уникальность данного исследования заключается в том, что впервые была проведена оценка ОНП, представленных выше, на Новосибирской популяции, и выявлен полиморфизм, ответственный одновременно как за повышенный, так и за пониженный риск развития ОИМпСТ, в зависимости от генотипа, определяемого у пациента.

Финансирование. Настоящий проект был выполнен в рамках госзадания Минздрава России № АААА-А18-118030790009-4.

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

Литература/References

- Boytsov SA, Samorodskaja IV, Nikulina NN, et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of coronary heart disease for the fifteen-year period in the Russian Federation and the USA and the factors affecting its formation. *Terapevicheskij arhiv*. 2017;89(9):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017;89(9):53-9. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
- Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;5:12-8. (In Russ.) Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в российской федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12-8.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2017;22(6):7-85. (In Russ.) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):7-85.
- Roffi M, Patrono C., Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
- Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136:1908-19. doi:10.1161/circulationaha.117.030798.
- Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated With myocardial infarction and risk factors. *Russ J Cardiol*. 2017;22(10):33-41. (In Russ.) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А. и др. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(10):33-41. doi:10.15829/15604071-2017-10-33-41.
- Howson JM, Zhao W, Barnes DR, et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat Genet*. 2017;49:1113-9. doi:10.1038/ng.3874.
- Lozhkina NG, Khasanova MH, Kuimov AD, et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologija*. 2017;57(8):28-33. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д., и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2017;57(8):28-33. doi:10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(38):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Chen L, Qian H, Luo Z. PHACTR1 gene polymorphism with the risk of coronary artery disease in Chinese Han population. *Postgrad Med J*. 2019;95:67-71 doi:10.1136/postgradmedj-2018-136298.
- Gonzalez-Becerra K, Ramos-Lopez O, Garcia-Cazarin ML, et al. Associations of the lipid genetic variants Thr54 (FABP2) and -493T (MTTP) with total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels in Mexican subjects. *J Int Med Res*. 2018;46(4):1467-76. doi:10.1177/0300060517748518.

Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование “ФОРМА”)

Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А., Демченко Е. А., Ганенко О. С., Головкин А. С., Костарева А. А., Дмитриева Р. И.

Цель. 1) определить, сохраняет ли скелетная мускулатура пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) способность к регенерации и росту; 2) сопоставить эффективность длительных аэробных тренировок, рассчитанных индивидуализированным методом, и тренировок, рассчитанных традиционно, на основании значений VO_{2peak} , в отношении выраженности сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке (ТФН), активности эргорефлекса (ЭРФ).

Материал и методы. В исследование включено 297 больных со стабильной ХСН III функционального класса (ФК), получающих оптимальную терапию. Наличие ХСН было установлено у всех пациентов как минимум за 6 мес. до начала исследования, возраст — 18-65 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 19-28 кг/рост, м². Исходно исследуемые выполняли кардиореспираторный тест (КРТ) с оценкой показателей газового состава, кислотно-основного состояния крови, активности ЭРФ. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная (ОГ) и контрольная (КГ). Для ОГ основанию определения лактатного порога (ЛаП), через 1 и 3 мес. КРТ повторяли и режим тренировочной ходьбы динамически пересчитывался по новому уровню ЛаП. Для КГ режим тренировочной ходьбы рассчитывался на основании значений VO_{2peak} . Все больные тренировались в течение 6 мес. По окончании тренировок выполнялся диагностический КРТ, оценивалась активность ЭРФ. 11 больных ХСН и 3 здоровым донорам до начала тренировок выполнена биопсия икроножной мышцы.

Результаты. Показано, что потенциал к мышечной дифференцировке сателлитных клеток-предшественников скелетной мускулатуры, полученных от больных с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (СНнФВ), не отличается *in vitro* (в пробирке) от потенциала сателлитных клеток здоровых доноров. Через 6 мес. тренировок выраженность ХСН уменьшилась до II ФК у 75% пациентов ОГ, а среди пациентов КГ — у 44%; основные показатели этапов включения компенсаторных механизмов при физической нагрузке ($VO_{2LП}$ и VO_{2peak}) в ОГ повысились в большей степени, чем в КГ ($10,8 \pm 0,4$, $18,7 \pm 0,7$ мл/мин/кг и $9,5 \pm 0,8$, $15,3 \pm 0,9$ мл/мин/кг, при $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,01$, соответственно).

Заключение. 1) *In vitro* потенциал к мышечной дифференцировке, регенерации и росту сателлитных клеток-предшественников скелетной мускулатуры, полученных от больных СНнФВ, не отличается от потенциала сателлитных клеток здоровых доноров; 2) аэробные тренировки у больных ХСН III ФК рассчитанные на основании определения ЛаП, по безопасности не уступают результатам тренировочной ходьбы, который рассчитывался по уровню VO_{2peak} ; 3) аэробные тренировки у больных ХСН III ФК рассчитанные на основании определения ЛаП, по сравнению с обычным режимом тренировочной ходьбы, достоверно снижают активность эргорефлекса, повышают ТФН, уменьшают выраженность ХСН; 4) тренировочная ходьба более 1,5 ч/сут., режим которой был определен по уровню ЛаП, у пациентов с ХСН III ФК способствует развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки, которые рассчитывались традиционным методом.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, длительные аэробные тренировки, эргорефлекс, инверсия ремоделирования миокарда, сателлитные стволовые клетки скелетной мускулатуры, регенерация мышечной ткани.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа частично выполнена при поддержке гранта РНФ № 16-15-1017.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Леявина Т. А.* — в.н.с. Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М. Ю. — руководитель Научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Галенко В. Л. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Козлов П. С. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5886-7908, Борцова М. А. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-9694-7850, Демченко Е. А. — руководитель Научно-исследовательского отдела реабилитации, ORCID: 0000-0002-0009-9106, Ганенко О. С. — зав. отделением лечебной физкультуры, ORCID: 0000-0001-7989-3785, Головкин А. С. — н.с. института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-7577-628X, Костарева А. А. — директор института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257, Дмитриева Р. И. — н.с. института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-3073-7914.

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

бета-АБ — бета-адреноблокаторы, CD56 — невральная молекула межклеточной адгезии 1, маркер миогенной коммитированности, CD73 — Экто-5'-нуклеотидаза NT5E, CD166 — молекула клеточной адгезии CD166, CD140a — альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста, CD140b — бета-рецептор тромбоцитарного фактора роста, CD146 — кластер дифференцировки 146, CD45 — дифференцировочный антиген CD45, DMEM — модифицированная культуральная среда, α -MEM — базовая культуральная среда, Myf5 — регулятор миогенеза, Mfn1 — митофузин, PAX7 — фактор транскрипции, регулирующий миогенез, PE-RCO — метод поствазучной региональной циркуляторной окклюзии, VO_{2peak} — объем кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки, VE/VCO_2 — вентиляторный эквивалент по углекислоте, V_E — объемом минутной вентиляции, АД — артериальное давление, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, АРНИ — ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибиторы, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КГ — контрольная группа, ЛаП — лактатный порог, ЛП — левое предсердие, кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота, КДРлж — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРлж — конечно-систолический размер левого желудочка, МНС MF-20 — антитела MF20 к тяжелой цепи миозина, мРНК — матричная РНК, ОГ — основная группа, ОГоб — группа обычных тренировок на уровне ЛаП, ОГдлит — группа длительных тренировок на уровне ЛаП, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — физическая реабилитация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭР — эргорецепторы, ЭРФ — эргорефлекс.

Рукопись получена 19.03.2019

Рецензия получена 23.05.2019

Принята к публикации 30.05.2019



Для цитирования: Леявина Т. А., Ситникова М. Ю., Галенко В. Л., Козлов П. С., Борцова М. А., Демченко Е. А., Ганенко О. С., Головкин А. С., Костарева А. А., Дмитриева Р. И. Роль мышечной ткани в патогенезе хронической сердечной недостаточности — возможности воздействия (исследование “ФОРМА”). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):58-65
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65

The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure — the potential of exposure (FORMA study)

Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu., Galenko V. L., Kozlov P. S., Bortsova M. A., Demchenko E. A., Ganenko O. S., Golovkin A. S., Kostareva A. A., Dmitrieva R. I.

Aim. To determine whether the skeletal muscle of patients with chronic heart failure (CHF) retains the ability to regenerate and grow; to compare the effectiveness of long aerobic trainings, calculated by an individualized method, and conventionally calculated trainings (VO_{2peak} values), in relation to the severity of heart failure, exercise tolerance (ET), and ergoreflex activity (ERGO).

Material and methods. The study included 297 patients with stable III functional class (FC) CHF, receiving optimal therapy. The presence of heart failure was found in all patients at least 6 months before the start of the study (age — 18-65 years, body mass index (BMI) — 19-28 kg/height, m^2). Initially, the study performed a cardiorespiratory test (CRT) with an assessment of gas composition, acid-base balance of the blood and ERGO activity. Patients were randomized into 2 groups: experimental (EG) and control (CG). For EG, based on the determination of the lactate threshold (LT), after 1 and 3 months the CRT was repeated and the training walking mode was dynamically recounted according to the new LT level. For CG, the training walking mode was calculated based on the VO_{2peak} values. All patients trained for 6 months. At the end of the training, diagnostic CRT was performed, and the activity of ERGO was evaluated. Eleven patients with CHF and 3 healthy donors before the start of the training underwent a biopsy of the gastrocnemius muscle.

Results. It was shown that the potential for muscle differentiation of satellite skeletal muscle precursor cells obtained from patients with CHF with a reduced ejection fraction (HFrEF) does not differ *in vitro* from the potential of satellite cells of healthy donors. After 6 months of training, the severity of CHF decreased to FC II in 75% of EG patients, and among CG patients — in 44%; the main indicators of the stages of compensatory mechanisms activation during physical exertion (VO_{2LT} and VO_{2peak}) in EG increased more than in the CG ($10,8 \pm 0,4$, $18,7 \pm 0,7$ ml/min/kg and $9,5 \pm 0,8$, $15,3 \pm 0,9$ ml/min/kg, with $p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,05$, $p_3 < 0,01$, respectively).

Conclusion. *In vitro*, the potential for muscle differentiation, regeneration and growth of satellite skeletal muscle precursor cells obtained from patients with HFrEF does not differ from the potential of satellite cells of healthy donors. Aerobic training in patients with III FC chronic heart failure calculated by definition of LT, relating to safety is not worse than the results calculated by the level of VO_{2peak} . Aerobic

training in patients with III FC chronic heart failure calculated by definition of LT, compared with the usual mode of training walking, significantly reduce the activity of ergoreflex, increase ET, reduce the severity of CHF. In patients with III FC CHF, training walking for more than 1,5 hours/day determined by the level of LT, contributes to the development of physiological reverse myocardial remodeling to a greater extent than aerobic training calculated by the conventional method.

Key words: heart failure, long aerobic training, ergoreflex, inversion of myocardial remodeling, skeletal muscle satellite cells, muscle tissue regeneration.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was partially supported by the Russian Science Foundation grant № 16-15-1017.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lelyavina T.A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Galenko V.L. ORCID: 0000-0002-0503-167X, Kozlov P.S. ORCID: 0000-0001-5886-7908, Bortsova M.A. ORCID: 0000-0002-9694-7850, Demchenko E.A. ORCID: 0000-0002-0009-9106, Ganenko O.S. ORCID: 0000-0001-7989-3785, Golovkin A.S. ORCID: 0000-0002-7577-628X, Kostareva A.A. ORCID: 0000-0002-9349-6257, Dmitrieva R.I. ORCID: 0000-0002-3073-7914.

Received: 19.03.2019 **Revision Received:** 23.05.2019 **Accepted:** 30.05.2019

For citation: Lelyavina T.A., Sitnikova M.Yu., Galenko V.L., Kozlov P.S., Bortsova M.A., Demchenko E.A., Ganenko O.S., Golovkin A.S., Kostareva A.A., Dmitrieva R.I. The role of muscle tissue in the pathogenesis of chronic heart failure — the potential of exposure (FORMA study). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):58–65
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-58-65

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации достигла масштабов эпидемии [1, 2]. Силами доказательной медицины разработаны эффективные методы борьбы с данной патологией, включающие базовые медикаментозные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА), ангиотензина рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ), бета-адреноблокаторы (бета-АБ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), тем не менее, по настоящее время не удается остановить стремительный рост числа регоспитализаций, связанных с декомпенсацией СН, что ложится тяжелым бременем на экономику всех стран.

Несмотря на ингибирующее действие β-АБ, иАПФ, АРА, АРНИ, АМКР, нейрогуморальная активация при ХСН постоянно повышена вследствие непрерывной стимуляции со стороны периферических афферентных волокон, располагающихся в ске-

летной мускулатуре, т.е. вследствие возрастания активности эргорефлекса (ЭРФ).

Одной из возможных точек приложения в стабилизации течения ХСН, является поперечно-полосатая мышечная ткань. Стимуляция молекулярных механизмов реализации потенциала регенерации скелетных мышц, в том числе и при выполнении программ физической реабилитации, является перспективной стратегией снижения мышечных дисфункций, поэтому представляется актуальным определить, сохраняет ли скелетная мускулатура пациентов с ХСН способность к регенерации и росту. Сведений о подобных исследованиях в доступной литературе не найдено.

Как и любой орган или ткань при сердечной недостаточности, скелетная мускулатура также страдает от недостатка кислорода и питательных веществ. Отличия заключаются в том, что — первое, мышечная ткань является самым крупным по массе органом человека — 40-45% массы тела, и второе — в наличии

особой обратной связи между каждым мышечным волокном и центральной нервной системой (ЦНС) — ЭРФ.

Между скелетной мускулатурой с одной стороны и сосудодвигательным и дыхательным центрами головного мозга с другой стороны существуют нейрогенные связи, которые опосредуются эргорецепторами (ЭР). ЭР — это миелиновые и безмиелиновые афферентные нервные волокна, расположенные в скелетной мускулатуре и чувствительные ко всем механическим и метаболическим изменениям, возникающим в мышечных волокнах. ЭР играют основную роль в обратном контроле для поддержания соответствия между интенсивностью нагрузки, выполняемой мышцами, и энергией, обеспечивающей работу мышц. Эргорефлекс — защитная реакция организма на накопление метаболитов в мышечном волокне, направленная на удаление метаболитов и усиление аэробного окисления. Реагируя на метаболическое состояние мускулатуры, эргорецепторы модулируют интенсивность кровотока в мышцах и кардиореспираторный ответ на физическую нагрузку с целью обеспечения метаболических потребностей сокращающихся мышц, т.е. происходит усиление вентиляции и ряд циркуляторных изменений, обусловленных повышением активности симпатической нервной системы (СНС) — увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), сокращение резистивных сосудов неработающих мышц (рис. 1).

Таким образом, скелетная мускулатура является не только самым крупным по массе органом человеческого организма, но и органом, контролирующим деятельность сердечно-сосудистой и легочной систем посредством ЭРФ (рис. 1), однако сведения об эффективных методах воздействия на нее в настоящий момент весьма разноречивы. Единственный и самый физиологичный способ снижения активности ЭРФ — физические тренировки (ФТ).

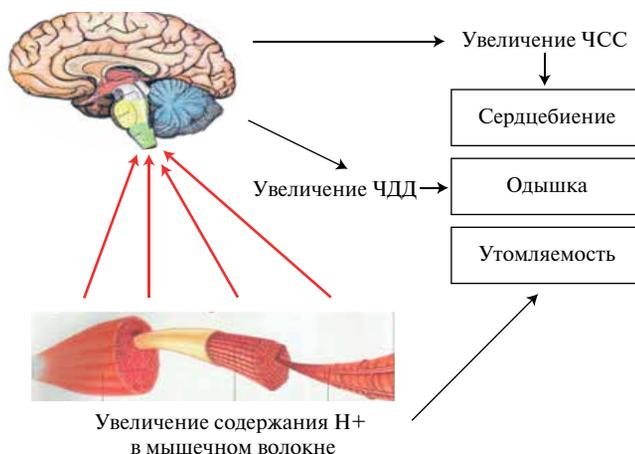


Рис. 1. Роль мышечной ткани в патогенезе ХСН.

Физическая реабилитация (ФР) у больных ХСН должна применяться с целью повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни, снижения количества госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [1, 2]. Тем не менее, в настоящее время существуют трудности, связанные с индивидуальным подбором вида, продолжительности, интенсивности физической нагрузки у больных ХСН.

Цели исследования: 1) определить, сохраняет ли скелетная мускулатура пациентов с ХСН способность к регенерации и росту; 2) сопоставить эффективность длительных аэробных тренировок, рассчитанных индивидуализированным методом, и тренировок, традиционно рассчитанных на основании значений объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки (VO_{2peak}), в отношении выраженности ХСН, толерантности к физической нагрузке, активности эргорефлекса.

Материал и методы

Биопсия икроножной мышцы и оценка состояния резидентных клеток мышечной ткани. У 11 больных ХСН, средний возраст — $54 \pm 12,5$ года, индекс массы тела (ИМТ) $26,5 \pm 6,4$ кг/м², ФВлж $26,4 \pm 1,4\%$ и 3 здоровых доноров была взята биопсия икроножной мышцы. Получение первичных культур резидентных клеток мышечной ткани, обогащенных фракцией сателлитных клеток, выполняли согласно методикам [3]. Обработку культуральной посуды проводили в течение 1,5 ч в культуральном CO_2 инкубаторе при $+37^\circ C$ раствором Geltrex (Invitrogen, США) в модифицированной культуральной среде (DMEM) в соотношении 1:100. Культуральную среду меняли через день. Миогенную дифференцировку клеток производили согласно методикам [3, 4] при культивировании в дифференцировочной среде, состоящей из базовой культуральной питательной среды (α -MEM) (ПанЭко, Россия) с добавлением 1% L-глутамина (Invitrogen, США), 1% антибиотика Penicillin-Streptomycin (Invitrogen, США) и 2% лошадиной сыворотки (Gibco, США). Замену первичной среды на дифференцировочную производили, когда клетки достигали субконфлюентного состояния. Иммуноцитохимия: клетки отмывали фосфатным буфером и фиксировали 4% параформальдегидом при $+4^\circ C$ в течение 10-15 мин, отмывали фосфатным буфером, в течение 5 мин инкубировали с 0,2% раствора TRITONx100, отмывали фосфатным буфером, блокировали 30 мин 15% раствором эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, США) в фосфатном буфере. Инкубацию с первичными и вторичными антителами проводили согласно инструкции производителя (анти-тела MF20 к тяжелой цепи миозина (МНС MF20), регулятор миогенеза (Myf5), митофузин (Mfn1), фактор транскрипции, регулирующий миогенез (PAX),

Таблица 1

Характеристика исследованных больных

| Признак | Основная группа | | | Контрольная группа | P | | | |
|---|-----------------|-----------|----------|--------------------|---------|---------------|-----------|-------------|
| | ОГ | ОГоб | ОГдлит | | ОГ и КГ | ОГоб и ОГдлит | ОГоб и КГ | ОГдлит и КГ |
| Демографические характеристики | | | | | | | | |
| Общее число больных ХСН, n | 237 | 182 | 55 | 60 | | | | |
| Возраст, лет, M±m | 53,1±4,2 | 52,3±5,0 | 57,3±6,5 | 51,0±6,1 | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Мужчины, n (%) | 176 (75) | 133 (75) | 52 (93) | 36 (60) | <0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| ИМТ, кг/м ² , M±m | 27,5±0,5 | 27,0±0,9 | 28,1±1,3 | 26,2±2,8 | >0,05 | <0,05 | >0,05 | <0,05 |
| Этиология сердечной недостаточности | | | | | | | | |
| ИБС, n (%) | 158 (67) | 129 (70) | 29 (53) | 35 (58) | >0,05 | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| ДКМП, n (%) | 79 (33) | 53 (30) | 26 (47) | 25 (42) | >0,05 | <0,05 | <0,05 | >0,05 |
| Сопутствующая патология | | | | | | | | |
| ФП, n (%) | 29 (12) | 22 (13%) | 7 (11%) | 6 (10%) | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Анемия, n (%) | 12 (5) | 10 (5%) | 2 (4%) | 5 (8%) | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| ХОБЛ, n (%) | 85 (36) | 67 (35%) | 18 (30%) | 24 (40%) | <0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Высокотехнологичные методы лечения | | | | | | | | |
| СРТ, n (%) | 52 (22) | 41 (23%) | 11 (20%) | 9 (15%) | <0,05 | >0,05 | <0,05 | <0,05 |
| АКШ, n (%) | 73 (30) | 61 (34%) | 12 (23%) | 19 (28%) | >0,05 | <0,05 | <0,05 | <0,05 |
| Фракция выброса левого желудочка | | | | | | | | |
| ФВлж, % | 30±1,3 | 29±1,5 | 30±3,5 | 32±3,3 | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Медикаментозная терапия, максимально переносимые дозы | | | | | | | | |
| иАПФ/АРА/АРНИ, n (%) | 237 (100) | 182 (100) | 55 (100) | 60 (100) | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| β-адреноблокаторы, n (%) | 237 (100) | 182 (100) | 55 (100) | 60 (100) | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| АМКР, n (%) | 212 (90) | 163 (90) | 51 (93) | 54 (91) | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Диуретическая терапия | | | | | | | | |
| Диуретики, n (%) | 237 (100) | 182 (100) | 55 (100) | 60 (100) | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, КГ — контрольная группа, ОГ — основная группа, ОГоб — обычный режим индивидуализированной физической реабилитации, ОГдлит — группа добровольных длительных тренировок.

R&D BioSystems, США). Иммунофенотип клеток подтверждали методом проточной цитометрии с использованием прибора CytoFLEX (Beckman Coulter). Данные анализировали с использованием программного обеспечения CytExpert 2.0 (Beckman Coulter).

Выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК), синтез комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты (кДНК) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Общая РНК была выделена с использованием реагента ExtractRNA (Evrogen, cat.no BC032, Россия). кДНК была синтезирована из 500 нг общей РНК с использованием набора для обратной транскрипции (Molove, SK021, Россия). Количественную оценку экспрессии генов проводили с использованием смеси qPCR-HS SYBR + ROX (Evrogen, cat.no. PK156, Russia). Данные Q-PCR представлены как произвольные единицы экспрессии мРНК, нормированные на экспрессию GAPDH, и уровни экспрессии в эталонном образце.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения GraphPadPrism7. Все данные были проанализированы, по крайней мере, тремя биологическими повторами и представлены как среднее значение + SEM.

Исследование безопасности и эффективности разных методов тренировок было проведено в рамках исследования “ФОРМА” — Физиологическое Обратное Ремоделирование Миокарда. Проспективное, рандо-мизированное исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации, протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. Критерии включения: симптомы ХСН III ФК, стабильное клиническое состояние в течение как минимум 2 нед. до момента включения в исследование, возраст — 18-65 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 19-28 кг/м², подписанное информированное согласие на участие в исследовании, способность выполнить КРТ, показатели фракции выброса левого желудочка (ФВлж) <45%, медикаментозная терапия, включающая ингибиторы АПФ/АРА/АРНИ, β-адреноблокаторы, АМКР, диуретики, обучение в школе для больных ХСН в период госпитализации в ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, диспансерное наблюдение кардиологом-специалистом по сердечной недостаточности. Критерии не-включения — хроническая обструктивная болезнь

Таблица 2
Ход исследования ФОРМА

| Исходно | 1 мес. | 3 мес. | 6 мес. |
|------------------------------|--------|--------|--------|
| Выполнение КРТ | + | + | + |
| Выполнение ЭхоКГ | + | | + |
| Оценка ЭРФ | + | | + |
| Оценка ФК ХСН | + | + | + |
| Оценка нежелательных явлений | + | + | + |

легких (ХОБЛ) средней и тяжелой степени, инфаркт миокарда (ИМ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), оперативные вмешательства, перенесенные в течение последних 6 мес., выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, низкий комплайнс.

Конечными точками исследования являлись: изменения выраженности ХСН (ФК), толерантности к физической нагрузке (VO_{2peak}), сократительной функции миокарда: фракции выброса левого желудочка (ФВлж), конечно-диастолического размера левого желудочка (КДР), конечно-систолического размера левого желудочка (КСР), активности ЭРФ.

Характеристика пациентов. В исследование было включено 297 больных стабильной ХСН III ФК, которая была установлена как минимум за 6 мес. до исследования. Пациенты случайным образом были разделены на две группы: основная группа (ОГ) — 237 больных ХСН III ФК, возраст — 18-65 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 19-28 кг/рост, м², и контрольная группа (КГ) — 60 больных ХСН III ФК, возраст — 18-65 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 19-28 кг/рост, м². Через 4-6 нед. после начала тренировок 55 больных ОГ по собственной инициативе постепенно увеличивали продолжительность ежедневной ходьбы до 1,5-2 ч, эта подгруппа добровольных длительных тренировок (ОГдлит) была выделена для дополнительного анализа (табл. 1).

Терапия больных в исследуемых группах существенно не различалась. Клинико-инструментальные данные исследованных больных представлены в таблице 1.

Ход исследования представлен в таблице 2. Исходно исследуемые выполняли субмаксимальный кардиореспираторный тест (КРТ) с одновременной оценкой показателей газового состава, кислотно-основного состояния крови (табл. 2).

Для каждого больного основной группы по результатам КРТ рассчитывали режим тренировочной ходьбы на основании определения лактатного порога (ЛаП), через 1 и 3 мес. КРТ повторяли и на основании вновь полученных показателей ЛП режим тренировочной ходьбы пересчитывали, скорость ходьбы составляла 95% от скорости ходьбы на уровне ЛаП [5, 7]. Пациенты тренировались в течение 6 мес. По окончании тренировок выполнялся диагностический КРТ.

Больные КГ, согласно существующим рекомендациям, выполняли тренировочную ходьбу на уровне 55% VO_{2peak} 3 раза/нед. Эхокардиография проводилась на аппарате Philips iE-33. Использовали одно- и двумерный режим сканирования, с помощью которых определяли: поперечный размер левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический и конечно-систолический размеры ЛЖ, ФВлж. Кардиореспираторный тест выполняли на беговой дорожке модели GE Medical Systems Information Technologies с использованием аппаратуры Oxycon Pro (Jeger, Германия) по протоколу с непрерывно возрастающей физической нагрузкой (ФН) с увеличением мощности на 7 Вт каждые 30 сек по стандартному протоколу.

Исследование содержания лактата венозной крови в покое и при физической нагрузке. Перед проведением КРТ исследуемым устанавливался катетер в локтевую вену. Заборы крови осуществляли исходно и каждую мину во время выполнения ФН. Содержание лактата венозной крови оценивали на портативном газоанализаторе i-STAT (Abbott, USA) с помощью наборов картриджей CG4. ЛаП фиксировали в момент начала увеличения содержания лактата в крови [5-7]. Исследование эргорефлекса проводили методом постнагрузочной региональной циркуляторной окклюзии (PE-RCO) [8]. Во время выполнения теста измеряли диастолическое артериальное давление (ДАД), регистрировали вентиляцию и показатели газообмена. Рассчитывали разницу между ДАД, вентиляторным эквивалентом по углекислоте (VE/VCO_2), объемом минутной вентиляции (V_E) после трехминутной окклюзии (+PE-RCO) и на фоне восстановительного периода без окклюзии (-PE-RCO), вычисляли процентное соотношение этих величин.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программного обеспечения Statistica 6.0. Все данные были проанализированы, по крайней мере, тремя биологическими повторами и представлены как среднее значение + SEM. Сравнение средних показателей проводили с помощью непараметрических методов статистики с использованием критерия Манна-Уитни. Использовался χ -критерий и критерий Фишера для выявления достоверности по таблицам сопряженности. Критерием достоверности служило значение $p < 0,05$.

Результаты

Изучение популяции стволовых клеток, полученной в результате исследования биоптатов поперечно-полосатой мускулатуры. После выделения клеток и нескольких дней экспансии *in vitro* мы проанализировали экспрессию поверхностных маркеров: CD56, CD105, CD166, CD146, CD73, CD140a, CD140b; CD45 использовали в качестве отрицательного контроля (рис. 2). Мы показали, что подавляющее большинство популя-

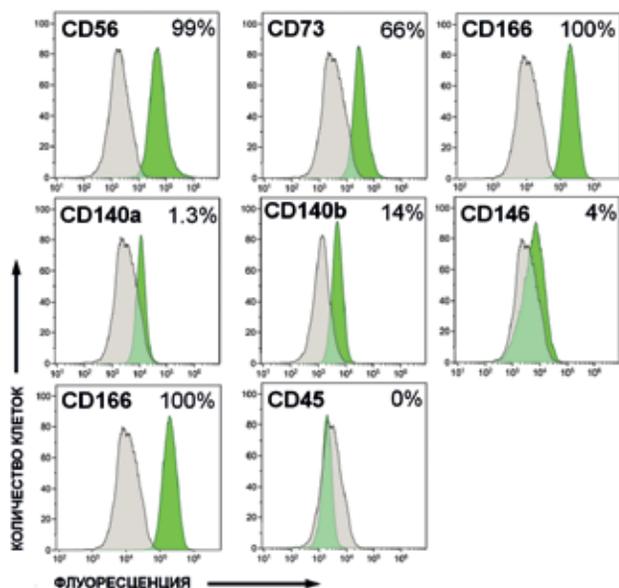


Рис. 2. Результаты иммунофенотипирования сателлитных клеток, выделенных из скелетной мускулатуры человека и культивированных *in vitro*.

Примечание: репрезентативные гистограммы представляют иммунофенотип полученных клеток (n=3 в каждой группе).

ции выделенных клеток было положительно по маркеру сателлитных клеток CD56 и отрицательно по маркеру гемопоэтических клеток CD45. Также мы обнаружили, что существенная фракция клеток экспрессирует стромальные маркеры CD105, CD166 и CD73, и лишь небольшая фракция клеток была положительна по маркерам CD146, CD140a и CD140b. Высокий уровень экспрессии стромальных маркеров в популяции скорее всего был связан с загрязнением фракции сателлитных клеток фракцией стромальных клеток мышечной ткани, поэтому было проведено иммуноцитохимическое исследование полученных образцов, которое подтвердило экспрессию маркеров сателлитных клеток Pax7 и Myf5 в полученных клеточных образцах (рис. 3А). Результаты количественного анализа иммуноцитохимического окрашивания и экспрессии мРНК маркеров сателлитных клеток и миоцитов показаны на рисунке 3. Уровень экспрессии мРНК как Myf5, так и Pax7 был достаточно высоким и не различался достоверно между образцами, полученными от здоровых доноров и пациентов с ХСН. Не различался существенно в образцах и процент Myf5+ и Pax7+ клеток. Результаты стимуляции дифференцировки полученных клеточных образцов показали, что и клетки полученные от здоровых доноров, и клетки полученные от пациентов с ХСН обладают сходным потенциалом к мышечной дифференцировке *in vitro*. На рисунке 4 показаны митотрубки, полученные после стимуляции мышечной дифференцировки *in vitro* образцов сателлитных клеток, от здоровых доноров и пациентов с ХСН. Коэффициент слияния не различался существенно между группами и состав-

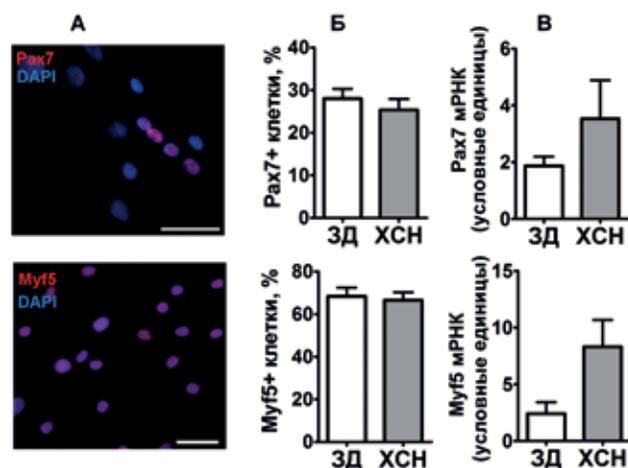


Рис. 3 (А, Б, В). Анализ экспрессии маркеров сателлитных клеток Pax7 и Myf5.

Примечание: А. Иммуногистохимическое окрашивание подтвердило экспрессию маркеров Pax7 Myf5 в выделенной популяции. Представлены репрезентативные фотографии. Масштабная линия соответствует 50μ; Б. Результаты количественный анализ иммуногистохимического окрашивания; В. Результаты анализа экспрессии мРНК Pax7 и Myf5 методом ПЦР в реальном времени.

Сокращения: ЗД — здоровые доноры, ХСН — пациенты с сердечной недостаточностью.

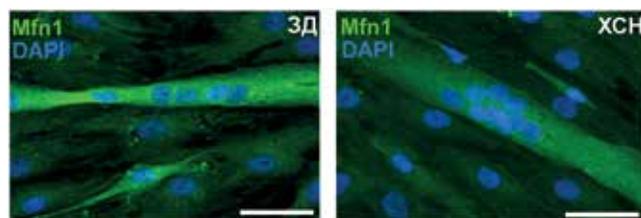


Рис. 4. Иммуноцитохимическое окрашивание дифференцированных миотрубок.

Примечание: представлены репрезентативные фотографии. Масштабная линия соответствует 50μ; миотрубки визуализированы антителами к митохондрию.

Сокращения: ЗД — здоровые доноры, ХСН — пациенты с сердечной недостаточностью.

лял $19 \pm 7\%$ и $23 \pm 5\%$ в образцах ЗД и ХСН, соответственно.

Сопоставление безопасности и эффективности рутинного и индивидуализированного подходов в составлении режима физической реабилитации. Из 297 больных 25 человек выбыли из исследования: 8 пациентов — из основной группы, 17 — из контрольной ($p < 0,05$); причинами чего являлись: нежелание продолжать тренировки (10 человек), у 6 — трансплантация сердца, у 4 — госпитализация по причинам, не связанным с ХСН, у 3 — госпитализация, связанная с декомпенсацией ХСН на фоне ОРВИ. Таким образом, завершили исследование в ОГ — 229 человек, в КГ — 43 человека.

Через 6 мес. тренировок выраженность ХСН уменьшилась до II ФК у 75% пациентов ОГ, а среди пациентов КГ — у 44%; основные показатели этапов включения компенсаторных механизмов при ФН ($VO_2LП$ и VO_2peak) в ОГ повысились в большей сте-

Таблица 3

Показатели активности ЭРФ у больных ХСН III ФК до и после тренировок

| Показатель | Исходно | | | После 6 мес. тренировок | | |
|--|---------|------|-------|-------------------------|------|--------|
| | ОГ | КГ | p | ОГ | КГ | p |
| Изменения ДАД, мм рт.ст., % | 86,5 | 89,7 | >0,05 | 56,2 | 72,1 | <0,001 |
| Изменения V _E , л/мин, % | 93,8 | 92,7 | >0,05 | 48,5 | 69,5 | <0,001 |
| Изменения V _E /VCO ₂ , % | 33,9 | 32,2 | >0,05 | 20,7 | 28,2 | <0,001 |

Примечание: p — достоверность различий показателей КРТ у больных ХСН до и после тренировок.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, V_E — объем минной вентиляции, V_E/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по углекислому газу.

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ у больных ХСН III ФК до и после тренировок

| Показатель | ЛП, см | | КДРлж, см | | КСРлж, см | | ФВлж, % | |
|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|---------|----------|
| | До ФР | После ФР | До ФР | После ФР | До ФР | После ФР | До ФР | После ФР |
| ОГ | 5,52±0,09 | 5,31±0,05* | 6,37±0,08 | 6,10±0,09** | 5,91±0,12 | 5,68±0,08* | 30±1,3 | 39±1,7** |
| ОГоб | 5,51±0,22 | 5,33±0,05* | 6,39±0,15 | 6,13±0,11** | 5,95±0,18 | 5,75±0,11* | 29±1,5 | 37±2,1* |
| ОГдлит | 5,54±0,29 | 5,25±0,05** | 6,36±0,19 | 6,05±0,28** | 5,93±0,30 | 5,55±0,18** | 30±3,5 | 41±2,9** |
| КГ | 5,46±0,38 | 5,41±0,35 | 6,32±0,37 | 6,27±0,25 | 5,91±0,32 | 5,87±0,29 | 32±3,3 | 36±4,1* |

Примечание: p — достоверность различий: * — p<0,05, ** — p<0,001.

Сокращения: ФР — физическая реабилитация, ЛП — левое предсердие, КДРлж — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСРлж — конечно-систолический размер левого желудочка, ФВлж — фракция выброса левого желудочка, ОГ — основная группа, ОГоб — группа обычных тренировок на уровне ЛП, ОГдлит — группа длительных тренировок на уровне ЛП, КГ — контрольная группа.

пени, чем в КГ (10,8±0,4, 18,7±0,7 мл/мин/кг и 9,5±0,8, 15,3±0,9 мл/мин/кг, при p₁<0,01, p₂<0,05, p₃<0,01, соответственно).

После проведения тренировок у больных ОГ зарегистрировано более выраженное, по сравнению с больными КГ, снижение активности ЭРФ: по уровню ДАД на 40%, по V_E — в ОГ на 53%, по V_E/VCO₂ — на 38%, а в КГ — на 21%, 23% и 15%, соответственно (p<0,05) (табл. 3).

В таблице 4 представлены данные об изменении показателей ЭхоКГ у исследуемых больных до и после проведения физической реабилитации. В ОГ достоверно улучшились КДРлж, КСРлж, ФВлж, размеры левого предсердия. В контрольной группе выявлено достоверное увеличение ФВлж, размеры ЛП, КСРлж, КДРлж изменились недостоверно. На фоне длительных аэробных тренировок у пациентов из подгруппы ОГдлит выявлено выраженное достоверное уменьшение конечных систолического и диастолического объёмов левого желудочка, размеров левого предсердия, а также более выраженное, чем в КГ и ОГоб, достоверное увеличение фракции выброса левого желудочка (табл. 4).

Обсуждение

При ХСН системные метаболические изменения сопровождаются потерей мышечной массы, что в свою очередь вызывает снижение физической работоспособности и ухудшение качества жизни [1, 2, 5-6].

Целью первой части этого проекта было определить, сохраняет ли скелетная мускулатура пациентов с ХСН способность к регенерации и росту. Результаты исследования продемонстрировали, что поперечно-полоса-

тые мышечные клетки пациентов с ХСН III ФК не имеют существенных различий с клетками, полученными от здоровых доноров, обладают сходным потенциалом мышечной дифференцировки *in vitro* и демонстрируют высокий потенциал относительно восстановления клеток-предшественников мышечной ткани.

Таким образом, сателлитные клетки-предшественники скелетной мускулатуры при благоприятных обстоятельствах могут способствовать восстановлению поврежденных вследствие ХСН мышц. Точные молекулярные механизмы восстановления скелетной мускулатуры при ХСН еще предстоит исследовать, но очевидно, что новые терапевтические стратегии должны быть направлены на активацию потенциала регенерации сателлитных клеток, что, возможно, частично реализуется и в ходе ФР.

Результаты применения различных режимов тренировок отражены во второй части настоящего исследования. В 2017г были опубликованы российские рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с ХСН [1], в которых предложено рассчитывать режим физической реабилитации эмпирически, на основании теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ), или исходя из объема кислорода, поглощаемого на пике физической нагрузки (VO₂peak). Тем не менее, результаты ТШХ в значительной мере зависят от мотивации больного и врача, контролирующего выполнение теста, наличия у пациента сопутствующей патологии и многих других факторов, следовательно, программа физической реабилитации, рассчитанная на основании результатов теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ), может быть не вполне точной [1, 6].

Показатель же VO_{2peak} также в высокой степени определяется мотивацией больного [1, 6]. Некоторые аспекты в определении режима тренировок больным ХСН остаются открытыми: отсутствуют единые принципы управления процессами адаптации организма к физической нагрузке, не до конца разработана теория планирования эффективных, безопасных, персонализированных нагрузок [1, 6].

В 2012г мы предложили проводить подбор режима тренирующей ходьбы на основании определения лактатного порога [7, 9]. Преимущество такого подхода состоит в повышении точности определения биологических резервов адаптации организма к физической нагрузке. Использование этого метода в сравнении с предшествующими обуславливает возможность персонализированного подхода в составлении программ физической реабилитации у любых пациентов с сердечно-сосудистой патологией [5, 7, 9]. В настоящем исследовании в ходе пилотного проекта “ФОРМА” продемонстрирована безопасность и эффективность данного подхода к ФР у больных ШФК ХСН. Использование предложенного метода позволяет рассчитать программу физической реабилитации таким образом, чтобы избежать развития утомления и, следовательно, назначать более длительные физические тренировки. Помимо этого, метод дает возможность плавно повышать нагрузку на основании повторного определения возрастающего лактатного порога. Из этого вытекают два важнейших следствия. Первое — большее снижение активности ЭРФ в основной группе, и как результат — снижение нейрогуморальной активации [5]. Второе: большая длительность тренировок может способствовать возрастанию числа митохондрий и увеличению переносимости физических нагрузок по сравнению с рутинными способами расчета режима ФР больных ХСН, когда время тренировки и нагрузка пациента строго фиксированы. Последнее положение подтверждается тем, что только в группе больных, у которых нагрузка подбиралась на основании дина-

мично меняющегося в ходе наблюдения лактатного порога, более значительно возросла ТФН, а у пациентов, тренирующихся более 1,5 ч/сут., повысилась эффективность физической реабилитации в отношении инверсии ремоделирования миокарда.

Ограничения исследования: относительно малое количество больных в группе длительных тренировок. Исследование выполнено в одном центре.

Заключение

1) *In vitro* потенциал к мышечной дифференцировке, регенерации и росту сателлитных клеток клеток-предшественников скелетной мускулатуры, полученных от больных СНФВ, не отличается от потенциала сателлитных клеток здоровых доноров;

2) Аэробные тренировки у больных ХСН III ФК рассчитанные на основании определения лактатного порога, по безопасности не уступают результатам тренировочной ходьбы, который рассчитывался по уровню VO_{2peak} ;

3) Аэробные тренировки у больных ХСН III ФК рассчитанные на основании определения лактатного порога, по сравнению с обычным режимом тренировочной ходьбы, достоверно снижают активность эргорефлекса, повышают ТФН, уменьшают выраженность ХСН;

4) Тренировочная ходьба продолжительностью более 1,5 ч/сут., режим которой был определен по уровню лактатного порога, у пациентов с ХСН III ФК способствует развитию физиологического обратного ремоделирования миокарда в большей степени, чем аэробные тренировки, которые рассчитывались традиционным методом.

Финансирование. Работа частично выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-15-1017.

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

Литература/References

- Arutyunov GP, Kolesnikova EA, Begrambekova YuL, et al. Recommendations for the appointment of physical training for patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41-66. (In Russ) Арутюнов Г.П., Колесникова Е.А., Беграмбекова Ю.Л. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):41-66.2017;18(1):41-66. doi:10.18087/rhjf.2017.1.2339.
- 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Smolina AD, Kostareva AA, Bruton JO, et al. Primary Murine Myotubes as a Model for Investigating Muscular Dystrophy. *Biomed Res. Int*. 2015;1-12. doi:10.1007/978-1-4939-3584-0_19.
- Keire P, Shearer A, Shefer G, et al. Isolation and culture of skeletal muscle myofibers as a means to analyze satellite cells. *Methods Mol Biol*.2013;946:431-68. doi:10.1155/2015/582614.
- National recommendations of HFSS, RCS on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;14:7(81). (In Russ) Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;14:7(81). doi:10.18087/rhjf.2016.2.2193.
- Massimo F, Viviane C, Ugo C. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association. *European Journal of Heart Failure*.2011;13:347-57. doi:10.1093/eurjhf/hfr017.
- Lelyavina TA, Sitnikova MYu, Shlyakhto EV. Effectiveness of individualized selection of physical rehabilitation regimen in patients with chronic heart failure with III NYHA class. *Journal Medical alphabet*. 2014;14:32-5. (In Russ.) Леявина Т.А., Ситникова М.Ю., Шлякто Е.В. Эффективность индивидуализированного подбора режима физической реабилитации у больных хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. *Медицинский алфавит*. 2014;14:32-5.
- Piepoli M, Ponikowski P, Clark AL, et al. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J*.1999;137:1050-6.
- Lelyavina T, Sitnikova M, Beresina A, et al. New Approaches to Marking Stages of Incremental Physical Work by Example of Cardiopulmonary Exercise Testing. *Journal of US-China Medical Science*.2014;11:1(93):9-13.
- Lelyavina T, Sitnikova M, Galenko V, et al. Aerobic training in heart failure patients with optimal heart failure therapy — a prospective randomized study. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;6(2):59-67.

Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различийКовалева А. Я.¹, Кох Н. В.^{1,3}, Воронина Е. Н.^{1,3}, Донилова О. С.², Зеленская Е. М.¹, Лифшиц Г. И.^{1,3}**Цель.** Изучить влияние генетических факторов на риск развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и особенности течения у пациентов русской и бурятской этнической принадлежности.**Материал и методы.** В исследование были включены 248 пациентов русской этнической группы и 92 пациента бурятской. Всем пациентам проводилась оценка генотипов по маркерам *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *CAT*, *NOS3*, *CYP11B2*, *AGT*, *STK39*, *EDN1*, *GNB3*. Определены клинические данные: возраст, индекс массы тела, стаж курения, стадия и степень АГ, наличие и характер поражения органов-мишеней, наследственный анамнез. В исследовании пациенты двух этносов были разделены на группы "случай" и "контроль" в зависимости от наличия или отсутствия АГ.**Результаты.** У пациентов русской этнической группы была выявлена ассоциация более тяжелого течения АГ с отягощенным семейным анамнезом, в отличие от пациентов бурятской национальности. У бурятской группы с развитием АГ связаны полиморфизмы генов-кандидатов *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994), *STK39* (rs3754777), *EDN1* (rs9349379). У русской группы значимый вклад был гена *ACE*, *EDN1*, *CYP11B2* (rs1799998), *GNB3*, *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (rs1801253). При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *ACE* среди двух этнических групп аллель "1" встречался достоверно чаще у пациентов русской принадлежности.**Заключение.** Результаты исследования выявили этнические различия в генетике развития эссенциальной АГ. Впервые установлена ассоциация генетических маркеров, кодирующих элементы ренин-ангиотензиновой системы, симпатoadренальной, системы эндотелия с риском развития АГ у пациентов бурятской национальности. Выявление генетической предрасположенности к АГ, факт этнических различий дает возможность понять роль наследственной составляющей гипертензии и в совокупности с влиянием окружающей среды, развить одно из направлений персонализированной медицины.**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, этнос, буряты, генетические маркеры.**Конфликт интересов:** не заявлен.¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ; ³ФГБОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет Минобрнауки России, Новосибирск, Россия.

Ковалева А. Я. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Кох Н. В. — н.с. лаборатории геномных медицинских технологий, ORCID: 0000-0001-6374-1728, Воронина Е. Н. — к.б.н., н.с. лаборатории фармакогеномики, ORCID: 0000-0002-3405-6980, Донилова О. С. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины; профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 16.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 02.09.2019

**Для цитирования:** Ковалева А. Я., Кох Н. В., Воронина Е. Н., Донилова О. С., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):66–71
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71**The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences**Kovaleva A. Ya.¹, Kokh N. V.¹, Voronina E. N.¹, Donirova O. S.², Zelenskaya E. M.¹, Lifshits G. I.^{1,3}**Aim.** To study the influence of genetic factors on the risk of essential arterial hypertension (AH) and the course in patients of Russian and Buryat ethnicity.**Material and methods.** The study included 248 patients of the Russian and 92 patients of the Buryat ethnic group. All patients were evaluated for genotypes by *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *CAT*, *NOS3*, *CYP11B2*, *AGT*, *STK39*, *EDN1*, *GNB3* markers. Following clinical data were determined: age, body mass index, smoking history, stage and degree of AH, the presence and nature of target organ damage, hereditary history. In the study, patients of the two ethnic groups were divided into the case and control groups depending on the presence or absence of AH.**Results.** In patients of the Russian ethnic group, an association of a more severe AH course with a burdened family history was revealed, in contrast to patients of Buryat nationality. In the Buryat group, the development of AH is associated with polymorphisms of the candidate genes *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994), *STK39* (rs3754777), *EDN1* (rs9349379). In the Russian group, *ACE*, *EDN1*, *CYP11B2* (rs1799998), *GNB3*, *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (rs1801253) genes had a significant contribution. When comparing the assortment of allelefrequency of the *ACE* gene polymorphic marker among two ethnic groups, the "1" allele was found significantly more frequently in patients of Russian group.**Conclusion.** The results of the study revealed ethnic differences in the genetic features of essential AH. For the first time, an association between genetic markers encoding elements of the renin-angiotensin system, sympathoadrenal system, endothelial system and AH risk in patients of Buryat nationality was established. The identification of ethnic differences and genetic predisposition to AH, makes it possible to understand the role of the hereditary component of hypertension. We suppose that these data in conjunction with the influence of the environment, can help to develop one of the areas of personalized medicine.**Key words:** arterial hypertension, ethnos, Buryats, genetic markers.¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ²Semashko Republican Clinical Hospital of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude; ³State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Kovaleva A. Ya. ORCID: 0000-0002-7041-5071, Kokh N. V. ORCID: 0000-0001-6374-1728, Voronina E. N. ORCID: 0000-0002-3405-6980, Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

For citation: Kovaleva A. Ya., Kokh N. V., Voronina E. N., Donirova O. S., Zelenskaya E. M., Lifshits G. I. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):66–71
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71

Received: 16.07.2019 Revision Received: 24.08.2019 Accepted: 02.09.2019

По данным ВОЗ на 2018г одна из главных проблем нашего времени — это высокий риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из самых значимых факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и грозных осложнений является артериальная гипертония (АГ). Показано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, за счет поражения органов-мишеней и, следовательно, увеличения риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения [1].

По данным полногеномного исследования ассоциаций вклад наследственности в развитие АГ составляет от 30 до 60% [2]. Известно, что отягощенная наследственность увеличивает риск развития осложнений АГ примерно в 4 раза [3]. А значит, важность генетической детерминации при АГ не вызывает сомнений.

Но в случае заболеваний, относящихся к категории мультифакторных, проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции. Генотип, преобладающий в одной популяции, может оказаться минорным в другой. Это показывает, что исследования для каждой этнической и популяционной группы являются актуальными и значимыми.

В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов с риском развития артериальной гипертонии у жителей Российской Федерации. В Республике Бурятия подобных исследований ранее не проводили. В связи с этим, особенно актуальным представляется выявление генетических маркеров предрасположенности к АГ в популяции русских и бурят, проживающих на территории Российской Федерации.

На основании результатов различных исследований последних 10 лет по гипертонии (с оценкой р и OR), нами были отобраны 12 полиморфных локусов, влияющих на основные патофизиологические механизмы нарушения регуляции артериального давления (табл. 1).

Цель — изучить влияние генетических факторов на риск развития АГ и особенности течения у пациентов двух этнических групп: русских и бурятов.

Задачи: 1. Изучить влияние наследственных факторов на формирование АГ у групп “русские”

и “буряты”; 2. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов-кандидатов с риском развития АГ у групп “русские” и “буряты”.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты, находящиеся на обследовании и лечении на базе клиники ЦНМТ ИХБФМ СО РАН в г. Новосибирске и на базе РКБ им. Семашко в г. Улан-Удэ. Протокол исследования был одобрен ЛЭК обеих центров. Все пациенты подписали форму информированного согласия. Фиксировались пол, возраст, ИМТ, стаж курения, стадия и степень АГ, наличие и характер поражения органов-мишеней, наследственный анамнез.

В группу “случай” этническая принадлежность — русские, вошло 136 пациентов с установленным диагнозом эссенциальная АГ, средний возраст $61,5 \pm 5,6$ лет; в контрольную группу — 112 пациентов средний возраст $53,1 \pm 4,3$ лет.

В группу “случай” этническая принадлежность — буряты, вошло 70 пациентов с установленным диагнозом эссенциальная АГ, средний возраст $65,1 \pm 1,8$ лет; в контрольную группу — 22 пациента, средний возраст $61,6 \pm 1,2$ лет.

Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации пациентов и их родителей, анализа родословной до второго поколения. Данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности на 99,86% [4].

Критерии включения в группу “случай”:

1. Наличие диагноза АГ;
2. Возраст 45–80 лет;
3. Подписавшие информированное согласие;
4. Этническая принадлежность (“русские”/“буряты”).

Критерии исключения:

1. Отсутствие в анамнезе повышения АД;
2. Возраст <45 лет;
3. Вторичная АГ.

Критерии включения в группу “контроль”:

1. Отсутствие повышения АД;
2. Возраст 45–80 лет;
3. Известные анамнестические данные;
4. Этническая принадлежность (“русские”/“буряты”);
5. Подписавшие информированное согласие.

Таблица 1

Полиморфные локусы генов-кандидатов

| Ген | Хромосома | Кодируемый белок | Полиморфный локус |
|-------|-----------|---|------------------------------|
| ACE | 17 | АПФ | rs 4646994 Ins/Del |
| AGT | 1 | Ангиотензиноген | rs 699 A>G |
| NOS3 | 7 | Эндотелиальная НО-синтаза | rs179983 G>T rs891512 G>A |
| EDN1 | 6 | Эндотелин-1 | rs9349379 A>G |
| ADRB1 | 10 | бета-1-адренергический рецептор | rs1801253 C>G |
| ADRB2 | 5 | бета-2-адренергический рецептор | rs1800888 C>G |
| ADRB3 | 8 | бета-2-адренергический рецептор | rs4994 A>G |
| GNB3 | 12 | Гуанин-нуклеотид- связывающий-протеин- бета-3 | rs5443 C>T |
| STK39 | 2 | Серин/треонин-киназа-39 | rs3754777 C>T |
| CAT | 11 | Каталаза | rs1001179 C>T |

Таблица 2

**Оценка отношения шансов (ОШ)
для русской этнической группы**

| Ген | Модель наследования | ОШ (95% ДИ) | p |
|---------------------|---------------------|---------------------------|--------------|
| ACE | DD/ID+II | 2,88 [1,355-6,177] | 0,005 |
| | DD+ID/II | 2,04 [1,206-3,440] | 0,007 |
| NOS3 (rs891512) | AA/GA+GG | 1,18 [0,230-6,062] | 0,842 |
| | AA+GA/GG | 0,83 [0,457-1,492] | 0,526 |
| ADRB1 | GG/GC+CC | 3,05 [1,275-7,290] | 0,011 |
| | GG+GC/CC | 1,86 [0,999-3,473] | 0,05 |
| ADRB2 | GG/GC+CC | 1,28 [0,504-3,250] | 0,602 |
| | GG+GC/CC | 0,84 [0,448-1,577] | 0,587 |
| AGT | TT/CT+CC | 0,35 [0,144-0,862] | 0,019 |
| | TT+CT/CC | 0,72 [0,427-1,202] | 0,206 |
| ADRB3 | GG/AG+AA | 2,68 [0,526-13,630] | 0,218 |
| | GG+AG/AA | 1,26 [0,676-2,341] | 0,469 |
| CYP11B2 | GG/AG+GG | 4,09 [1,727-9,692] | 0,001 |
| | GG+AG/AA | 3,06 [1,613-5,789] | 0,004 |
| GNB3 | TT/CT+CC | 6,2 [0,779-50,382] | 0,051 |
| | TT+CT/CC | 1,78 [1,013-3,139] | 0,043 |
| EDN1 | GG/AG+AA | 3,61 [1,599-8,169] | 0,006 |
| | GG+AG/AA | 2,77 [1,520-5,056] | 0,007 |
| CAT | TT/CT+CC | 0,85 [0,370-1,952] | 0,701 |
| | TT+CT/CC | 0,79 [0,470-1,323] | 0,368 |
| STK39 | TT/CT+CC | 1,22 [0,328-4,561] | 0,763 |
| | TT+CT/CC | 1,18 [0,617-2,278] | 0,608 |
| NOS3 (rs1799983) | TT/GT+GG | 6,54 [0,701-61,097] | 0,062 |
| | TT+GT/GG | 2,34 [1,154-4,736] | 0,017 |

Примечание: в таблице выделены жирным значения, где p<0,05, ОШ>1.

Таблица 3

**Оценка отношения шансов (OR)
для бурятской этнической группы**

| Ген | Модель наследования | ОШ (95% ДИ) | p |
|--------------------|---------------------|----------------------------|--------------|
| ACE | DD/ID+II | 0,14 [0,008-2,700] | 0,082 |
| | DD+ID/II | 2,96 [1,040-8,407] | 0,036 |
| NOS3 (rs891512) | AA/GA+GG | 1,44 [0,056-37,13] | 0,493 |
| | AA+GA/GG | 1,10 [0,253-4,794] | 0,891 |
| ADRB1 | GG/GC+CC | 0,48 [0,084-2,740] | 0,402 |
| | GG+GC/CC | 1,08 [0,367-3,182] | 0,874 |
| ADRB2 | GG/GC+CC | 1,36 [0,316-5,892] | 0,677 |
| | GG+GC/CC | 0,97 [0,286-3,292] | 0,961 |
| AGT | TT/CT+CC | 4,50 [1,117-18,13] | 0,03 |
| | TT+CT/CC | 3,30 [1,070-10,17] | 0,034 |
| ADRB3 | GG/AG+AA | 0,28 [0,014-5,728] | 0,226 |
| | GG+AG/AA | 8,23 [1,995-68,154] | 0,025 |
| CYP11B2 | GG/AG+GG | 1,75 [0,453-6,767] | 0,415 |
| | GG+AG/AA | 1,78 [0,557-5,666] | 0,328 |
| GNB3 | TT/CT+CC | 5,53 [0,611-49,97] | 0,097 |
| | TT+CT/CC | 3,32 [1,012-10,86] | 0,043 |
| EDN1 | GG/AG+AA | 3,67 [0,758-17,72] | 0,094 |
| | GG+AG/AA | 3,27 [1,042-10,27] | 0,037 |
| CAT | TT/CT+CC | 0,25 [0,049-1,274] | 0,082 |
| | TT+CT/CC | 0,25 [0,078-0,820] | 0,02 |
| STK39 | TT/CT+CC | 0,2 [0,027-1,982] | 0,151 |
| | TT+CT/CC | 2,79 [1,107-7,048] | 0,026 |

Примечание: в таблице выделены жирным значения, где p<0,05, ОШ>1.

Критерии исключения:

1. Наличие диагноза АГ первичного или вторичного генеза;

2. Возраст <45 лет.

Определение полиморфных вариантов генов-кандидатов ACE, ADRB1, ADRB2, ADRB3, CAT, NOS3, CYP11B2, AGT, STK39, EDN1, GNB3 проводилось методом Real-time ПЦР с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, точный критерий Фишера (статистически значимыми считали значения p<0,05).

Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона для выявления зависимости частоты исходов от факторов. Правильность распределения частот генотипов определялось соответствием равновесию Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (CI) при уровне значимости 95%. С помощью программы DeFinetti (сайт Инсти-

Таблица 4

Сопоставление оценки величины относительного риска у двух этнических групп — русские и буряты

| Ген | rs | Бурятская группа | | Русская группа | |
|----------------|---------|---------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
| | | ОШ | p | ОШ | p |
| EDN1 | 934379 | 3,3 [1,042-10,278] | 0,04 | 2,7 [1,520-5,056] | 0,007 |
| <i>ADRB1</i> | 1801253 | 0,5 [0,084-2,740] | 0,4 | 3,0 [1,275-7,290] | 0,01 |
| <i>ADRB2</i> | 1800888 | 1,4 [0,316-5,892] | 0,7 | 1,3 [0,504-3,250] | 0,6 |
| <i>ADRB3</i> | 4994 | 8,2 [1,995-68,154] | 0,025 | 1,2 [0,676-2,341] | 0,5 |
| GNB3 | 5443 | 3,3 [1,012-10,869] | 0,04 | 1,8 [1,013-3,139] | 0,05 |
| ACE | 464994 | 2,9 [1,040-8,407] | 0,03 | 2,0 [1,206-3,440] | 0,007 |
| <i>AGT</i> | 699 | 3,3 [1,070-10,179] | 0,03 | 0,4 [0,144-0,862] | 0,02 |
| <i>CYP11B2</i> | 1799998 | 1,7 [0,453-6,767] | 0,41 | 3,1 [1,613-5,789] | 0,004 |
| <i>STK39</i> | 3754777 | 2,8 [1,107-7,048] | 0,03 | 1,2 [0,617-2,278] | 0,6 |
| <i>CAT</i> | 1001179 | 0,3 [0,049-1,274] | 0,08 | 0,9 [0,370-1,952] | 0,7 |
| <i>NOS3</i> | 179983 | 1,1 [0,253-4,794] | 0,8 | 3,1 [1,613-5,789] | 0,02 |
| | 891512 | 1,4 [0,056-37,13] | 0,5 | 1,2 [0,230-6,062] | 0,8 |

Примечание: в таблице выделены жирным значения, где $p < 0,05$, ОШ > 1 .

туда генетики человека) проводили расчет отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

В обследованной группе русских с АГ у 99 (73%) пациента семейный анамнез оказался отягощенным.

1) В группе пациентов с отягощенной наследственностью была выше доля больных с АГ 3 степени тяжести (58,5% и 37,8%, соответственно, $p = 0,035$).

2) Имеется связь заболевания у пациентов с отягощенной наследственностью с дебютом АГ в более молодом возрасте ($rs = 0,4$ $p < 0,01$).

3) В группе пациентов с отягощенной наследственностью была выше доля больных с установленной гипертрофией левого желудочка (36% и 21,2%, соответственно, $p = 0,043$).

В обследованной группе бурят с АГ у 31 (44,3%) пациента семейный анамнез оказался отягощенным. При сравнении основных клинических характеристик больных с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом не было выявлено достоверной связи развития АГ с отягощенной наследственностью. Это может быть связано с изменением образа и условий жизни самого населения республики Бурятии. Как известно в истории, буряты ввели кочевой образ жизни, и смена его на оседлый (современный образ жизни) могла привести к повышению риска развития АГ у современных бурят. Возможно, для обследованной этнической группы — буряты, влияние образа жизни как фактора риска развития гипертонической болезни сильнее, чем наследственность.

Для русской этнической группы ассоциация с заболеванием выявлена для генов *ACE*, *EDN1*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (табл. 2).

Распределение генотипов в обеих этнических группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга для всех полиморфных вариантов.

Таблица 5

Распределение частот аллелей полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с развитием АГ у больных русской и бурятской групп

| Ген | MAF* | Группа "случай" | | p |
|-------------|------|-----------------|----------------|--------------|
| | | "Русские" % (n) | "Буряты" % (n) | |
| <i>EDN1</i> | G | 48,8% (86) | 49,1% (57) | 0,964 |
| <i>GNB3</i> | T | 26,8% (84) | 35,7% (38) | 0,079 |
| ACE | I | 58,9% (158) | 40,2% (57) | 0,036 |

Примечание: * — minor allele frequency; в таблице выделены жирным значения, где $p < 0,05$.

Для бурят с АГ ассоциация с заболеванием выявлена для генов *ACE*, *AGT*, *EDN1*, *GNB3*, *ADRB3*, *STK39* (табл. 3).

При анализе генов, кодирующих ключевые белки гормонально-ферментативных систем регуляции артериального давления у двух этнических групп, были получены следующие результаты (табл. 4). Русская и бурятская группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания.

Полиморфные генетические маркеры *EDN1*, *GNB3*, *ACE* показали ассоциацию с риском развития АГ в обеих этнических группах — русские и буряты. Дополнительно для русской группы (в отличие от бурят) ассоциированы с риском развития АГ генетические маркеры *ADRB1*, *CYP11B2* и *NOS3* (rs179983). Полиморфизмы генов-кандидатов *ADRB3*, *STK39*, *AGT* ассоциированы с риском развития АГ только у бурятской группы.

Далее проводился анализ распределения частот аллелей генов-кандидатов, показавших ассоциацию с развитием АГ у обеих групп: *EDN1* (rs934379), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994) (табл. 5).

При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *ACE* среди больных рус-

ской и бурятской групп аллель “I” встречался достоверно чаще в группе больных русской этнической группы. При сопоставлении остальных частот аллелей среди больных двух групп достоверных различий не выявлено.

В настоящее время спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк, но продолжает дальше изучаться и пополняться для различных популяций мира. Литературные данные, касающиеся изучения данного вопроса у коренного населения республики Бурятии, не обнаружены.

В исследовании Wang, et al. монголоидной расы, проживающих на территории Китая, была выявлена ассоциация полиморфизма I/D гена *ACE* с развитием АГ, тогда как полиморфизмы M235T, A-6G и A-20C гена *AGT* оказались не ассоциированы с повышением артериального давления в монгольском населении Китая [5]. В своем исследовании мы подтвердили наличие влияния гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие АГ, как у монголоидной расы, так и у европеоидной (на примере бурятской и русской группы, соответственно).

Противоречивые литературные данные имеет влияние полиморфизма гена *EDN1* на артериальное давление. Изучение экспериментальных моделей показало ассоциацию G-аллеля (rs9349379) *EDN1* с более высокой секрецией пептида эндотелин-1. Вазоконстрикторный эффект, секретируемый эндотелием, действующий через рецепторы, может преобладать и приводить к повышенному артериальному давлению АД [6]. Альтернативно, повышение АД может зависеть от почечных действий пептида на кровоток в сосудах почек [7]. В нашем исследовании генетический локус rs9349379 оказался не только ассоциированным с риском развития АГ, но и связан с более высоким уровнем АД у больных.

Интересны результаты, полученные нами для полиморфизма гена-кандидата *CAT*, кодирующий фермент каталазу. По результатам предыдущих исследований европеоидов (Кабаниной В.А. (2010), Mansego ML (2011)) известно, что у пациентов с T-аллелем низкий риск формирования АГ [8, 9]. На примере русской группы мы подтвердили данные по отсутствию ассоциации полиморфизма гена *CAT* с развитием АГ. Для подростков бурятской национальности данный полиморфизм значим (согласно работе Ершовой О.А. и др. [10]), при этом аллель С рассматривается как рискованный, но для русской группы данный полиморфный локус не имеет достоверной ассоциации с АГ. Полагаем, что противоречивость наших данных по бурятской популяции связана с особенностями онтогенетической детерминации АГ, т.к. представленные результаты полиморфизма гена *CAT* у Ершовой О.А. основываются на исследованиях только подростковых групп, а не взрослой популяции.

В одном из крупных метаанализов оценивалась ассоциация полиморфных локусов rs6749447 и rs3754777 гена *STK39* с прогнозом риска развития первичной артериальной гипертензии [11]. По его результатам ни один из этих SNP не способствовал значительному риску гипертензии. Но было отмечено, что генетический локус rs3754777 может взаимодействовать с курением как ассоциированным фактором риска развития АГ [12]. В нашем исследовании также не подтвердилась связь полиморфизма гена-кандидата *STK39* с развитием АГ для русской группы, но эта ассоциация подтвердилась на бурятской.

В другом метаанализе, проведенном на 9555 больных гипертензией, объединенных из 16 отдельных китайских исследований, показано наличие ассоциации полиморфизма Trp64Arg гена *ADRB3*. В частности, носители гомозигот 64Trp/64Trp были в 1,23 раза более склонны к развитию гипертензии по сравнению с носителями гетерозигот 64Trp/64Arg (OR=1,23 [1,02-1,46], p=0,021) [13]. По нашим данным, этническая группа — буряты подтвердила ассоциацию с риском развития АГ.

Заключение

По данным нашего исследования, у пациентов с АГ (этническая группа — русские) с отягощенным семейным анамнезом заболевание дебютирует в более молодом возрасте и отличается более тяжелой степенью течения (АГ 3 степени) в отличие от больных без отягощенной наследственности. У больных бурятской группы связи развития АГ с отягощенным семейным анамнезом нами обнаружено не было.

Нами выявлены этнические различия в генетике развития АГ. У бурятской группы с развитием АГ связаны полиморфизмы генов-кандидатов *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994), *STK39* (rs3754777), *EDN1* (rs9349379). У русской группы значимый вклад генов *ACE* (rs4646994), *EDN1* (rs9349379), *CYP11B2* (rs1799998), *GNB3* (rs5443), *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (rs1801253). При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *ACE* среди больных русской и бурятской групп аллель “I” встречался достоверно чаще в группе больных русской этнической группы.

Полученные данные позволили впервые сформировать генетическую панель риска развития АГ у пациентов бурятской этнической группы.

Таким образом, комплексная оценка генетической предрасположенности позволяет выявить группы больных высокого риска на ранних этапах заболевания, в связи с чем можно рекомендовать проведение исследования нашей генетической панели молодым пациентам с отягощенным семей-

ным анамнезом для раннего выявления риска развития эссенциальной АГ и её осложнений.

Кроме того, определение генотипа полиморфных маркеров генов позволяет выделить пациентов, чувствительных к той или иной группе гипотензивных препаратов, что дает основание для индивидуализации подбора

антигипертензивной терапии при лечении АГ в рамках развития технологий персонализированной медицины.

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

Литература/References

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George Ju, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
2. Ehret GB. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2010;12(1):17-25. doi:10.1007/s11906-009-0086-6.
3. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, et al. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071.
4. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2005;(76):268-75. doi:10.1086/427888.
5. Ying CQ, Wang YH, Wu ZL, et al. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):293-300. doi:10.3109/10641960903443517.
6. Tolstikova TG, Sorokina IV, Brisgalov AO, et al. The use of a new approach to prevention and therapy of acute arterial hypertension with complex of well-known drugs with vegetable glycosides. *Rational Pharmacother. Card*. 2006;1:55-8 (In Russ.) Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Брызгалов А.О., и др. Использование нового подхода комплексобразования известных лекарственных препаратов с растительными гликозидами в профилактике и купировании острых гипертензивных состояний. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2006;1:55-8.
7. Coelho SC, Berillo O, Ouerd S, et al. Three-month endothelial human endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury. *Hypertension*. 2018;71:208-16. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09925.
8. Kabanina VA, Kononenko EK, Bulgakova OA, et al. Promotor polymorphism — 262C/T of catalase gene and risk of essential hypertension in Russian inhabitants of Kursk region. *Vestnik RGMU*. 2010;2:495-6. (In Russ.) Кабанина В.А., Кононенко Е.К., Булгакова И.В., и др. Промоторный полиморфизм -262с>т гена каталазы и риск возникновения гипертонической болезни у русских жителей курской области. *Вестник РГМУ*. 2010;2:495-6.
9. Mansego ML, Solar GM, Alonso MP, et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension. *Hypertens*. 2011;29(3):492-500. doi:10.1097/HJH.0b013e328341f1b2.
10. Ershova OA, Bairova TA. Polymorphism –262c/t of catalase gene (rs1001179) in russian and buryat populations with essential hypertension living in the eastern siberia. 2015, 3 (103). (In Russ.) О.А. Ершова, Т.А. Баирова Распространенность полиморфизма –262с/т гена каталазы (rs1001179) у русских и бурят восточной сибиря с эссенциальной артериальной гипертензией, Бюллетень ВСЦН СО РАМН, 2015, 3 10. (103).
11. Yang H, Ye L, Wang Q, Cai D, et al. A meta-analytical assessment of STK39 three well-defined polymorphisms in susceptibility to hypertension. *Sci Rep*. 2016 May 4;6:25290. doi:10.1038/srep25290.
12. Nikolayeva AA, Nikolayev KYu, Lifshits GI, Popova LV. Vascular reactivity in coronary atherosclerosis and socially significant risk factors (smoking and alcohol). State Public Scientific Technological Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 2011. (In Russ.) Николаева А.А., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И., Попова Л.В. Сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе и социально значимых факторов риска (курение и алкоголь). Государственная публичная научно-техническая библиотека СО РАН. Новосибирск, 2011.220 с. ISBN: 978-5-94560-149-9
13. Li YY, Lu XZ, Wang H, et al. ADRB3 Gene Trp64Arg Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis Including 9,555 Subjects. *Front Genet*. 2018 Apr 4;9:106. doi:10.3389/fgene.2018.00106.

Клинико-диагностические сложности при ламинопатияхМельник О. В.¹, Малашичева А. Б.^{1,2}, Фомичева Ю. В.¹, Худяков А. А.^{1,2}, Гудкова А. Я.³, Руденко Д. И.³, Симоненко М. А.¹, Михайлов Е. Н.¹, Лебедев Д. С.¹, Васичкина Е. С.¹, Первунина Т. М.¹, Костарева А. А.¹

Мутации в гене ламина А/С являются причиной развития нескольких фенотипов как с изолированным вовлечением кардиальной, мышечной, жировой и костной тканей, так и с их сочетанием. Доминирование в клинической картине заболевания кардиологической симптоматики и кажущаяся на первый взгляд ясность в понимании нозологии могут являться причиной недооценки субклинических маркеров заинтересованности других систем и соответственно привести к неправильной интерпретации истинной этиологии заболевания, не проведению генетической диагностики, несвоевременному определению верной тактики ведения пациента и прогноза. В статье представлены клинические случаи, демонстрирующие как наиболее типичные проявления ламинопатий, так и редкие сочетания симптомов, представляющие собой определенную диагностическую сложность.

Ключевые слова: ламин А/С, кардиомиопатия, аритмия, нейропатия, сердечная недостаточность, мутации.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00313 и грантом СПбГУ № 11934817.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБОУВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия.

Мельник О. В. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-6727-4231, Малашичева А. Б. — к.б.н., доцент кафедры эмбриологии биологического факультета; зав. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-0820-2913, Фомичева Ю. В. — врач-лабораторный генетик центральной клинико-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8950-8617, Худяков А. А. — к.б.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии

и генетики; н.с. биологического факультета, ORCID: 0000-0001-9214-0868, Гудкова А. Я. — д.м.н., профессор кафедры Факультетской терапии им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Руденко Д. И. — д.м.н., профессор кафедры неврологии, ORCID: 0000-0001-5101-1007, Симоненко М. А. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования научно-исследовательского отдела физиологии кровообращения Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0003-3228-1188, Михайлов Е. Н. — д.м.н., г.н.с. Научно-исследовательской лаборатории аритмологии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-6553-9141, Лебедев Д. С. — д.м.н., зав. Научно-исследовательским отделом аритмологии Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-2334-1663, Васичкина Е. С. — д.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией детской аритмологии Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-7336-4102, Первунина Т. М. — к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-9948-7303, Костарева А. А.* — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akostareva@hotmail.com

АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, КФКобщ — креатинфосфокиназа общая фракция, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, LMNA — ген ламина А/С.

Рукопись получена 28.11.2018

Рецензия получена 10.01.2019

Принята к публикации 17.01.2019



Для цитирования: Мельник О. В., Малашичева А. Б., Фомичева Ю. В., Худяков А. А., Гудкова А. Я., Руденко Д. И., Симоненко М. А., Михайлов Е. Н., Лебедев Д. С., Васичкина Е. С., Первунина Т. М., Костарева А. А. Клинико-диагностические сложности при ламинопатиях. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):72-77
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-72-77

Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathiesMelnik O. V.¹, Malashicheva A. B.^{1,2}, Fomicheva Yu. V.¹, Khudyakov A. A.^{1,2}, Gudkova A. Ya.³, Rudenko D. I.³, Simonenko M. A.¹, Mikhailov E. N.¹, Lebedev D. S.¹, Vasichkina E. S.¹, Pervunina T. M.¹, Kostareva A. A.¹

Mutations in the LMNA gene cause developing of several phenotypes, both with isolated involvement of cardiac, muscle, adipose and bone tissues, and with their combination. The dominance of cardiovascular signs in the clinical performance and false clarity in nosology definition can cause underestimation of subclinical markers of other systems partaking. It leads to an incorrect interpretation of the true disease etiology, failure in genetic diagnostics, and untimely determination of the correct management and prognosis. The article presents clinical cases that demonstrate both the most typical manifestations of laminopathy and rare combinations of symptoms, which represent a certain diagnostic difficulty.

Key words: lamin A/C, cardiomyopathy, arrhythmia, neuropathy, heart failure, mutations.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research 19-015-00313 and a grant from Saint Petersburg State University № 11934817.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; ³Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

Melnik O. V. ORCID: 0000-0001-6727-4231, Malashicheva A. B. ORCID: 0000-0002-0820-2913, Fomicheva Yu. V. ORCID: 0000-0001-8950-8617, Khudyakov A. A.

ORCID: 0000-0001-9214-0868, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Rudenko D. I. ORCID: 0000-0001-5101-1007, Simonenko M. A. ORCID: 0000-0003-3228-1188, Mikhailov E. N. ORCID: 0000-0002-6553-9141, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102, Pervunina T. M. ORCID: 0000-0001-9948-7303, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

For citation: Melnik O. V., Malashicheva A. B., Fomicheva Yu. V., Khudyakov A. A., Gudkova A. Ya., Rudenko D. I., Simonenko M. A., Mikhailov E. N., Lebedev D. S., Vasichkina E. S., Pervunina T. M., Kostareva A. A. Clinical and diagnostic difficulties in management of patients with laminopathies. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):72–77
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-72-77

Received: 28.11.2018 **Revision Received:** 10.01.2019 **Accepted:** 17.01.2019

Представление о генетической природе кардиомиопатий (КМП) стремительно развилось за последние 15 лет. Успехи генетической диагностики и возможность создания генетически-модифицированных модельных животных в значительной степени изменили понимание данной группы заболеваний миокарда. Это нашло отражение в изменении классификации КМП, появлению международных рекомендаций с высоким уровнем доказательности относительно проведения генетической диагностики КМП и даже в ряде случаев в первых попытках/успехах проведения персонализированной этиотропной терапии при некоторых вариантах генетически-обусловленных КМП. Широкое внедрение генетической диагностики благодаря появлению технологии секвенирования нового поколения привело к стремительному росту количества генов, ассоциированных с врожденными заболеваниями миокарда. Для многих из них причинная роль в развитии КМП еще слабо доказана, количество имеющихся в литературе и международных базах данных случаев представлено единичными описаниями и проведение четких фенотипических корреляций с генотипом пока затруднено. Для других, напротив, накоплен значительный объем клинических данных и формирование специальных выборок пациентов с КМП вследствие мутаций в конкретном гене позволило проследить важные закономерности, определяющие течение заболевания и прогноз пациентов. К таким генам относится ген ламина А/С (*LMNA*).

Ядерные ламины являются основными белками ядерной оболочки и обеспечивают прочность ядерной мембраны и взаимодействие внеядерных структур с компонентами ядра клетки [1]. Научный интерес к ядерным ламинам существенно возрос после открытия мутаций в гене ламина А/С в качестве причины развития целой группы заболеваний, в частности, КМП, миодистрофии Эмери-Дрейфуса, конечностно-поясничной миодистрофии, семейной липодистрофии и прогерии Гутчисона-Гилфорда. С учетом экспрессии ламин во всех типах дифференцированных клеток, представляется неясным избирательное поражение преимущественно кардиальной, мышечной, жировой и костной тканей. Именно для ламинопатий одними из первых были выявлены особенности клинического течения КМП в зависимости от генотипа и определена тактика относительно при-

менения высокотехнологичных методов лечения — имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) и кардиостимулятора [2]. Объяснением этому служит тот факт, что ламинопатии являются одной из наиболее частых причин дилатационной КМП (ДКМП) и составляют примерно 10% от всех случаев, требующих трансплантации сердца [3]. В структуре пациентов с идиопатическими формами ДКМП ламинопатии составляют 5-8%, а среди пациентов с семейными случаями заболевания до 10%, являясь второй по частоте причиной ДКМП после укорачивающих вариантов в гене *TTN* [4].

Высокая распространенность ламинопатий и характерная клиническая картина позволили сформировать когорты пациентов для проспективного анализа и выявить детерминанты, определяющие прогноз заболевания. Наиболее характерными клиническими проявлениями ламинопатий являются нарушения проводимости, желудочковые и наджелудочковые нарушения ритма, а также систолическая дисфункция миокарда. Пенетрантность заболевания очень высока и составляет >90% в возрасте 45 лет [5]. Показано, что к 30 годам >90% носителей мутаций в гене *LMNA* имеют фенотипические проявления заболевания в виде нарушений ритма и проводимости, а к 60 годам пенетрантность по данным признакам достигает 100% [5]. Систолическая дисфункция (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <50%) регистрируется примерно у 20% пациентов при первом обращении, но доля таких пациентов прогрессивно нарастает и достигает 52% в течение последующих пяти лет [6]. Злокачественные желудочковые аритмии (устойчивая желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, внезапная сердечная смерть (ВСС) или адекватное срабатывание ИКД) верифицируются примерно у 18% пациентов при первом контакте, и доля их достигает 42% в течение последующих 5 лет [6]. Существуют единичные описания ламинопатий, которые на протяжении многих лет протекали в виде изолированной формы фибрилляции предсердий (ФП), однако проведенные впоследствии масштабные скрининговые исследования показали, что среди пациентов с изолированной идиопатической ФП носители мутаций в гене *LMNA* встречаются крайне редко, составляя не более 1-2% [7]. Недавно было продемонстрировано, что ламинопатии могут иметь фенотип рестриктивной КМП [8].

Наиболее часто естественное течение заболевания характеризуется появлением признаков нарушения проводимости в виде синоатриальных и атриовентрикулярных блокад, либо наджелудочковых нарушений ритма в возрасте 42 ± 12 лет, с дальнейшим присоединением систолической дисфункции и злокачественных желудочковых аритмий в возрасте 47 ± 13 лет и развитием застойной сердечной недостаточности после 50 лет с достижением конечной точки в виде летального исхода или трансплантации сердца в возрасте 57 ± 15 лет [2]. Среди пациентов с ламинопатиями может наблюдаться феномен гипокинетического ЛЖ на фоне нормальных размеров сердца, до развития признаков дилатации. Данный феномен может наблюдаться в дебюте развития систолической дисфункции миокарда после длительного существования изолированных нарушений ритма и проводимости и в целом для ламинопатий характерно развитие выраженной систолической дисфункции на фоне относительно умеренной дилатации камер сердца [9].

Вариабельность клинической картины ламинопатий определяется и частым сопутствующим поражением нервно-мышечной системы. Отдельными клиническими формами ламинопатий с преимущественным поражением скелетной мускулатуры и периферических нервов являются миодистрофия Эмери-Дрейфуса, конечностно-поясничная форма миодистрофии, врожденная миодистрофия и периферическая нейропатия Шарко-Мари-Тут. В этих случаях заболевание проявляется контрактурами локтевых и голеностопных суставов в случае миодистрофии Эмери-Дрейфуса или слабостью мышц тазового и плечевого пояса. При всех вариантах нейромышечного фенотипа ламинопатий у пациентов может наблюдаться поражение сердечно-сосудистой системы в виде ДКМП и/или нарушения проводимости, однако при ламиноассоциированной болезни Шарко-Мари-Тут кардиальные проявления заболевания не часты. В то же время, в большинстве случаев *LMNA*-ассоциированной КМП определяются субклинические и клинические признаки вовлечения нейромышечной системы в виде изолированного повышения общей фракции креатинфосфокиназы ($\text{КФК}_{\text{общ}}$), слабости мышц конечностей и плечевого пояса [1]. Ниже представлены клинические случаи, демонстрирующие как наиболее типичные проявления ламинопатий, так и редкие сочетания симптомов, представляющие собой определенную диагностическую сложность.

Клинический случай 1

У пациента 33 лет при обследовании в связи с жалобами на частые перебои в работе сердца была обнаружена пароксизмальная форма ФП. При эхокардиографии были выявлены нормальные размеры левого предсердия (38 мм), дилатация ЛЖ (60 мм), умеренное

утолщение межжелудочковой перегородки (12 мм) и снижение его систолической функции ($\text{ФВ} = 41\%$). В возрасте 37 лет были зарегистрированы желудочковые нарушения ритма высоких градаций, а на фоне терапии кордароном развилась АВ-блокада 3 степени, потребовавшая имплантации кардиостимулятора. В течение последующих 5 лет у пациента отмечались прогрессивное снижение систолической функции, развитие дилатационного фенотипа и появление мышечной слабости, по причине чего пациент был детально обследован неврологом. Данные электромиографии и неоднократное повышение $\text{КФК}_{\text{общ}}$ до 500–700 ммоль/л подтвердили диагноз конечностно-поясничной формы миодистрофии. Генетическое исследование выявило наличие патогенного варианта в гене *LMNA* (A350P), а последующий каскадный скрининг членов семьи подтвердил носительство данного варианта у сестры и сына пробанда. Пациент скончался в возрасте 45 лет вследствие ВСС на фоне явлений застойной сердечной недостаточности.

Приведенный клинический пример демонстрирует наиболее типичный кардиальный фенотип ламинопатий с дебютом заболевания в виде нарушений ритма и проводимости, постепенным развитием систолической дисфункции и поздним субклиническим вовлечением нейромышечной системы. Характерная клиническая картина заболевания позволила выявить генетическую причину КМП в короткие сроки и провести каскадный скрининг членов семьи.

Клинический случай 2

Пациентка 37 лет была обследована в кардиологической клинике с жалобами на частые перебои в работе сердца и ощущения сердцебиения. При Холтеровском мониторинге выявлены частые полиморфные желудочковые экстрасистолы в количестве 4000 в сутки, эпизоды неустойчивой предсердной тахикардии. При эхокардиографическом исследовании структурных нарушений миокарда зарегистрировано не было, отмечались сохраненные показатели сократимости и размеров камер за исключением умеренных признаков фиброза межжелудочковой перегородки, при биохимическом исследовании имело место умеренное повышение цифр $\text{КФК}_{\text{общ}}$ (250–350 ммоль/л). При сборе анамнеза установлено, что дочь пациентки в возрасте 10 лет имеет клинику сенсо-моторной нейропатии и умеренно выраженные контрактуры Ахиллова сухожилия. При кардиологическом обследовании у девочки была выявлена умеренная атриомегалия и АВ-блокада 1 степени без других функциональных и структурных нарушений миокарда. Генетическое обследование позволило детектировать новый, ранее не описанный вариант в гене *LMNA* (D357V) у пробанда и ее дочери, который может рассматриваться в качестве вероятной причины развития заболевания.

Данный клинический пример представляет собой нетипичный случай ламинопатий, при котором наблюдается сочетание кардиальных проявлений и поражения периферической нервной системы в виде нейропатии среди членов одной семьи. Обращает на себя внимание отсутствие значимых структурных изменений в миокарде пробанда несмотря на наличие желудочковых нарушений ритма, а также отсутствие на данном этапе заболевания существенного вовлечения мышечной системы несмотря на биохимические маркеры ее субклинического поражения. Подобное сочетание фенотипов ламинопатий внутри одной семьи является крайне редким и может приводить к затруднениям в своевременной этиологической постановке диагноза и к несвоевременной постановке ИКД.

Клинический случай 3

Пациентка 47 лет была госпитализирована с явлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогрессирующим снижением толерантности к физическим нагрузкам и синкопальными состояниями. Из анамнеза известно, что с 35 лет она наблюдалась у кардиолога в связи с постоянной формой ФП, которая была зарегистрирована на фоне структурно не измененных камер сердца, сохранной ФВ (EF 50% Simpson) и нормального размера левого предсердия (39 мм). В возрасте 40 лет был диагностирован синдром слабости синусового узла с явлениями синус-ареста, по причине чего был имплантирован электрокардиостимулятор. В то же время зарегистрировано появление желудочковых нарушений ритма высоких градаций и снижение сократительной способности миокарда. К 47 годам отмечалось значимое расширение камер сердца, преимущественно правых отделов, снижение ФВ ЛЖ до 30%, снижение сократимости правого желудочка и формирование выраженной трикуспидальной недостаточности. Принимая во внимание преимущественное поражение правых отделов сердца и желудочковые нарушения ритма, а также с учетом данных магниторезонансной томографии и эндокардиальной биопсии пациентке был поставлен диагноз аритмогенной КМП (АКМП) и в связи с прогрессирующим нарастанием явлений ХСН была проведена ортотопическая трансплантация сердца. У дочери пациентки в возрасте 25 лет зарегистрирована персистирующая форма ФП также на фоне структурно не измененных камер сердца. При попытке коррекции тахисистолической формы ФП с помощью бета-блокаторов была зарегистрирована брадикардия с частотой сердечных сокращений 44 удара в мин. Генетическое обследование пробанда и ее дочери выявило вариант в гене *LMNA* (K78N), описанный в связи с развитием АКМП (rs727505038).

Особенностью описанного клинического случая является дебют ламинопатий с постоянной формы ФП, которая долгое время как у пациентки, так и у ее дочери, являлась единственным проявлением заболевания. Несмотря на то, что по данным Brauch KM, et al. (2009) мутации в гене *LMNA* редко являются причиной идиопатической ФП, данный пример иллюстрирует то, что пенетрантность других проявлений ламинопатий может наступать значительно позже и ФП долгое время может являться единственным проявлением заболевания. Формирование конечного фенотипа в форме АКМП с преимущественным поражением правых отделов сердца также является редким проявлением ламинопатий.

Клинический случай 4

Пациентка 17 лет поступила с жалобами на рецидивирующие синкопальные состояния без явного провоцирующего фактора. Семейный анамнез не выявил заболеваний миокарда или случаев ВСС среди родственников, до 16 лет пациентка профессионально занималась волейболом. По данным эхокардиографии, размеры камер сердца и толщина миокарда в пределах нормы, нарушений локальной сократимости ЛЖ не выявлено, данных за врожденный порок сердца нет. Проведенный тилт-тест дал отрицательный результат по клиническим и гемодинамическим критериям. Данных за острый воспалительный процесс в миокарде также получено не было. По результатам электрофизиологического исследования пароксизмальная тахикардия и нарушения ритма сердца не индуцированы (в том числе при проведении фармакологических проб с алуpentом и новокаиномидом). Генетическое тестирование позволило детектировать мутацию в гене *LMNA* (P393S) в гетерозиготном состоянии, которая в настоящее время в соответствии с критериями ACMG 2015г трактуется как вариант с неопределенным значением. Пациентка оставлена под наблюдение кардиолога с рекомендациями имплантации системы "Reveal" и генетического обследования родственников на предмет носительства выявленного генетического варианта.

Данный клинический случай иллюстрирует сложность и неоднозначность принятия решений относительно инвазивной тактики и имплантации ИКД при выявлении впервые описанного генетического варианта в гене *LMNA*. Отсутствие объективной верификации нарушений ритма по данным электрокардиографического мониторинга и электрофизиологического исследования не позволяют однозначно расценивать данные синкопальные состояния в рамках врожденного аритмогенного синдрома и применять алгоритмы, рекомендованные для носителей патогенных вариантов в гене *LMNA*. В то же время наличие варианта в гене *LMNA* в сочетании с синкопальными состояниями делает ламинопатию одним

из наиболее вероятных диагнозов. Уточнение аритмогенной природы заболевания и верификация нарушений ритма являются в данном клиническом примере ключевыми для определения дальнейшей тактики ведения данной пациентки.

Обсуждение

Приведенные клинические примеры демонстрируют широкую вариабельность клинических проявлений ламинопатий, высокую пенетрантность заболевания и неблагоприятный прогноз. Характерным для всех вариантов ламинопатий является длительное изолированное существование наджелудочковых нарушений ритма (ФП, трепетание предсердий) и отсроченное появление и быстрое прогрессирование систолической дисфункции и желудочковых аритмий с развитием застойной ХСН в течение нескольких лет. Так, среди пациентов с признаками ХСН при первичном осмотре более половины (57%) достигают терминальной стадии с потребностью в инотропной поддержке, имплантации левожелудочковых устройств или трансплантации сердца в течение 7 лет [2]. Даже среди пациентов без признаков ХСН при первичном осмотре, в последующие 7 лет терминальная ХСН развивается у 7% [2]. В связи с этим врачебная тактика относительно таких пациентов должна определяться высоким риском ВСС, а также быстрыми темпами снижения сократительной функции миокарда и развитием дилатационного ремоделирования. Факторами, повышающими риск неблагоприятного исхода и увеличивающими риск развития застойной ХСН при ламинопатиях, являются мужской пол, наличие систолической дисфункции в дебюте заболевания (ФВ <50%) и укорачивающие типы мутаций, приводящие к нарушению синтеза полноразмерного белка [2]. Показано, что у пациентов с ламинопатиями и имплантированным в качестве первичной профилактики ИКД в течение последующего периода наблюдения в 50% регистрируются адекватные срабатывания [2], что определяет расширенные показания к имплантации ИКД именно в группе пациентов с ламинопатиями [10]. Независимыми факторами, ассоциированными с неблагоприятными аритмическими событиями и злокачественными желудочковыми нарушениями ритма, являются мужской пол, ФВ <45%, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии и укорачивающие типы мутаций. В то же время частота наджелудочковых нарушений ритма и нарушений проводимости по некоторым данным не зависит от пола [6]. Применение аблации в качестве метода лечения желудочковых нарушений ритма при ламинопатиях

в настоящее время ограничено в связи с интрамуральным характером фиброзного субстрата, диффузным процессом и прогрессирующим характером заболевания, поэтому эффективность катетерной аблации при ламинопатиях не может быть однозначно рекомендован для данной группы пациентов [2]. Не доказанной на сегодняшний день остается и информативность инвазивных электрофизиологических исследований, в связи с чем их применение для стратификации риска ВСС у пациентов с ламинопатиями также не может быть рекомендовано [11].

Учитывая преимущественный дебют ламинопатий в возрасте 20-40 лет, важным является вопрос о рекомендациях относительно образа жизни с целью первичной профилактики заболевания у носителей патогенных мутаций. Несмотря на то, что рекомендации по ограничению физических нагрузок и серьезных занятий спортом являются общепризнанными, их протективная роль не была доказана ни в одном из проведенных исследований в силу сложности дизайна и необходимости длительного периода наблюдения бессимптомных носителей мутаций. Сходным образом не существует однозначных данных о влиянии беременности на течение КМП у пациенток с ламинопатиями [12].

Заключение

Клинико-диагностические трудности ламинопатий обусловлены разными фенотипами, формирующимися в результате мутаций в гене *LMNA*, которые клинически могут проявляться как изолированным вовлечением одной из систем-мишеней, так и их сочетанием с доминированием клиники поражения одной из заинтересованных систем. Знание особенностей ламин-ассоциированных фенотипов и возможности их комбинирования является необходимым для современного кардиолога и позволит избежать неправильной трактовки диагноза, послужит основанием для своевременного проведения генетической диагностики, а подтверждение ламин-ассоциированной этиологии позволит снизить вероятность ошибок в определении тактики ведения и прогноза у данной когорты пациентов, своевременно приняв решение о применении высокотехнологичных методов лечения.

Финансирование. Исследование поддержано грантом РФФИ 19-015-00313 и грантом СПбГУ № 11934817.

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

Литература/References

1. Stroud MJ. Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex proteins in cardiomyopathy. *Biophysical Reviews*. 2018;10:1033-51. doi:10.1007/s12551-018-0431-6.
2. Kumar S, Baldinger SH, Gandjbakhch E, et al. Long-term arrhythmic and nonarrhythmic outcomes of lamin A/C mutation carriers. *Journal of the American college of cardiology*. 2016;68:2299-307. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.058.
3. Kärkkäinen S, Reissell E, Heliö T, et al. Novel mutations in the lamin A/C gene in heart transplant recipients with end stage dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2006;92(4):524-6. doi:10.1136/hrt.2004.056721.
4. McNally E, Mestroni L. *Circulation Research*. 2017;121(7):731-48. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
5. Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, et al. Gene-based risk stratification for cardiac disorders in *LMNA* mutation carriers. *Circulation: cardiovascular genetics*. 2017;10:e001603. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001603.
6. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, et al. Clinical manifestations and long-term mortality in Lamin A/C mutation carriers from a Japanese multicenter registry. *Circulation Journal*. 2018;82(11):2707-14. doi:10.1253/circj.CJ-18-0339.
7. Brauch KM, Chen LY, Olson TM. Comprehensive mutation scanning of LMNA in 268 patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1426-28. doi:10.1016/j.amjcard.2009.01.354.
8. Paller M, Martin C, Pierpont ME. *ESC Heart Failure*. 2018;5:724-26. doi:10.1002/ehf2.12294.
9. Captur G, Arbustini E, Bonne G, et al. *Heart*. 2017;104(6):468-79. doi:10.1136/heartjnl-2017-312338.
10. Van Rijsingen I, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in Lamin A/C mutation carriers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(5):493-50. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.078.
11. Van Berlo JH, de Voogt WG, van der Kokoi, et al. Meta-analysis of clinical characteristic of 299 carriers of LMNA gene mutations: do lamin A/C mutations portend a high risk of sudden death. *J Med Mol*. 2005;83:79-81. doi:10.1007/s00109-004-0589-1.
12. Palojoki E, Kaartinen M, Kaaja R, et al. Pregnancy and childbirth in carriers of the lamin A/C-gene mutation. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12:630-3. doi:10.1093/eurjhf/hfq059.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети

Слепухина А. А.¹, Зеленская Е. М.¹, Лифшиц Г. И.^{1,2}

Возраст считается независимым и решающим фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Старение клеток сосудов индуцирует сложные изменения структуры и функций сосудистой сети. В статье рассматривается ряд молекулярно-генетических механизмов, участвующих в патогенезе сосудистого старения: клеточная и митохондриальная дисфункция, дисфункция эндотелия, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и повреждение теломер, хроническое воспаление, окислительный стресс, нарушение регуляции сосудистого тонуса. Появляются всё новые подтверждения перекрестной вовлечённости в процессы сосудистого старения генов-кандидатов, ассоциированных с продолжительностью жизни и сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, таких как *ACE*, *SIRT1*, *TERC*, *FOXO1*, *FOXO3*, *APOE*, *NOS3*. Для 26 генов, участвующих в представленных молекулярных механизмах сосудистого старения, приведены сайты функциональных полиморфизмов. Понимание основных вызванных возрастом патофизиологических изменений в сосудистой стенке дает возможность выбора превентивной стратегии. В заключение обсуждаются современные подходы для лучшего прогнозирования генетического риска на примере визуализации сети генов сосудистого старения.

Ключевые слова: сосудистое старение, эндотелиальная дисфункция, артериальная жесткость, оксидативный стресс, генетический риск, генная сеть.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-80032.

¹ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Слепухина А. А.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-5069-8193, Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней Новосибирского государственного университета, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): slepukhina_aa@cnmt.ru

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭК — эндотелиальные клетки, NF-κB — ядерный фактор каппа-В, NO — оксид азота, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа.

Рукопись получена 23.06.2019

Рецензия получена 31.07.2019

Принята к публикации 08.08.2019



Для цитирования: Слепухина А. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):78–85
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks

Slepukhina A. A.¹, Zelenskaya E. M.¹, Lifshits G. I.^{1,2}

Age is considered an independent and primary risk factor in the development of cardiovascular disease. Aging of vascular cells induces complex changes in the structure and functions of the vasculature. The article discusses a number of molecular genetic mechanisms involved in the pathogenesis of vascular aging: cell and mitochondrial dysfunction, endothelial dysfunction, depletion of the progenitor cell pool, shortening and damage to telomeres, chronic inflammation, oxidative stress, and dysregulation of vascular tone. There is more and more evidence of cross-involvement in the vascular aging processes of candidate genes (such as *ACE*, *SIRT1*, *TERC*, *FOXO1*, *FOXO3*, *APOE*, *NOS3*) associated with life expectancy and cardiovascular diseases. For 26 genes involved in the presented molecular mechanisms of vascular aging, sites of functional polymorphisms are given. Understanding the main pathophysiological changes caused by vascular aging makes it possible to choose a preventive strategy. Modern approaches for better predicting of genetic risk are discussed in conclusion using the example of visualization of vascular aging genes network.

Key words: vascular aging, endothelial dysfunction, arterial stiffness, oxidative stress, genetic risk, gene network.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. The study was financially supported by the RFBR in the framework of scientific project № 19 315-80032.

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Slepukhina A. A. ORCID: 0000-0001-5069-8193, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

Received: 23.06.2019 **Revision Received:** 31.07.2019 **Accepted:** 08.08.2019

For citation: Slepukhina A. A., Zelenskaya E. M., Lifshits G. I. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):78–85
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85

Понятие сосудистого старения неразрывно связано с функциональными и структурными изменениями преимущественно артериальной сосудистой сети с возрастом. Жесткость сосудистой стенки, обусловленная повреждением и деформацией коллагена и эластина, утолщением комплекса интима-медиа сосудов, межклеточного матрикса с возможной кальцификацией является ключевым патогномичным проявлением возрастных изменений. Увеличение жесткости происходит неравномерно и зависит от количественного соотношения эластических компонентов в стенке сосуда: так, изначально наиболее эластичные сосуды со временем становятся наиболее жесткими по сравнению с сосудами мышечного типа, что приводит к перераспределению градиента сосудистого сопротивления с возрастом. При старении и развивающейся жесткости артерий систолическое давление имеет тенденцию к увеличению, тогда как диастолическое давление имеет тенденцию к снижению, и это патофизиологическое изменение повышает пульсовое давление и скорость пульсовой волны в аорте. Действительно, распространенность гипертонии, особенно, изолированной систолической гипертонии, в стареющей популяции увеличивается [1]. Повышенное систолическое давление увеличивает остаточную нагрузку на левый желудочек с соответствующим увеличением потребности кислорода в миокарде. Падение диастолического давления снижает перфузию коронарного кровообращения во время диастолы. Эти последствия артериальной ригидности, повышенного систолического давления и пониженного диастолического давления дополнительно вызывают гипертрофию левого желудочка, ишемию миокарда, ремоделирование и другие сердечно-сосудистые осложнения у стареющих людей [2]. Между тем, артериальная ригидность считается независимым предиктором заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения в целом, пожилых людей, пациентов с гипертонической болезнью, а также пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [3]. Увеличение старения в нашей популяции является одним из основных факторов риска и представляет собой серьезную проблему в области здравоохранения в патогенезе ССЗ [4]. Сосудистое клеточное старение — это процесс, в котором сосудистые клетки прекращают делиться и претерпевают характерные фенотипические изменения [5]. Было обнаружено, что старение сосудистых эндотелиальных клеток (ЭК) играет ключевую роль в старении сосудов, ведущем к инициации, прогрессу и развитию ССЗ [4]. Например, стареющие ЭК показывают ослабленную продукцию эндотелиального оксида азота (NO), повышенное высвобождение эндотелина 1, усиленное воспаление и клеточный апоптоз [6]. Таким образом, старение ЭК индуцирует структурные и функ-

циональные изменения сосудов, тромбоз, воспаление и атеросклероз с нарушением тонуса сосудов, ангиогенеза и целостности сосудов, которые способствуют развитию и прогрессированию ССЗ [2]. Тем не менее, молекулярно-генетические механизмы сосудистого старения и генетические факторы риска предрасположенности к сосудистому старению еще не полностью поняты.

Молекулярно-генетические механизмы сосудистого старения

В настоящее время широко изучаются драйверы, провоцирующие сосудистое старение. Понятие сосудистого старения и сосудистого возраста не так давно сформировались в концепцию. В патогенезе сосудистого старения выделяют ряд молекулярно-генетических механизмов: клеточная и митохондриальная дисфункция, дисфункция эндотелия, истощение пула прогениторных клеток, укорочение и повреждение теломер, хроническое воспаление [7]. Следует отметить, что все эти процессы задействованы и в старении других клеток организма и систем тканей, т.е. патогенез возраст-зависимых заболеваний неразрывно связан с механизмами, лежащими в основе старения клетки в принципе. Поэтому изучение сосудистого старения основано на изучении заболеваний, тесно связанных общими патофизиологическими механизмами: артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета второго типа, атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Например, артериальная гипертония провоцирует ускоренное сосудистое старение, являясь в то же время самым распространенным возраст-зависимым заболеванием. Генетические факторы, ассоциированные с гипертонией, как правило, задействованы в общих биологических процессах регуляции тонуса сосудистой стенки и функции эндотелия. Далее будут рассмотрены основные молекулярно-генетические механизмы сосудистого старения.

Возникающая с возрастом дисфункция митохондрий, в основе которой лежит повреждение митохондриальной ДНК, приводит к нарушению равновесия между антиокислительными системами и производством активных форм кислорода, что вызывает **окислительный стресс**. Высвобождаемый дыхательной цепью митохондрий супероксид радикал ($O_2^{\cdot-}$) под действием глутатион-пероксидаз превращается в перекись водорода. Перекись водорода через систему ядерной трансдукции фактора каппа-В (NF- κ B) стимулирует выработку провоспалительных агентов. Эндотелиальная дисфункция вызывается сдвигом в сторону провоспалительного фенотипа ЭК с повышенной экспрессией воспалительных цитокинов (интерлейкин 6, 10, 1 β), фактора некроза опухолей альфа (TNF- α), молекул адгезии и хемокинов [8]. Длительное воздействие TNF- α и его повышенный уровень вызывают преждевременное старение ЭК.

TNF- α является центральным активатором NF- κ B провоспалительной трансдукции. Химическое ингибирование пути передачи NF- κ B может предотвратить преждевременное старение эндотелиоцитов [9]. Таким образом, сосудистое старение индуцируется и сопровождается **хроническим, системным и слабо-воспалительным ответом**. O_2^- образуются не только в результате митохондриального дыхания, но и продуцируются никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазой (NADPH), активность которой стимулируется передачей сигналов NF- κ B и активацией ренин-ангиотензиновой системы. При дефиците тетрагидробиоптерина дополнительным источником O_2^- является разобшенная эндотелиальная NO синтаза (eNOS). Избыточный супероксид-радикал инактивирует NO, преобразуя его в пероксинитрит. Существующее при старении снижение продукции NO усугубляется его дефицитом, что приводит не только к нарушению вазодилатации, но и к апоптозу. Пероксинитрит окисляет тетрагидробиоптерин, снижая его доступность, активирует поли-АДФ-рибозаполимеразу 1, задействованную в NF- κ B трансдукции и усиливает нитратный стресс [7].

Накопление клеточных повреждений, в первую очередь, приводящих к **геномной нестабильности**, ограничивает функциональность клеток. Дисфункциональные клетки либо элиминируются апоптозом, либо продолжают функционировать в условиях “ареста” клеточного цикла. Остановка клеточного цикла контролируется двумя путями ингибиторов циклин-зависимых киназ p53/p21 и p16/pRB [10]. Клеточное старение митотически активных тканей, к которым относятся эндотелий, можно определить как стабильную остановку клеточного цикла в сочетании с ассоциированным со старением секреторным фенотипом. Стареющие клетки начинают производить специфические молекулы, например, ассоциированную со старением β -галактозидазу, некоторые типы микроРНК, активируется работа опухолевых супрессоров. Показано, что секретируемые стареющими клетками специфические молекулы способствуют изменению микроокружения клеток в сторону увеличения числа стареющих клеток. Их накопление может привести к потере репликативной способности, апоптозу, неблагоприятным структурным изменениям и связанным с ними ССЗ [10].

Широко известно, что клеточное деление приводит к **укорочению теломер**. В эмбриональных, стволовых клетках и других клетках предшественниках процесс многократного деления поддерживается активностью теломеразы. В нескольких исследованиях сообщалось, что индукция активности теломераз в соматических клетках способствует кардиопротекции, например, после инфаркта миокарда [11]. Укорочение длины теломер лимфоцитов считается самостоятельным фактором риска ССЗ и их ранним мар-

кером. Получены данные о связи меньшей длины теломер и гипертонической болезни [12]. Воспаление и окислительный стресс ингибируют активность теломеразы.

Повреждения ДНК и теломер, возникающие в ходе окислительного стресса контролируются сиртуинами. Семейство сиртуинов (sirtuins, SIRT1-7) — группа из семи NAD^+ -зависимых белковых деацетилаз и АДФ-рибозилтрансфераз. *SIRT1* экспрессируется в эндотелиоцитах сосудов и влияет на старение ЭК через участие в процессах репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, стрессоустойчивости, апоптоза и воспаления. Обнаружено, что *SIRT1* модулирует экспрессию eNOS и активирует продукцию NO, и, таким образом, реализует вазопротективную функцию [13]. Активность SIRT1 снижается с возрастом, а фармакологические активаторы SIRT1 значительно усиливают антивозрастные сердечно-сосудистые эффекты. Однако при ингибировании SIRT1 в клетке увеличивается продукция O_2^- , активность NADPH-оксидазы и экспрессия ее субъединиц p22(phox) и NOX4 [14]. В ответ на окислительный стресс SIRT1, воздействуя на транскрипционный фактор FOXO3, предотвращает апоптоз эндотелиальных прогениторных клеток пуповины человека [15]. Таким образом, SIRT1 является важным регулятором старения эндотелия сосудов.

Следующим важным этапом сосудистого старения является нарастающая **дисрегуляция сосудистого тонуса**. Например, стареющие ЭК показывают ослабленную продукцию эндотелиального оксида азота, повышенное высвобождение эндотелина-1, усиленное воспаление и клеточный апоптоз [6]. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует структурным и функциональным изменениям сосудов, возникающим при старении. С одной стороны, ангиотензин-2 увеличивает выработку активных форм кислорода, воспаление, ремоделирование внеклеточного матрикса и тонус сосудов через рецептор типа 1 к ангиотензину-2. С другой стороны, активация рецептора к ангиотензину-2 типа 2 ингибирует клеточную пролиферацию, воспаление и фиброз и играет ряд позитивных ролей в профилактике ССЗ [2]. Ангиотензин-2 способствует повышению активности бета-галактозидазы, биомаркера клеточного старения, в культивируемых человеческих ЭК [16]. Следовательно, чрезмерная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы связана со старением и дисфункцией ЭК при старении.

Генетические факторы риска сосудистого старения

Для каждого молекулярно-генетического механизма сосудистого старения характерна определенная вариабельность внутри процесса. Полиморфизм генов может являться одним из источников такой вариабельности. Анализ носительства редких аллельных вариантов, ассоциированных с увеличением

риска ССЗ, проводится с целью моделирования заболеваний и управления их риском, для возможной стратификации групп риска и разработки персонализированного клинического подхода. Для процессов оксидативный стресс, укорочение теломер, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, тонус и рост сосудов, воспаление, липидный обмен, клеточное старение в ходе анализа литературы были отобраны гены, отдельные полиморфные сайты которых связаны со старением и риском возникновения ССЗ, объединяющимися общими патофизиологическими процессами и зависимостью от возраста (преимущественно гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет второго типа, ишемическая болезнь сердца, клеточное старение). Сам феномен сосудистого старения с присущей ему артериальной жесткостью является предметом исследований последних лет с позиции инструментальной оценки скорости пульсовой волны [17]. Выявление предрасположенности к сосудистому старению является достаточно новым направлением, т.к. требует объединения существующих представлений о сосудистых заболеваниях с клеточным старением. Новизна заключается не только в плейотропном действии генов на разные сосудистые процессы, но и в непосредственной вовлеченности их в процессы старения, через участие в сигнальных путях деления и апоптоза клеток. Поэтому можно констатировать, что процессы клеточного старения недооценены в моделях предсказания возраст-зави-

симых заболеваний. Вовлеченность процессов клеточного старения в развитие ССЗ ранее упускалась еще и оттого, что не было известно о влиянии генетических факторов на сам биологический возраст. На сегодняшний день проведено два полногеномных анализа ассоциаций для артериальной жесткости и лишь в одном из них обнаружена ассоциация с одним локусом [18, 19]. Безусловно, полногеномный анализ ассоциаций — метод получения наиболее значимых ассоциаций, но обнаруживаемые аллельные варианты в ассоциируемых локусах чаще имеют низкую частоту в популяции, и не всегда понятны пути влияния вовлеченного локуса на проявление признака. В крупных обобщенных выборках для аллельных вариантов с высокой частотностью нивелируются небольшие функциональные колебания, обнаруженные в сравнительных исследованиях, в том числе из-за исчезновения различий между подгруппами с особенностями клинического проявления заболевания. Для каждого молекулярно-генетического механизма будут рассмотрены полиморфные сайты генов сосудистого старения (табл. 1). Предпочтение в выборе полиморфизмов генов отдавалось систематическим обзорам и мета-анализам, из которых можно почерпнуть полную информацию об изменении картины функциональности белков (изменении экспрессии генов, уровня белковых продуктов и наличии экспериментальных данных).

Таблица 1

Полиморфизм генов, вовлеченных в патофизиологические механизмы сосудистого старения

| Ген, полиморфизм | Функции белка, кодируемого геном | Последствия нуклеотидной замены | Источник |
|---|--|---|---------------------------------|
| Окислительный стресс | | | |
| <i>GPX1</i> rs1050450 | Глутатионпероксидаза, нейтрализует свободные радикалы до перекиси водорода | снижение активности фермента | Zhang JX, et al. (2014) [20] |
| <i>MnSOD</i> rs4880 | Супероксиддисмутаза, нейтрализует супероксид радикал в митохондриальной мембране | повышение активности фермента | Candas D, Li JJ (2014) [21] |
| <i>SOD1</i> rs2070424 | Супероксиддисмутаза, нейтрализует супероксид радикал в цитоплазме | снижение активности фермента | Yin J, et al. (2019) [22] |
| <i>CYBA</i> rs4673 | Субъединица НАДФН оксидазы, выработка эндогенного супероксид радикала | повышение активности фермента | Stasia MJ (2017) [23] |
| Теломеры | | | |
| <i>TERC</i> rs12696304 | Кофактор в работе теломеразы | снижение активности теломеразы | Codd V, et al. (2010) [24] |
| <i>DCAF4</i> rs2535913 | Субстратный рецептор для CUL4-DDB1 E3 убиквитиново-протеинового лигазного комплекса | снижение экспрессии гена | Mangino M, et al. (2015) [25] |
| Долгожительство, чувствительность клетки к питательным веществам и стрессу | | | |
| <i>SIRT1</i> rs7069102 rs7895833 | Сиртуин 1, деацетилирование гистонов | повышается экспрессия гена | Yamac AH, et al. (2019) [26] |
| <i>FOXO3</i> rs2764264 rs2802292 | Белок семейства FoxO, участвует в инсулин/инсулиноподобный гормон роста сигналинге, играет роль в оксидативном стрессе, апоптозе, аутофагии, клеточном цикле | изменяется активность транскрипционного фактора | Bao JM, et al. (2014) [27] |
| <i>TOMM40</i> rs2075650 | Каналообразующая субъединица транслоказы в митохондриальной мембране | влияет не метаболизм липидов | Pilling LC, et al. 2016 [28] |
| <i>SIRT6</i> rs107251 | Сиртуин-6, контролер оксидативного повреждения теломер | ухудшение регуляторной функции белка | TenNapel MJ, et al. (2014) [29] |

| | | | |
|---|---|--|---------------------------------------|
| <i>FTO</i> rs9939609 | Альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа, не известна, ответ на окислительное деметилирование у мышей | повышается экспрессия гена | Yu JH, et al. (2017) [30] |
| Ренин-ангиотензин-альдостероновая система | | | |
| <i>ACE</i> rs4340 | Ангиотензинпревращающий фермент, регулирует артериальное давление и баланс электролитов | повышение уровня АПФ | Cosenso-Martin LN, et al. (2015) [31] |
| <i>AGT</i> rs699 | Ангиотензин, регулирует артериальное давление и баланс электролитов | повышение продукции ангиотензина | Yao R, et al. (2015) [32] |
| <i>AGTR1</i> rs5186 | Рецептор к ангиотензину первого типа | повышается чувствительность рецептора | Jaźwiec P, et al. (2018) [33] |
| Констрикция и вазодилатация сосудов | | | |
| <i>KLKB1</i> rs4253238 | Плазменный калликреин, осуществляет созревание брадикинина и ренина | повышается продукция белка | Verweij N, et al. (2013) [34] |
| <i>EDN1</i> rs5370 | Эндотелин-1 приводит к сужению сосудов и пролиферации клеток сосудистой стенки | усиливается экспрессия гена | Jiao YR, et al. (2019) [35] |
| <i>NOS3</i> rs1799983 | Эндотелиальная NO синтаза, продукция NO | снижается активность фермента | Xie X, et al. (2017) [36] |
| Метаболический синдром, ожирение, метаболизм липидов | | | |
| <i>APOA5</i> rs662799 rs3135506 | Аполипопротеин А5 стимулирует липолиз, ингибирует синтез триглицеридов в печени | изменение активности белка | Kim M, et al. (2019) [37] |
| <i>APOC1</i> rs4420638 | Аполипопротеин С1 входит в состав хиломикронов, ЛПОНП и ЛПВП, активирует фермент лецитинхолестеринацилтрансферазу | изменение активности белка | Zhao C, et al. (2017) [38] |
| <i>APOE</i> rs429358 rs7412 | Аполипопротеин Е, входит в состав хиломикронов и ЛПОНП, участвует в обмене липидов | качественное изменение структуры белка | Cambronero FE, et al. (2018) [39] |
| <i>ADIPOQ</i> rs2241766 | Адипонектин, гормон жировой ткани | снижение экспрессии гена | Fan W, et al. (2017) [40] |
| <i>CEPT</i> rs9989419 | Транспортер эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПНП | снижается активность фермента | Mirmiran P, et al. (2017) [41] |
| Рост и функциональность сосудов | | | |
| <i>VEGFA</i> rs699947 | Эндотелиальный фактор роста сосудов А, индуктор ангиогенеза | усиление экспрессии гена | Wang Y, et al. (2017) [42] |
| <i>STK39</i> rs3754777 | Серин/треонин киназа 39, активирует тиазид-чувствительный Na ⁺ /Cl ⁻ котранспортер | повышение активности фермента | Persu A, et al. (2016) [43] |
| <i>GNB3</i> rs5443 | Субъединица β G-белка, внутриклеточный сигналинг | альтернативный сплайсинг | Zheng H, et al. (2013) [44] |
| <i>TNF-α</i> rs1800629 | Фактор некроза опухолей альфа, цитокин, усиливает провоспалительный сигналинг | повышение активности цитокина | Yao YS, et al. (2017) [45] |

Подходы к комплексной оценке предрасположенности к сосудистому старению

Новым подходом в понимании совместной работы и механизмов влияния может служить построение генных сетей. Современные электронные ресурсы по построению генных сетей располагают данными с экспрессионных чипов порядка нескольких десятков тысяч исследований. С помощью биоинформационного ресурса GeneMANIA [46], индексирующего 2277 ассоциативных сетей, содержащих 597392998 взаимодействий, была построена демонстрационная сеть связи генов из таблицы 1 (рис. 1). В данной сети мы видим значительную ко-экспрессию генов (44%), условно отнесенных к разным патогенетическим механизмам сосудистого старения. Более того, с помощью подобных генных сетей можно наблюдать связи генов, которые ранее упускались, например, генов, ассоциированных с долгожительством, процессами клеточного старения и функциональной несостоятельностью эндотелия. В представ-

ленной сети можно отметить значительное перекрытие по количеству генов (4 гена), задействованных одновременно в процессах систем циркуляции крови (11 генов) и реакции на окислительный стресс (9 генов). На рисунке отмечены только 6 затронутых в обзоре процессов из-за ограничений визуализации. Предсказанные и обнаруженные связи могут быть использованы в качестве нового способа выбора профилей генов для расчета рисков заболеваний. В настоящее время однонуклеотидные полиморфизмы генов выбираются эмпирически, из независимых ассоциативных исследований. Чаще подсчет суммарного генетического риска производится путем суммирования числа рисков аллелей [47, 48], реже используются аддитивно-мультипликативная модель риска, которая, вероятно, является наиболее приближенной к реальной картине [49]. Тем не менее использование всех подходов повышает прогностическую значимость проводимых генетических исследований. Преимущество использования расчета генетического

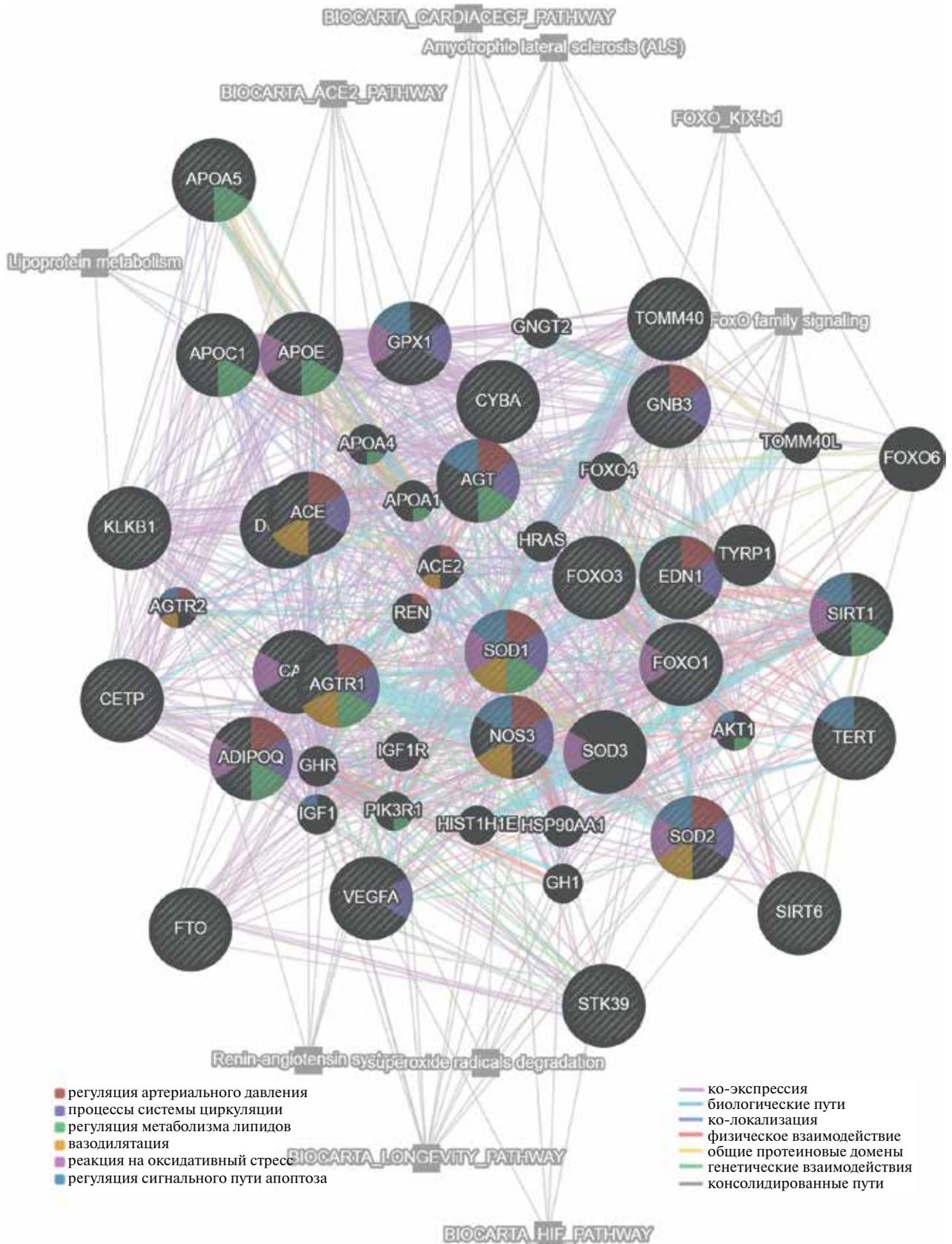


Рис. 1. Генная сеть “Сосудистое старение”.

Примечание: крупным кружкам соответствуют отобранные авторами гены, связанные с сосудистым старением; мелкими кружками отмечены дополнительные гены, которые автоматически были выбраны ресурсом GeneMANIA, исходя из сопоставления максимальных взаимодействий между генами. Серыми квадратами отмечены консолидированные пути — ранее обобщенные белковые взаимодействия.

риска по сравнению с клиническими показателями было продемонстрировано в исследовании предсказания коронарного кальциноза. Используя методы машинного обучения нейронные сети и “случайный лес” исследователи добились предсказания с высокой прогностической точностью (более 0,85 площади под ROC-кривой). Для визуализации значимости отобранных полиморфизмов генов исследователи использовали ресурс GeneMANIA [50]. Поэтому использование генных сетей позволяет выбрать профили сочетанных генотипов, которые будут связаны наибольшим образом при разных типах взаимодействий: ко-экспрессии, непосредственных белок-белковых взаимодействий. Построение полигенных профилей необходимо для качественного управления риском, тем более все чаще появляются сообщения

о нутритивно-чувствительных путях регуляции молекулярно-генетических процессов [48].

Таким образом, предрасположенность к сосудистому старению — комплекс интегральной оценки генетических факторов риска значимых молекулярно-генетических процессов, к которым относятся не только маркеры процессов ССЗ, но и новые генетические маркеры клеточного старения, влияние которых ранее недооценивалось.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-80032.

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

Литература/References

- Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res.* 2019;124(7):1045-1060. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
- Jia G, Aroor AR, DeMarco VG, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity. *Front Physiol.* 2015;6:231. doi:10.3389/fphys.2015.00231.
- Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, et al. Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community. *Hypertension.* 2017;69(6):1022-1028. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08917.
- Hohensinner PJ, Kaun C, Buchberger E, et al. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta — Mol Cell Res.* 2016;1863(2):360-367. doi:10.1016/j.bbamcr.2015.11.034.
- Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2017;313(5):H890-H895. doi:10.1152/ajpheart.00416.2017.
- Uryga AK, Bennett MR. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *J Physiol.* 2016;594(8):2115-2124. doi:10.1113/JP270923.
- Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;89(Pt B):122-35. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.
- Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of Vascular Aging. *Circ Res.* 2018;123(7):849-867. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- Khan SY, Awad EM, Oszwald A, et al. Premature senescence of endothelial cells upon chronic exposure to TNF α can be prevented by N-acetyl cysteine and plumericin. *Sci Rep.* 2017;7:39501. doi:10.1038/srep39501.
- Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Vascular Senescence in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:18. doi:10.3389/fcvm.2018.00018.
- Yeh JK, Wang CY. Telomeres and Telomerase in Cardiovascular Diseases. *Genes (Basel).* 2016;7(9). doi:10.3390/genes7090058.
- Zgheib NK, Sleiman F, Nasreddine L, et al. Short Telomere Length is Associated with Aging, Central Obesity, Poor Sleep and Hypertension in Lebanese Individuals. *Aging Dis.* 2018;9(1):77-89. doi:10.14336/AD.2017.0310.
- Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis. *Aging (Albany NY).* 2016;8(10):2290-2307. doi:10.18632/aging.101068.
- Zarzuolo MJ, López-Sepúlveda R, Sánchez M, et al. SIRT1 inhibits NADPH oxidase activation and protects endothelial function in the rat aorta: implications for vascular aging. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(9):1288-96. doi:10.1016/j.bcp.2013.02.015.
- Wang YQ, Cao Q, Wang F, et al. SIRT1 Protects Against Oxidative Stress-Induced Endothelial Progenitor Cells Apoptosis by Inhibiting FOXO3a via FOXO3a Ubiquitination and Degradation. *J Cell Physiol.* 2015;230(9):2098-2107. doi:10.1002/jcp.24938.
- Abbas M, Jesel L, Auger C, et al. Endothelial Microparticles From Acute Coronary Syndrome Patients Induce Premature Coronary Artery Endothelial Cell Aging and Thrombogenicity. *Circulation.* 2017;135(3):280-296. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.017513.
- Mikael L de R, Paiva AMG de, Gomes MM, et al. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017. doi:10.5935/abc.20170091.
- Park S, Lee JY, Kim BK, et al. Lack of association between arterial stiffness and genetic variants by genome-wide association scan. *Blood Press.* 2015;24(4):258-261. doi:10.3109/08037051.2015.1049430.
- Mitchell GF, Verwoert GC, Tarasov KV, et al. Common genetic variation in the 3'-BCL11B gene desert is associated with carotid-femoral pulse wave velocity and excess cardiovascular disease risk: the AortaGen Consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5(1):81-90. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959817.
- Zhang JX, Wang ZM, Zhang JJ, et al. Association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) rs1050450 Pro198Leu and Pro197Leu polymorphisms with cardiovascular risk: a meta-analysis of observational studies. *J Geriatr Cardiol.* 2014;11(2):141-50. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2014.02.003.
- Candas D, Li JJ. MnSOD in oxidative stress response-potential regulation via mitochondrial protein influx. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(10):1599-1617. doi:10.1089/ars.2013.5305.
- Yin J, Wang X, Li S, et al. Interactions between plasma copper concentrations and SOD1 gene polymorphism for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. *Redox Biol.* 2019;24:101172. doi:10.1016/j.redox.2019.101172.
- Stasia MJ. CYBA encoding p22(phox), the cytochrome b558 alpha polypeptide: gene structure, expression, role and physiopathology. *Gene.* 2016;586(1):27-35. doi:10.1016/j.gene.2016.03.050.
- Codd V, Mangino M, Van Der Harst P, et al. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat Genet.* 2010;42(3):197-199. doi:10.1038/ng.532.
- Mangino M, Christiansen L, Stone R, et al. DCAF4, a novel gene associated with leucocyte telomere length. *J Med Genet.* 2015;52(3):157-62. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102681.
- Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, et al. Premature Myocardial Infarction: Genetic Variations in SIRT1 Affect Disease Susceptibility. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:8921806. doi:10.1155/2019/8921806.
- Bao J-M, Song X-L, Hong Y-Q, et al. Association between FOXO3A gene polymorphisms and human longevity: a meta-analysis. *Asian J Androl.* 2014;16(3):446-52. doi:10.4103/1008-682X.123673.
- Pilling LC, Atkins JL, Bowman K, et al. Human longevity is influenced by many genetic variants: Evidence from 75,000 UK Biobank participants. *Aging (Albany NY).* 2016;8(3):547-560. doi:10.18632/aging.100930.
- TenNapel MJ, Lynch CF, Burns TL, et al. SIRT6 Minor Allele Genotype Is Associated with 5-Year Decrease in Lifespan in an Aged Cohort. *Nazir A, ed. PLoS One.* 2014;9(12):e115616. doi:10.1371/journal.pone.0115616.
- Yu JH, Baik I, Cho HJ, et al. The FTO rs9939609 polymorphism is associated with short leukocyte telomere length in nonobese individuals. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(30):e7565. doi:10.1097/MD.0000000000007565.
- Cosenso-Martin LN, Vaz-de-Melo RO, Pereira LR, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study. *Eur J Med Res.* 2015;20(11):74. doi:10.1186/s40001-015-0166-9.
- Yao R, Du YYY, Zhang YZZ, et al. Association between G-217A polymorphism in the AGT gene and essential hypertension: a meta-analysis. 2015;14:5527-5534. doi:10.4238/2015.May.25.4.
- Jaźwiec P, Gać P, Chaszczewska-Markowska M, et al. Genetically determined enlargement of carotid body evaluated using computed angiography. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;254:10-15. doi:10.1016/j.resp.2018.04.001.
- Verweij N, Mahmud H, Leach IM, et al. Genome-Wide Association Study on Plasma Levels of Midregional-Proadrenomedullin and C-Terminal-Pro-Endothelin-1. *Hypertension.* 2013;61(3):602-608. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.203117.
- Jiao YR, Wang W, Lei PC, et al. 5-HTT, BMPR2, EDN1, ENG, KCNA5 gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. *Gene.* 2019;680:34-42. doi:10.1016/j.gene.2018.09.020.
- Xie X, Shi X, Xun X, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):175-182. doi:10.1080/10641963.2016.1235177.

37. Kim M, Yoo HJ, Lee HJ, et al. Longitudinal interaction between APOA5 -1131T>C and overweight in the acceleration of age-related increase in arterial stiffness through the regulation of circulating triglycerides. *Hypertens Res.* 2019;42(2):241-248. doi:10.1038/s41440-018-0137-y.
38. Zhao C, Zhu P, Shen Q, et al. Prospective association of a genetic risk score with major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(51):e9473. doi:10.1097/MD.00000000000009473.
39. Cambrono FE, Liu D, Neal JE, et al. APOE genotype modifies the association between central arterial stiffening and cognition in older adults. *Neurobiol Aging.* 2018;67:120-127. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.02.009.
40. Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:41683. doi:10.1038/srep41683.
41. Mirmiran P, Esfandiari Z, Hosseini-Esfahani F, et al. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease: a systematic review. *Nutr Metab (Lond).* 2017;14(1):77. doi:10.1186/s12986-017-0231-1.
42. Wang Y, Huang Q, Liu J, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(18):30539-30551. doi:10.18632/oncotarget.15546.
43. Persu A, Evenepoel L, Jin Y, et al. STK39 and WNK1 Are Potential Hypertension Susceptibility Genes in the BELHYGEN Cohort. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e2968. doi:10.1097/MD.0000000000002968.
44. Zheng H, Xu H, Cui B, et al. Association between polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects. *Biol Res.* 2013;46(3):265-73. doi:10.4067/S0716-97602013000300007.
45. Yao Y-S, Chang W-W, Jin Y-L. Association between TNF- α promoter -308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2017;18(4):1470320317741066. doi:10.1177/1470320317741066.
46. Warde-Farley D, Donaldson SL, Comes O, et al. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(suppl_2):W214-W220. doi:10.1093/nar/gkq537.
47. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. *Circulation.* 2017;135(22):2091-2101. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024436.
48. Galmés S, Cifre M, Palou A, et al. A Genetic Score of Predisposition to Low-Grade Inflammation Associated with Obesity May Contribute to Discern Population at Risk for Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2019;11(2):298. doi:10.3390/nu11020298.
49. Pereira A, Mendonça MI, Borges S, et al. Genetic Risk Analysis of Coronary Artery Disease in a Population-based Study in Portugal, Using a Genetic Risk Score of 31 Variants. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):50-61. doi:10.5935/abc.20180107.
50. Oguz C, Sen SK, Davis AR, et al. Genotype-driven identification of a molecular network predictive of advanced coronary calcium in ClinSeq® and Framingham Heart Study cohorts. *BMC Syst Biol.* 2017;11(1):99. doi:10.1186/s12918-017-0474-5.

Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдромаЛожкина Н. Г.¹, Толмачева А. А.¹, Хасанова М. Х.¹, Козик В. А.¹, Стафеева Е. А.¹, Найдена Е. А.¹, Мукарамов И.¹, Барбарич В. Б.^{1,2}, Пархоменко О. М.², Куимов А. Д.¹, Максимов В. Н.³, Воевода М. И.³**Цель.** Определить генетические предикторы пятилетних исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС).**Материал и методы.** В исследование были включены пациенты, госпитализированные в Городскую клиническую больницу № 1 (ГКБ № 1) г. Новосибирска с диагнозом ОКС в период 2010-2011 гг. (n=280). Всем пациентам проводилось обследование в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи, исследование генетических маркеров. Генотипирование включало определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), подтвердивших свою ассоциацию с развитием ОКС по результатам международных геном-ассоциированных исследований: rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278, rs2549513, rs499818, rs17465637. Со всеми пациентами поддерживается связь с момента первичного контакта и по настоящее время, с помощью доступных средств связи и ежегодных осмотров с целью оценки конечных точек. "Конечные точки" включали: повторный нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), госпитализацию по поводу ишемии миокарда, повторной реваскуляризации или хронической сердечной недостаточности (ХСН), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), сердечно-сосудистую смерть.**Результаты.** Выявлены ОНП, которые играют роль в прогнозировании отдаленных исходов ОКС: rs10757278, rs 4804611, rs 1333049, rs 2549513. Генотип AC rs2549513 в 2,9 раз (95% доверительный интервал (ДИ) 1,06-8,03; p=0,041) увеличивает риск неблагоприятного отдаленного прогноза, в подгруппе мужчин старше 55 лет. Генотип AA rs10757278 и генотип GG rs1333049 ассоциированы с благоприятным отдаленным прогнозом 0,47 (95% ДИ 0,23-0,96; p=0,042) и (0,41 (95% ДИ 0,22-0,78; p=0,049) соответственно) в группе пациентов старше 55 лет, для генотипа GG rs1333049 ассоциация характерна только для женщин. Генотип AA rs4804611 ассоциирован с благоприятным исходом ОКС в возрасте до 55 лет 0,036 (95% ДИ 0,14-0,96; p=0,053), достоверные различия получены в группе мужчин (p=0,36).**Заключение.** Использование выявленных генетических предикторов с целью оценки риска пятилетних исходов, усилит персонализированный подход к пациентам и совместно с традиционными мерами профилактики приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности.**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, однонуклеотидные полиморфизмы, ишемическая болезнь сердца, генетические маркеры, пятилетнее наблюдение.**Конфликт интересов:** не заявлен.**Финансирование.** Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России по теме: "Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома" (Пер. № АААА-А18-118030790009-4).¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1, Новосибирск; ³НИИ терапии и профилактической медицины — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Толмачева А. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Хасанова М. Х. — соискатель, ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1610-4069, Козик В. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Стафеева Е. А. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3684-5526, Найдена Е. А. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0927-5962, Мукарамов И. — соискатель кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2172-6797, Барбарич В. Б. — соискатель кафедры факультетской терапии; руководитель регионального сосудистого центра; зав. отделением неотложной кардиологии в составе регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-9987-8574, Пархоменко О. М. — зав. терапевтической службой, ORCID: 0000-0003-4736-6491, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2998-2322, Максимов В. Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496, ResearcherID: N-7676-2012, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

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

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 30.06.2019

Рецензия получена 01.08.2019

Принята к публикации 08.08.2019

**Для цитирования:** Ложкина Н. Г., Толмачева А. А., Хасанова М. Х., Козик В. А., Стафеева Е. А., Найдена Е. А., Мукарамов И., Барбарич В. Б., Пархоменко О. М., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):86–90
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90**Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome**Lozhkina N. G.¹, Tolmacheva A. A.¹, Khasanova M. X.¹, Kozik V. A.¹, Stafeeva E. A.¹, Naydena E. A.¹, Mukaramov I.¹, Barbarich V. B.^{1,2}, Parkhomenko O. M.², Kuimov A. D.¹, Maksimov V. N.³, Voevoda M. I.³**Aim.** To determine the genetic predictors of five-year outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS).**Material and methods.** The study included patients admitted to the City clinical hospital № 1 (CCH №1) in Novosibirsk with a diagnosis of ACS in the period 2010-

2011 (n=280). All patients were examined in accordance with clinical guidelines and standards of care, genetic markers were assessed. Genotyping included determination of single nucleotide polymorphisms (SNPs), confirming its association with the development of the ACS according to the results of an international genome-

associated studies: rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278, rs2549513, rs499818, rs17465637. All patients are kept in touch from the moment of initial contact to the present time, with the help of available means of communication and annual examinations in order to assess the end points. "End points" included: repeated nonfatal myocardial infarction (MI), hospitalization for myocardial ischemia, re-revascularization or chronic heart failure (CHF), nonfatal acute cerebrovascular accident (NACA), cardiovascular death.

Results. We revealed SNPs, which play a role in predicting long-term outcomes of ACS: rs10757278, rs 4804611, rs 1333049, rs 2549513. The genotype of rs2549513 as 2,9-fold (95% CI 1,06-8,03; $p=0,041$) increases the risk of unfavorable long-term prognosis in the subgroup of men older than 55 years. The AA genotype rs10757278 and GG genotype rs1333049 are associated with a favorable long-term prognosis (OR=0,47, 95% CI 0,23-0,96; $p=0,042$ and OR=0,41, 95% CI 0,22-0,78; $p=0,049$, respectively) in the group of patients older than 55 years. For the GG genotype rs1333049 association was characteristic only for women. The AA genotype rs4804611 is associated with a favorable outcome of ACS at the age of 55 years (OR=0,036, 95% CI 0,14-0,96; $p=0,053$), significant differences were obtained in the group of men ($p=0,36$).

Conclusion. The use of identified genetic predictors to assess the risk of five-year outcomes will strengthen a personalized approach to patients and, together with conventional prevention measures, will reduce cardiovascular mortality.

Key words: acute coronary syndrome, single nucleotide polymorphisms, coronary heart disease, genetic markers, five-year follow-up.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Острый коронарный синдром (ОКС) занимает одну из лидирующих позиций в структуре причин сердечно-сосудистой смертности населения всего мира [1, 2]. В Российской Федерации (РФ) смертность от ОКС и ишемической болезни сердца (ИБС) в целом, несмотря на развитие рентгенэндоваскулярных методов лечения, находится на высоком уровне. По сравнению, например, с Соединенными Штатами Америки (США), в РФ смертность от ИБС в 2,2-2,6 раза (в зависимости от пола и возраста больных) выше, что было наглядно показано в российском исследовании [3, 4]. В Новосибирской области, по сравнению с РФ, смертность от ИБС выше и на 2017г составляет 52% в структуре смертности населения данной области [5]. При выборе тактики лечения и реабилитации пациентов с ОКС на госпитальном и постгоспитальном этапах руководствуются оценкой риска неблагоприятного исхода. Шкалы GRACE и TIMI активно используются в прогнозировании ближайшего неблагоприятного исхода [6]. При расчете риска отдаленного неблагоприятного прогноза имеются сложности, поскольку с течением времени добавляются факторы, влияющие на исход заболевания. Единственным показателем, который остается неизменным в течение жизни человека — это генетический набор. Известно, ОКС, как и ИБС, является мультифакториальным заболеванием, в риске развития, соответственно, в прогнозе которого, играет важную роль наследственность. Основными исследованиями о роли генома человека в патогенезе социально значимых заболеваний, в том числе ОКС, стали исследования общегеномных ассоциаций (GWAS). На основе которых в настоящее

Funding. The study was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of Russia on the topic: "The effect of various treatment strategies using molecular genetic markers on the long-term outcomes of acute coronary syndrome" (Reg. №. AAAA-A18-118030790009-4).

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²City Clinical Hospital № 1, Novosibirsk; ³Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of Federal Research Center of ICG, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Tolmacheva A.A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, ResearcherID: T-6052-2018, Khasanova M.X. ORCID: 0000-0003-1610-4069, Kozik V.A. ORCID: 0000-0001-7128-7887, Stafeeva E.A. ORCID: 0000-0003-3684-5526, Naydena E.A. ORCID: 0000-0002-0927-5962, Mukaramov I. ORCID: 0000-0002-2172-6797, Barbarich V.B. ORCID: 0000-0001-9987-8574, Parkhomenko O.M. ORCID: 0000-0003-4736-6491, Kuimov A.D. ORCID: 0000-0002-2998-2322, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496, ResearcherID: H-7676-2012, Voevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

Received: 30.06.2019 **Revision Received:** 01.08.2019 **Accepted:** 08.08.2019

For citation: Lozhkina N.G., Tolmacheva A.A., Khasanova M.X., Kozik V.A., Stafeeva E.A., Naydena E.A., Mukaramov I., Barbarich V.B., Parkhomenko O.M., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Genetic predictors of five-year outcomes of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):86-90

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-86-90

время проводится большой объем исследований, направленный на определение роли выявленных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП, SNP) в развитии и прогнозировании исходов тех или иных заболеваний [7]. Таким образом, целью работы послужило выявление роли генетических маркеров в отдаленном исходе ОКС на основании пятилетнего исследования.

Материал и методы

В открытое проспективное нерандомизированное исследование были включены 280 пациентов, госпитализированных в 1 кардиологическое отделение ГКБ № 1 с диагнозом ОКС в период 2010-2011гг. Среди них 135 больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) (93 мужчины, 42 женщины) и 145 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) (107 мужчин, 38 женщин). Средний возраст анализируемых пациентов составил 57,5±9,3 лет, средний возраст женщин 52,1±5,3 лет, мужчин — 56,3±5,2 лет. Верификация диагноза ОКС, дифференциальная диагностика между острым ИМ и нестабильной стенокардией (НС) проводилась на основании клинических рекомендаций Европейского кардиологического общества, Американской коллегии кардиологов и Российского кардиологического общества и включала в себя следующие критерии: а) типичная ангинозная боль; б) доказанное острое повреждение миокарда по уровню кардиоспецифических ферментов крови (Тропонин I, Тропонин T, КФК, КФК-МВ), в) типичные изменения электрокардиографии (ЭКГ), как минимум, в двух последовательных отведениях (элевация или депрессия сег-

мента ST, патологический зубец Q, комплекс QR, высокоамплитудный или отрицательный зубец T) [8]. Всем больным проводилось обследование в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи и клиническими рекомендациями, дополнительное обследование в соответствии с дизайном исследования. Общий план диагностических мероприятий включал: клинический осмотр; общий анализ крови (ОАК); общий анализ мочи (ОАМ); биохимический анализ крови с обязательным определением липидного профиля (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) триглицериды (ТР)), концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фактора некроза опухоли- α (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8); ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки. Исследование молекулярно-генетических показателей включало в себя: выделение ДНК из венозной крови обследуемого пациента методом фенол-хлороформной экстракции, определение SNP методом ПЦР в реальном времени (Real time PCR) (использовали зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе Applied Biosystems 7900HT (ABI 7900HT), проведение процедуры строго соответствовало протоколу фирмы-производителя. Генотипирование включало определение ОНП, подтвердивших свою ассоциацию с развитием ОКС и острым ИМ по данным международных геном-ассоциированных исследований: rs2549513, rs499818, rs17465637, rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278 [9]. В ранее опубликованных работах по оценке отдаленного прогноза у пациентов после перенесенного ОКСпST и ОКСбпST в рамках годичного наблюдения нами также была подтверждена взаимосвязь выбранных ОНП с развитием и неблагоприятным прогнозом ОКС [10, 11]. В госпитальный и постгоспитальный периоды схема лечения пациентов соответствовала стандартам оказания медицинской помощи и международным рекомендациям [12]. С момента первичного контакта с пациентами, включенными в исследование, и по настоящее время поддерживается контакт с помощью доступных средств связи и ежегодных встреч с целью оценки состояния больных и фиксации данных о “конечных точках”. “Конечные точки” включали сердечно-сосудистую смерть; нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК); повторный нефатальный ИМ; госпитализация по поводу ишемии миокарда, повторной реваскуляризации или ХСН. Проведение данного исследования было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО “Новосибирский Государственный Медицинский Университет” Минздрава России (протокол № 89 от 27.10.2016). В исследование включались боль-

ные, подписавшие официальное информированное согласие пациента после получения подробной информации о предстоящем исследовании. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. Описательная статистика для количественных данных представлена средним арифметическим (M) и стандартным отклонением (σ). Все относительные величины указаны в процентах. Ассоциация выбранных ОНП с факторами риска проверялась с помощью произвольных таблиц сопряженности с применением критерия хи-квадрат по Пирсону. Точный двусторонний критерий Фишера применяли в случае четырехпольных таблиц сравнения выборок по частотам аллелей и генотипов. Вероятность развития неблагоприятного отдаленного исхода заболевания по каждому генотипу и аллелю вычисляли как отношение шансов (ОШ) с расчетом доверительных интервалов (ДИ). Статистически достоверными считались значения при $p < 0,05$. Работа выполнена в рамках госзадания Минздрава России по теме: “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома”.

Результаты и обсуждение

Полногеномные ассоциативные исследования, направленные на изучение ассоциаций генетических маркеров с ОКС на когорте пациентов размером в несколько тысяч пациентов, с обязательным реплицированием выявленных ассоциаций на независимых выборках пациентов, имеют принципиально важное значение в медицине. В нашем исследовании были проанализированы восемь ОНП, ассоциация которых с ОКС была выявлена в GWAS: rs2549513 (локализован в хромосоме 16, Intergenic SNP); rs499818 (локализуется на коротком плече 6-й хромосомы 6p24.1, Intergenic SNP); rs17465637 гена *MIAF3* (Melanoma inhibitory activity family 3) расположен на длинном плечехромосомы 1 (1q41); rs1376251 гена *TAS2R50* (картирован коротком плече хромосомы 12 (12p13.2), кодирует белок вкусового рецептора 2 типа, согласно базе данных NCBI Reference Assembly этот ОНП входит в последовательности генов *PRR4* и *PRH1* (белки, богатые пролином — одни из белков околоушных слюнных желез)); rs4804611 гена *ZNF627* (Zinc finger protein 627) расположен на хромосоме 19p13.2; rs1333049 и rs10757278 (расположены на 9p21, Intergenic SNP); rs619203 гена *ROSI*, картирован на хромосоме 6q22.1, кодирует один из пятидесяти восьми рецепторов тирозинкиназы. Оценку роли ОНП в отдаленном прогнозе ОКС проводили на основании статистического анализа генетических маркеров в комплексе с клинико-диагностическими параметрами, полученными в ходе исследования, в котором одним из основных условий было проведе-

ние ежегодных встреч с пациентами с целью фиксации данных о “конечных точках”, состоянии больных, при необходимости коррекции плана лечения и реабилитации пациентов.

При анализе частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs10757278 как в общей группе, так и при разделении по полу, в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение пяти лет наблюдения, значимых различий не обнаружено. При разделении пациентов на возрастные подгруппы (группа пациентов старше 55 лет, группа пациентов до 55 лет) оказалось, что в возрастной подгруппе старше 55 лет носители генотипа AA имеют меньший риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода 0,47 (95% ДИ 0,23-0,96; $p=0,042$), в сравнении с носителями двух других генотипов (GG и AG). При попытке разделения пациентов внутри возрастных подгрупп по полу достоверных различий не обнаружено, вероятно, из-за относительно небольшого размера исследуемых подгрупп больных. Однако тенденция в виде меньшей доли носителей генотипа AA в подгруппах с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами — сохраняются. Полученные данные о протективном эффекте rs10757278 в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений ОКС в течение пятилетнего наблюдения соотносятся с результатами зарубежных исследований [13].

Оценка полиморфизма rs 4804611 гена *ZNF627* показала, что носительство генотипа AA в сравнении с носителями двух других генотипов (AG и GG) снижает риск развития неблагоприятных исходов (0,36; 95% ДИ 0,14-0,96; $p=0,053$) в возрастной группе до 55 лет. При разделении по полу достоверные различия сохранились у мужчин ($p=0,036$). В группе женщин подобная тенденция отсутствует, ввиду небольшого размера групп. В группе мужчин старше 55 лет достоверных различий по частоте генотипа AA полиморфизма не отмечалось ($p=0,629$), это означает, что с возрастом уменьшается вклад данного полиморфизма в развитие неблагоприятных исходов.

При анализе частоты генотипов полиморфизма rs 1333049 по результатам пятилетнего наблюдения показана ассоциация с прогнозом ОКС у женщин в возрастной подгруппе 55 лет и старше. Носительницы генотипа GG полиморфизма rs 1333049 имеют пониженный риск неблагоприятных исходов в данной возрастной подгруппе в течение пяти лет наблюдения 0,41 (95% ДИ 0,22-0,78; $p=0,049$), по сравнению с носительницами генотипов CG и CC. У мужчин в подгруппе старше 55 лет обладателей генотипа GG, наоборот, больше в группе с неблагоприятным прогнозом. В то время как в группе мужчин до 55 лет доля носителей генотипа GG при отсутствии неблагоприятных исходов была выше.

Оценка частот генотипов полиморфизма rs 2549513 показала, что носительство генотипа AC у мужчин

в возрастной группе старше 55 лет повышает риск развития неблагоприятных отдаленных исходов в 2,9 раза (95% ДИ 1,06-8,03; $p=0,041$), в сравнении с носителями двух других генотипов (CC и AA). У женщин достоверных различий в частоте генотипов полиморфизма rs 2549513 не обнаружено.

При анализе частот генотипов остальных ОНП (rs499818, rs619203 гена *ROS1*, rs1376251 гена *TAS2R50*, rs17465637 гена *MIAF3*) достоверных различий между группами с неблагоприятным и благоприятным отдаленным прогнозом с разделением и без разделения по полу и возрасту не было выявлено.

Заключение

Изучены корреляции восьми ОНП, которые по данным международных исследований ассоциированы риском развития и неблагоприятным прогнозом ОКС (rs2549513, rs499818, rs17465637, rs1376251, rs4804611, rs1333049, rs619203, rs10757278), в оценке отдаленных пятилетних исходов ОКС. Выявлены четыре ОНП (rs10757278, rs 4804611 гена *ZNF627*, rs 1333049, rs 2549513), которые играют роль в прогнозировании отдаленных исходов ОКС. Показано, что генотип AA rs10757278 достоверно ассоциирован с меньшим риском развития неблагоприятного отдаленного прогноза в группе пациентов старше 55 лет 0,47 (95% ДИ 0,23-0,96; $p=0,042$), генотип GG rs1333049 уменьшает риск развития неблагоприятного прогноза у женщин старше 55 лет 0,41 (95% ДИ 0,22-0,78; $p=0,049$). Носительство генотипа AA rs4804611 снижает риск развития неблагоприятных исходов (0,36; 95% ДИ 0,14-0,96; $p=0,053$) у пациентов до 55 лет. Достоверные различия при разделении по полу были достигнуты в группе мужчин ($p=0,036$). Генотип AC rs2549513 в 2,9 раз (95% ДИ 1,06-8,03; $p=0,041$) увеличивает риск неблагоприятного отдаленного прогноза у мужчин старше 55 лет. Использование выявленных генетических маркеров в клинической практике с целью персонализированной оценки риска неблагоприятных пятилетних исходов, позволит выделить приоритетную группу пациентов для разработки индивидуальных программ реабилитации и профилактики после перенесенного ОКС, что в комплексе с другими значимыми мерами профилактики приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности от ОКС.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России по теме: “Влияние различных стратегий лечения с использованием молекулярно-генетических маркеров на отдаленные исходы острого коронарного синдрома” (Рег. № АААА-А18-118030790009-4).

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

Литература/References

1. Marco Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
2. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
3. Boytsov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and prevention. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;5:12-8. (In Russ.) Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12-8.
4. Boytsov SA, Samorodskaja IV, Nikulina NN, et al. Comparative analysis of mortality from acute forms of coronary heart disease for the fifteen-year period in the Russian Federation and the USA and the factors affecting its formation. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(9):53-9. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017; 89(9):53-9. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
5. Mortality of the population of the Novosibirsk region from diseases of the circulatory system in 2017. *Novosibirskstat*. Press-reliz № 149 from 23 July 2018. (In Russ.) Смертность населения Новосибирской области от болезней системы кровообращения в 2017 году. *Новосибирскстат*. Пресс-релиз № 149 от 23 июля 2018 года. http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/publications/news_issues/6e1c5680465f9e70ae08eeedf3e35b80
6. Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, et al. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004425.
7. Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated With myocardial infarction and risk factors. *Russ J Cardiol*. 2017;22(10):33-41. (In Russ.) Максимов В.Н., Орлов П.С., Иванова А.А. и др. Комплексный подход при оценке информативности в Российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(10):33-41. doi:10.15829/15604071-2017-10-33-41.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(38):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
9. Lozhkina NG, Maksimov VN, Orlov PS, et al. Genetic markers of negative outcomes of the acute coronary syndrome. *Russ J Cardiol*. 2014;19(10):19-22. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Орлов П.С., и др. Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(10):19-22. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-19-22.
10. Lozhkina NG, Khasanova MH, Kuimov AD, et al. Multifactorial Prognostication of Remote Outcomes in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Kardiologiya*. 2017;57(8):28-33. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д., и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2017;57(8):28-33. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10014.
11. Lozhkina NG, Maksimov VN, Ragino Yul, et al. Multifactor prediction of long-term outcomes of acute coronary syndrome with sustained ST segment elevation. *Russ J Cardiol*. 2015;20(9):25-31. (In Russ.) Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Рагино Ю.И. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST. *Российский кардиологический журнал*. 2015;22(9):25-31. doi:10.15829/1560-4071-2015-09-25-31.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russ J Cardiol*. 2017;22(6):7-85. (In Russ.) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):7-85. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-7-85.
13. Szpakowicz A, Kiliszek M, Pepinski W, et al. Polymorphism of 9p21.3 locus is associated with 5-year survival in high-risk patients with myocardial infarction. *PLoS One*. 2014; 9(8):e104635. doi:10.1371/journal.pone.0104635.

Варианты в гене *RBM20* у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией

Киселёв А. М., Вершинина Т. Л., Тарновская С. И., Яковлева Е. В., Бутиш Л., Фомичева Ю. В., Федотов П. А., Козырева А. А., Вахрушев Ю. А., Латыпов А. К., Морозов А. А., Козырев И. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С., Костарева А. А.

Цель. Описание трёх клинических случаев дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациентов детского возраста и анализ их генетических причин.**Материал и методы.** При помощи метода целевого секвенирования были получены данные о наличии патогенных вариантов гена *RBM20* у трех пациентов детского возраста с ДКМП.**Результаты.** Детально описаны три случая развития ДКМП в детском возрасте, ассоциированные со структурными нарушениями в гене *RBM20*. Известно, что *RBM20* участвует в сплайсинге мРНК гена *TTN*, кодирующего белок титин. Нарушение сплайсинга, связанное с патогенными вариантами в гене *RBM20*, может приводить к изменению биомеханических и сигнальных процессов в клетках миокарда, вызывая патологическое дилатационное ремоделирование и нарушения ритма.**Заключение.** Варианты в гене *RBM20* ассоциированы с тяжелым течением ДКМП с дебютом в детском возрасте. В ряде случаев прогрессирование *RBM20*-ассоциированных кардиомиопатий связано с перенесенным инфекционным заболеванием. Дальнейшее исследование молекулярных механизмов патогенеза ДКМП, ассоциированных с патогенными вариантами в генах *TTN* и *RBM20*, является крайне актуальным как для клинической кардиологии, так и для фундаментальной медицины.**Ключевые слова:** дилатационная кардиомиопатия, *RBM20*, титин.**Конфликт интересов:** не заявлен.**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) грант № 18-75-00006.

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Киселёв А. М. — к.б.н., н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0002-5524-6900, Вершинина Т. Л. — зав. отделением, детской кардиологии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1311-2020, Тарновская С. И. — к.б.н., м.н.с. группы клеточной биологии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-6777-0785, Яковлева Е. В. — врач-кардиолог детской кардиологии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-7758-5102, Бутиш Л. — врач отделения Детской кардиологии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-4040-2824, Фомичева Ю. В. — врач-генетик Центральной клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0001-8950-8617, Федотов П. А. —

к.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Козырева А. А. — к.б.н., с.н.с., научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0656-7967, Вахрушев Ю. А. — ассистент, аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики, ORCID: 0000-0001-8911-1927, Латыпов А. К. — к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии для детей, ORCID: 0000-0002-5459-6765, Морозов А. А. — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей, ORCID: 0000-0001-9350-8804, Козырев И. А. — врач сердечно-сосудистый хирург, отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей, ORCID: 0000-0002-2533-5339, Первунина Т. М. — к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, ORCID: 0000-0001-9948-7303, Васичкина Е. С. — д.м.н., профессор, г.н.с. научно-исследовательского отдела сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0001-7336-4102, Костарева А. А.* — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akostareva@hotmail.com

КМП — кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, АКМП — аритмогенная кардиомиопатия, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, ТТН — титин, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, КДР — конечный размер желудочка при расслаблении, КСР — конечный размер желудочка при сокращении, КДО — конечный диастолический объем, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 13.05.2019

Рецензия получена 07.07.2019

Принята к публикации 15.07.2019

**Для цитирования:** Киселёв А. М., Вершинина Т. Л., Тарновская С. И., Яковлева Е. В., Бутиш Л., Фомичева Ю. В., Федотов П. А., Козырева А. А., Вахрушев Ю. А., Латыпов А. К., Морозов А. А., Козырев И. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С., Костарева А. А. Варианты в гене *RBM20* у пациентов детского возраста с дилатационной кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):92–98

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-92-98

Variants of *RBM20* gene in pediatric patients with dilated cardiomyopathy

Kiselev A. M., Vershinina T. L., Tarnovskaya S. I., Yakovleva E. V., Butish L., Fomicheva Yu. V., Fedotov P. A., Kozyreva A. A., Vakhrushev Yu. A., Latypov A. K., Morozov A. A., Kozyrev I. A., Pervunina T. M., Vasichkina E. S., Kostareva A. A.

Aim. Description of three clinical cases of pediatric patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and an analysis of their genetic causes.**Material and methods.** Using the method of targeted sequencing, data were obtained on the presence of pathogenic variants of the *RBM20* gene in three pediatric patients with DCMP.**Results.** Three cases of childhood DCMP development, associated with structural disorders in the *RBM20* gene, are particularly described. It is known that *RBM20* is involved in the splicing of mRNA of the *TTN* gene encoding the titin protein. A splicing disorder associated with pathogenic variants in the*RBM20* gene can lead to a change in biomechanical and signaling processes in myocardial cells, causing pathological dilated remodeling and rhythm disorders.**Conclusion.** Variants in the *RBM20* gene are associated with severe DCMP with a childhood debut. In some cases, the progression of *RBM20*-associated cardiomyopathies is associated with an infectious disease. Further study of the molecular mechanisms of the pathogenesis of DCMP associated with pathogenic variants in the *TTN* and *RBM20* genes is extremely relevant for both clinical cardiology and fundamental medicine.

Key words: dilated cardiomyopathy, *RBM20*, titin.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This work was financially supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant № 18-75-00006.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Kiselev A. M. ORCID: 0000-0002-5524-6900, Vershinina T. L. ORCID: 0000-0003-1311-2020, Tarnovskaya S. I. ORCID: 0000-0002-6777-0785, Yakovleva E. V. ORCID: 0000-0002-7758-5102, Butish L. ORCID: 0000-0003-4040-2824, Fomicheva Yu. V. ORCID: 0000-0001-8950-8617, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Kozyreva A. A. ORCID: 0000-0003-0656-7967, Vakhru-

shev Yu. A. ORCID: 0000-0001-8911-1927, Latypov A. K. ORCID: 0000-0002-5459-6765, Morozov A. A. ORCID: 0000-0001-9350-8804, Kozyrev I. A. ORCID: 0000-0002-2533-5339, Pervunina T. M. ORCID: 0000-0001-9948-7303, Vasichkina E. S. ORCID: 0000-0001-7336-4102, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

Received: 13.05.2019 **Revision Received:** 07.07.2019 **Accepted:** 15.07.2019

For citation: Kiselev A. M., Vershinina T. L., Tarnovskaya S. I., Yakovleva E. V., Butish L., Fomicheva Yu. V., Fedotov P. A., Kozyreva A. A., Vakhruшев Yu. A., Latypov A. K., Morozov A. A., Kozyrev I. A., Pervunina T. M., Vasichkina E. S., Kostareva A. A. Variants of *RBM20* gene in pediatric patients with dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):92–98
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-92-98

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является частой причиной развития синдрома рефрактерной сердечной недостаточности. Диагноз ДКМП определяет значительную часть случаев проведения трансплантации сердца в различных возрастных группах. Ранее считалось, что основной причиной ДКМП являются факторы внешней среды — инфекции, токсические воздействия, лекарственные интоксикации. Однако исследования последних лет показали, что основной вклад в развитие ДКМП вносят генетические детерминанты, которые обуславливают >50% случаев развития этого заболевания. Большое количество генов, ассоциированных с развитием данной патологии, и отсутствие технологий их одновременного секвенирования, долгое время не позволяло систематизировать и обобщить информацию о генетических причинах ДКМП.

Известно, что перечень генов, являющихся причинными при ДКМП, в значительной степени пересекается со списком генов, ассоциированных с другими типами кардиомиопатий, в том числе с гипертрофической (ГКМП), аритмогенной (АКМП) и рестриктивной (РКМП). Однако в отличие от ГКМП и АКМП, для ДКМП долгое время не удавалось выявить один или несколько наиболее частых причинных генов, обуславливающих развитие данной патологии, вследствие того, что частота каждого описанного в качестве причины ДКМП гена не превышала 3–5%.

Развитие технологий массового параллельного секвенирования позволило использовать подходы, основанные на целевом обогащении секвенируемых последовательностей. При помощи указанных технологий появилась возможность быстро и эффективно секвенировать кодирующие последовательности множества генов, представляющих клинический и научный интерес. С использованием технологии секвенирования экзома (кодирующие последовательности всех известных и предсказанных генов в геноме человека) были получены данные о экзомах и геномной последовательностях в больших когортах пациентов и условно-здоровых лиц. Данная инфор-

мация открыта в общедоступных базах данных, таких как ExAC, GnomAD, Kaviar. Частотный анализ редких генетических вариантов в данных когортах показал, что множество генетических вариантов, ранее описанных как патогенные, являются на самом деле редкими полиморфными вариантами, которые встречаются в популяции с частотой 1:1000–1:10000 и реже. Причинная роль таких вариантов в отношении развития кардиомиопатий в настоящее время не ясна и требует уточнения. Существующие неточные ассоциации между генетическим вариантом и заболеванием создают проблему для интерпретации вновь выявленных вариантов и указывают на необходимость повторной систематической переоценки вариантов, ранее классифицированных как патогенные. Для получения более точной информации целесообразно исследовать группы пациентов с дебютом заболевания в различных возрастных группах, в частности, прицельно исследовать спектр генетических причин ДКМП в группе пациентов детского возраста.

Данное исследование посвящено трем клиническим случаям ДКМП у пациентов детского возраста с вероятными причинными вариантами в гене, кодирующем фактор сплайсинга *RBM20*. Патогенные свойства вариантов гена *RBM20* объясняются критической ролью сплайсинга в экспрессии различных изоформ белка титина, которые, в свою очередь, определяют эластические свойства мышечного волокна и миокарда. Патогенные варианты гена *RBM20* определяют неправильное соотношение изоформ титина в различных отделах миокарда, что приводит к нарушению реализации закона Франка-Старлигна, снижению сократительной функции и дилатации камер сердца. В недавних исследованиях было показано, что 14–30% случаев ДКМП с дебютом во взрослом возрасте обусловлено наличием патогенных вариантов в гене *TTN*, кодирующем белок титин. В то же время, при исследовании генетической природы ДКМП в детской возрастной группе причинные варианты в гене *TTN* встречаются крайне редко, и значительная часть случаев ассоциирована с мутациями в гене *RBM20*. Преобладание генетических

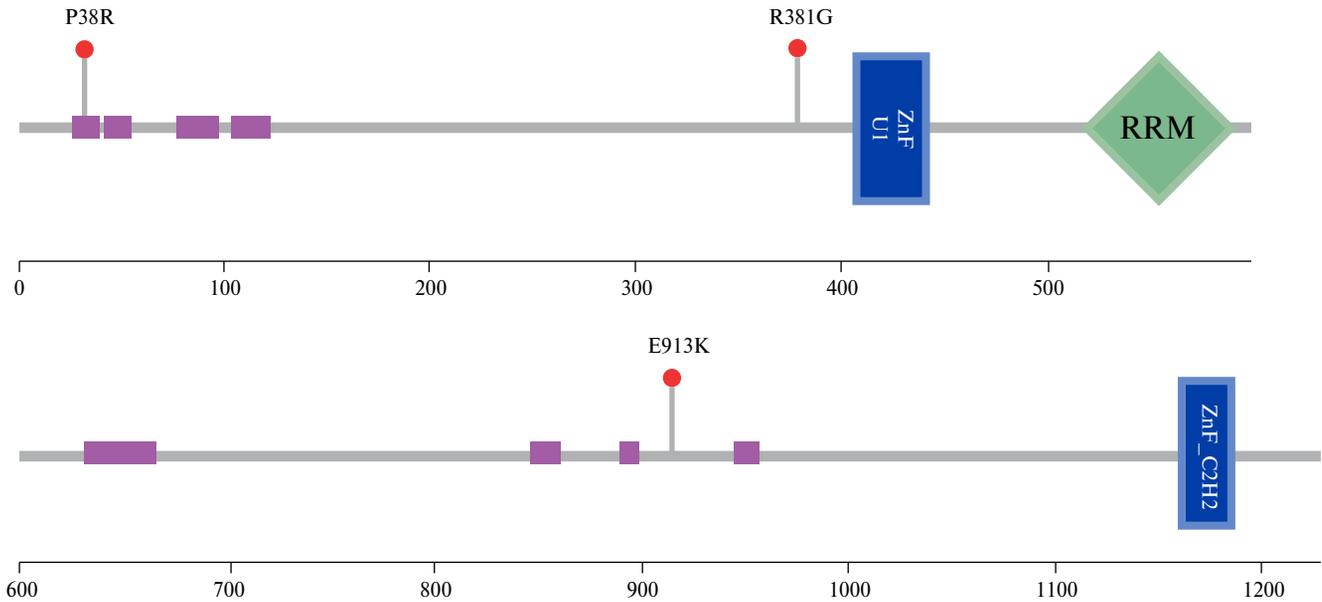


Рис. 1. Доменная структура гена *RBM20* с указанием вариантов P38R, R381G и E913K.

вариантов в генах *TTN* и *RBM20* среди пациентов с ДКМП в различных возрастных группах еще раз подчеркивает важность кодируемых ими белков в поддержании молекулярной структуры саркомера, обеспечении его эластических свойств и в адаптации кардиомиоцитов к стрессовым и токсическим воздействиям.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников или их законных представителей было получено письменное информированное согласие.

Выделение ДНК мононуклеаров периферической крови производилось при помощи набора FlexiGene (Qiagen, США). ДНК библиотеки готовили при помощи метода гибридизационного обогащения — Haloplex (Agilent, США), фрагментами интереса, соответствующими целевой панели, содержащей кодирующие последовательности 108 генов известных в качестве причинных, при кардиологических заболеваниях. Библиотеки были секвенированы при помощи прибора MiSeq (Illumina, США). Полученные данные обрабатывали при помощи программного обеспечения BWA-MEM [1], GATK 3.8 [2-4]. Полученные варианты были аннотированы при помощи программного обеспечения Annovar [5], SNPEff [6]. Фильтрация вариантов произведена при помощи программных пакетов, входящих в состав R studio.

Результаты

Клинический случай 1

Мальчик 15 лет был экстренно госпитализирован в отделение реанимации с явлениями кардиогенного шока и бивентрикулярной сердечной недостаточности, развившейся на фоне вирусной инфекции. Из анамнеза известно, что за 3 мес. до этого (после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции) появились жалобы на утомляемость и снижение толерантности к нагрузкам. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) отмечалось минимальное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) до 59%. В остальном по данным ЭхоКГ изменений не было. Семейный анамнез пациента отягощен: мать умерла через 2 мес. после родов по причине острой сердечной недостаточности (СН) (патолого-анатомическое заключение: ДКМП с гипертрофией миокарда), что могло быть связано с развитием перипартальной кардиомиопатии либо декомпенсацией первичной кардиомиопатии на фоне беременности.

При поступлении состояние было расценено как крайне тяжелое с потребностью в инотропной поддержке. По данным ЭхоКГ, выраженная дилатация всех камер с конечным размером левого желудочка (КДР ЛЖ) при расслаблении — 61 мм. Сократительная способность миокарда резко снижена: фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону 19%. Недостаточность на митральном и трикуспидальном клапанах 2 степени. Повышение давления в легочной артерии (до 2/3 от системного).

В результате обследования, с учетом полученных данных, ребенку был диагностирован острый миокардит, возможно, на фоне первичной кардиомиопатии.

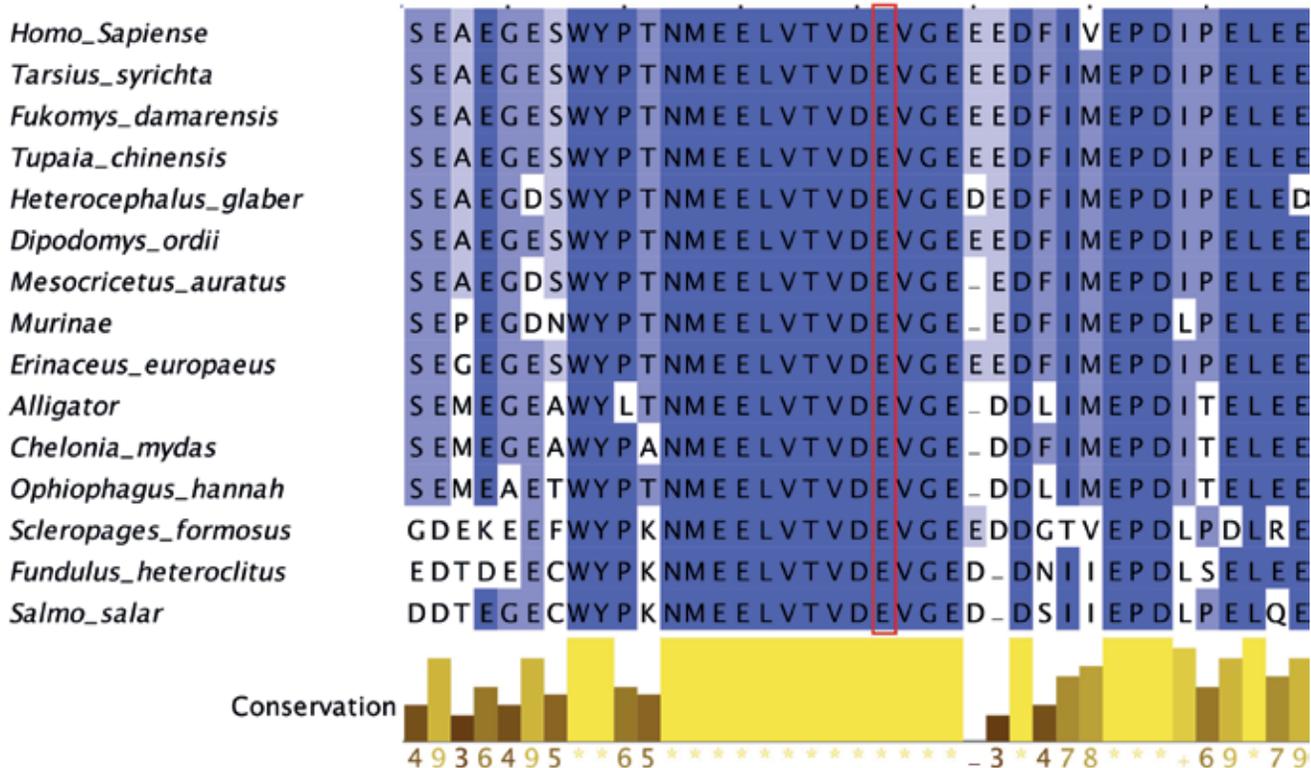


Рис. 2. Вариант E913K является консервативным у видов с известным сиквенсом.

Несмотря на проводимую поликомпонентную терапию, наблюдалось дальнейшее прогрессирование заболевания с нарастанием явлений сердечной недостаточности, в связи с чем было принято решение об имплантации искусственного ЛЖ (LVAD) в качестве “моста” к восстановлению или трансплантации сердца. При помощи высокопроизводительной целевой панели у пациента была идентифицирована мутация в гене *RBM20*. Ранее она была описана у пациента с ДКМП (*RBM20* Chr10: 112581114, rs397516607, NM_001134363.2: c.G2737A: p.Glu913Lys) [7], в связи с чем по классификации ACMG выявленный генетический вариант был определен как патогенный. Область, в которой находится найденный вариант Glu913Lys, является высококонсервативной среди ортологов, что указывает на функциональную значимость данного участка (рис. 1). Вариант расположен в экзоне 11 гена *RBM20* и приводит к изменению аминокислоты от отрицательно заряженного глутамата к положительно заряженному лизину (рис. 2).

При наблюдении за ребенком в течение года отмечалось купирование явлений миокардита, но полноценного восстановления сократительной способности миокарда не произошло. С учетом клинической картины заболевания, семейного анамнеза и данных генетического исследования, пациенту произведена трансплантация сердца.

Клинический случай 2

Пациентка 3 лет впервые поступила с жалобами на одышку при физических нагрузках, плохие весовые прибавки. Из анамнеза известно, что в возрасте 1,5 мес. впервые выявлена дилатация ЛЖ и снижение сократительной способности ЛЖ с быстрым прогрессированием заболевания. В возрасте 3 мес. — резкое снижение ФВ ЛЖ до 30% с нарастанием КДР ЛЖ. Семейный анамнез отягощен: старшая сестра умерла в возрасте 1,5 лет от декомпенсации СН на фоне ДКМП. Старший брат и родители — здоровы.

При поступлении по лабораторным данным — острофазовые маркеры воспаления и маркеры повреждения миокарда в пределах нормы. По данным ЭхоКГ — дилатация левых камер сердца, КДР ЛЖ при расслаблении — 38,2 мм, конечный размер желудочка при сокращении (КСР) — 32,9 мм, конечный диастолический объем (КДО) — 62,7 мл, снижение ФВ ЛЖ до 31% по Симпсону. Сократительная способность миокарда правого желудочка (ПЖ) сохранена (TASV 16 см/с). В ходе исследования исключены врожденные пороки сердца, аномалия коронарных артерий, митохондриальные болезни и болезни накопления. При помощи высокопроизводительного секвенирования у пациентки идентифицирован вариант в гене *RBM20* (Chr10: 112541508, NM_001134363.2:A1141G:.. Arg381Gly). Позиция Arg381Gly находится рядом с доменом типа “цинковый палец” белка *RBM20*

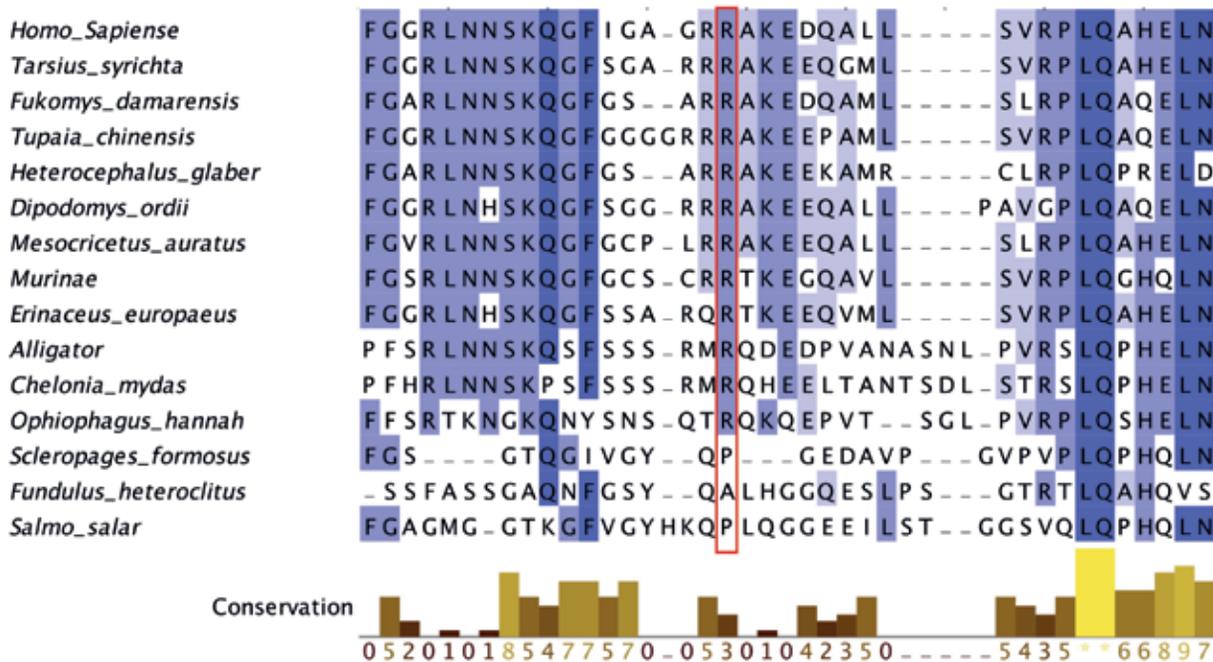


Рис. 3. Вариант R381G является консервативным среди млекопитающих.

и может изменять вторичную структуру этого домена, влияя на возможность связывания RBM20 с другими белками и их комплексами. Область, в которой находится данный вариант, является консервативным среди млекопитающих (рис. 3). Ранее данный вариант не был описан в связи с развитием кардиомиопатии и классифицирован как вариант неопределенной значимости (ACMG).

Пациентке была назначена поликомпонентная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН). В настоящее время имеет место относительная стабилизация состояния на фоне приема терапии (диуретики, ингибиторы АПФ, дигоксин, β-блокаторы), сохраняется дилатация ЛЖ без нарастания в динамике, сократительная способность миокарда ЛЖ 35-40%, недостаточность митрального клапана 2-3 степени. На фоне интеркуррентных инфекционных заболеваний отмечается временная дестабилизация состояния с необходимостью усиления терапии за счет мочегонных средств.

Клинический случай 3

Пациентка в возрасте 10 лет поступила в клинику в связи с ДКМП для уточнения диагноза и коррекции терапии. При поступлении предъявляла жалобы на выраженную слабость, плохую переносимость физических нагрузок, одышку при незначительных физических нагрузках. Из анамнеза болезни известно, что за 6 мес. до госпитализации впервые появились жалобы на утомляемость, снижение толерантности к нагрузкам, четкой связи с перенесенной инфекцией не отмечала. Через несколько мес. после появления вышеперечисленных жалоб на фоне острой кишечной

инфекции и лабиального герпеса отмечалось внезапное ухудшение состояния с явлениями кардиогенного шока и развитием угрожающих жизни нарушений ритма сердца (полиморфная желудочковая тахикардия, полиморфная частая желудочковая экстрасистолия, в том числе сверххраняя). В отделении реанимации по месту жительства получала поликомпонентную терапию сердечной недостаточности, включая инотропную поддержку, проводился подбор антиаритмической терапии, дважды в связи с развитием гемодинамически значимой полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) проводилась электроимпульсная терапия. Диагноз трактовался как кардиомиопатия неуточненная (воспалительная? первичная?) с осложнениями в виде полиморфной ЖТ и СН 3 стадии III функционального класса. Семейный анамнез не отягощен.

В ходе госпитализации были исключены врожденные пороки сердца, аномалия коронарных артерий, митохондриальные болезни и болезни накопления. По данным магнитно-резонансной томографии сердца выявлены признаки миокардита с резко сниженной сократительной способностью миокарда ЛЖ до 16%. Несмотря на комбинированную терапию ХСН, терапию иммуноглобулинами, антиаритмическую терапию, состояние пациентки прогрессирующе ухудшалось, нарастали явления бивентрикулярной СН, прогрессировала представленность желудочковых нарушений ритма. Летальный исход наступил на фоне полиморфной ЖТ, фибрилляции желудочков с асистолией.

По данным патолого-анатомического заключения морфологические признаки первичной кардиомиопатии в сочетании с явлениями хронического активного лимфоцитарного миокардита.

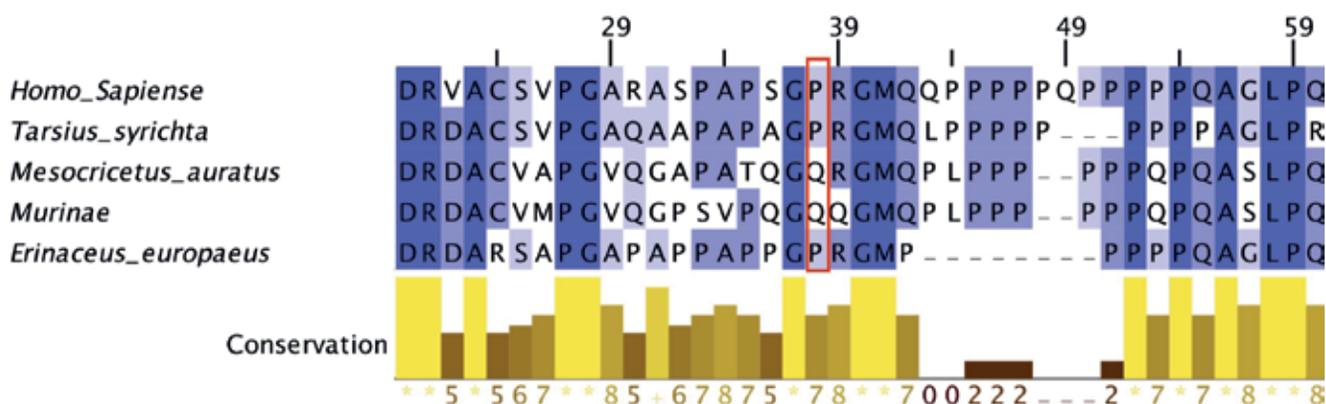


Рис. 4. Вариант P38R является консервативным у некоторых видов.

Генетическое исследование выявило ранее не описанный вариант в гене *RBM20* (10:112404325 C>G RBM20:NM_001134363:exon1:c.С113G:p.P38R), который в соответствии с классификацией ACMG в настоящее время трактуется как вариант неопределенной значимости, но с учетом клинической картины может быть ассоциирован с развитием заболевания (рис. 4).

Обсуждение

В данной работе нами описаны три случая развития ДКМП в детском возрасте, ассоциированные со структурными нарушениями в гене *RBM20*. Транскрипционный фактор сплайсинга *RBM20* является РНК-связывающим белком, содержащим два домена типа “цинковые пальцы” и один РНК-связывающим домен [8, 9]. В геноме человека ген, кодирующий этот белок, располагается на 10 хромосоме и состоит из 14 экзонов, в его состав входит 1227 аминокислот [10]. Основной функцией *RBM20* является сплайсинг мРНК некоторых структурных и сигнальных белков саркомера с включением в них структурных модификаций, необходимых для эффективного функционирования в составе саркомера [8, 11-13].

В 2009г *RBM20* был впервые описан в качестве гена, связанного с развитием ДКМП [8, 11, 14-18]. Позже было показано, что патогенные варианты этого гена связаны с развитием 2-3% случаев ДКМП во всех возрастных группах [14, 15]. Однако в детской группе в качестве причины ДКМП варианты этого гена встречаются в два раза чаще, чем среди взрослых пациентов с ДКМП [19, 20]. Известно, что *RBM20* участвует в сплайсинге мРНК гена *TTN*, кодирующего белок титин [21]. Недавние исследования показали, что мишенью *RBM20* может являться не только ген *TTN*. Так, в миокарде *RBM20* регулирует альтернативный сплайсинг генов, ассоциированных со сборкой саркомера, диастолической функцией и переносом ионов, таких как *SAMK12B*, *SACNA1C*, *FHOD3*, *PDLIM3*, *RTN4* и *RYR2 2* [13, 22]. Нарушенный сплайсинг *SAMK12B* и *SACNA1C* может влиять на внутриклеточный гомеостаз ионов кальция

и повышать риск внезапной смерти у пациентов с мутациями *RBM20* [11].

Нарушение сплайсинга, связанное с патогенными вариантами в гене *RBM20*, может приводить к изменению биомеханических и сигнальных процессов в клетках миокарда, вызывая патологическое дилатационное ремоделирование и нарушения ритма [13, 22]. Несмотря на то, что механизм *RBM20*-опосредованного сплайсинга остается неизученным, лучше всего описаны постраскрипционные изменения, связанные с *RBM20*, которые происходят с мРНК гена, кодирующего белок титин [12, 22].

У человека ген, кодирующий белок титин, содержит 364 экзона и располагается на 2 хромосоме. Большую часть этого белка занимают повторяющиеся иммуноглобулиновые (Ig) и фибронектин-3 повторы, а оставшуюся часть занимают регионы N2B или N2A и PEVK, а также С-концевой домен [21, 23-25]. Ig и PEVK регионы претерпевают интенсивный альтернативный сплайсинг, опосредованный *RBM20*. В тканях миокарда человека и грызунов существует две основные изоформы титина — N2B (3000 кДа) и N2BA (размером >3200 кДа), а в скелетной мускулатуре экспрессируется только изоформа N2A [26]. Эти изоформы экспрессируются в различном соотношении в зависимости от отдела сердца, типа адаптивного или патологического ремоделирования или стадии развития заболевания [27]. Также существует эмбриональная изоформа титина N2BA, размер которой превышает кардиологическую [28-30] и скелетную [31]. Регуляция уровня растяжимости саркомера осуществляется благодаря экспрессии различных по эластичности изоформ титина. Соотношение экспрессии различных изоформ титина в результате альтернативного сплайсинга играет большое значение в адаптации миокарда к стрессовым воздействиям, объемным перегрузкам и перегрузкам давлением. Нарушение данного соотношения может приводить к ряду патологических процессов в миокарде, включая ДКМП. Известно, что у крыс с нокаутированным геном *RBM20* в скелетных мышцах и мио-

карде экспрессируется изоформа N2VA-G и наблюдается развитие ДКМП [21]. Эти данные говорят о том, что RBM20 играет ключевую роль в процессе сплайсинга титина, что определяет свойства растяжимости миокарда и делает возможным выполнение закона Франка-Старлинга.

Особенностью всех описанных выше клинических случаев ДКМП является связь прогрессирования заболевания с перенесенным инфекционным процессом, вероятнее, вирусной этиологии. Ассоциация между прогрессированием ХСН на фоне ДКМП и инфекцией неоднократно продемонстрирована во многих исследованиях, но молекулярные механизмы патогенеза данного феномена остаются недостаточно исследованными. С учетом большой частоты укорачивающих форм *TTN* в качестве причины ДКМП у пациентов взрослого возраста и патогенных вариантов в гене *RBM20* у детей, возможно, именно присоединение инфекционного процесса на фоне изначально не интактного миокарда с нарушенным соотношением изоформ *TTN* и, соответственно, сниженными адаптационными способностями мио-

карда, является одним из ключевых факторов дебюта и прогрессирования ДКМП. Можно предполагать, что сходный механизм лежит и в основе развития послеродовой кардиомиопатии, что подтверждается рядом опубликованных к настоящему времени наблюдений [32-34]. Дальнейшее исследование молекулярных механизмов патогенеза ДКМП, ассоциированных с патогенными вариантами в генах *TTN* и *RBM20*, является крайне актуальным как для клинической кардиологии, так и для фундаментальной медицины, поскольку откроет потенциальные возможности персонализированного подхода к терапии, и, главное, профилактике раннего дебюта и тяжелого течения генетически обусловленных форм ДКМП в различных возрастных группах.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ) грант № 18-75-00006

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

Литература/References

- Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009 Jul 15;25(14):1754-60. doi:10.1093/bioinformatics/btp324.
- De Pisto MA, Banks E, Poplin R, et al. A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat Genet*. 2011 May;43(5):491-8. doi:10.1038/ng.806.
- McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res*. 2010 Sep;20(9):1297-303. doi:10.1101/gr.107524.110.
- Van der Auwera GA, Carneiro MO, Hartl C, et al. From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics*. 2013;43:11101-33. doi:10.1002/0471250953.bi1110s43.
- Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010 Sep;38(16):e164. doi:10.1093/nar/gkq603.
- Cingolani P, Platts A, Wang L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin)*. 2012 Apr-Jun;6(2):80-92. doi:10.4161/fly.19695.
- Gando I, Morganstein J, Jana K, et al. Infant sudden death: Mutations responsible for impaired Nav1.5 channel trafficking and function. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017 Jun;40(6):703-12. doi:10.1111/pace.13087.
- Watanabe T, Kimura A, Kuroyanagi H. Alternative Splicing Regulator RBM20 and Cardiomyopathy. *Front Mol Biosci*. 2018 Nov 28;5:105. doi:10.3389/fmolb.2018.00105.
- Zerbino DR, Achuthan P, Akanni W, et al. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018 Jan 4;46(D1):D754-D761. doi:10.1093/nar/gkx1098.
- Coelho MB, Attig J, Ule J, Smith CWJ. Matrin3: connecting gene expression with the nuclear matrix. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2016 May;7(3):303-15. doi:10.1002/wrna.1336.
- Beqjali A. Alternative splicing in cardiomyopathy. *Biophys Rev*. 2018 Aug;10(4):1061-71. doi:10.1007/s12551-018-0439-y.
- Li S, Guo W, Dewey CN, Greaser ML. Rbm20 regulates titin alternative splicing as a splicing repressor. *Nucleic Acids Res*. 2013 Feb 1;41(4):2659-72. doi:10.1093/nar/gks1362.
- Maatz H, Jens M, Liss M, et al. RNA-binding protein RBM20 represses splicing to orchestrate cardiac pre-mRNA processing. *J Clin Invest*. 2014 Aug;124(8):3419-30. doi:10.1172/JCI74523.
- Brauch KM, Karst ML, Herron KJ, et al. Mutations in ribonucleic acid binding protein gene cause familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 1;54(10):930-41. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.038.
- Li D, Morales A, Gonzalez-Quintana J, et al. Identification of novel mutations in RBM20 in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Transl Sci*. 2010 Jun;3(3):90-7. doi:10.1111/j.1752-8062.2010.00198.x.
- Refaat MM, Lubitz SA, Makino S, et al. Genetic variation in the alternative splicing regulator RBM20 is associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2012 Mar;9(3):390-6. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.016.
- Rexiati M, Sun M, Guo W. Muscle-Specific Mis-Splicing and Heart Disease Exemplified by RBM20. *Genes (Basel)*. 2018 Jan 5;9(1). pii: E18. doi:10.3390/genes9010018.
- Zahr HC, Jaalouk DE. Exploring the Crosstalk Between LMNA and Splicing Machinery Gene Mutations in Dilated Cardiomyopathy. *Front Genet*. 2018 Jul 9;9:231. doi:10.3389/fgene.2018.00231.
- Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2017 Feb;106(2):127-39. doi:10.1007/s00392-016-1033-6.
- Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet*. 2014;16(8):601-8.
- Guo W, Bharmal SJ, Esbona K, Greaser ML. Titin diversity-alternative splicing gene wild. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:753675. doi:10.1155/2010/753675.
- Guo W, Schafer S, Greaser ML, et al. RBM20, a gene for hereditary cardiomyopathy, regulates titin splicing. *Nat Med*. 2012 May;18(5):766-73. doi:10.1038/nm.2693.
- Kontogianni-Konstantopoulos A, Ackermann MA, Bowman AL, Yap SV, Bloch RJ. Muscle giants: molecular scaffolds in sarcomerogenesis. *Physiol Rev*. 2009 Oct;89(4):1217-67. doi:10.1152/physrev.00017.2009.
- Puchner EM, Alexandrovich A, Kho AL, et al. Mechanoenzymatics of titin kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 9;105(36):13385-90. doi:10.1073/pnas.0805034105.
- Tskhovrebova L, Trinick J. Properties of titin immunoglobulin and fibronectin-3 domains. *J Biol Chem*. 2004 Nov 5;279(45):46351-4. doi:10.1074/jbc.R400023200.
- Freiburg A, Trombitas K, Hell W, et al. Series of exon-skipping events in the elastic spring region of titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity. *Circ Res*. 2000 Jun 9;86(11):1114-21. doi:10.1161/01.RES.86.11.1114.
- Linke WA, Krüger M. The giant protein titin as an integrator of myocyte signaling pathways. *Physiology (Bethesda)*. 2010 Jun;25(3):186-98. doi:10.1152/physiol.00005.2010.
- Lahmers S, Wu Y, Call DR, et al. Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium. *Circ Res*. 2004 Mar 5;94(4):505-13. doi:10.1161/01.RES.0000115522.52554.86.
- Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, et al. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res*. 2004 Oct 1;95(7):708-16. doi:10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f.
- Warren CM, Krzesinski PR, Campbell KS, et al. Titin isoform changes in rat myocardium during development. *Mech Dev*. 2004 Nov;121(11):1301-12. doi:10.1016/j.mod.2004.07.003.
- Ottenheijm CA, Hidalgo C, Rost K, et al. Altered contractility of skeletal muscle in mice deficient in titin's M-band region. *J Mol Biol*. 2009 Oct 16;393(1):10-26. doi:10.1016/j.jmb.2009.08.009.
- Gammill HS, Chettier R, Brewer A, et al. Cardiomyopathy and Preeclampsia. *Circulation*. 2018 Nov 20;138(21):2359-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031527.
- Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016 Jun 30;374(26):2601. doi:10.1056/NEJMc1602671.
- van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014 Aug 21;35(32):2165-73. doi:10.1093/eurheartj/ehu050.

Рестриктивная кардиомиопатия — сложный путь к диагнозу десминопатииВайханская Т. Г.¹, Коптюх Т. М.¹, Курушко Т. В.¹, Сивицкая Л. Н.², Левданский О. Д.², Даниленко Н. Г.²

В статье представлен краткий обзор проблемы сложной диагностики и этиологической верификации рестриктивной кардиомиопатии (РКМП). К рестриктивному фенотипу внутрисердечной гемодинамики и диастолической дисфункции сердца приводят множественные причины: инфильтративные (амилоидоз, саркоидоз, эластома, метаболический синдром, опухолевое метастазирование в миокард); эндомикардиальные (тропический эндомикардиальный фиброз, гиперэозинофильный синдром, карциноид, радиационные поражения); болезни накопления (гемохроматоз, гликогенозы Помпе и Гоше, болезнь Фабри). РКМП характерна и для десминопатии, так называемой болезни накопления десмина (desmin storage diseases). Это заболевание, обусловленное мутациями в гене десмина (*DES*), которые детерминируют развитие кардиомиопатии или миофибриллярной миопатии, а в некоторых случаях вызывают сочетанный фенотип болезни. Десмин относится к группе промежуточных филаментов, обеспечивающих поддержание структурной и функциональной целостности миофибрилл. Мутации в *DES* приводят к нарушению сборки филаментов и изменению миофибриллярного каркаса клетки, что способствует повышенной уязвимости миоцитов к механическому воздействию. В статье представлен клинический случай семейной десминопатии, ассоциированной с новой миссенс мутацией p.R118P в гене *DES*, с доминирующим кардиальным фенотипом РКМП и субклиническими проявлениями миофибриллярной миопатии.

Ключевые слова: рестриктивная кардиомиопатия, десминопатия, миофибриллярная миопатия, ген десмина, атриовентрикулярная блокада.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология", Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь.

Вайханская Т. Г.* — к.м.н., в.н.с. лаборатории медицинских информационных технологий, ORCID: 0000-0002-2127-8525, Коптюх Т. М. — врач кабинета конт-

роля ЭКС, отделение функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-7503-9936, Курушко Т. В. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-5727-3219, Сивицкая Л. Н. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0001-6359-4967, Левданский О. Д. — к.б.н., с.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3325-0917, Даниленко Н. Г. — к.б.н., в.н.с. лаборатории нехромосомной наследственности, ORCID: 0000-0002-3270-3080.

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

АВ — атриовентрикулярный, АПЖК — аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, *DES* — ген, кодирующий белок десмин, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МД — мышечная дистрофия, МРТ — магнитно-резонансная томография, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, сКФК — сывороточная креатинфосфокиназа, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХМ — холтер-мониторирование, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 29.12.2018

Рецензия получена 03.02.2019

Принята к публикации 11.02.2019



Для цитирования: Вайханская Т. Г., Коптюх Т. М., Курушко Т. В., Сивицкая Л. Н., Левданский О. Д., Даниленко Н. Г. Рестриктивная кардиомиопатия — сложный путь к диагнозу десминопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):100–108

doi:10.15829/1560-4071-2019-10-100-108

Restrictive cardiomyopathy: difficulties desminopathy diagnosticsVaikhanskaya T. G.¹, Kaptsiukh T. M.¹, Kurushko T. V.¹, Sivitskaya L. N.², Liaudanski O. D.², Danilenko N. G.²

The article provides a brief overview of the problems of diagnostics and etiological verification of restrictive cardiomyopathy (RCMP). Multiple causes lead to the restrictive phenotype of intracardiac hemodynamics and diastolic dysfunction of the heart: infiltrative (amyloidosis, sarcoidosis, elastoma, metabolic syndrome, tumor metastasis to the myocardium); endomyocardial (tropical endomyocardial fibrosis, hyper eosinophilic syndrome, carcinoid, radiation damage); accumulation diseases (hemochromatosis, Pompe and Gaucher diseases, Fabry disease). RKMP is also characteristic for desminopathy — so-called desmin storage disease. This is a disease caused by mutations in the desmin gene (*DES*) that determine the development of cardiomyopathy or myofibrillar myopathy, and in some cases cause a combined phenotype of the disease. Desmin belongs to the group of intermediate filaments that maintain the structural and functional integrity of myofibrils. Mutations in *DES* lead to disruption of the assembly of filaments and a change in the myofibrillar cell lattice, which contributes to an increased vulnerability of myocytes to mechanical stress. The article presents a clinical case of familial desminopathy associated with a new missense R118P mutation of *DES* gene, characterized by dominant cardiac RCMP phenotype and subclinical manifestations of myofibrillar myopathy.

Key words: restrictive cardiomyopathy, desminopathy, myofibrillar myopathy, desmin gene, atrioventricular block.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Belarus.

Vaikhanskaya T. G. ORCID: 0000-0002-2127-8525, Kaptsiukh T. M. ORCID: 0000-0001-7503-9936, Kurushko T. V. ORCID: 0000-0001-5727-3219, Sivitskaya L. N. ORCID: 0000-0001-6359-4967, Liaudanski O. D. ORCID: 0000-0002-3325-0917, Danilenko N. G. ORCID: 0000-0002-3270-3080.

Received: 29.12.2018 **Revision Received:** 03.02.2019 **Accepted:** 11.02.2019

For citation: Vaikhanskaya T. G., Kaptsiukh T. M., Kurushko T. V., Sivitskaya L. N., Liaudanski O. D., Danilenko N. G. Restrictive cardiomyopathy: difficulties desminopathy diagnostics. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):100–108
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-100-108

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) представляет собой сердечную патологию, которая характеризуется диастолической дисфункцией, повышенной жесткостью миокарда и уменьшением наполнения желудочков [1]. Релаксационные изменения миокарда с фенотипом РКМП характерны для широкого спектра заболеваний, разнородных по этиологии и патогенезу, но объединенных наличием общего патофизиологического признака — нарушения диастолического расслабления ригидных стенок желудочков вследствие распространенного миокардиального фиброза или инфильтрации стенок желудочков различными патологическими субстанциями (амилоид, десмин, гемосидерин, эпителиоидные гранулемы и др.), что приводит к затруднению полноценного диастолического наполнения желудочков, нарушению внутрисердечной гемодинамики и сердечной недостаточности (СН). Прогноз РКМП варьирует в зависимости от этиологии и лечения, но чаще всего крайне неблагоприятный, так как в результате рестриктивной гемодинамики развивается тяжелая диастолическая дисфункция с СН, резистентной к медикаментозной терапии и нередко требующей проведения трансплантации сердца [1-3].

РКМП является самым редким видом кардиомиопатии (КМП) и составляет приблизительно 5% случаев из всех типов КМП [1]. Другие формы КМП классифицируются по морфофункциональному фенотипу на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), некомпактную (НКМП) и аритмогенную правожелудочковую (АПЖК). В последнее десятилетие зарегистрированы случаи развития фенотипов ГКМП, ДКМП и РКМП при аномалиях в одних и тех же генах, кодирующих белки саркомера и Z-диска [4, 5]. Формы РКМП отличаются многообразием — фенотипы варьибельны по клинике, гетерогенны по этиологии; встречаются идиопатические и семейные случаи, а также заболевания, обусловленные различными системными расстройствами — амилоидозом, саркоидозом, гемохроматозом, эозинофилией, карциноидной болезнью сердца, склеродермией, антрациклиновой интоксикацией, гликогенозами [1-6].

Для РКМП характерна диастолическая дисфункция, однако общие размеры сердца чаще всего имеют нормальные параметры (за исключением увеличения предсердий от незначительной до выраженной степени дилатации). Ограничение наполнения и снижение диастолического объема одного или обоих желудочков сердца сопровождаются нормальной или почти нормальной систолической функцией и толщиной стенок желудочковых камер. Дефект диастолы приводит к развитию типичной диастолической сердечной дисфункции — релаксационной недостаточности желудочков и систолической несостоятельности предсердий [6].

Основными клиническими симптомами РКМП являются жалобы пациентов на усталость, чувство сердцебиения и одышку при незначительной физической нагрузке. Диагностика заболевания базируется на выявлении типичных морфологических критериев (фиброз) и патофизиологических изменений (рестрикция) с помощью методов магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эхокардиографии (ЭхоКГ). Реже на более поздних стадиях заболевания могут возникать и другие признаки (такие как дилатация желудочков, гипертрабекулярность, систолическая дисфункция), характерные и для других форм КМП. Такие фенотипические “перекрытия” вызывают затруднения в диагностике РКМП. С учетом этиологической гетерогенности РКМП, установление конкретных причин этих изменений является сложной клинической задачей — в основном диагностика осуществляется “методом исключения” многочисленных клинических состояний, приводящих к рестриктивному кардиальному фенотипу. Существуют сложности и в интерпретации генетических форм РКМП вследствие варибельности клинических проявлений у носителей мутаций генов, ответственных за развитие семейных форм КМП [6, 7]. Как правило, эти гены кодируют саркомерные белки, промежуточные филаменты, интеркалиновые и Z-диски, цитоскелетные белки [7-9]. Для семейных форм РКМП характерно аутосомно-доминантное наследование, как и для большинства других генетически детерминированных КМП, реже встречается аутосомно-рецессивный тип и мутации *de novo* без предшествующей семейной истории [10-16]. Среди идентифицированных генов, этиологически ассоциированных с РКМП, зарегистрированы как гены, кодирующие саркомерные белки — *TNNI3* (тропонин I), *TNNT2* (тропонин T), *MYH7* (бета-миозин тяжелых цепей), *ACTC1* (альфа-сердечный актин), *TPM1* (альфа-тропомиозин), *MYL3* (миозин легких цепей) и *MYL2* (миозин регуляторных легких цепей), *TTN* (титин), так и гены, кодирующие белки Z-диска — *MYPN* (миопалладин), *BAG3* (BCL2-ассоциированный атаноген) и ген промежуточных филаментов *DES* (десмин) [8, 9, 17-20]. Недавно опубликованы данные, подтверждающие этиопатогенетическую причастность генов *FLNC* (филамин C), *TNNC1* (тропонин C) и *MYBPC3* (миозин-связывающий протеин C) к развитию РКМП [21-23].

Встречаются и другие (негенетические) патофизиологические типы развития рестрикции миокарда желудочков. Так, фенотип РКМП, ассоциированный с миокардиальным фиброзом, наблюдается при выраженной диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у лиц пожилого и старческого возраста, а также у лиц, страдающих сахарным диабетом [24] и склеродермией. Рестриктивный тип гемодинамики часто развивается при инфильтративном

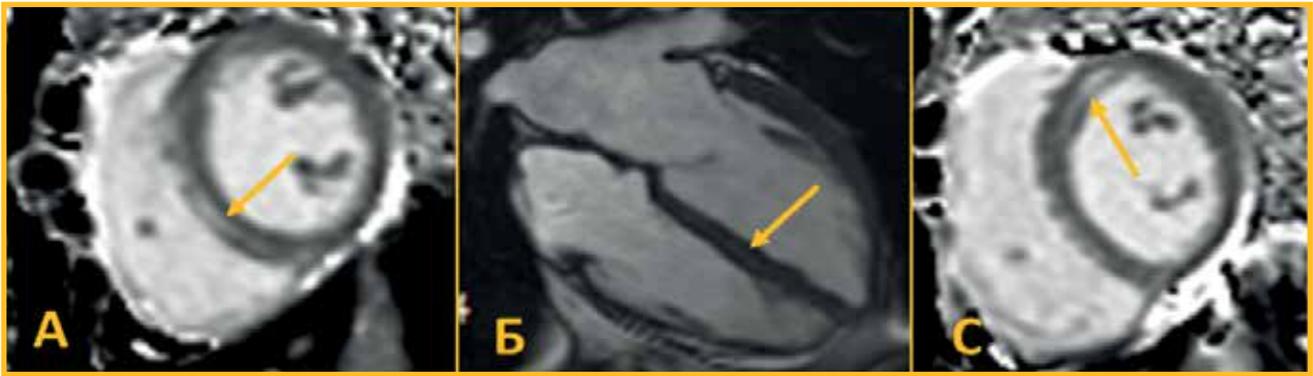


Рис. 1 (А, Б, С). МРТ сердца с зонами миокардиального фиброза (указаны стрелками): **А)** проекция по короткой оси (отчетливо визуализируются зоны отсроченного накопления контрастного вещества в области межжелудочковой перегородки — срединная протяженная линия фиброза); **Б)** проекция по длинной оси — стандартная 4-камерная позиция (фиброз в средних и нижних перегородочных сегментах); **С)** проекция по короткой оси (зоны фиброза с линейным и фокальным накоплением гадолиния).

поражении миокарда (амилоидоз, саркоидоз, эластома, метаболический синдром, опухолевое метастазирование в миокард и т.д.). Эндомиокардиальные болезни (тропический эндомиокардиальный фиброз, гиперэозинофильный синдром, карциноид, радиационные поражения) также являются причиной РКМП. К развитию рестриктивного фенотипа приводят и болезни накопления (гемохроматоз, гликогенозы Помпе и Гоше, болезнь Фабри). Фенотип РКМП (наряду с ДКМП, ГКМП и АПЖК) характерен и для десминопатии, так называемой болезни накопления десмина (*desmin storage diseases*); это заболевание, обусловленное мутациями в гене десмина (*DES*), сопровождается поражением всех типов мышечной ткани с отложением “мутантного” белка (десминовые депозиты) в мышечных волокнах. Наследование десминопатий в большинстве случаев является аутосомно-доминантным, однако встречаются случаи рецессивного наследования и мутации *de novo* [11-20].

В качестве примера, демонстрирующего сложность диагностики редкой десминовой патологии с поражением сердца (доминирующий фенотип РКМП с дефектами проводимости) и субклинической миофибриллярной миопатией, мы представляем клиническое наблюдение семейной формы десминопатии.

Клинический случай

Пациентка Т., жен., 1986 г.р. В возрасте 23 лет появились приступы неуточненной тахикардии, которые обычно купировались самостоятельно или вагусными маневрами. В возрасте 27 лет у пациентки впервые были зарегистрированы пароксизмы устойчивой суправентрикулярной тахикардии, требующие медикаментозной кардиоверсии. Так, в 2016г (в возрасте 29 лет) развился длительный приступ тахикардии с широкими комплексами и признаками гемодинамической нестабильности, который был медикамен-

тно купирован кардиологической бригадой неотложной помощи. После внутривенной инфузии антиаритмического препарата на ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм при стабильном артериальном давлении. Но через 7-10 минут пациентка потеряла сознание, появились бледность, а затем прогрессирующий цианоз кожных покровов, отсутствие самостоятельного дыхания, сердцебиения и пульсации на магистральных сосудах, широкие зрачки и арефлексия. В результате проведения ургентной сердечно-легочной реанимации, кардио-респираторная деятельность и основные функции центральной нервной системы у пациентки были успешно восстановлены; её госпитализировали в стационар, где в результате обследования был установлен диагноз “постмиокардитического кардиосклероза с бифасцикулярной блокадой Гиса” и имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор (ЭКС).

При трансторакальной ЭхоКГ в 2016г выявлены признаки дисплазии соединительной ткани сердца — избыточность хорд и пролабирование створок митрального и трикуспидального клапанов 1 ст. без расширения камер сердца и систолической дисфункции: передне-задний размер левого предсердия (ЛП) 37 мм, в 4-камерной позиции 34/49; параметры ЛЖ в В-режиме — КДО 83 мл, КСО 22 мл, ФВ 73%, КДД 43 мм, КСД 26 мм; параметры правого желудочка (ПЖ) — передне-задний размер 26 мм, в 4-камерной позиции 30/72 мм., TAPSE 16 мм; правое предсердие в 4-камерной позиции 30/47 мм; ДЛА сист. 19 мм рт.ст. Масса миокарда ЛЖ составила 109 г, индекс массы миокарда 71,9 г/м², толщина межжелудочковой перегородки — 8 мм, толщина задней стенки — 8 мм.

По данным лабораторных общеклинических и биохимических исследований патологических изменений и отклонений от референтных значений не выявлено. Уровень сывороточной креатинфосфокиназы (сКФК) составил 67 U/L.

Таблица 1

Эволюция рестриктивной гемодинамики у пациентки Т. в трехлетнем периоде наблюдения

| Динамика исследования (мес., год) | Параметры ЭхоКГ в динамике | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|----------|--------|---------|---------|-----------|----------|---------|---------|---------|----------------------------------|
| | Оценка ЛЖ в В-режиме | | | Е (м/с) | А (м/с) | Е/А (ед.) | ВИР (мс) | DT (мс) | ЛП (мм) | ПП (мм) | Индекс массы (г/м ²) |
| | КДО (мл) | КСО (мл) | ФВ (%) | | | | | | | | |
| Март 2016 | 82 | 22 | 73 | 1,1 | 0,39 | 2,82 | 87 | 189 | 37 | 26 | 71,9 |
| Март 2017 | 79 | 20 | 74 | 1,0 | 0,35 | 2,86 | 66 | 151 | 43 | 28 | 68,3 |
| Январь 2018 | 73 | 20 | 73 | 1,1 | 0,24 | 4,58 | 81 | 178 | 49 | 30 | 66,2 |
| Декабрь 2018 | 69 | 19 | 72 | 1,2 | 0,23 | 5,23 | 59 | 136 | 51 | 32 | 63,1 |

Таблица 2

Эволюция нарушений сердечного ритма и проводимости по данным ХМ

| Время манифестации (месяц, год) | Холтеровское мониторирование ЭКГ 24 часа | | | | | | |
|---------------------------------|---|---|--|----------------|---|----------|----------|
| | Дефекты проводимости и желудочковая эктопия | | | | Процентное соотношение вариантов стимуляции ЭКС | | |
| | Степень АВБ | Блокады в системе п. Гиса | | ЖЭС/нЖТ (сут.) | AsVs (%) | AsVp (%) | ApVp (%) |
| Март 2016 | I и II — тип Мобитца 1 и 2 | Бифасцикулярная блокада (БПНПГ+БПВЛНПГ) | | 67 / 2 | 32 | 64,6 | 3,28 |
| Март 2017 | II — тип Мобитца 2 | БПНПГ+БЛНПГ | | 17 / 0 | 0,1 | 84,9 | 15 |
| Январь 2018 | III — дист. тип | Трифасцикулярная блокада | | 649 / 0 | 0,01 | 67,1 | 32,9 |
| Декабрь 2018 | III — дист. тип | Трифасцикулярная блокада | | 1236 / 3 | 0,01 | 31,1 | 68,8 |

Сокращения: АВБ — атриовентрикулярная блокада, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, нЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, AsVp — вариант однокамерной стимуляции желудочка при сенсировании потенциалов предсердия, ApVp — вариант двухкамерной стимуляции предсердия и желудочка, AsVs — нативное проведение.

При МРТ-исследовании сердца выявлены признаки распространенного интрамиокардиального фиброза в области межжелудочковой перегородки с гипокинезом базальных перегородочных сегментов и незначительной систолической дисфункцией ПЖ (ФВПЖ 42%). В раннюю и отсроченную фазы накопления контрастного вещества (гадолиний) обнаружены признаки фиброза в области передней и верхушечной стенок ЛЖ, а также в средних и нижних перегородочных сегментах (рис. 1).

Пациентке Т. было выполнено эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭЭФИ). Методом медикаментозной и программируемой стимуляции желудочковую тахикардию (ЖТ) не спровоцировали и признаков функционирования дополнительных соединений не обнаружили. Медикаментозно также не индуцировали удлинение интервала QTc, однако было отмечено удлинение HV интервала (исходно HV составил 104 мс, на фоне введения изадрина — 110 мс). ЭЭФИ сопровождалось одиночной левопредсердной эктопией и желудочковой экстрасистолией (ЖЭС). В связи с наличием бифасцикулярной блокады (HV >100 мсек) и синкопе в анамнезе было принято решение о проведении имплантации двухкамерного ЭКС (DDDR).

После имплантации пейсмекера в дальнейшем пациентка Т. наблюдалась в амбулаторных условиях РНПЦК. В результате динамического контроля (холтер-мониторирование (ХМ), ЭхоКГ, ЭКГ, мониторинг устройства, эндокардиография) у пациентки обнару-

жили признаки прогрессирующего нарушения сердечной проводимости с формированием “ЭКС-зависимости” и отсутствием стабильного спонтанного ритма, а также появление клинически значимой желудочковой эктопической активности. Возник вопрос о причинах появления новых дефектов проводимости, патологического количества ЖЭС (одиночные, парные, групповые), нарастающих жалоб пациентки на выраженную одышку при незначительной физической нагрузке и немотивированную слабость при отсутствии очагов острой или хронической инфекции и отрицательных вирусно-воспалительных маркеров. Симптомы СН развивались у пациентки при нормальной систолической функции и размерах ЛЖ, сохранной ФВ, но как выяснилось в результате ретро- и проспективного анализа данных, с ограничением диастолического наполнения и релаксационной дисфункцией ЛЖ. Результаты доплеровской ЭхоКГ в динамике, представленные в таблице 1, отражают эволюцию рестриктивных изменений миокарда и гемодинамики от псевдо-гипертрофического типа нарушения диастолы, впервые зарегистрированного в 2016г, с увеличением времени замедления потока в раннюю диастолу (DT) и времени изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ, до значительно выраженного в 2018г рестриктивного типа нарушения диастолы, сопровождавшегося увеличением амплитуды волны Е, сокращением ВИР менее 60 мс и DT менее 150 мс, а также снижением предсердного на-полнения — пика А, приводящего к высокому соотношению Е/А >4,0.

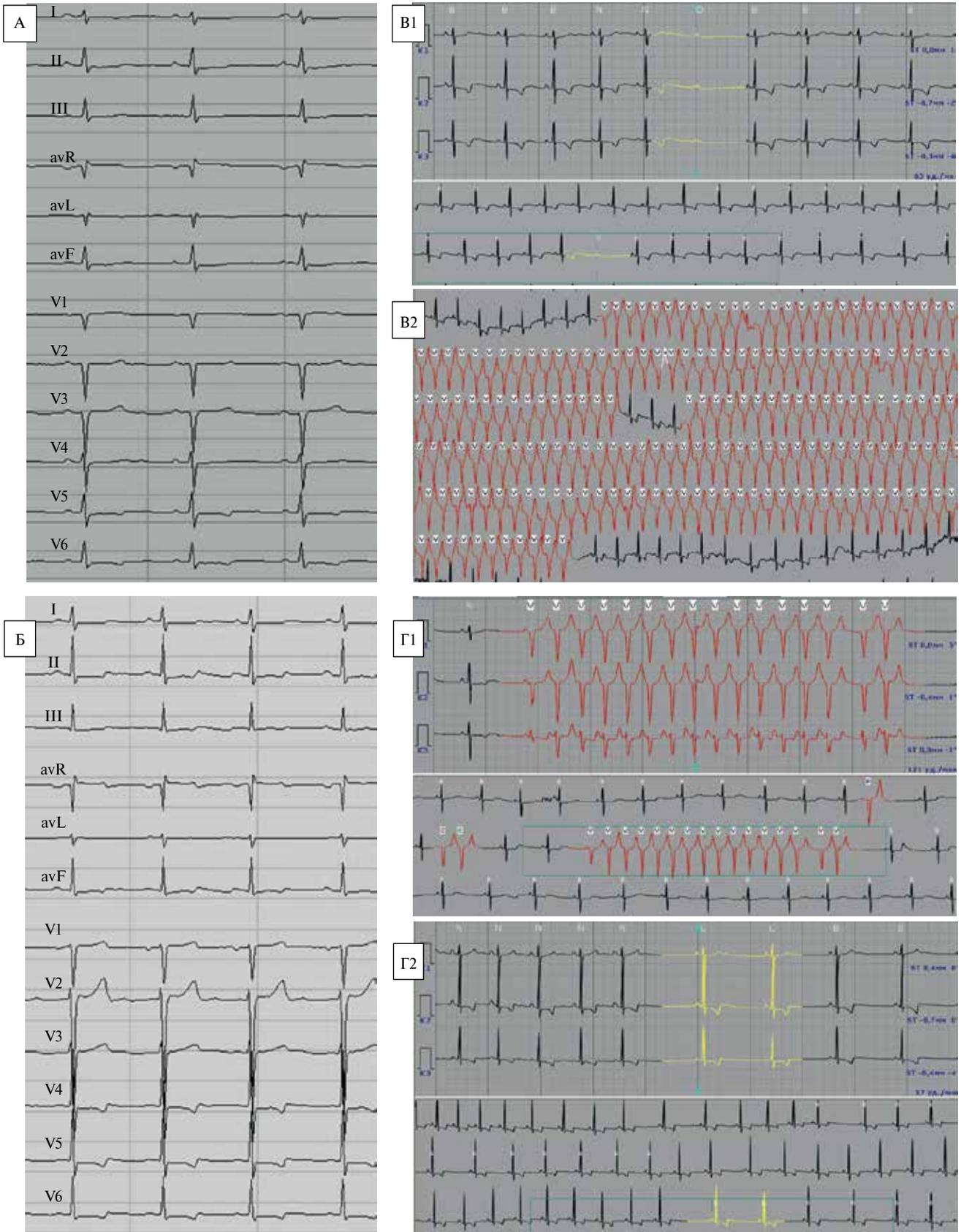


Рис. 2 (А, Б, В, Г). ЭКГ дочерей пробанда Т. **А)** ЭКГ старшей дочери 16 лет (III : 1), **Б)** ЭКГ младшей дочери 11 лет (III : 2); **В)** фрагмент ХМ младшей дочери (III : 2) с эпизодом бинаодальной блокады — АВ блокадой и синусовым exit-блоком; **Г)** фрагмент ХМ старшей дочери (III : 1) с пароксизмом желудочковой тахикардии (ЧСС 150 уд./мин).

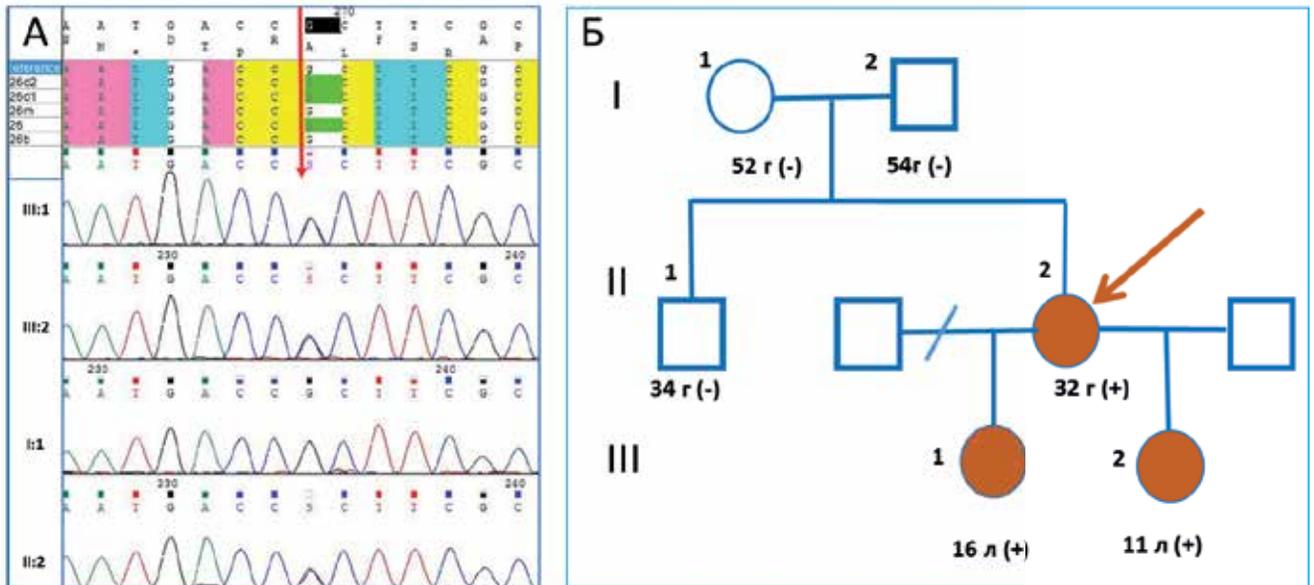


Рис. 3 (А, Б). Фрагменты секвенирования 1 экзона гена *DES* (А) и схема родословной семьи (Б): пробанд (II:2) отмечен стрелкой; заштрихованные символы указывают на присутствие клинических проявлений десминопатии у членов семьи, знак (+) указывает на наличие мутации p.R118P в *DES*.

Рестриктивный тип гемодинамики у пациентки развивался и прогрессировал на фоне нарастания диастолической дисфункции (Е/А: 2,8→4,6→5,2; Е/е': 8,2→15,8→16,3), постепенного увеличения ЛП (индекс объема ЛП: 29→32→34,5 мл/м²) и уменьшения полости левого желудочка (КДО: 82→73→69 мл; КСО: 22→20→19 мл) при отсутствии концентрической гипертрофии миокарда. Важной особенностью этого заболевания были дефекты проводимости (прогрессирующее нарушение атриовентрикулярного (АВ) проведения дистального типа с развитием интермиттирующей трифасцикулярной блокады, бинодальной дисфункции) и желудочковые нарушения сердечного ритма (табл. 2). Соответственно, количество стимулированных сердечных сокращений (вариант двухкамерной стимуляции ApVp) неуклонно увеличивалось и достигло 68,8% к третьему году наблюдения. Пациентка отмечала нарастающую одышку, дискомфорт при приеме сухой пищи, потерю аппетита, кардиалгии, слабость в ногах, снижение массы тела с уменьшением мышечной силы в конечностях.

При нейромышечном исследовании в 2018г у пациентки выявлены признаки мышечной дистрофии (МД) с умеренным проксимальным нижним парапарезом. При объективном осмотре: индекс массы тела 15,4; снижение силы в конечностях до 4 баллов; выраженный миодефанс надостных и подостных мышц; триггерные пункты в надостной области ромбовидных мышц; слабость нёбно-гортанно-глоточных мышц (проявления в виде носового оттенка голоса и дискомфорта при глотании сухой пищи). При ультразвуковом исследовании щитовидной железы, Р-графии придаточных пазух носа и лабораторных

исследованиях, включающих в т.ч. определение уровней сКФК и гормонов (ТSH, fT3, fT4, кортизол), патологических изменений не было обнаружено.

При анализе родословной пациентки Т. семейной истории внезапной сердечной смерти или синкопе выявлено не было. Однако при обследовании асимптомных дочерей пробанда в возрасте 11 и 16 лет обнаружены характерные ЭКГ-изменения конечной части желудочкового комплекса в виде косонисходящей депрессии сегмента ST с инверсией зубца Т в левых грудных отведениях (рис. 2А и 2Б) при отсутствии ЭхоКГ признаков структурной патологии и нарушения систолической функции сердца (локальная и глобальная сократительная функция ЛЖ были нормальными), что послужило поводом для проведения каскадного семейного скрининга и генетического исследования.

Для проведения молекулярно-генетического исследования было получено письменное согласие от пациентки и её близких родственников, в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было одобрено местным этическим комитетом. Геномная ДНК пациентки Т. была использована для высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq System (Illumina Inc., San Diego, CA, US) с помощью коммерческой панели TruSight Cardiomyopathy Sequencing panel (Illumina Inc., US). По результатам NGS у пробанда обнаружена миссенс-мутация p.R118P в гене десмина (*DES*). С учетом высокой предиктивной патогенности выявленного варианта в *DES* (Reveal predictor 0,98) и аутосомно-доминантного типа наследования десмин-связанной патологии сердца (OMIM: 601419), нами был проведен генетический семейный скрининг и косегрегаци-

Таблица 3
Нозологическая MOGE(S)
классификация десминопатии у члена семьи Т.

| Члены семьи (статус и возраст в 2018г) | Классификация MOGE(S) |
|---|--|
| II : 2 (пробанд — 32 г) | $M_{R[AVB+SAB+VT]} O_{H+M} G_N E_{G-De Novo-DES(p.R118P)} S_{B-III}$ |
| III : 1 (дочь — 16 лет) | $M_{R[VT]} O_{H+M-mild} G_{AD} E_{G-DES(p.R118P)} S_{A-I}$ |
| III : 2 (дочь — 11 лет) | $M_{R[AVB+SAB]} O_H G_{AD} E_{G-DES(p.R118P)} S_{A-I}$ |

онный анализ. Родословная семьи Т. и фрагменты секвенирования гена *DES* представлены на рисунке 3.

Результаты клинко-инструментального (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ), нейромышечного и генетического тестирования брата и родителей пробанда Т. были отрицательными. Идентичную мутацию унаследовали две дочери пациентки, что определило необходимость последующего проведения тщательного кардиального, неврологического и лабораторного обследования.

При ЭхоКГ у дочерей пробанда выявлены нормальные размеры и толщина стенок желудочков, сохраненная систолическая функция (ФВЛЖ $\geq 65\%$), незначительное увеличение левого предсердия и диастолическая дисфункция ($E/A \geq 3$). Юным пациентам проведена детальная тканевая доплеровская оценка диастолической функции ЛЖ. Получены результаты, согласующиеся с критериями РКМП, — рестриктивное ограничение наполнения и повышение конечного диастолического давления в полости ЛЖ: 1) картина тканевого доплеровского спектра аналогична исследованию трансмитрального потока: $e'/a' > 3,5$; 2) снижение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в режиме тканевого доплера $e' < 5$ (4,5 см/с); 3) соотношение максимальной скорости волны E трансмитрального потока к e' движению фиброзного кольца митрального клапана ($E/e' > 15$) соответствует повышению конечно-диастолического давления в ЛЖ (> 12 мм рт.ст.).

При нейромышечном и лабораторном исследовании (сКФК), у дочерей пробанда Т. на момент обследования (декабрь 2018г) клинически значимой патологии скелетной мускулатуры не обнаружили, однако у старшей сестры уже появились характерные “гнусавые” интонации — носовые оттенки в голосе, не связанные с заболеваниями полости носа и параназальных синусов.

С учетом рестриктивной гемодинамики по данным ЭхоКГ, “септальных псевдо-рубцовых признаков”, выявленных при ЭКГ исследовании (отсутствие прироста зубца R в отведениях VI-V3), а также эпизода устойчивой ЖТ, зарегистрированной у старшей дочери пробанда (рис. 2А, 2В1 и 2В2) при ХМ, для определения дальнейшей тактики лечения было проведено МРТ-исследование сердца с контрастным усилением. На момент обследования (2018г) у носи-

тельницы *DES* мутации признаков фиброза миокарда и патологического накопления контрастного вещества гадолиния не выявлено.

Таким образом, типичные ЭхоКГ признаки РКМП (увеличение левого предсердия; нормальный или уменьшенный диастолический объем ЛЖ; нормальная толщина стенок желудочков и нормальная систолическая функция; но скомпрометированная диастолическая функция со снижением диастолического наполнения, подтвержденная увеличением индексов E/A и E/e') обнаружены у пробанда Т. и двух ее дочерей.

Идентифицированный вариант нуклеотидных последовательностей p.R118P в гене *DES* следует рассматривать как высокопенетрантный согласно полученным данным косегрегационного анализа. Так, у детей пробанда, носителей этой мутации, обнаружено раннее начало *DES*-ассоциированного заболевания в виде сердечного рестриктивного фенотипа с желудочковыми аритмиями и нарушениями проводимости. Патогенность мутации p.R118P обусловлена замещением аргининового аминокислотного остатка на пролиновый в молекуле десмина. Такое изменение неизбежно влияет на пространственную организацию этого белка, так как пролин не характерен для протяженных альфа-спиральных доменов промежуточных филаментов, к которым относится десмин. Промежуточные филаменты обеспечивают механическую целостность клеток, связываясь с другими компонентами цитоскелета — микротрубочками, микрофиламентами и плазматической мембраной, взаимодействие с которой происходит в десмосомах и полудесмосомах. Мутации в гене десмина приводят к нарушению сборки филаментов и как следствие изменяют миофибриллярный каркас клетки. В результате миоциты теряют способность к противостоянию механическим воздействиям (сокращение/расслабление мышц) и разрушаются с замещением фиброзной тканью.

Следует отметить важные признаки дебюта этой семейной патологии у пробанда — прогрессирующая АВ-блокада (на фоне распространенного фиброза межжелудочковой перегородки), дисфункция синусового узла и желудочковая эктопия (ЖЭС, ЖТ). Рестриктивная гемодинамика с диастолической дисфункцией выявлена у всех носительниц *DES* мутации, а мышечные изменения, характерные для миофибриллярной миопатии, обнаружены у пробанда и минимальные субклинические проявления — у старшей дочери. Однако нарушения сердечного ритма и проводимости (рис. 2В и 2Г), типичный рестриктивный фенотип гемодинамики с прогрессирующим увеличением левого предсердия и появлением умеренной легочной гипертензии на фоне снижения индекса массы миокарда ЛЖ при сохранной ФВ и нормальной систолической функции выявлены как у пробанда Т., так и у двоих её дочерей.

Детально, в международном буквенном кодировании нозологий, фено- и генотипическая форма семейной десминопатии по современной морфофункциональной классификации MOGE(S) [25] представлена в таблице 3.

Обсуждение

Кардиальными проявлениями мутаций гена десмина являются фенотипы ДКМП, ГКМП, РКМП или АПЖК с тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости, диктующими необходимость ранней имплантации ЭКС или кардиовертера-дефибриллятора [11-15]. Встречаются изолированные формы десминопатий, такие как скелетно-мышечные дистрофии или кардиомиопатии (22-25%), но чаще (до 50%) наблюдается сочетанный фенотип заболевания [16-20]. При такой патологии состояние сердечно-сосудистой системы зачастую определяет тяжесть и прогноз болезни [20, 24-30].

Диагностика РКМП является сложной клинической задачей, фенотипические проявления как правило неоднородны и неоднозначны для объективной оценки. Почти невозможно распознать РКМП только по жалобам пациентов, так как кардиальные симптомы могут отсутствовать, а признаки сердечной или мышечной аномалии можно обнаружить только в результате целенаправленного и детального обследования. Для молодых людей одышка является основным симптомом болезни, иногда присоединяются жалобы на чувство сердцебиения и усталость. В представленном случае ведущим субъективным признаком диастолической дисфункции сердца у пробанда Т. были одышка и флексодиспноэ (одышка при наклоне туловища вперед). Полный клинический фенотип (МД + РКМП + АВ блокада + ЖТ) выявлен через 3 года после синкопальной манифестации тяжелого заболевания у пробанда, а нейромышечные изменения по типу миофибриллярной миопатии обнаружены у носительницы мутации в субклинической форме. У асимптомных дочерей пробанда уже в раннем возрасте выявлены признаки рестриктивной гемодинамики с типичными ЭхоКГ, ХМ и ЭКГ изменениями, однако при МРТ-исследовании морфоструктурных признаков (фиброз) десминопатии не было обнаружено. Это связано с тем, что морфоструктурные изменения отличаются разной степенью пенетрантности и развиваются прогрессируя с возрастом, а на ранних стадиях заболевания очевидные анатомические признаки и значительные функциональные изменения могут отсутствовать, в то время как на ультраструктурном уровне уже происходят необратимые изменения, которые способны приводить к электрической дисфункции, дефектам проводимости и аритмиям. При отсутствии возможности проведения генетического исследования (или диагностически эквивалентного иммуногистохимиче-

ского анализа эндомиокардиального и/или мышечного биоптата), верификация диагноза десминовой патологии в этой семье представляется нам крайне сомнительной.

Впервые в исследовании Arbustini E. (1998) на основании полученных результатов авторы сделали вывод о том, что “десминовую кардиомиопатию в первую очередь должны пристально рассматривать клиницисты для дифференциальной диагностики рестриктивной кардиомиопатии, особенно у пациентов с атриовентрикулярной блокадой и миопатией” [27]. Так, исследователями выявлено 5 случаев десминопатии из когорты пациентов (n=631) с КМП, у которых заболевание проявлялось рестриктивным фенотипом и АВ-блокадой, требующей имплантации ЭКС. Нейромышечная симптоматика сопутствовала РКМП в трех случаях, в т.ч. только у одного пациента отмечалось повышение уровня сКФК [27, 28].

В результате проведенного van Spaendonck-Zwarts KY, et al. (2011) метаанализа данных 159 пациентов с десминопатиями выявлен сочетанный (кардиальный + скелетно-мышечный) фенотип у 49% носителей мутаций. В целом, КМП была обнаружена в 74% случаев десминопатии, в т.ч. фенотип ДКМП наблюдался у 17% пациентов, ГКМП — у 12%, РКМП — у 6%, и у 1% носителей была выявлена АПЖК. Нарушения сердечной проводимости наблюдались в 62% случаев десминопатий, а среди проявлений дефектов проводимости наиболее часто (47%) регистрировалась АВ-блокада, требующая срочной имплантации ЭКС [29].

Десмин не входит в состав саркомеров, он является основным белком промежуточных филаментов сердечной, скелетной и гладкомышечной тканей. Взаимодействуя со множеством других структурных белков, десмин участвует в поддержании структурной и функциональной целостности миофибрилл. Известно также, что наибольшая экспрессия десмина отмечается в волокнах Пуркинье, — возможно, именно этой спецификой обусловлены ранние нарушения сердечной проводимости (АВ, Гиса) при десминовых КМП [18, 30-32]. Десмин является ключевым цитоскелетным белком мышечной клетки. Внутри мышечной клетки десмин локализуется с плектином в области Z-диска и структур, образующих внутриклеточный миофибриллярный каркас. Связываясь с другими органеллами и компонентами цитоскелета — микротрубочками, микрофиламентами и плазматической мембраной, десмин обеспечивает их пространственное расположение, интеграцию процессов возбуждения и сокращения, а также принимает участие в процессах механотрансдукции. Мутации в гене десмина приводят к нарушению сборки филаментов и изменению их функций, что способствует уязвимости миофибриллярного каркаса к механическим воздействиям и гибели миоцитов

вследствие утраты способности к длительному про-
тивостоянию стрессу (сокращение/расслабление) [17,
18, 29–33].

Заключение

Сегодня известно, что десминопатии определяют
высокий риск развития жизнеугрожающих наруше-
ний сердечного ритма и внезапной смерти вследствие
тяжелых дефектов проводимости; поэтому ранняя
верификация этого диагноза является стратегически
важной задачей, во многом определяющей прогноз
и потенциальную необходимость в превентивной
имплантации ЭКС или кардиовертер-дефибрилля-
тора [1, 6, 20, 27–29]. Однако диагностика *DES*-ассо-
циированной КМП может быть затруднительной
из-за значительной вариабельности клинических
признаков (перекрывающиеся фенотипы ДКМП,
ГКМП, РКМП, АПЖК, миопатии). Поражение ске-

летной мускулатуры в ряде случаев может отсутство-
вать или протекать в латентной форме (МД в пред-
ставленном случае), а КМП может дебютировать
с АВ-блокады, синкопе или аритмии. Морфострук-
турные изменения миокарда и мышц на ранних ста-
диях болезни можно обнаружить только с помощью
специальных методов исследования (ультраструктур-
ная микроскопия, иммуно-гистохимический анализ
биоптатов, молекулярно-генетическое тестирова-
ние). Поэтому следует рассматривать возможность
проведения генетического исследования для всех
пациентов с ранним развитием дефектов АВ-прово-
димости на фоне КМП или скелетно-мышечной
дистрофии [32, 33].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсут-
ствии потенциального конфликта интересов, требую-
щего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, Epidemiology, and Global Burden of Cardiomyopathies. *Circulation research*. 2017;121:722-30. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
- Towbin J. Inherited cardiomyopathies. *Circ J*. 2014;78:2347-56. doi:10.1253/circj.CJ-14-0893.
- Mogensen J, Arbustini E. Restrictive cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:214-20. doi:10.1097/HCO.0b013e32832a1d2e.
- Teekakirikul P, Kelly MA, Rehm HL, et al. Inherited cardiomyopathies: molecular genetics and clinical genetic testing in the postgenomic era. *J Mol Diagnostics*. 2013;15:158-67. doi:10.1016/j.jmoldx.2012.09.00.
- Ho CY, Charron P, Richard P, et al. Genetic advances in sarcomeric cardiomyopathies: state of the art. *Cardiovasc Res*. 2015;105:397-408. doi:10.1093/cvr/cvv025.
- Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2871-86. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.079.
- Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015;36:1123-35. doi:10.1093/eurheartj/ehu301.
- Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, et al. Genetic spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy uncovered by next-generation sequencing. *PLoS One*. 2016;11:e0163362. doi:10.1371/journal.pone.0163362.
- Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is primarily a genetic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:3021-3. doi:10.1016/j.jacc.2016.04.024.
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2017;19:192-203. doi:10.1038/gim.2016.90.
- Brodehl A, Dieding M, Biere N, et al. Functional characterization of the novel DES mutation p.L136P associated with dilated cardiomyopathy reveals a dominant filament assembly defect. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;91:207-14. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.12.015.
- Harada H, Hayashi T, Nishi H, et al. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic myopathy. *Journal of human genetics*. 2018;63:249-54. doi:10.1038/s10038-017-0383-x.
- Ojrzynska N, Bilinska ZT, Franaszczyk M, et al. Restrictive cardiomyopathy due to novel desmin gene mutation. *Kardiologia polska*. 2017;75:723. doi:10.5603/KP.2017.0129.
- Klauke B, Kossmann S, Gaertner A, et al. De novo desmin-mutation N116S is associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Human molecular genetics*. 2010;19:4595-607. doi:10.1093/hmg/ddq387.
- Schirmer I, Dieding M, Klauke B, et al. A novel desmin (DES) indel mutation causes severe atypical cardiomyopathy in combination with atrioventricular block and skeletal myopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(2):288-93. doi:10.1002/mgg3.358.
- Cetin N, Balci-Hayta B, Gundesli H, et al. A novel desmin mutation leading to autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy: distinct histopathological outcomes compared with desminopathies. *Journal of medical genetics*. 2013;50:437-43. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101487.
- Goldman RD, Cleland MM, Murthy SN, et al. Inroads into the structure and function of intermediate filament networks. *J Struct Biol*. 2012;177:14-23. doi:10.1016/j.jsb.2011.11.017.
- Hnia K, Rampacher C, Vermot J, Laporte J. Desmin in muscle and associated diseases: beyond the structural function. *Cell and tissue research*. 2015;360:591-608. doi:10.1007/s00441-014-2016-4.
- Charrier EE, Asnacios A, Milloud R, et al. Desmin Mutation in the C-Terminal Domain Impairs Traction Force Generation in Myoblasts. *Biophys J*. 2016;110:470-80. doi:10.1016/j.bpj.2015.11.3518.
- Clemen CS, Herrmann H, Strelkov SV, Schroder R. Desminopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013;125:47-75. doi:10.1007/s00401-012-1057-6.
- Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, et al. Mutations in FLNC are associated with familial restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016;37:269-79. doi:10.1002/humu.22942.
- Ploski R, Ryzdzanicz M, Ksiaczek TM, et al. Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A*. 2016;170:3241-8. doi:10.1002/ajmg.a.37860.
- Wu W, Lu CX, Wang YN, et al. Novel phenotype-genotype correlations of restrictive cardiomyopathy with myosin-binding protein C (MYBPC3) gene mutations tested by next-generation sequencing. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:001879. doi:10.1161/JAHA.115.001879.
- Vaikhanskaya T. Diabetes mellitus-related cardiomyopathy: two clinical phenotypes — restrictive and dilated. Mechanisms of pathogenesis, diagnostic criteria and treatment. *Kardiologia v belarusi*. 2015;42:121-39. (In Russ.) Вайханская Т.Г. Диабетическая кардиомиопатия: два клинических фенотипа — рестриктивный и дилатационный. Механизмы патогенеза, диагностические критерии и лечение. *Кардиология в Беларуси*. 2015;42:121-39.
- Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians. *JACC*. 2014; 64:304-18. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.027
- McLendon PM, Robbins J. Desmin-related cardiomyopathy: an unfolding story. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2011;301:H1220-8. doi:10.1152/ajpheart.00601.2011.
- Arbustini E, Morbini P. Restrictive cardiomyopathy, atrioventricular block and mild to subclinical myopathy in patients with desmin-immunoreactive material deposits. *JACC*. 1998;31(3):645-53. doi:10.1016/S0735-1097(98)00026-6.
- Arbustini E, Nasotti M, Pilotto A, et al. Desmin accumulation restrictive cardiomyopathy and atrioventricular block associated with desmin gene defects. *European journal of heart failure*. 2006;8:477-83. doi:10.1016/j.ejheart.2005.11.003.
- Spaendonck-Zwarts KY van, Hessem L van, Jongbloed JD, et al. Desmin-related myopathy. *Clin Genet*. 2011;80:354-66. doi:10.1111/j.1399-0004.2010.01512.x.
- Patel DM, Green KJ. Desmosomes in the heart: a review of clinical and mechanistic analyses. *Cell communication & adhesion*. 2014;21:109-28. doi:10.3109/15419061.2014.906533.
- Capetanaki Y, Papanthanasios S, Diokmetzidou A, et al. Desmin related disease: a matter of cell survival failure. *Current opinion in cell biology*. 2015;32:113-20. doi:10.1016/j.ceb.2015.01.004.
- Charron P, Arad M, Arbustini E, et al. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2010;31:2715-26. doi:10.1093/eurheartj/ehq271.
- Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Miltig H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *Biophysical Reviews*. 2018;10:983-1006. doi:10.1007/s12551-018-0429-0.

ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг

Один
раз в День

триметазидин

Антиангинальное средство



24 НОВАЯ ФОРМА

ДЕЙСТВУЕТ
В МИТОХОНДРИЯХ
КАРДИОМИОЦИТОВ

Устраняет последствия ишемии.
1 капсула в день



СОСТАВ*. 1 капсула с пролонгированным высвобождением содержит триметазидина дигидрохлорида 80 мг. **Длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии.** СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*. Внутрь, по 1 капсуле 1 раз в сутки, утром во время завтрака. Оценка пользы от лечения может быть проведена после трех месяцев приема препарата. Прием препарата следует прекратить, если за это время улучшения не наступило. Пациенты с нарушением функции почек/пожилые пациенты: у пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) рекомендуется снижение дозы, т.е. 1 таблетка, содержащая 35 мг триметазидина, в день. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ*. Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата. Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Непереносимость фруктозы/сахарозы, наличие синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции, сахарозо-изомальтазной недостаточности и других ферментопатий, связанных с непереносимостью сахарозы, входящей в состав препарата. Из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. Беременность и период грудного вскармливания. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*. Предуктал® ОД не предназначен для купирования приступов стенокардии и не показан для начального курса терапии нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае развития приступа стенокардии следует вновь оценить степень поражения коронарных артерий и при необходимости адаптировать лечение (лекарственную терапию или возможное проведение процедуры реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или ухудшать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезию, повышение тонуса), поэтому следует проводить регулярное наблюдение пациентов, особенно пожилого возраста. Могут отмечаться случаи падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, принимающих гипотензивные препараты. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*. ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ*. Применение препарата Предуктал® ОД во время беременности противопоказано. При необходимости применения препарата Предуктал® ОД в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*. Наблюдались случаи головокружения и сонливости, что может повлиять на способность к управлению автотранспортом и выполнению работ, требующих повышенной скорости физической и психической реакций. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*. Часто: головокружение, головная боль, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, астеня. Редко: ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общим недомоганием, головокружением или падением, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. Неутраченной частоты: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, повышение тонуса), неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног», другие связанные с ними двигательные нарушения, обычно обратимые после прекращения терапии, нарушения сна (бессонница, сонливость), вертиго, запор, острый генерализованный экзантематозный пулстел, ангионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гепатит. ПЕРЕДОЗИРОВКА*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ) путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Триметазидин не оказывает прямого воздействия на показатели гемодинамики. ФОРМА ВЫПУСКА*. Капсулы с пролонгированным высвобождением 80 мг. По 10 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 9 капсул в блистер из фольги ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению. Регистрационное удостоверение: ЛП-003410.

АО «Сервье»

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 7/8/9

Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



Изолированный гликогеноз сердцаКомиссарова С. М.¹, Ринейская Н. М.¹, Чакова Н. Н.², Ниязова С. С.², Плащинская Л. И.¹

Изолированный гликогеноз сердца (синдром PRKAG2) является одной из форм гликогеноза, основным клиническим проявлением которого является гипертрофия левого желудочка, фенотипически сходная с гипертрофической кардиомиопатией, в сочетании с предвозбуждением желудочков и нарушениями проводимости. Заболевание возникает в результате мутации гена *PRKAG2*, кодирующего субъединицу $\gamma 2$ 5' аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы; наследование — аутосомно-доминантное.

Представлен обзор сведений литературы и клиническое наблюдение двух пациентов из одной семьи с мутацией c.905C>A (p.Arg302Gln) гена *PRKAG2*, ассоциированной с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и ранним развитием нарушений проводимости, потребовавших имплантации электрокардиостимулятора. Обсуждены вопросы диагностики и стратегии лечения заболевания.

Ключевые слова: синдром PRKAG2, изолированный гликогеноз сердца, синдром WPW, мутации, бинодальная болезнь.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск; ²ГНУ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь.

Комиссарова С. М. — д.м.н., доцент, г.н.с. лаборатории хронической сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9917-5932, Ринейская Н. М.* — врач второй квалификационной категории, м.н.с. лаборатории хронической сер-

дечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1986-1367, Чакова Н. Н. — к.б.н., в.н.с., ORCID: 0000-0003-4721-9109, Ниязова С. С. — м.н.с., ORCID: 0000-0002-3566-7644, Плащинская Л. И. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений сердечного ритма, ORCID: 0000-0001-8815-3543.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nadya.rin@gmail.com

PRKAG2 — $\gamma 2$ -субъединица АМФ-активируемой протеинкиназы, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, WPW — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, СН — сердечная недостаточность, АМФК — 5'аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, АТФ — аденозинтрифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат, ЛЖ — левый желудочек, АВ — атриовентрикулярный, ВСС — внезапная сердечная смерть, СССУ — синдром слабости синусового узла, ФП — фибрилляция предсердий, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, РЧА — радиочастотная абляция.

Рукопись получена 24.06.2019
Рецензия получена 31.07.2019
Принята к публикации 07.08.2019



Для цитирования: Комиссарова С. М., Ринейская Н. М., Чакова Н. Н., Ниязова С. С., Плащинская Л. И. Изолированный гликогеноз сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):110–117
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-110-117

Isolated glycogen storage disease of the heartKomissarova S. M.¹, Rineiskaya N. M.¹, Chakova N. N.², Niyazova S. S.², Plashchinskaya L. I.¹

Isolated glycogen storage disease of the heart (PRKAG2 syndrome) is a form of glycogenesis, which is characterized by left ventricular hypertrophy, similar to the phenotype of hypertrophic cardiomyopathy, associated with pre-excitation of the ventricles and conduction disorders. The disease is caused by mutations in the gene *PRKAG2* encoding for the 5'Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK), specifically for its $\gamma 2$ regulatory subunit, inheritance — autosomal dominant. A review of the literature data and clinical observation of two patients from the same family with the mutation c.905C>A (p.Arg302Gln) in the *PRKAG2* gene associated with WPW syndrome and early development of conduction disorders requiring implantation of a pacemaker are presented. The issues of diagnosis and treatment strategy of the disease were discussed.

Key words: PRKAG2 syndrome, isolated glycogen storage disease of the heart, WPW syndrome, mutations, binodal disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

¹Republican Scientific and Practical Center “Cardiology”, Minsk; ²Institute of Genetics and Cytology, Minsk, Republic of Belarus.

Komissarova S. M. ORCID: 0000-0001-9917-5932, Rineiskaya N. M. ORCID: 0000-0002-1986-1367, Chakova N. N. ORCID: 0000-0003-4721-9109, Niyazova S. S. ORCID: 0000-0002-3566-7644, Plashchinskaya L. I. ORCID: 0000-0001-8815-3543.

Received: 24.06.2019 **Revision Received:** 31.07.2019 **Accepted:** 07.08.2019

For citation: Komissarova S. M., Rineiskaya N. M., Chakova N. N., Niyazova S. S., Plashchinskaya L. I. Isolated glycogen storage disease of the heart. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):110–117
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-110-117

Изолированный гликогеноз сердца или гликоген-ассоциированная кардиомиопатия (синдром PRKAG2) — является редким аутосомно-доминантным наследственным заболеванием и возникает при мутации гена *PRKAG2*, расположенного на длинном

плече хромосомы 7. При этом типе гликогеноза гликоген откладывается преимущественно в миокарде [1]. Заболевание по фенотипическим проявлениям характеризуется развитием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), сходной с первичными формами

гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), возникающими в результате мутаций генов саркомерного комплекса, в сочетании с синдромом Wolff-Parkinson-White (WPW), суправентрикулярной аритмией и симптомами сердечной недостаточности (СН). Заболевание также часто сопровождается хронотропной недостаточностью и нарушениями проводимости, приводящими к преждевременной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [2].

Впервые синдром был описан в нескольких исследованиях во второй половине XX века. В 1995г был картирован локус 7q36, ассоциированный с синдромом WPW и семейной ГКМП, а в 2001г идентифицирован ген *PRKAG2*, кодирующий γ 2-субъединицу 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (АМФК) — фермента, вовлеченного в метаболическую регуляцию аденозинтрифосфата (АТФ) в клетках сердечной ткани, скелетных мышцах, мозге, печени, плаценте, почках, поджелудочной железе (рис. 1) [3]. В кардиомиоцитах фермент регулирует поглощение, хранение и утилизацию глюкозы и жирных кислот [4]. Предполагается, что мутации в гене *PRKAG2* модифицируют трехмерную структуру АМФК, изменяя его сродство к аденозинмонофосфату (АМФ), и влияют на активность фермента [5]. Дисфункция АМФК изменяет поглощение глюкозы миоцитами и вызывает отложение гликогена и амилопектина, как и у пациентов с другими гликогеназами [6]. Интересно отметить, что субъединица γ 2 АМФК в период кардиогенеза может участвовать в развитии фиброзного кольца атриовентрикулярного клапана и отложение гликогена в нем приводит к нарушению нормальной атриовентрикулярной проводимости, что сопровождается ранним развитием дисфункции проводящей системы сердца [7-10].

Распространенность в общей популяции синдрома *PRKAG2*, в настоящее время неизвестна. В одном из исследований [11] синдром *PRKAG2* выявлен у одного из 100 субъектов (1%), страдающих ГКМП с ранним нарушением проводимости и развитием синоатриальной (СА) или атриовентрикулярной (АВ) блокады. Agad M, et al. (2005) обнаружили генетически подтвержденный синдром *PRKAG2* у 7 из 24 пациентов (29%) среди пациентов с гипертрофией ЛЖ и синдромом WPW [12].

Наиболее часто встречающимися мутациями в гене *PRKAG2* являются мутации с.905G>A (p.Arg302Gln) и с.143A>T(Asn488Ile) (57% и 21% случаев, соответственно) [13]. У носителей мутации с.905G>A (p.Arg302Gln) чаще наблюдались синкопальные состояния (33% vs 12%, p=0,01) и частота имплантации ЭКС (55% vs 30%, p=0,006) по сравнению с носителями мутации с.1463A>T (p.As488Ile). И наоборот, гипертрофия ЛЖ встречалась чаще (70% vs 42%, p=0,004) у носителей мутации с.1463A>T (p.As488Ile), чем у носителей с.905G>A (p.Arg302Gln). При синдроме

PRKAG2 установлены также более редкие мутации [14-16]. Burwinkel B, et al. (2005) сообщили о мутации с.1592G>A (p.Arg531Gln) с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, характеризующимися ранним началом манифестации симптомов заболевания и тяжелым клиническим течением, ведущим к смерти в течение первых трех месяцев жизни [17].

Хотя мутации в гене *PRKAG2* в основном поражают сердце, в некоторых исследованиях сообщалось о системном характере болезни. У носителей мутации с.1463A>T (p.As488Ile) в 15% случаев наблюдалась скелетная миопатия с повышением уровня креатинфосфокиназы [18], так же как и у пациентов с мутацией с.1642T>C (p.Ser548Pro). Следует отметить, что у пациентов с наиболее частой мутацией p.Arg302Gln в гене *PRKAG2* не возникает экстракардиальной патологии.

Клинические проявления синдрома *PRKAG2* характеризуются вариабельностью и могут демонстрировать различную степень выраженности гипертрофии миокарда и аритмических событий; варьировать от бессимптомного течения до возникновения жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти (ВСС). Первыми клиническими проявлениями синдрома наиболее часто оказываются суправентрикулярные тахикардии (СВТ), в основном представленные фибрилляцией или трепетанием предсердий, которые осложнялись инсультом или развитием желудочковых тахикардий. Суправентрикулярные аритмии были зарегистрированы у 38% пациентов и значительная их часть была связана с синдромом WPW [19]. Часто встречается при этом заболевании атипичный синдром предвозбуждения с декрементным АВ-проведением, позволяющим предположить наличие фасцикуло-вентрикулярного дополнительного пути [16, 17]. При анализе тестов ЭФИ “подлинный” синдром WPW был выявлен в 3 из 19 случаев, тогда как в 16 из 19 оставшихся случаев был диагностирован атипичный синдром. В ряде исследований было показано, что мутации в гене *PRKAG2* связаны с развитием периганглионарного дополнительного пути, называемого волокном Mahaim [8]. Абляция таких дополнительных путей сопряжена с высоким риском развития ятрогенной блокады АВ-проводимости. Процедуры радиочастотной абляции (РЧА) у таких пациентов должны быть рассмотрены в каждом конкретном случае индивидуально.

Для синдрома *PRKAG2* характерно раннее развитие хронотропной некомпетентности и дисфункции проводящей системы, приводящие к развитию чрезмерной синусовой брадикардии, СА или АВ-блокадам. Это происходит, как правило, на 3-м или 4-м десятилетии жизни пациентов [20]. В целом, дисфункция проводимости была выявлена у 44% пациентов и 43% пациентам имплантированы ЭКС.

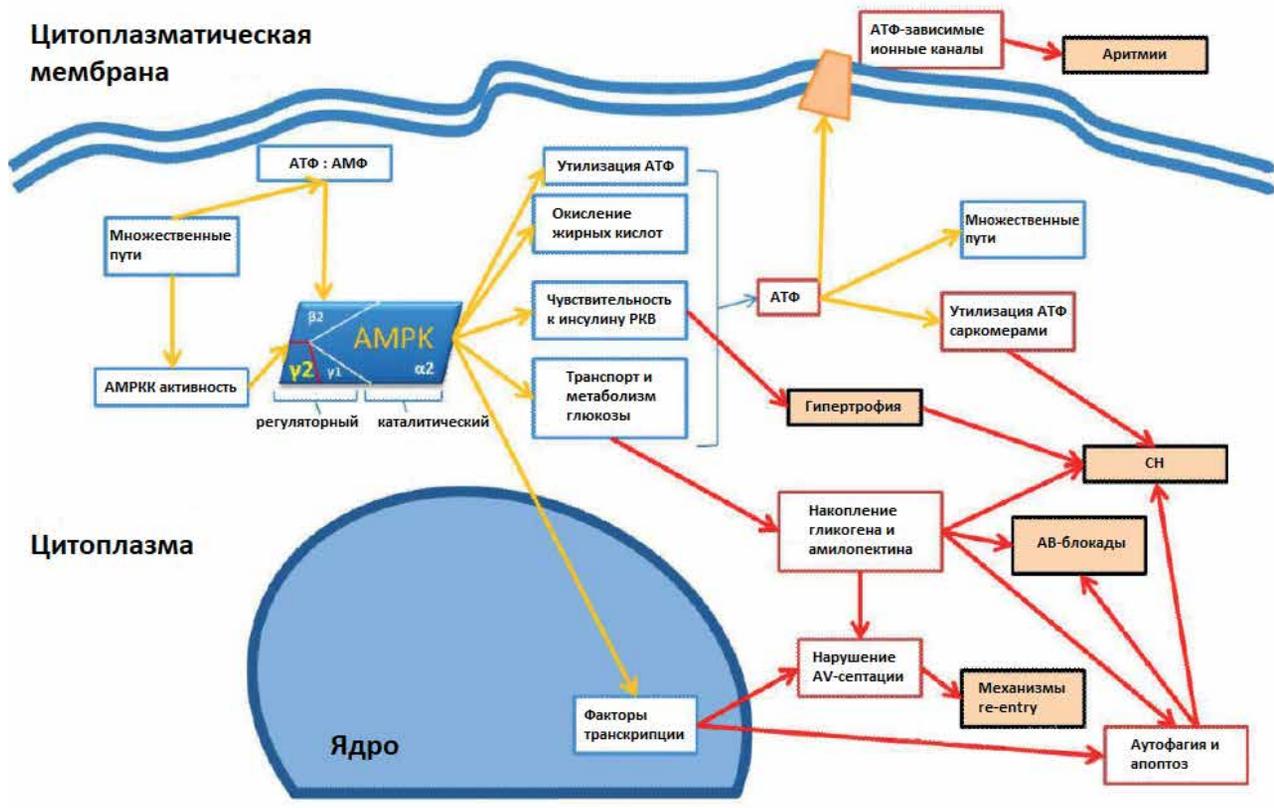


Рис. 1. 5-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа (АМФК) активируется высоким уровнем аденозинмонофосфата (АМФ) и АМФК-киназой.

Примечание: энзимопатия, детерминированная мутациями в гене *PRKAG2*, может вызывать изменения в многочисленных дополнительных путях и нерегулируемую активацию ядерных факторов транскрипции. Все эти механизмы могут привести к развитию гипертрофии сердца, избыточному накоплению гликогена, дисфункции ионных каналов, нарушению атриовентрикулярной септации и утилизации АТФ саркомерами (адаптировано Porto A. et al.).

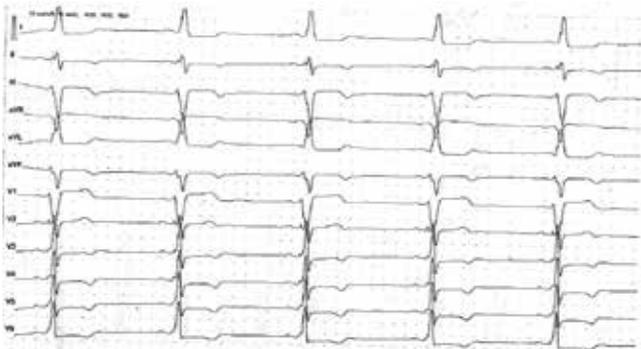


Рис. 2. ЭКГ. Синусовый ритм, нарушение внутрижелудочковой проводимости.

ВСС возникла у 8,7% из общего числа 171 пациента (средний возраст ВСС 33,4 лет). По имеющимся данным, ВСС может происходить как при наличии, так и в отсутствии тяжелой гипертрофии сердца [16], в некоторых случаях сообщалось о ВСС во сне [20]. Четко определить преобладающий патофизиологический процесс, приводящий к ВСС при этой патологии невозможно в связи с ранним прогрессированием нарушений про-

димости сердца и развитием выраженной гипертрофии ЛЖ [21].

Диагностика изолированного сердечного гликогенноза сложна из-за редкости этой патологии, недостаточной осведомленности врачей и труднодоступности молекулярно-генетических методов исследования в широкой клинической практике [22].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 50 лет, предъявляет жалобы на одышку, возникающую при быстрой ходьбе на расстояние >500 м и при подъёме на 3 этаж, перебои в области сердца, снижение толерантности к физической нагрузке и общую слабость. До 2004г считал себя практически здоровым, служил в рядах вооруженных сил, занимался спортом. В возрасте 40 лет впервые появились эпизоды сердцебиений, сопровождающиеся головокружением, слабостью.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение гиперстеничное. Повышенного питания: вес 84 кг, рост 165 см, индекс массы тела — 30,85 кг/м², площадь поверхности тела — 2,2 м². Кожные покровы бледные, видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Пульс 60 уд./мин, ритмичный. Артериальное давление 130/85 мм рт.ст.



Рис. 3. ТТ ЭхоКГ — позиция по короткой парастеральной оси на уровне верхушечных сегментов.

Примечание: гипертрофия миокарда стенок ЛЖ и МЖП 14-17 мм. Аномально расположенный мышечный тяж от верхушки к базальному сегменту МЖП толщиной 5 мм. Дополнительная хорда в нижней трети ЛЖ.

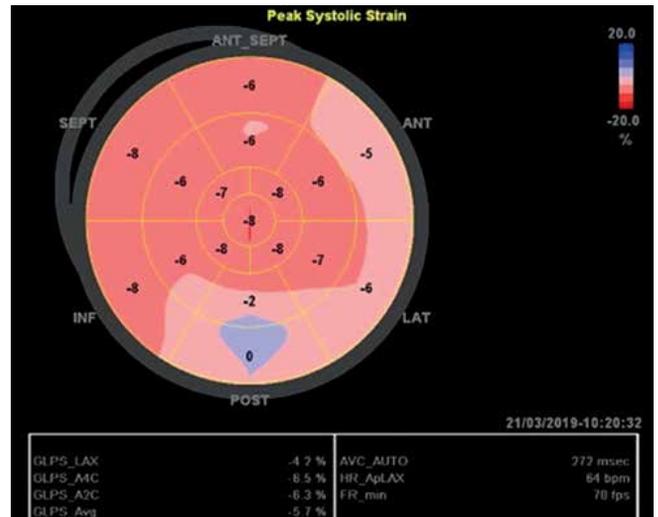


Рис. 4. ТТ ЭхоКГ с определением глобальной и региональной продольной сократимости.

Аускультативно: тоны сердца приглушены, ритмичны, небольшой систолический шум в 5 межреберье на 1,5 см кнаружи от срединноключичной линии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Пастозность голеней и стоп.

При первичном обследовании по данным ряда ЭКГ был зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 125 уд./мин, эпизоды синусовой брадикардии с ЧСС 50 уд./мин и нарушения внутрижелудочковой проводимости (рис. 2). Ввиду наличия синдрома слабости синусового узла (СССУ), синдрома тахи-брадикардии было принято решение об имплантации ЭКС.

При ЭхоКГ исследовании выявлена симметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (ТМЖП в диастолу 15 мм, ТЗСЛЖ 15 мм, ИММ 152,85 г/м²) без обструкции выносящего тракта ЛЖ (ГД ВТЛЖ 5 мм рт.ст.), умеренная дилатация левого предсердия (ПЗР ЛП 45/58 мм), без дилатации ЛЖ (КДР 55 мм, КСР 35 мм, КДО 127 мл, КСО 54 мл), сохраненная фракция выброса (ФВ) ЛЖ 62%, умеренная дилатация правого желудочка (ПЗР ПЖ 44/79 мм) и диастолическая дисфункция псевдонормального типа (рис. 3). Снижение глобальной (GLS -5,7%) и региональной продольной деформации ЛЖ по данным 2D Strain (рис. 4).

Пациенту был установлен диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия, необструктивная форма. СССУ: синдром тахи-брадикардии (пароксизм ФП, синусовая брадикардия). Имплантация ЭКС в режиме DDDR (2004г). Н I (NYHA II). Из сопутствующих заболеваний пациент имел варикозное расширение вен нижних конечностей. Пациенту проводилась

терапия дезагрегантами, β-блокаторами, диуретиками. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение проявлений сердечной недостаточности, улучшение переносимости физической нагрузки.

Динамика ЭхоКГ исследований пациента представлена в таблице 1.

При повторной госпитализации в 2009г проводилась замена ЭКС. При суточном мониторинге ЭКГ от 12.08.2009г зарегистрирована преходящая АВ-блокада III степени, пароксизм истмус-зависимого трепетания предсердий, установлена бинодальная болезнь.

Диагноз был уточнен: ГКМП, необструктивная форма. Бинодальная болезнь. СССУ: синдром тахи-брадикардии (пароксизм ФП, синусовая брадикардия), преходящая АВ-блокада III степени. Имплантация ЭКС DDDR (2004г). Замена системы ЭКС (08.04.2009г). Н I (NYHA II).

Для определения причины развития ГКМП пациенту было выполнено генетическое тестирование методом высокопроизводительного секвенирования (NGS), включающего анализ кодирующих последовательностей 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В результате проведенного исследования была выявлена патогенная мутация с.905G>A (p.Arg302Gln), rs121908987 в 7 экзоне гена *PRKAG2*, которая была подтверждена методом автоматического секвенирования по Сэнгеру (рис. 5).

В связи с тем, что мутация была установлена в гене *PRKAG2*, нарушения в котором ассоциированы с развитием изолированного сердечного гликогеноза, диагноз был пересмотрен в пользу этого заболевания.

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-исследований

| Показатели | 12.08.2004 | 11.10.2012 | 27.10.2016 | 21.03.2019 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| ТМЖП _{диаст} , мм | 14 | 14 | 18 | 15 |
| ТЗС _{диаст} , мм | 14 | 12 | 13 | 15 |
| ФВ ЛЖ, % | 62 | 50 | 47 | 58 |
| ИММ, г/м ² | 129 | 148,65 | 138,46 | 152,85 |
| ЛП, мм | 44/55 | 42/54 | 42/54 | 45/58 |
| КДР, мм | 57 | 51 | 56 | 55 |
| КСР, мм | 39 | 31 | 41 | 35 |
| КДО, мл | 156 | 135 | 100 | 127 |
| КСО, мл | 60 | 68 | 53 | 54 |
| Тип ДД | псевдо-нормальный | псевдо-нормальный | псевдо-нормальный | псевдо-нормальный |
| ПП, мм | 39/48 | 42/66 | 41/87 | 44/79 |
| ПЖ, мм | 40/71 | 38/53 | 34/53 | 42/58 |
| СДЛА, мм рт.ст. | 20,5 | 16 | - | 19,7 |
| ИЛС | 1,12 | 1,25 | 1,56 | 1,5 |
| ГД ВТЛЖ, мм рт.ст. | 5 | 5 | 5 | 5 |

Сокращения: ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС — толщина задней стенки, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИММ — индекс массы миокарда, ЛП — левое предсердие, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, КДО — конечно-диастолический объём, КСО — конечно-систолический объём, ДД — диастолическая дисфункция, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ИЛС — индекс локальной сократимости, ГД ВТЛЖ — градиент выходного тракта левого желудочка.

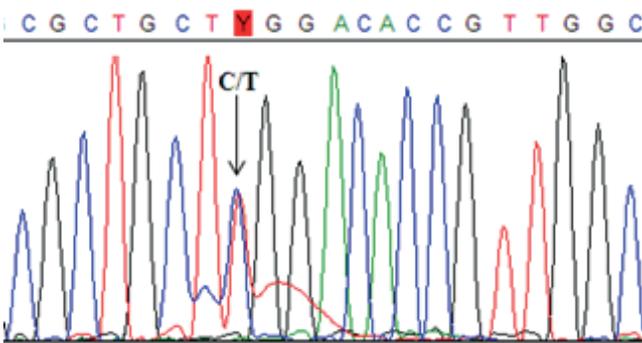


Рис. 5. Фрагмент нуклеотидной последовательности 7-ого экзона гена *PRKAG2* (стрелкой указано положение замены с.905G>A).



Рис. 6. ЭКГ. Синдром WPW, левосторонний тип.

Наследственность: мать в возрасте 85 лет сердечно-сосудистыми заболеваниями не страдает; отец умер от травмы позвоночника в возрасте 75 лет. Многие родственники погибли во время войны.

У сына в возрасте 16 лет первыми симптомами заболевания были частые пароксизмы СВТ на фоне синдрома WPW (рис. 6).

При ЭхоКГ выявлена умеренная гипертрофия ЛЖ (ТМЖП 14 мм, ТЗС 12 мм, гипертрофия папиллярных мышц).

При МРТ с отсроченным контрастированием выявлены гипертрофия антеро-латеральной папиллярной мышцы, гипертрабекулярность миокарда ЛЖ, дополнительная хорда ЛЖ, без очагового накопления контрастного вещества в сегментах миокарда ЛЖ (рис. 7А, рис. 7Б).

Дважды сыну выполнялось эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) и РЧА дополнительного соединения (левостороннее передне-боковое ДС). В возрасте 18 лет при суточном мониторинге ЭКГ зарегистрирована чрезмерная брадикардия с ЧСС 36-45 уд./мин, появились пресинкопальные состояния. Пациенту был имплантирован ЭКС.

При молекулярно-генетическом исследовании методом автоматического секвенирования по Сэнгеру у сына также обнаружена мутация с.905G>A (p.Arg302Gln) в гена *PRKAG2*.

Обсуждение

Описанные нами клинический случай синдрома *PRKAG2* демонстрирует выраженный гипертрофический фенотип заболевания с ранним возникнове-

Таблица 2

Кардиомиопатии, ассоциированные с WPW-синдромом и укороченным интервалом PR

| Синдром/болезнь | Тип КМП |
|------------------------------------|------------|
| Синдром PRKAG2 | ГКМП |
| Болезнь Данона | ГКМП, ДКМП |
| Болезнь Фабри | ГКМП |
| Болезнь Помпе | ГКМП |
| Мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера | ДКМП |
| Синдром MELAS | ГКМП, ДКМП |
| Синдром Kearns-Sayre | ДКМП |
| Синдром Leigh | ГКМП, ДКМП |
| Синдром MERRF | ГКМП, ДКМП |

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

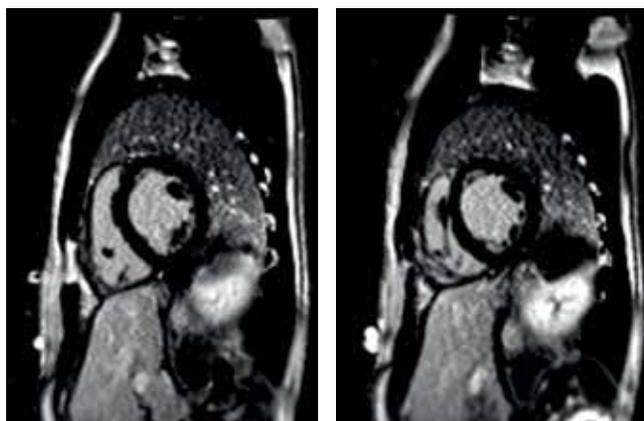


Рис. 7 (А, Б). МРТ сердца. **А** — проекция по короткой оси на уровне верхушечных сегментов; **Б** — проекция по короткой оси на уровне средних сегментов.

нием нарушений проводимости, жизнеугрожающих аритмий и прогрессированием симптомов сердечной недостаточности у пробанда (отца) и манифестирующим синдромом WPW — у сына. Изолированное поражение сердца при синдроме PRKAG2 — “сложный диагноз”, идет под маской гипертрофической кардиомиопатии и часто устанавливается на поздних стадиях заболевания. Основанием для предположения о возможном поражении сердца у нашего пациента явилась выраженная симметричная гипертрофия ЛЖ, подходящая под определение ГКМП, но при этом с прогрессирующим нарушением проводимости, суправентрикулярными тахикардиями на фоне синдрома WPW. Для установления диагноза необходимо идентифицировать патогенный вариант мутаций в гене *PRKAG2*. При генетическом исследовании у пробанда и его сына обнаружена патогенная мутация с.905G>A (p.Arg302Gln), rs121908987 в 7 экзоне гена *PRKAG2*. Как описано выше, эта мутация является наиболее часто встречающейся при синдроме PRKAG2 в различных популяциях [6]. Кроме того, этот генетический вариант зарекомендовал себя в качестве патогенной мутации благодаря обширным сегрегационным и функциональным исследованиям [3]. Мутация p.Arg302Gln приводит к замене аргинина на глутамин в 302 кодоне аминокислотной последовательности. Остаток аргинина высоко консервативен, между аргинином и глутамином существуют физико-химические различия, которые приводят к недостаточному функционированию белка, что подтверждено соответствующими функциональными исследованиями [19, 23]. Экспрессия мутантного белка у трансгенных мышей приводит к увеличению содержания гликогена в ткани сердца [23]. Данный вариант отсутствует в популяционных базах данных (ExAC, dbSNP, esp, 1000 геномов), что указывает на его патогенную значимость.

Установление конкретной мутации с помощью генетического тестирования важно для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики с другими фенокопиями ГКМП.

В клинической практике синдром PRKAG2 следует заподозрить при постановке диагноза аутосомно-доминантного ГКМП, сочетающегося с синдромом WPW, при отсутствии мутации в генах, кодирующих саркомерные белки. В этом случае наличие дисфункций проводящей системы и предвозбуждения желудочков при ЭКГ исследовании может помочь диагностировать данный синдром [12].

Генетические синдромы, которые могут имитировать синдром PRKAG2, перечислены в таблице 2; наиболее значимыми среди них являются болезнь Данона и болезнь Андерсона-Фабри.

Болезнь Данона характеризуется массивной гипертрофией ЛЖ, предвозбуждением желудочков и жизнеугрожающими аритмиями, не поддающейся контролю даже при ИКД, со средней продолжительностью жизни менее 25 лет [24]. Болезнь Андерсона-Фабри характеризуется концентрической гипертрофией ЛЖ, коротким интервалом PR и дисфункциями проводящей системы. Своевременная диагностика заболевания крайне важна, поскольку заместительная терапия ферментами позволяет добиться стабильности и регрессии симптомов с лучшими исходами данного заболевания [25].

Как болезнь Данона, так и болезнь Андерсона-Фабри наследуются по X-сцепленному типу и имеют выраженные экстракардиальные признаки: интеллектуальную задержку развития и скелетную миопатию при болезни Данона; акропарестезии, почечную недостаточность, криптогенный инсульт, ангиокератомы, помутнения роговицы и хрусталика и желудочно-кишечные симптомы при болезни Андерсона-Фабри.

Таблица 3

Диагностические критерии синдрома PRKAG2

| Клиническое обследование | Критерии диагностики |
|------------------------------|---|
| Анамнез | Наличие в семейном анамнезе гипертрофии сердца и ВСС (аутосомно-доминантный тип наследования) |
| Возраст | Молодой возраст (I-IV декада) |
| ЭКГ | Брадикардия, укороченный интервал PR, δ-волна , блокада ножек пучка Гиса, высокий вольтаж зубцов |
| ЭхоКГ | Концентрическая гипертрофия ЛЖ |
| Суточное мониторирование ЭКГ | СВТ, признаки хронотропной недостаточности |
| ЭФИ | Наличие дополнительных путей |
| Другие признаки | Миалгия, эпилепсия, раннее начало АГ |

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ЛЖ — левый желудочек, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 4

Рекомендуемое лечение синдрома PRKAG2

| Клинический признак | Инструментальное обследование | Рекомендуемое лечение |
|---------------------|---|---|
| Фенотип ГКМП | <ol style="list-style-type: none"> 1. ЭКГ не менее 1 раза в год 2. ЭхоКГ исходно и каждые 1-2 года (в зависимости от морфологических изменений или клинического прогрессирования) 3. Определение уровня сывороточного BNP исходно и при клинической манифестации 4. Суточное мониторирование ЭКГ/событийный монитор для стратификации риска ВСС 5. Индивидуальные факторы риска ВСС и специфические паттерны, определяемые при ЭФИ 6. Электрофизиологическая оценка 7. Динамический мониторинг АД у пациентов с сопутствующей АГ | <ol style="list-style-type: none"> 1. Стандартное лечение СН, в частности: <ol style="list-style-type: none"> а) контроль жидкости, избегая дегидратации, особенно, при выраженной гипертрофии; б) рассмотрение вопроса о трансплантации сердца у пациентов с симптомами СН в терминальной стадии 2. Стандартная антиаритмическая терапия 3. Ранняя имплантация ЭКС или ИКД 4. РЧА АВ дополнительных путей 5. Лечение ГЛЖ без применения диуретических препаратов при сохранной систолической и диастолической функции ЛЖ |
| Скелетная миопатия | <ol style="list-style-type: none"> 1. Оценка нейромышечной патологии 2. Мышечная биопсия | Физиотерапия и реабилитация |

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический гормон, ВСС — внезапная сердечная смерть, ЭФИ — электрофизиологическое исследование, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ЭКС — электрокардиостимулятор, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, РЧА — радиочастотная абляция, АВ — атриовентрикулярный, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

На сегодняшний день нет никаких конкретных руководящих методических рекомендаций для ведения пациентов с синдромом PRKAG2. Поэтому клиницистам предлагается обратиться к последним рекомендациям 2014г Европейского общества кардиологов (ESC) для диагностики и лечения ГКМП [21] с учетом несаркомерной природы заболевания.

Диагностические критерии, основанные на клинических проявлениях синдрома PRKAG2, и стратегия его лечения представлены в таблицах 3 и 4.

В плане медикаментозной стратегии необходимо назначение базовой антиаритмической терапии у пациентов с наджелудочковыми или желудочковыми тахиаритмиями. Учитывая многочисленные угрожающие жизни последствия синдрома PRKAG2, интервенционное лечение его осложнений является обязательным. Имплантация ЭКС рекомендуется пациентам с синкопальными состояниями или признаками хронотропной недостаточности. Трансплантация сердца показана пациентам в терминальной стадии сердечной недостаточности.

Идентификация пациентов, которым показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора для

первичной профилактики ВСС, имеет первостепенное значение. Рекомендуют оценивать следующие факторы риска: семейный анамнез ВСС, наличие синкопе предположительно аритмического генеза, степень выраженности гипертрофии ЛЖ, наличие наджелудочковой и неустойчивой желудочковой тахикардии или наличие очагов фиброза при МРТ сердца с отсроченным контрастированием. Результаты эндокардиального ЭФИ также играют потенциальную роль для стратификации риска ВСС при определении СВТ и нарушений АВ проводимости.

Наконец, целенаправленный семейный скрининг и, где это уместно, генетическое тестирование родственников представляют собой полезный инструмент для диагностики и являются обязательными для генетического консультирования пациентов с данной патологией.

Заключение

Изолированный сердечный гликогеноз или синдром PRKAG2 — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, основными клиническими проявлениями

которого являются гипертрофия миокарда, предвозбуждение желудочков и дисфункция проводимости. Заболевание вызвано мутациями в гене *PRKAG2*, кодирующей γ_2 -субъединицу АМФ-активируемой протеинкиназы, контролирующую метаболизм гликогена. Для подтверждения диагноза изолированного сердечного гликогеноза необходимо проведение генетического

тестирования и каскадного генетического скрининга родственников первой линии родства для выявления бессимптомных носителей патогенной мутации.

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

Литература/References

1. Yavari A, Bellahcene M, Bucchi A, et al. Mammalian γ_2 AMPK regulates intrinsic heart rate. *Nat Commun.* 2017;8:1258. doi:10.1038/s41467-017-01342-5.
2. Banankhah P, Fishbein GA, Dota A, et al. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet.* 2018;19:1. doi:10.1186/s12881-017-0512-6.
3. Zaha VYL. Amp-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circulation Research.* 2012;111:800-14. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.255505.
4. Habets DD, Coumans WA, Voshol PJ, et al. AMPK-mediated increase in myocardial long-chain fatty acid uptake critically depends on sarcolemmal CD36. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355:204-10. doi:10.1016/j.bbrc.2007.01.141.
5. Calore M. The *PRKAG2* gene and hypertrophic cardiomyopathy: an energetically imbalanced relationship. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;313:H248-H250. doi:10.1152/ajpheart.00316.2017.
6. Gollob MH. Glycogen storage disease as a unifying mechanism of disease in the PRKAG2 cardiac syndrome. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:228-31.
7. Tan HL, van der Wal AC, Campian ME, et al. Nodoventricular accessory pathways in PRKAG2-dependent familial preexcitation syndrome reveal a disorder in cardiac development. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:276-81. doi:10.1161/CIRCEP.108.782862.
8. Govindan M, Ward D, Behr E. A rare connection: fasciculoventricular pathway in PRKAG2 disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:329-32. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01578.x.
9. Sternick EB, Oliva A, Gerken LM, et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Heart Rhythm* 2011;8:58-64. doi:10.1016/j.hrthm.2010.09.081.
10. Fabris E, Brun F, Porto AG, et al. Cardiac hypertrophy, accessory pathway, and conduction system disease in an adolescent: the PRKAG2 cardiac syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e17. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.099.
11. Murphy RT, Mogensen J, McGarry K, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff- Parkinson-White syndrome: Natural history. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:922-30. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.053.
12. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2005;352:362-72. doi:10.1056/NEJMoa033349.
13. Porto AG, Brun F, Severini GM, et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e003121. doi:10.1161/CIRCEP.115.003121 e003121.
14. Zhang LP, Hui B, Gao BR. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol* 2011;44:483-6. doi:10.1016/j.jelectrocard.2010.02.009.
15. Bayrak F, Komurcu-Bayrak E, Mutlu B, et al. Ventricular pre-excitation and cardiac hypertrophy mimicking hypertrophic cardiomyopathy in a Turkish family with a novel PRKAG2 mutation. *Eur J Heart Fail* 2006;8:712-5. doi:10.1016/j.ejheart.2006.03.006.
16. Liu Y, Bai R, Wang L, et al. Identification of a novel de novo mutation associated with PRKAG2 cardiac syndrome and early onset of heart failure. *PLoS One* 2013;8:e64603. doi:10.1371/journal.pone.0064603.
17. Burwinkel B, Scott JW, Buhner C, et al. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2005;76:1034-49. doi:10.1086/430840.
18. Sri A, Daubeney P, Prasad S, et al. A Case Series on Cardiac and Skeletal Involvement in Two Families with PRKAG2 Mutations. *Case Reports in Pediatrics.* 2019. Article ID 7640140, 7 pages. doi:10.1155/2019/7640140.
19. Zhang BL, Xu RL, Zhang J, et al. Identification and functional analysis of a novel PRKAG2 mutation responsible for chinese PRKAG2 cardiac syndrome reveal an important role of non-cbs domains in regulating the AMPK pathway. *J Cardiol.* 2013;62:241-8. doi:10.1016/j.jjcc.2013.04.010.
20. Sternick EB, Oliva A, Magalhaes LP, et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006;17:724-32. doi:10.1111/j.1540-8167.2006.00485.x.
21. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014;35:2733-79. doi:10.1093/eurheartj/ehu284.
22. Folmes KD, Chan AY, Koonen DP, et al. Distinct early signaling events resulting from the expression of the PRKAG2 R302Q mutant of AMPK contribute to increased myocardial glycogen. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;4:57-66. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.834564.
23. Sidhu JS, Rajawat YS, Rami TG, et al. Transgenic mouse model of ventricular preexcitation and atrioventricular reentrant tachycardia induced by an AMP- activated protein kinase loss-of-function mutation responsible for Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation.* 2005;111:21-9. doi:10.1161/01.CIR.0000151291.32974.D5.
24. Boucek D, Jirikovic J, Taylor M. Natural history of Danon disease. *Genet Med.* 2011;13:563-8. doi:10.1097/GIM.0b013e31820ad795.
25. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, et al. The Fabry cardiomyopathy: Models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 2011;62:59-67. doi:10.1146/annurev-med-090910-085119.

Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудовИбрагимова А. Г.^{1,2}, Шахмаева К. Р.¹, Станишевская И. Е.¹, Шиндяпина А. В.^{2,3}

МикроРНК представляют собой класс эндогенных некодирующих РНК длиной 17-25 нуклеотидов, участвующих в регуляции экспрессии генов. В последнее время появляется все больше работ, подчеркивающих важную роль микроРНК в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Механизмы развития кальциноза включают нарушение в регуляции метаболизма кальция и фосфата, активацию сигнальных путей, регулирующих формирование костной ткани, и подавление сигнальных путей, ответственных за поддержание фенотипа гладкомышечных клеток. Участие микроРНК было продемонстрировано для каждого из перечисленных механизмов, что подчеркивает существенный вклад микроРНК в развитие кальциноза кровеносных сосудов. В данном обзоре обобщены научные данные по микроРНК, которые, как доказано, участвуют в развитии кальциноза *in vitro* и *in vivo*, их мишени и механизмы действия, а также собраны последние достижения в исследованиях микроРНК в контексте сосудистой кальцификации и обсуждается возможность их применения для ранней диагностики и терапии кальциноза при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: микроРНК, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, кальциноз, диагностика, ишемическая болезнь сердца.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании ООО "Майн-Женикс" и Института Биохимической технологии и Нанотехнологий (ИБХТН) РУДН.

¹ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия; ²ООО "МайнЖеникс", Москва, Россия; ³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA.

Ибрагимова А. Г.* — аспирант; генеральный директор, ORCID: 0000-0002-5379-6650, Шахмаева К. Р. — магистр, ORCID: 0000-0003-2412-510X, Станишевская И. Е. — к.б.н., зам. директора Института Биохимических технологий и Нанотехнологий, доцент, ORCID: 0000-0002-7336-3086, Шиндяпина А. В. — директор по науке, Постдок в Department of Medicine, Division of Genetics, ORCID: 0000-0002-0334-9190.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
amina89.06@gmail.com

РНК — рибонуклеиновая кислота, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ПЦР — полимеразная цепная реакция, КОТ-ПЦР — количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией, ССС — сердечно-сосудистая система, ALP — щелочная фосфатаза, HDL — липопротеины, ГМК — гладкомышечные клетки, NGS — секвенирование следующего поколения, TGRL — триглицериды, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

Рукопись получена 02.04.2019
Рецензия получена 14.05.2019
Принята к публикации 21.05.2019



Для цитирования: Ибрагимова А. Г., Шахмаева К. Р., Станишевская И. Е., Шиндяпина А. В. Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):118-125
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-118-125

The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseasesIbragimova A. G.^{1,2}, Shakhmaeva K. R.¹, Stanishevskaya I. E.¹, Shindyapina A. V.^{2,3}

MicroRNA is a class of endogenous noncoding 17-25 nucleotides RNAs that regulate gene expression. Recently, more and more works have been appeared confirming the important role of miRNAs in the development and progression of cardiovascular diseases. Calcification mechanisms include impaired regulation of calcium and phosphate metabolism, activation of the signaling pathways that regulate bone formation, and suppression of the signaling pathways responsible for maintaining the smooth muscle cell phenotype. The involvement of microRNAs was demonstrated for each of these mechanisms, which emphasizes the significant contribution of microRNAs to the development of calcification of blood vessels. This review summarizes the scientific data on microRNAs that are proven to be involved in the development of *in vitro* and *in vivo* calcification of their targets, as well as the latest achievements in microRNA studies in the context of vascular calcification. We also discuss the possibility of their use for early diagnostics and treatment of calcification in cardiovascular diseases.

Key words: microRNA, cardiovascular disease, biomarkers, calcification, diagnostics, coronary artery disease.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by ООО MineGenics company and the Institute of Biochemical Technology and Nanotechnology of RUDN University.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ²ООО MineGenics, Moscow, Russia; ³Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA.

Ibragimova A. G. ORCID: 0000-0002-5379-6650, Shakhmaeva K. R. ORCID: 0000-0003-2412-510X, Stanishevskaya I. E. ORCID: 0000-0002-7336-3086, Shindyapina A. V. ORCID: 0000-0002-0334-9190.

Received: 02.04.2019 **Revision Received:** 14.05.2019 **Accepted:** 21.05.2019

For citation: Ibragimova A. G., Shakhmaeva K. R., Stanishevskaya I. E., Shindyapina A. V. The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):118-125
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-118-125

МикроРНК — это класс маленьких некодирующих РНК, состоящих из 18–25, в среднем — 22 нуклеотидов, впервые открытых у *Caenorhabditis elegans*, описанных Lee RS, et al. [1].

МикроРНК регулирует транскрипцию приблизительно 60% генов [2], в том числе важных участников процессов пролиферации, дифференцировки, клеточного роста, тканевого ремоделирования [3], вовлеченных в развитие сердечно-сосудистых патологий. Изменения профиля экспрессии микроРНК наряду с влиянием на развитие гипертрофии миокарда [4–6], сердечной недостаточности [7], аритмии [8], легочной гипертензии [9], инфаркта миокарда [10], дислипидемии [11] и врожденных пороков сердца [12], может служить маркером сердечно-сосудистых патологий [3–4, 13].

МикроРНК играют важную роль во внутриклеточной коммуникации и сигнальной системе клеток. За последние два десятилетия была получена широкая доказательная база относительно роли микроРНК в поддержании гомеостаза тканей. Показано, что контролируя уровень транскриптов микроРНК, модулируют функцию эндотелиальных клеток (микроРНК -221/222 и -126) [14–16], сосудистых гладкомышечных клеток (микроРНК -143/145) [17] и макрофагов (микроРНК -33, -758 и -26) [18], тем самым оказывая негативное влияние на развитие атеросклероза. Более того, концентрация циркулирующих микроРНК может значительно меняться при диабете, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваниях [13]. Необычайно высокая стабильность микроРНК в сыворотке крови указывает на то, что циркулирующие микроРНК обладают большим потенциалом для применения в клинической практике в качестве предвестников и индикаторов заболеваний.

Биогенез микроРНК

Биогенез микроРНК протекает при основном участии эндонуклеаз Dicer и Drosha, и РНК-белкового комплекса RISC [19] (рис. 1).

Процесс созревания микроРНК начинается с транскрипции гена микроРНК комплексом полимеразы II (Pol-II). Образовавшаяся одноцепочечная некодирующая РНК (прай-микроРНК, англ. pri-miRNA), имеет форму шпильки с 5'-кэпированным и 3'-полиаденилированными концами. Прай-микроРНК далее разрезается в клеточном ядре ферментом III класса РНКаз Drosha с образованием 70-нуклеотидного предшественника микроРНК (пре-микроРНК, англ. pre-miRNA). Пре-микроРНК экспортируются из ядра в цитоплазму экспортином 5 и его кофактором RAN-GTP (RAs related Nuclear protein-Guanosine-5'-TriPhosphate) где разрезаются ферментом Dicer (РНКазой III) с образованием двухцепочечной микроРНК. Последняя связывается с ком-

плексом RISC (RNA-Induced Silencing Complex). Одна цепь, как правило, деградирует, тогда как лидирующая цепь и ассоциируемый с ней RISC связывается с мРНК-мишенью, приводя к её деградации или блокированию трансляции [19–22].

Роль микроРНК в патогенезе кальциноза сосудов

Патологический кальциноз представляет собой отложение солей кальция и образование остеоподобных структур в мягких тканях. Хотя его можно обнаружить в области опухолей, в базальных ганглиях и коре головного мозга (синдром Фара), коже и легких, наиболее распространенная форма патологического кальциноза — кальциноз сердечно-сосудистой системы (ССС).

Кальциноз ССС представляет собой патологическое накопление фосфатов кальция в медиальных и интимальных слоях сосудистых стенок. Его развитие зачастую ассоциировано с метаболическими возраст-зависимыми заболеваниями, такими как хроническая почечная недостаточность, диабет II типа и атеросклероз [23, 24].

На сегодняшний день описаны две основные патологические формы кальциноза сосудов, хотя они часто сосуществуют в одних и тех же клинических условиях. Первый тип — кальциноз интимы, связанный с развитием атеросклеротической бляшки, в частности, с отложением липидов и кристаллов холестерина под поврежденным эндотелием. Второй тип — кальциноз меди, также известный как артериосклероз Менкеберга, который характеризуется отложением солей кальция в слоях гладкой мускулатуры сосудов [24, 25].

Исследования последних лет показали, что кальциноз ССС является не следствием пассивного накопления кальция и фосфата, а клеточно-опосредованным регулируемым процессом, который напоминает остеогенез. Важнейшую роль играют сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК), которые претерпевают трансдифференцировку в клетки подобные остеобластам, характеризующиеся уменьшенной экспрессией генов мышечных клеток и усиленной экспрессией остеогенных маркеров [19, 26]. Механизм дифференцировки ГМК в остеобластоподобные клетки мало изучен, но накопленные данные указывают на ключевую роль микроРНК как в данном процессе [27–29].

Одни микроРНК способствуют развитию кальциноза ССС, тогда как другие играют защитную роль. Соответственно, микроРНК могут представлять собой перспективные мишени для профилактики кальциноза сосудов и её неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Однако, учитывая сложность регуляции этого процесса и множество вовлеченных микроРНК, необходимы дополнительные исследования полногеномной экспрессии микроРНК

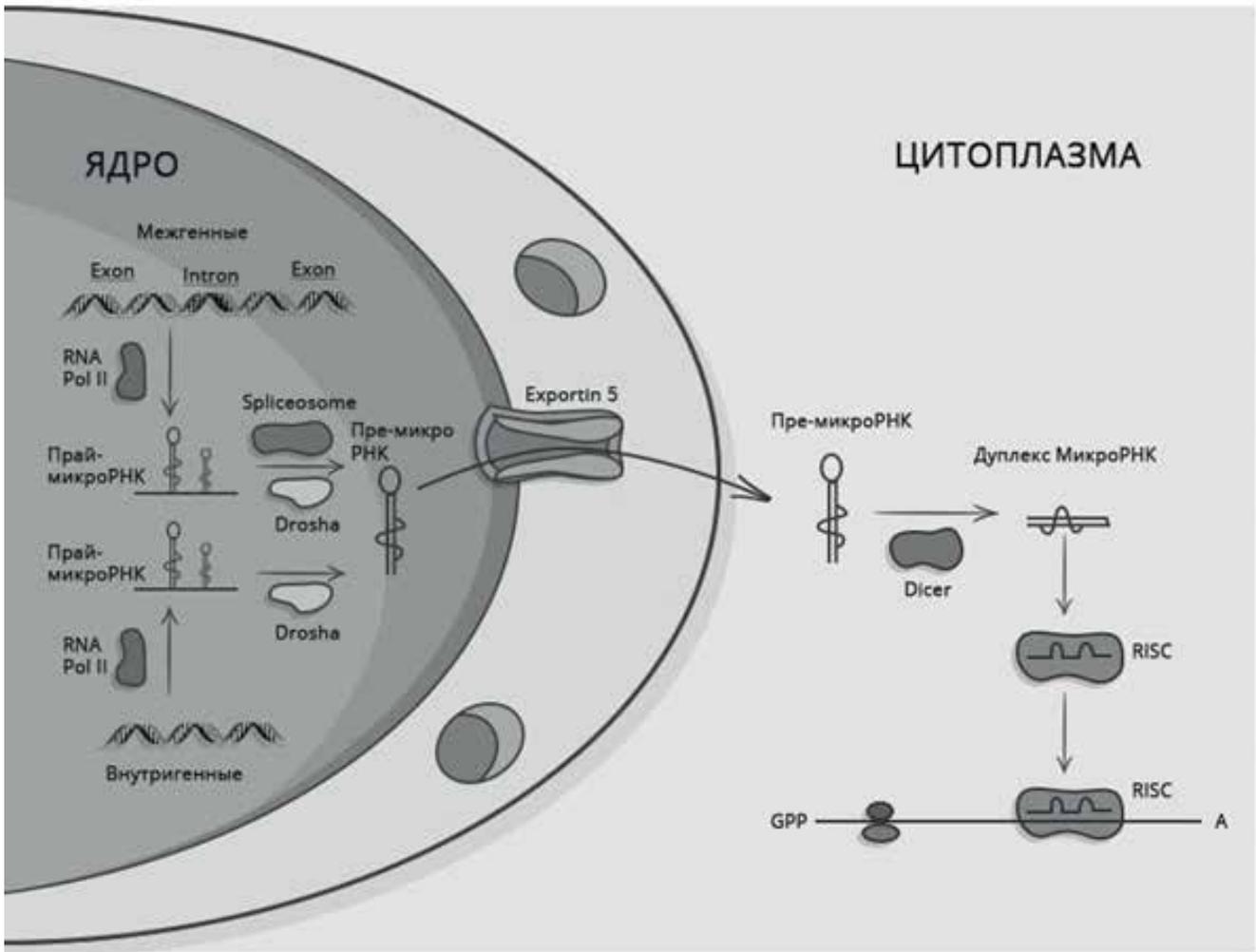


Рис. 1. Биогенез микроРНК.

Сокращения: RNA Pol II — РНК-полимераза II, Exon — экзон, Intron — интрон, Pre-miRNA — предшественники микроРНК, pri-miRNA — первичная miRNA, RISC — RNA-Induced Silencing Complex, UTR — нетранслируемый регион [19].

и их мишеней для выявления кандидатных микроРНК для направленной терапии [30].

Goettsch C, et al. впервые сообщили, что микроРНК представляет собой связующее звено между кальцинозом при сосудистых патологиях и ремоделированием кости. Они продемонстрировали, что ингибирование микроРНК-125b стимулирует остеогенную трансдифференциацию ГМК коронарных артерий (КА) сердца за счёт активации фактора транскрипции Sp7 (Osterix), одного из основных регуляторов созревания остеобластов и остеоцитов [30, 31].

Позже было обнаружено, что микроРНК-30b/-30b-c, микроРНК-204, и микроРНК-205 подавляют экспрессию Runt-связанного транскрипционного фактора-2 (RUNX2) *in vitro* и *in vivo*. RUNX2 направляет созревание предшественников остеобластов, структурных клеток кости. Процесс трансдифференцировки сосудистых ГМК в остеобластоподобные клетки связан со снижением уровня микроРНК-205. В то же время, увеличение экспрессии микроРНК-205

ингибировало дифференцировку ГМК *in vitro*, что, вероятно, связано с подавлением экспрессии RUNX2 [32]. С другой стороны, Balderman JA, et al. [30] продемонстрировали снижение уровня экспрессии микроРНК-30b и микроРНК-30b-c, и одновременного повышения уровня мРНК RUNX2 в процессе трансдифференциации ГМК человека в остеобластоподобные клетки. МикроРНК-30b и микроРНК-30b-c подавляют трансляцию RUNX2, связываясь с 3'-нетранслируемой областью его мРНК, в результате чего снижение их экспрессии может способствовать развитию кальциноза ССС [33].

В областях артериальных бифуркаций колебательное напряжение сдвига (OSS) способствует атерогенезу путем регулирования микроРНК, которые в конечном итоге приводят к увеличению экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток и адгезии лейкоцитов. Кроме того, триглицериды (TGRL) активируют микроРНК-126, что приводит к увеличению адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам [19].

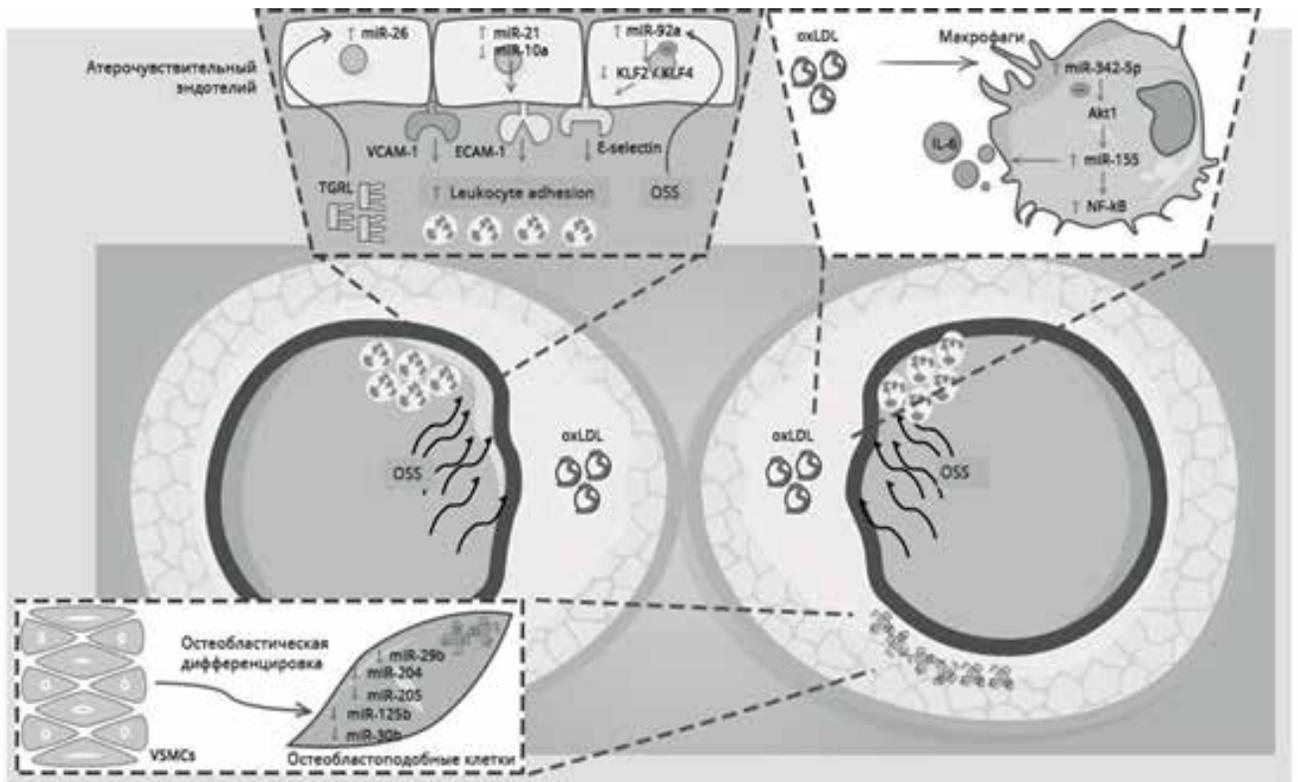


Рис. 2. МикроРНК-регуляция атерогенеза и кальциноза сосудов [19].

Сокращения: ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1, NF-κB — ядерный фактор “каппа-би” (универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа), OSS — колебательное напряжение сдвига, oxLDL — окисленный ЛПНП, TGR1 — триглицериды, VCAM-1 — молекула адгезии сосудистых клеток 1, VSMCs-(ГМК) — сосудистые гладкомышечные клетки.

Окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) индуцируют воспалительный путь ядерного транскрипционного фактора “каппа-би” (NF-κB) и высвобождение маркеров воспаления, таких как интерлейкин 6 (IL-6), из макрофагов атеросклеротических бляшек. Снижение регуляции микроРНК в сосудистых ГМК способствует их дифференциации в клетки с фенотипом остеобластов. Схема регуляции микроРНК при кальцинозе сосудов и атерогенезе представлена на рисунке 2.

МикроРНК, способствующие кальцинозу сосудов

В таблице 1 приведены основные микроРНК (miRs), которые вовлечены в патогенез кальциноза сосудов [30].

Далее мы сосредоточимся на тканевых микроРНК, которые играют важную роль в развитии кальциноза сосудов: микроРНК-223, микроРНК-221, микроРНК-222, микроРНК-32.

Увеличенные концентрации неорганических фосфатов (гиперфосфатемия) в крови связаны с повышенным риском развития кальциноза сосудов, а также с увеличением экспрессии микроРНК-223 в сосудистых ГМК *in vitro*, которые приобретают синтетический фенотип, характерный при увеличении жесткости артерий. При высокой concentra-

Таблица 1

МикроРНК, участвующие в патогенезе кальциноза сосудов

| МикроРНК, способствующие кальцинозу сосудов | МикроРНК, защищающие от кальциноза сосудов |
|---|--|
| miR-221 | miR-30b |
| miR-222 | miR-30b-c |
| miR-223 | miR-125b |
| miR-712 | miR-133a |
| miR-714 | miR-143 |
| miR-762 | miR-145 |
| miR-2861 | miR-155 |
| miR-3960 | miR-204 |
| | miR-205 |

ции неорганического фосфата уровень экспрессии микроРНК-223 также снижается в сосудистых предшественниках моноцитах/макрофагов и их дифференцировка в остеокластоподобные клетки, индуцированная RANKL (мембранный белок, цитокин семейства фактора некроза опухоли), ингибируется. Более того, была выявлена повышенная экспрессия микроРНК-223 в кальцинированной аорте у нокаутных мышей по Аполипопротеину E (АпоЕ) с хронической почечной недостаточностью (ХПН). На рисунке 3 представлены изменения экспрессии микроРНК-223 при кальцинозе сосудов [33-36].

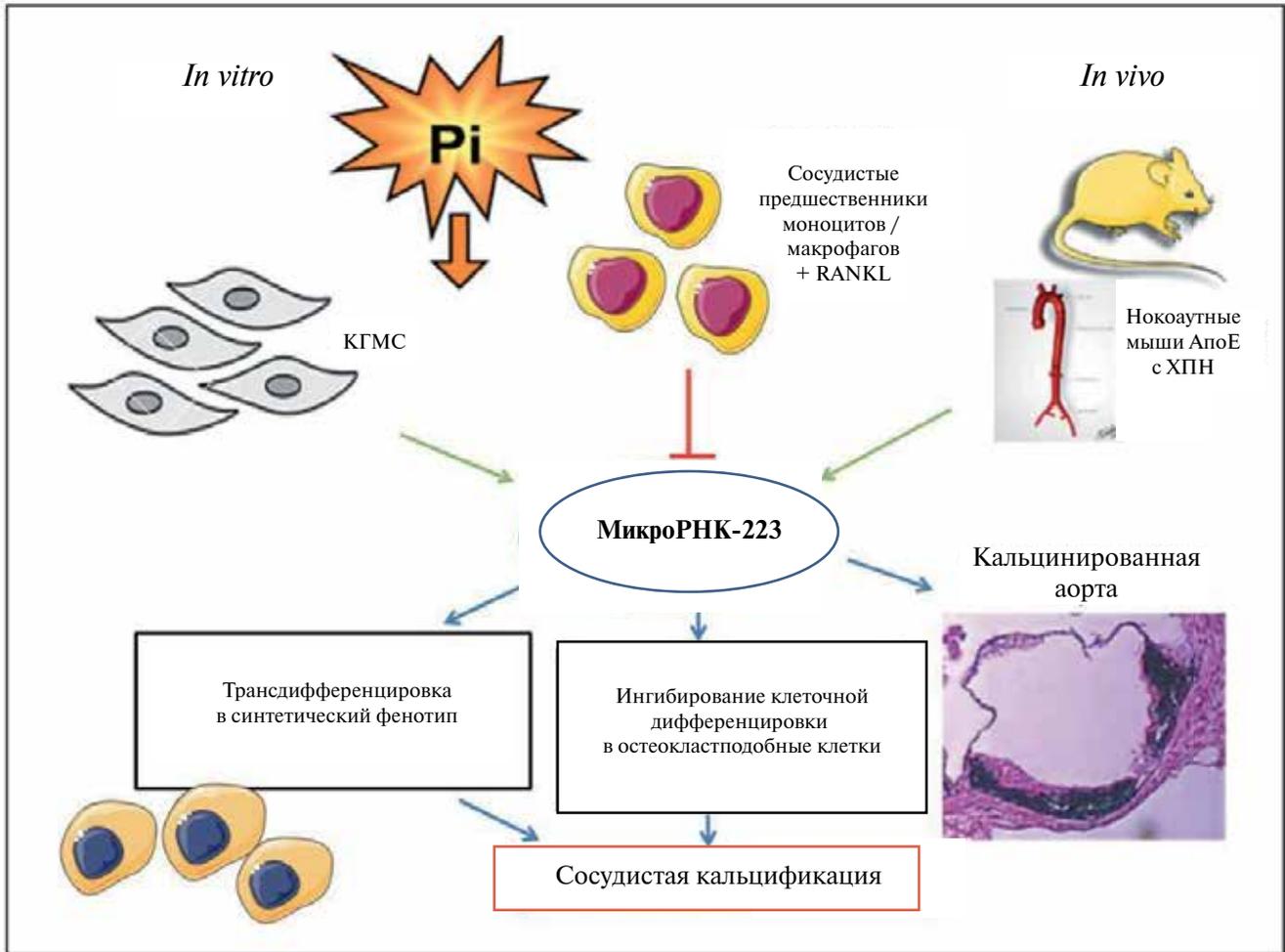


Рис. 3. Последствия изменения уровня микроРНК-223 для развития кальциноза сосудов [36].

МикроРНК-221 и микроРНК-222. МикроРНК-221 и микроРНК-222 представляют собой еще одну пару микроРНК, способствующих развитию кальциноза сосудов. В частности, они оказывают синергический эффект на изменение фенотипа сосудистых ГМК в сторону остеобластоподобных клеток.

Их роль по-видимому на ранних стадиях трансформации, поскольку их уровень падает по мере прогрессирования трансформации сосудистых ГМК. Так, при инкубации ГМК в среде, индуцирующей кальциноз, их уровень значительно снижается.

В то же время, микроРНК-221 и микроРНК-222 снижают уровень мРНК эктонуклеотид фосфодиэстеразы (Enpp1), которая катализируют реакцию образования пирофосфата — ингибитора минерализации. Кроме того, трансфекция ГМК микроРНК-221 и микроРНК-222 приводит к значительному накоплению кальцификатов *in vitro* [14].

МикроРНК-32. На модели дифференцированных ГМК в культуре было показано, что экспрессия микроРНК-32 значительно увеличилась на 14-й день трансдифференцировки (при 21-дневном культи-

вировании) по сравнению с мышинными ГМК, которые культивировались в контрольной среде (рис. 4). Эти данные подтвердили потенциальную роль микроРНК-32 в кальцинозе сосудов.

Для определения степени вовлеченности микроРНК-32 в развитие кальциноза сосудов, сосудистые мышинные ГМК трансфицировали предшественником микроРНК-32 или антагомером микроРНК-32 [37].

Клетки, трансфицированные предшественником микроРНК-32 или анти-микроРНК-32, демонстрировали значительное увеличение или снижение уровня мРНК *Vmp2* (костный морфогенетический белок-2), *Runx2*, *Opn* (остеопонтин) и *Mgp* (матриксный Gla-белок), соответственно. Также было продемонстрировано положительное влияние микроРНК-32 на активность щелочной фосфатазы (ALP) и содержания кальция [18].

МикроРНК, подавляющие развитие кальциноза сосудов

Экспрессия микроРНК-30b и микроРНК-30c снижена в сосудистых ГМК из кальцинированных

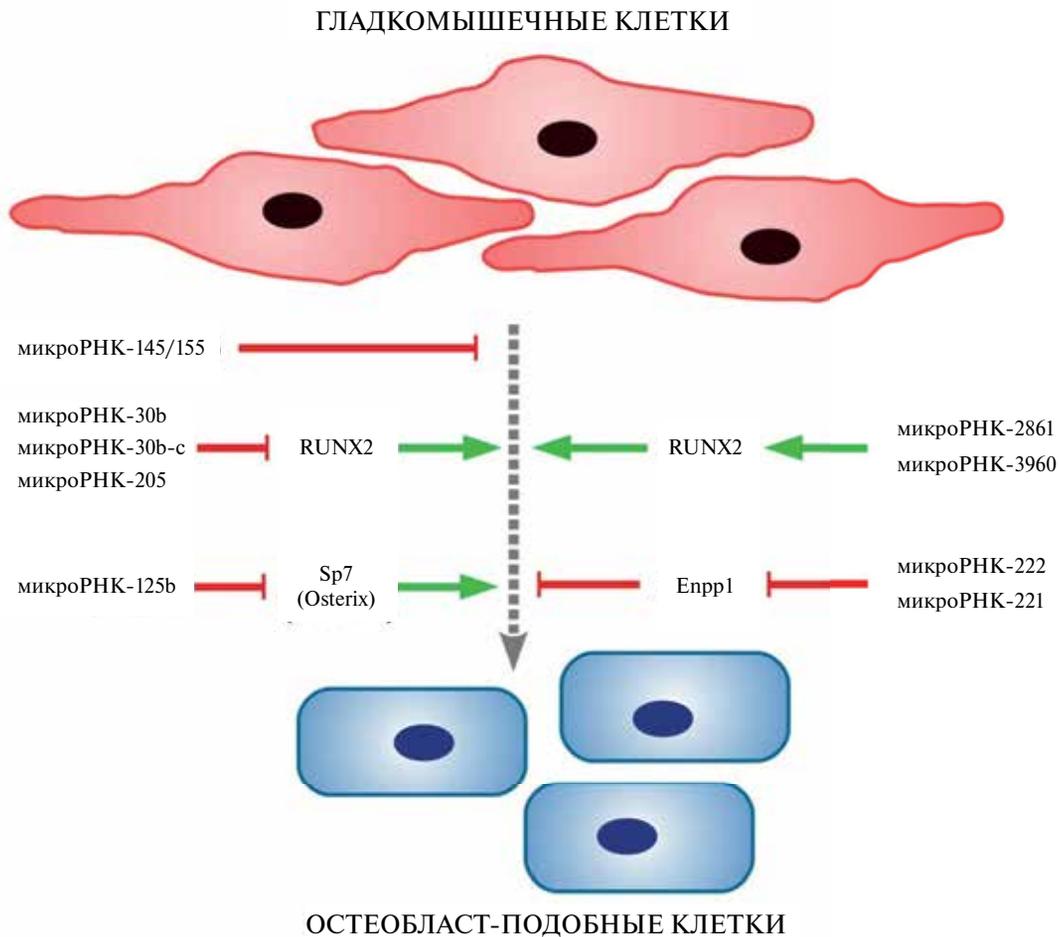


Рис. 4. Влияние микроРНК на трансдифференцировку ГМК в остеобластоподобные клетки.

КА. Эти микроРНК напрямую подавляют трансляцию RUNX2, который играет значительную роль в трансдифференцировке сосудистых ГМК в остеобластоподобные клетки [38, 39]. RUNX2 регулирует остеокальцин, RANKL и остеопонтин, которые, в свою очередь, играют ключевую роль формировании костной ткани [40]. МикроРНК-30b и микроРНК-30c связываются с сайтом в 3'-UTR-области RUNX2, что ингибирует его трансляцию, что приводит к снижению активности ALP и снижению секреции остеопонтина и остеокальцина. Кроме того, одним из регуляторов МикроРНК-30b и микроРНК-30c является Vmp2, который способствует развитию кальциноза сосудов путем повышения уровня неорганического фосфата внутри клеток и увеличения экспрессии генов, связанных с остеобластоподобными сосудистыми ГМК [30, 41]. Действительно, инкубация сосудистых ГМК в присутствии Vmp2 снижает уровень микроРНК-30b и микроРНК-30c, что приводит к повышению уровня мРНК RUNX2 [33].

МикроРНК-145 и микроРНК-155 играют также важную роль в поддержании сократимости сосудистых ГМК путем стимуляции активности миокардина. Снижение их уровня провоцирует фенотипиче-

ский переход сосудистых ГМК к остеобластоподобным клеткам и, таким образом, может способствовать кальцинозу сосудов [30].

На рисунке 4 суммированы эффекты микроРНК на трансдифференциацию ГМК в остеобластоподобные клетки.

Циркулирующие микроРНК как биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний

Впервые циркулирующие микроРНК были обнаружены в крови в 2008г [42, 43]. МикроРНК обладают высокой стабильностью в крови (плазма, тромбоциты, эритроциты), а также входят в состав внеклеточных везикул, образуют комплексы с белками (Ago2) и липопротеинами (HDL), которые предотвращают их деградацию [44].

Циркулирующие микроРНК — это стабильные нуклеиновые кислоты, чья последовательность может быть амплифицирована и легко обнаружена соответствующими методами в широком спектре биологических жидкостей: сыворотке и плазме крови, моче, слюне, спинномозговой жидкости и грудном молоке.

Для определения уровня микроРНК чаще всего используют КОТ-ПЦР, РНК-микрочиповый анализ,

секвенирование следующего поколения (NGS), Нозерн-блот, а также проточную флуоресциметрию с использованием микросфер.

РНК — микрочиповый анализ и NGS могут использоваться для одновременного анализа тысяч микроРНК, но требует более высокой начальной концентрации РНК и дороже остальных методов. Преимущества NGS включают анализ полногеномного профиля экспрессии микроРНК и возможность обнаружения новых микроРНК. Анализ методом кОТ-ПЦР быстрее и дешевле, чем анализ нескольких микроРНК на образец [13].

Несмотря на прогресс в медицинских науках, ранняя диагностика инфаркта миокарда по-прежнему остается нерешенной проблемой [45]. Циркулирующие биомаркеры потенциально могут быть использованы для ранней диагностики кальциноза сосудов, ассоциированного с инфарктом миокарда. МикроРНК достаточно стабильные и их легко обнаружить в плазме и сыворотке, что свидетельствует об их потенциальной ценности как биомаркера.

Идеальные микроРНК-биомаркеры должны отвечать, но не должны ограничиваться, следующим характеристикам:

1. высокая чувствительность и специфичность для одного заболевания,
2. могут быть обнаружены быстро и неинвазивно,
3. целесообразность на ранней стадии обнаружения,
4. высокая стабильность,
5. чувствительность к изменениям течения заболевания [13].

Наряду с обнаружением дифференциальных циркулирующих микроРНК при различных патологиях ССС, были выявлены циркулирующие микроРНК, которые могут служить биомаркерами кальциноза ССС [45-48].

МикроРНК-155. В исследованиях Xian-Ke Qiu и Jun Ma был проанализирован уровень экспрессии микроРНК-155 в сыворотке крови у 400 пациентов (300 — с ИБС и другими хроническими заболеваниями и у 100 — не наблюдалось по коронарной ангиографии ИБС). В результате анализа уровень микроРНК-155 в сыворотке крови был достоверно повышен относительно контрольных пациентов. Эти данные говорят о том, что циркулирующая микроРНК-155 может служить новым биомаркером для оценки тяжести ИБС. Однако это было одноцентровое исследование, и выводы, сделанные на основе результатов этого исследования, могут быть неприменимы к другим популяциям. После проверки в перспективных и многоцентровых исследованиях этот маркер может быть реализован в рутинной клинической практике для оптимизации стратификации риска ИБС и в конечном счете упрощенного неинвазивного диагностического подхода ИБС [46].

МикроРНК-8059. Кальциноз ССС также может быть вызван нарушениями метаболизма и экскреции

пирофосфата, мочевой кислоты, витамина Д и глюкозы, однако роль микроРНК в данных процессах плохо исследована [47]. Liu W, et al. [48] проанализировали микроРНК в плазме у 11 пациентов с кальцинозом КА (оценка кальция КА >100) и у контрольной группы из 6 пациентов с оценкой кальция КА =0. Было показано увеличение уровня восьми микроРНК (-223, -3135b, -133a-3p, -2861, -134, -191-3p, -3679-5p, -1229) у пациентов с кальцификацией КА, из которых четыре микроРНК (-2861, -134, -1229 и -3135b) коррелировали со степенью кальцификации КА.

Howlett P, et al. [47] исследовали взаимосвязь между периферически циркулирующими микроРНК и степенью кальциноза КА. Экспрессионный профиль выявил пониженный уровень четырех микроРНК (микроРНК-8059, микроРНК-138-2, микроРНК-1181, микроРНК-6816-3p), где микроРНК-8059 была подтверждена методом кОТ-ПЦР. Было показано, что экспрессия микроРНК-8059 значительно снижена у пациентов с кальцификацией КА >100. В заключении, учитывая разнообразное влияние микроРНК-8059 на сигнальные пути, микроРНК-8059 может представлять собой новый биомаркер для выявления кальциноза КА >100. Авторы выражают отсутствие конфликтов интересов.

Заключение

МикроРНК появились как надежные диагностические и прогностические маркеры в широком диапазоне клинических состояний, таких как онкологические иммунные, и сердечно-сосудистые заболевания. В обзоре мы обсудили основные исследования, продемонстрировавшие потенциальную роль микроРНК в развитии кальциноза сосудов. Так, была выявлена роль тканевых микроРНК, которые способствуют (микроРНК-223; микроРНК-221; микроРНК-222; микроРНК-32) или предупреждают трансдифференциацию ГМК в остеобластоподобные клетки (микроРНК-30b и микроРНК-30c; микроРНК-125b; микроРНК-205; МикроРНК-145 и микроРНК-155). Несмотря на значительный прогресс в понимании роли микроРНК в приобретении ГМК фенотипа остеобластов, механизмы развития кальциноза *in vivo* остаются в значительной степени малоизученными.

Таким образом, анализ экспрессии микроРНК и их мишеней в образцах тканей пациентов является важным шагом на пути к пониманию механизмов развития кальциноза ССС и разработки подходов к его профилактике и лечению.

Анализ циркулирующих маркеров может быть использован как для ранней диагностики сердечно-сосудистых патологий, так и для оценки тяжести заболеваний. В обзоре мы обсудили микроРНК-155, которая может служить биомаркером тяжести ИБС, и микроРНК-8059, для раннего выявления кальци-

ноза коронарных артерий. Тем не менее, представленные данные получены на небольших выборках пациентов, что оставляет необходимость проведения многоцентровых исследований, циркулирующих микроРНК как индикатора кальциноза ССС.

Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что изменения уровня экспрессии микроРНК в тканях ССС и культурах гладкомышечных клеток играют важную роль в развитии кальциноза ССС, в то время как циркулирующие микроРНК могут

войти в клиническую практику как новый класс биомаркеров сердечно-сосудистых патологий.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке компании ООО “МайнЖеникс” и Института Биохимической технологии и Нанотехнологий (ИБХТН) РУДН.

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

Литература/References

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993;75:843-85.
- Vainberg Slutskin I, Weingarten-Gabbay S, Nir R, et al. Unraveling the determinants of microRNA mediated regulation using a massively parallel reporter assay. *Nature Communication*. 2018;6(9):529. doi:10.1038/s41467-018-02980-z.
- Suwash P, Guotian Y. MicroRNA and its role in cardiovascular disease. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2017;7:340-57. doi:10.4236/wjcd.2017.710032.
- Dlouha D, Hubacek JA. Regulatory RNAs and cardiovascular disease — with a special focus on circulating microRNAs. *Physiol. Res*. 2017;66(1):21-S38.
- Zhao Y, Ransom JF, Li A, et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*. 2007;129(2):303-17. doi:10.1016/j.cell.2007.03.030.
- Li Y, Liang Y, Zhu Y, et al. Noncoding RNAs in Cardiac Hypertrophy. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2018;11(6):439-49. doi:10.1007/s12265-018-9797-x.
- Wong LL, Wang J, Liew OW, et al. MicroRNA and Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2016; 6:17(4):502. doi:10.3390/ijms17040502.
- Liu Z, Zhou C, Liu Y, et al. The expression levels of plasma microRNAs in atrial fibrillation patients. *PLoS One*. 2012;7:e44906. doi:10.1371/journal.pone.0044906.
- Miao C, Chang J, Zhang. Recent research progress of microRNAs in hypertension pathogenesis, with a focus on the roles of miRNAs in pulmonary arterial hypertension. *Molecular Biology Report*. 2018. doi:10.1007/s11033-018-4335-0.
- van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13027-32. doi:10.1073/pnas.0805038105.
- Kandhro AH, Shoombuatong W, Nantasenamat C, et al. The MicroRNA Interaction Network of Lipid Diseases. *Front Genet*. 2017;8:116. doi:10.3389/fgene.2017.00116.
- Hoelscher SC, Doppler SA, Dreßen M, et al. MicroRNAs: pleiotropic players in congenital heart disease and regeneration. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 1):S64-S81. doi:10.21037/jtd.2017.03.149.
- Zhao Y, Song Y, Li Y, et al. Circulating microRNAs: Promising Biomarkers Involved in Several Cancers and Other Diseases. *DNA and cell biology*. 2017;36(2):77-94. doi:10.1089/dna.2016.3426.
- Mackenzie NC, Staines KA, Zhu D, et al. miRNA-221 and miRNA-222 synergistically function to promote vascular calcification. *Cell Biochem Funct*. 2014;32:209-16. doi:10.1002/cbf.3005.
- Al-Kafaji G, Al-Mahroos G, Abdulla Al-Muhtareh S, et al. Circulating endothelium-enriched microRNA-126 as a potential biomarker for coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):268-78. doi:10.1080/1354750X.2016.1204004.
- Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing *DLK1*. *Nat. Med*. 2014;20(4):368-76. doi:10.1038/nm.3487.
- Santulli G. microRNAs Distinctly Regulate Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells: Functional Implications in Angiogenesis, Atherosclerosis, and In-Stent Restenosis. *Adv Exp Med Biol*. 2015;887:53-77. doi:10.1007/978-3-319-22380-34.
- Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118:703-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306300.
- Lima J, Batty JA, Sinclair H, Kunadian V. MicroRNAs in ischemic heart disease: from pathophysiology to potential clinical applications. *Cardiology in Review*. 2017;25:117-25. doi:10.1097/crd.0000000000000114.
- Condorelli G, Latronico MV, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol*. 2014;3:63(21):2177-87. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.050.
- Papait R, Kunderfranco P, Stirparo GG, et al. Long noncoding RNA: a new player of heart failure? *J Cardiovasc. Transl. Res*. 2013;6:876-83; doi:10.1007/s12265-013-9488-6.
- Santulli G, Iaccarino G, De Luca N, et al. Atrial fibrillation and microRNAs. *Frontier in Physiology*. 2014;5:15. doi:10.3389/fphys.2014.00015.
- Bardeesi AS, Gao J, Zhang K, et al. A novel role of cellular interactions in vascular calcification. *J Transl Med*. 2017;3;15(1):95. doi:10.1186/s12967-017-1190-z.
- Kwon DH, Kim YK, Kook H. New aspects of vascular calcification: histone deacetylases and beyond. *J Korean Med Sci*. 2017; Nov; 32(11):1738-48. doi:10.3346/jkms.2017.32.11.1738.
- Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz*. 2001;26:245-51.
- Speer MY, Yang HY, Brabb T, et al. Smooth muscle cells give rise to osteochondrogenic precursors and chondrocytes in calcifying arteries. *Circ Res*. 2009;104:733-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.183053.
- Panizo S, Naves-Diaz M, Carrillo-López N, et al. MicroRNAs 29b, 133b, and 211 Regulate Vascular Smooth Muscle Calcification Mediated by High Phosphorus. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):824-34. doi:10.1681/ASN.2014050520.
- Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. miR-34a Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Downregulating *SIRT1* (Sirtuin 1) and *Axl* (AXL Receptor Tyrosine Kinase). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(9):2079-90. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311298.
- Xia ZY, Hu Y, Xie PL, et al. Runx2/miR-3960/miR-2861 Positive Feedback Loop Is Responsible for Osteogenic Transdifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells. *Biomed Res Int*. 2015; doi:10.1155/2015/624037.
- Alkagiet S, Tziomalos K. Vascular calcification: the role of microRNAs. *Biomolecular Concepts*. 2017;24;8(2):119-23. doi:10.1515/bmc-2017-0001.
- Goettsch C, Rauner M, Pacyna N, et al. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol*. 2011;179:1594-600. doi:10.1016/j.ajpath.2011.06.016.
- Qiao W, Chen L, Zhang M. MicroRNA-205 regulates the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 33(6):1945-53. doi:10.1159/000362971.
- Balderman JA, Lee HY, Mahoney CE, et al. Bone morphogenetic protein-2 decreases microRNA-30b and microRNA-30c to promote vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6):e003905. doi:10.1161/JAHA.112.003905.
- Rangrez AY, M'Baya-Moutoula E, Metzinger-Le Meuth V, et al. Inorganic phosphate accelerates the migration of vascular smooth muscle cells: evidence for the involvement of miR-223. *PLoS One*. 2012;7:e47807. doi:10.1371/journal.pone.0047807.
- Taibi F, Metzinger-Le Meuth V, et al. miR-223: An inflammatory oncomiR enters the cardiovascular field. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1001-9. doi:10.1016/j.bbdis.2014.03.005.
- Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. MicroRNAs are associated with uremic toxicity, cardiovascular calcification, and disease. *Contrib Nephrol*. 2017;189:160-8. doi:10.1159/000450774.
- Liu JH, Xiao X, Shen Y, et al. MicroRNA-32 promotes calcification in vascular smooth muscle cells: Implications as a novel marker for coronary artery calcification. *PLOS One*. 2017;12:19. doi:10.1371/journal.pone.0174138.
- Nakano-Kurimoto R, Ikeda K, Uraoka M, et al. Replicative senescence of vascular smooth muscle cells enhances the calcification through initiating the osteoblastic transition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H1673-84. doi:10.1152/ajpheart.00455.2009.
- Liao XB, Zhang ZY, Yuan K, et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*. 2013;154:3344-52. doi:10.1210/en.2012-2236.
- Leopold JA. MicroRNAs regulate vascular medial calcification. *Cells*. 2014;3:963-80. doi:10.3390/cells3040963.
- Wu T, Zhou H, Hong Y, et al. miR-30 family members negatively regulate osteoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2012;287:7503-11. doi:10.1074/jbc.M111.292722.
- Kochetov AG, Zhironov IV, Masenko VP, et al. Prospects of use of microRNAs in the diagnostics and treatment of heart failure. *Kardiovest*. 2014;2:62-7. (In Russ.) Кочетов А. Г., Жиров И. В., Масенко В. П. и др. Перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии сердечной недостаточности. *Кардиологический вестник*. 2014;2:62-7.
- Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*. 2008;18:997-1006. doi:10.1038/cr.2008.282.
- Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms. *Circulation Research*. 2013;112:1073-84. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.300937.
- Boon A. and Dimmeler S. MicroRNAs in Myocardial Infarction. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12:135-42. doi:10.1038/nrcardio.2014.207.
- Qiu XK, Ma J. Alteration in microRNA-155 level correspond to severity of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018 May;78(3):219-23. doi:10.1080/00365513.2018. 1435904.
- Howlett P, Cleal JK, Wu H, et al. MicroRNA 8059 as a marker for the presence and extent of coronary artery calcification. *Open Heart*. 2018;5(1):e000678. doi:10.1136/openhrt-2017-000678.
- Liu W, Ling S, Sun W, et al. Circulating microRNAs correlated with the level of coronary artery calcification in symptomatic patients. *Scientific Reports*. 2015;5:16099; doi:10.1038/srep16099.

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Кардиогенный шок — современное состояние проблемы

Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я.

На сегодняшний день в среднем у 7-8% пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) развивается кардиогенный шок (КШ). Являясь не самым частым осложнением, КШ, тем не менее, занимает лидирующее место в структуре смертности при ИМ. В статье рассматриваются стандартные, а также новые наиболее перспективные подходы к лечению КШ с акцентом на метод механической поддержки кровообращения (МПК). По данным крупных регистров новая тактика применения современных устройств МПК показала свою эффективность в снижении летальности у пациентов с ИМ, осложнившимся КШ. На современном этапе ведется разработка универсальных протоколов лечения КШ, в которых центральное место занимает МПК современными устройствами, осуществляемая по схеме, показавшей свою эффективность.

Ключевые слова: кардиогенный шок, инфаркт миокарда, механическая поддержка кровообращения, ВАБК, Impella, ЭКМО.

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности. Авторы выражают благодарность клиническим ординаторам отдела неотложной кардиологии ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России: Меркуловой И. А., Аветисяну Э. А.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Бойцов С. А. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., Главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России Центрального, Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов генеральный директор, ORCID:

0000-0001-6998-8406, Акчурин Р. С. — академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2105-8258, Певзнер Д. В.* — к.м.н., зав. блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5290-0065, Шахнович Р. М. — д.м.н., в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Руда М. Я. — профессор, д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии с 1976 по 2018гг.

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

ВАБК — внутриаортальный баллонный контрпульсатор, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — кардиогенный шок, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОИМнST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбнST — острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое испытание, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКМО — экстракорпоральный мембранный оксигенатор.

Рукопись получена 27.08.2019

Рецензия получена 06.09.2019

Принята к публикации 13.09.2019



Для цитирования: Бойцов С. А., Акчурин Р. С., Певзнер Д. В., Шахнович Р. М., Руда М. Я. Кардиогенный шок — современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):126–136
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136

Cardiogenic shock — the current state of the problem

Boytsov S. A., Akchurin R. S., Pevzner D. V., Shakhnovich R. M., Ruda M. Ya.

Today the incidence of cardiogenic shock (CS) among the patients with myocardial infarction (MI) is on average in 7-8%. Despite the fact that CS is not the most frequent complication of MI, it is the most common cause of death in this disease. The standard and new perspective treatment approaches are being reviewed in this article with emphasis on the method of mechanical circulatory support (MCS). According to a data from large registries, a new approach of utilization of contemporary MCS devices has demonstrated its efficiency in reducing mortality in the patients with MI complicated by CS. At the present stage, universal treatment protocols for CS are being designed. The central element of these protocols is MCS with the use of contemporary devices, implemented according to a scheme that has demonstrated its effectiveness.

Key words: cardiogenic shock, myocardial infarction, mechanical circulatory support, IABP, Impella, ECMO.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Acknowledgments. The authors are grateful to the residents of the emergency cardiology department of the National Medical Research Center of Cardiology: Merkulova I. A., Avetisyan E. A.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Akchurin R. S. ORCID: 0000-0002-2105-8258, Pevzner D. V. ORCID: 0000-0002-5290-0065, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Ruda M. Ya.

Received: 27.08.2019 **Revision Received:** 06.09.2019 **Accepted:** 13.09.2019

For citation: Boytsov S. A., Akchurin R. S., Pevzner D. V., Shakhnovich R. M., Ruda M. Ya. Cardiogenic shock — the current state of the problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):126–136
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-126-136

В структуре общей заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии особое место занимает кардиогенный шок (КШ). Этиологическим фактором в развитии этого состояния в большинстве случаев (до 80%) является острый коронарный синдром (ОКС) — чаще всего острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [1, 2]. По данным регистров в развитых странах за последние десятилетия распространенность КШ, осложняющего течение ОИМ, значимо не снизилась [3-5]. На сегодняшний день в среднем у 7,4% пациентов с ОИМ развивается КШ [6]. Являясь не самым частым осложнением, КШ тем не менее занимает лидирующее место в структуре смертности от ОИМ: 76% летальных исходов при ОИМпST в первые 7 дней приходится на долю КШ [7].

За последние десятилетия был достигнут значимый успех в лечении ОИМ и на сегодняшний день внутригоспитальная смертность от этого заболевания в ведущих центрах не превышает 2-2,3% [2]. Основными факторами в достижении такого результата стали создание во второй половине прошлого века специализированных отделений — коронарных блоков (CCU, coronary care units), а также внедрение в широкую практику стратегии максимально ранней реваскуляризации. На смену фармакологическому методу реперфузии — тромболитической терапии — в 90-х годах прошлого столетия пришел метод чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), который сегодня считается “золотым стандартом” лечения ОИМ. Ключевое влияние на прогноз пациентов с ИМ оказало создание широкой сети специализированных ЧКВ-центров, в которых помощь оказывается в режиме 24/7.

Несмотря на успехи в лечении ИМ, значимого улучшения прогноза пациентов с КШ достичь не удалось. По данным регистров смертность от КШ за 50 лет снизилась с экстремальной отметки 80% до 50% к концу прошлого столетия [8, 9], однако с тех пор ситуация значительно не изменилась и сегодня в среднем каждый второй пациент с КШ обречен на гибель [10-12].

В течение длительного времени ведутся поиски новых методов лечения КШ. Одним из них является механическая поддержка кровообращения (МПК). Наиболее перспективными современными устройствами, пришедшими на смену внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), являются семейство трансортальных микроаксиальных насосов Impella®, устройства PulseCath iVAC®, TandemHeart®, а также устройство для экстракорпорального обеспечения жизнедеятельности (ECLS — extracorporeal life support) экстракорпоральный мембранный оксигенатор (ЭКМО).

Мировой экспериментальный и клинический опыт показывает, что своевременное и обоснованное

применение новых устройств МПК может вывести терапию КШ на принципиально новый уровень и снизить крайне высокую летальность [13-18]. Однако остро ощущается необходимость в разработке универсальных протоколов лечения КШ, в которых центральное место занимает МПК, осуществляемая по схеме, демонстрирующей свою эффективность.

Лечение КШ: актуальные рекомендации

Переломным моментом в лечении больных с ОИМ и КШ была публикация результатов исследования SHOCK (SHould We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock) в 1999г [9]. Было доказано превосходство ранней реваскуляризации коронарного русла методом ЧКВ или аорто-коронарного шунтирования. Это нашло свое отражение в рекомендательных документах, и сегодня всем пациентам с КШ на фоне ОИМпST и острого инфаркта без подъема сегмента ST (ОИМбпST) показана экстренная реваскуляризация, независимо от задержки во времени от начала симптомов (IV в соответствии рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2018г по реваскуляризации миокарда) [19].

Как было показано в исследованиях SHOCK, TRIUMPH, а также в ретроспективном анализе данных регистра National Cardiovascular Data Registry CathPCI большинство пациентов с ИМ и КШ имеют многососудистое поражение коронарного русла [20-22]. В соответствии с текущими рекомендациями, у этих пациентов показана первичная реваскуляризация только инфаркт-связанной артерии [19]. Такой подход основывается на результатах исследования CULPRIT SHOCK, показавшего что 30-дневный риск смерти или острой почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии, у пациентов, которым первично проводилась реваскуляризация только инфаркт-связанной артерии, значительно ниже, чем у тех, кто подвергся немедленной полной реваскуляризации ($p=0,01$) [23]. Однако в крупном метаанализе исследований по реваскуляризации 6 тыс. пациентов с КШ Kolte D, et al. не было выявлено статистически значимой разницы в исходах среди пациентов, которым выполнялась немедленная полная реваскуляризация, по сравнению с теми, которым первично проводилось вмешательство только на инфаркт-связанной коронарной артерии [24]. Следует отметить, что все исследования на эту тему имеют ограничения и поэтому на сегодняшний день вопрос об объеме экстренной реваскуляризации у пациентов с ИМ и КШ остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Однако важно понимать, что на снижение летальности влияет не сам факт проведения реваскуляризации, а её эффективность. По данным регистра

Таблица 1

Сравнительная характеристика различных устройств для МПК [31]

| | ВАБК | Impella 2.5® | Impella CP® | Impella 5.0® | PulseCath iVAC 2L® | TandemHeart® | ЭКМО |
|-----------------------------------|---|--|--|---|---|--|--|
| Размер канюли, Fr | 7,9 | 13 | 14 | 22 | 17 | 21 — приносящая 15-17 — выносящая | 18-21 — приносящая 15-22 — выносящая |
| Способ установки | Чрескожно (бедренная артерия) | Чрескожно (бедренная артерия) | Чрескожно (бедренная артерия) | Хирургически (бедренная артерия) | Чрескожно (бедренная артерия) | Чрескожно (бедренная артерия + бедренная вена-ЛП) | Чрескожно или хирургически (бедренная артерия + бедренная вена) |
| Длительность установки | + | ++ | ++ | +++ | ++ | ++++ | + |
| Антикоагуляция | + | + | + | + | + | +++ | +++ |
| Риск периферической ишемии | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++++ | ++++ |
| Сложность ведения после установки | + | ++ | ++ | ++ | ++ | +++ | ++++ |
| Относительная стоимость | + | ++++ | ++++ | ++++ | ++ | +++ | ++ |
| МОК или кровотока, л/мин | 0-0,5 | 2,5 | 3-4 | До 5 | 1,5 | Около 4 | >4 |
| Преимущества | *Доступность *Быстрота установки *Нет экстракорпоральной циркуляции | *Быстрая установка *Нет экстракорпоральной циркуляции | *Быстрая установка *Нет экстракорпоральной циркуляции *Высокий объем кровотока | *Высокий объем кровотока *Нет экстракорпоральной циркуляции | *Совместимость с консолями для ВАБК *Низкий риск гемолиза *Более физиологичный поток в аорте (пульсирующий) | *Высокий объем кровотока *Полное шунтирование левых отделов | *Высокий объем кровотока *Оксигенация *Легкость транспортировки *Установка на месте |
| Недостатки | – Минимально повышает МОК – Минимальный эффект на СрАД и лактат | – Сосудистые осложнения – Гемолиз | – Сосудистые осложнения – Гемолиз | – Сосудистые осложнения – Гемолиз – Хирургический метод установки | – Небольшой объем кровотока – Сосудистые осложнения | – Пункция МПП – Сосудистые осложнения | – Сосудистые осложнения – Не обеспечивает разгрузку ЛЖ – Повышение постнагрузки |

Сокращения: МОК — минутный объем кровотока, СрАД — среднее артериальное давление, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МПП — межпредсердная перегородка.

ШОК у пациентов с КШ на фоне ОИМ при ЧКВ лишь в трети случаев удавалось достичь кровотока уровня Т1М1 III, в то время как при неосложненном ОИМ успех процедуры приближается к 90% [25]. Одной из основных причин невысокой частоты оптимального ангиографического результата при КШ является низкое перфузионное давление в коронарном русле, поэтому даже немедленная реваскуляризация не гарантирует разрешения шока. Таким образом, в реальной клинической практике зачастую оправдана задержка в проведении ЧКВ, так как для успешного лечения пациента с ОИМ и КШ большое значение приобретает эффективная компенсация параметров гемодинамики. Тем не менее, на сегодняшний день вопрос о наиболее эффективном подходе к стабилизации системного артериального да-

вления у этой категории пациентов остается нерешенным.

До сих пор основным методом поддержания артериального давления в условиях кардиогенного шока является применение инотропных и вазопрессорных препаратов (ИвС в соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению ОИМпСТ 2017г) [26]. Однако накоплено достаточно данных об их негативном влиянии на прогноз у пациентов с ОИМ и КШ. Это связано с их прямым токсическим влиянием на миокард, повышением частоты возникновения фатальных аритмий, а также усугублением дисбаланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [15, 27, 28].

Современной альтернативой инотропной терапии является метод МПК. Исторически первым устрой-

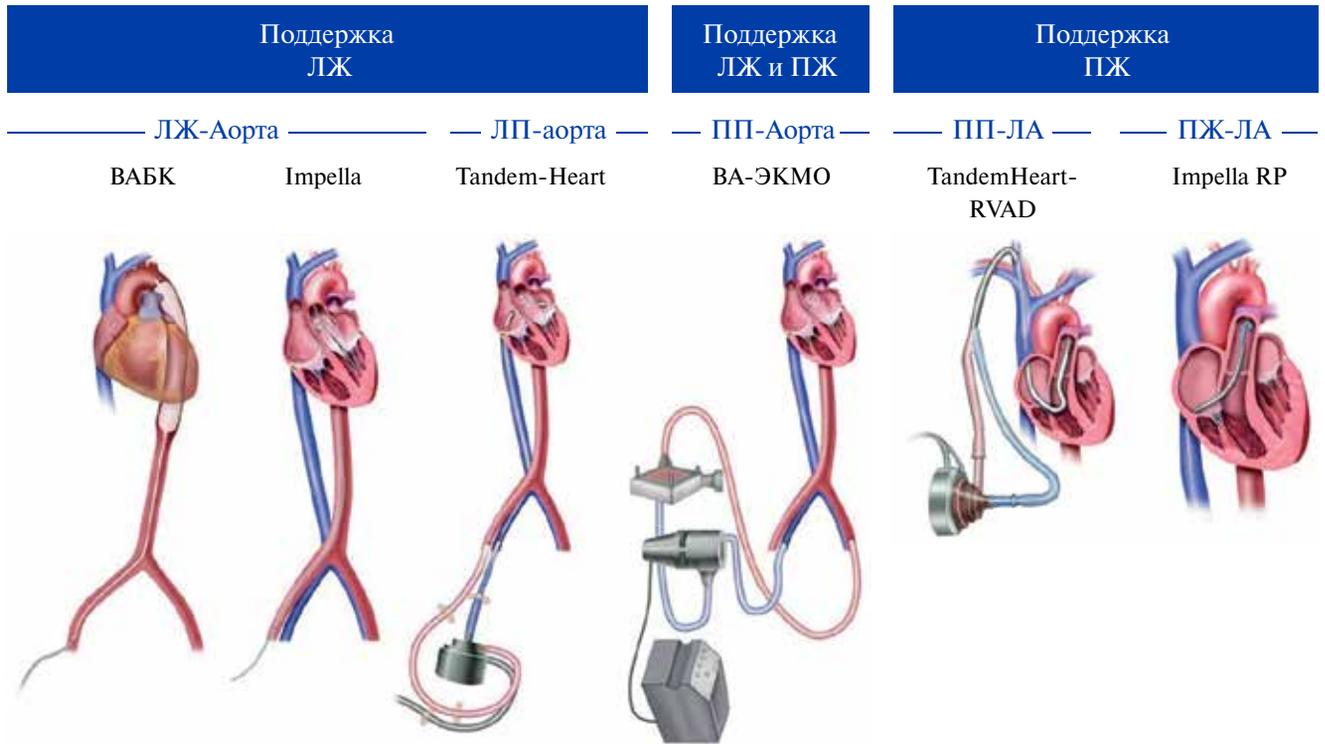


Рис. 1. Классификация устройств для МПК по направлению шунтирования крови [31].

Сокращения: ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЛА — легочная артерия.

ством для МПК стал ВАБК. Впервые этот метод был успешно применен в 1968г. Kantrowitz A, et al. [29]. У 5 больных с КШ удалось достичь гемодинамической компенсации за счет имплантации устройства. К 2008г ВАБК стал самым широко применяемым устройством для МПК и рекомендовался в качестве рутинной методики для поддержания гемодинамики у пациентов с КШ (IC в соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению ОИМпСТ 2008г) [30]. Снижение класса рекомендаций для ВАБК произошло после публикации результатов рандомизированного исследования IABP SHOCK II в 2012г [10]. По его результатам 30-дневная летальность от всех причин в группе ВАБК и в группе стандартной терапии без применения устройства достоверно не отличались. Однако особенности дизайна и характеристики больных, включенных в исследование, заставляют сомневаться в полной достоверности полученных результатов. В частности, гемодинамические и клинические критерии КШ не соответствуют классическому определению. На сегодняшний день рутинное применение ВАБК не рекомендовано и ограничено лишь КШ, развившимся в результате механических осложнений ОИМ (ПШ и ПаС в соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению ОИМпСТ 2017г, соответственно [26]).

В дальнейшем стали появляться технически более совершенные устройства для МПК. Доступными на

данный момент в клинической практике являются насосы семейства Impella®, устройства TandemHeart® и PulseCath iVAC®, а также ЭКМО. Эти устройства отличаются по техническим параметрам (табл. 1), что делает их уникальными и позволяет использовать в различных клинических ситуациях.

Устройства для МПК — это насосы, предназначенные для частичного или полного замещения функции левого, правого или обоих желудочков сердца. При КШ применяются девайсы для кратковременной поддержки, представляющие собой чаще всего чрескожные экстракорпоральные (или паракорпоральные) насосы. Классифицируются они по направлению шунтирования крови (рис. 1) [31].

К вспомогательным устройствам типа “левый желудочек-аорта” относится прежде всего Impella® (рис. 2) — непрерывно-поточный трансортальный микроаксиальный насос, представленный в различных модификациях в зависимости от мощности (2.5, 5.0, CP). К применению у пациентов с ОИМ и КШ это устройство было одобрено в 2016г FDA (Food and Drug Administration), и сейчас в практике ведущих зарубежных клиник Impella получает все большее признание, так как имеет оптимальный профиль безопасности, сочетающийся с высокой производительностью. Для осуществления правожелудочковой поддержки доступно устройство Impella в модификации RP [31].

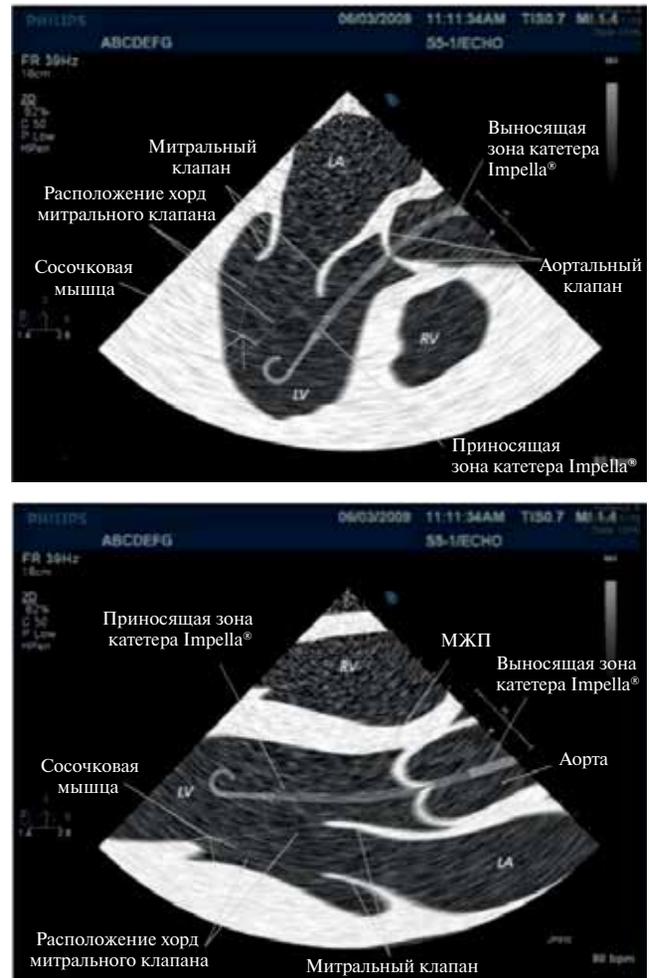
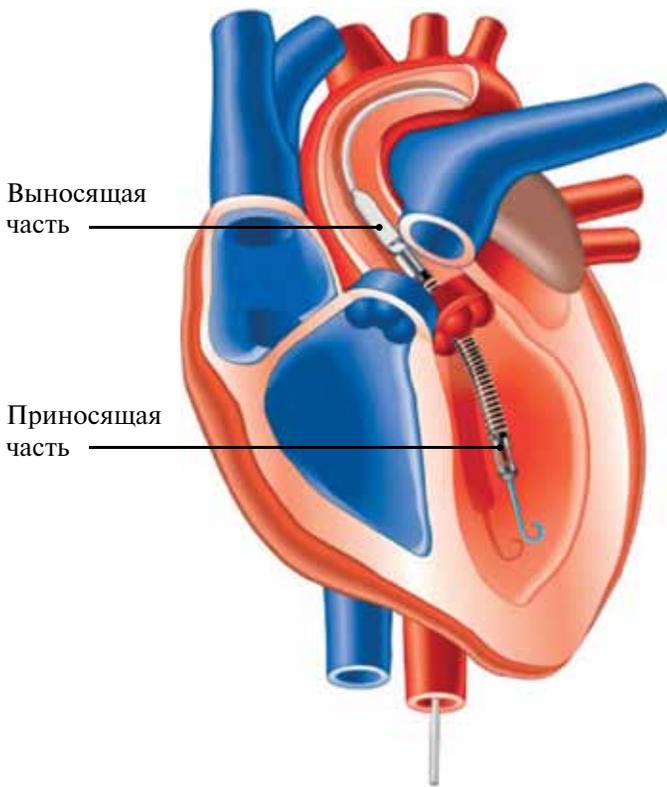


Рис. 2. Схема позиционирования устройства Impella и трансторакальная эхокардиограмма, визуализирующая устройство Impella в трансортальной позиции [45].

К насосам типа “левый желудочек-аорта” также относится PulseCath iVAC[®], который обеспечивает близкий к физиологическому пульсовый поток крови в аорте. Кроме того, в отличие от Impella, насос у этого устройства не роторного типа, а мембранного, что позволяет снизить риск гемолиза. Однако производительность Pulse Cath iVAC[®] ниже, чем у наименее мощного насоса Impella. ВАБК формально можно причислить к устройствам типа “левый желудочек-аорта”, хотя контрапульсатор не осуществляет непосредственного нагнетания крови. Благодаря синхронизированному с сердечным циклом сдуванию и раздуванию баллона, позиционированного в нисходящей аорте, ВАБК снижает постнагрузку, потребление кислорода миокардом, улучшает перфузию коронарных артерий, умеренно усиливает сердечный выброс и умеренно повышает минутный объем кровотока [31].

К устройствам типа “левое предсердие-аорта” относится TandemHeart[®]. Забирая кровь из левого предсердия и возвращая её в бедренную артерию, насос обеспечивает полный обход левого желудочка.

Для осуществления правожелудочковой поддержки применяется модификация TandemHeart-RVAD (right ventricular assist device). Существенным недостатком TandemHeart[®] является необходимость пункции межпредсердной перегородки в процессе установки [31].

Шунтирование крови при вено-артериальной ЭКМО осуществляется в направлении “правое предсердие-аорта”. Благодаря мощному насосу и встроенному оксигенатору это устройство позволяет обеспечивать эффективную бивентрикулярную поддержку, а также протезирует функцию легких [31].

В рамках РКИ пока не удалось доказать значимого влияния кратковременных устройств на прогноз при КШ. В метаанализе 4 рандомизированных исследований, включившем 148 пациентов, современные устройства для МПК — TandemHeart[®] и Impella[®] — не показали статистически достоверного снижения 30-дневной летальности в сравнении с ВАБК [32]. Вместе с тем, следует отметить, что в этих исследованиях были ограничения, которые могли отразиться на полученных результатах. В частности, к ним относятся малый объем выборок и включение в исследо-

вание пациентов, не отвечающих классическим критериям КШ. Кроме того, многие важные клинические данные, которые могли повлиять на результат исследования, вовсе не учитывались в их дизайне, например, время от момента развития КШ до имплантации устройства. Тем не менее, в исследовании ISAR-SHOCK было продемонстрировано статистически значимое преимущество Impella 2.5 перед ВАБК по достижению гемодинамической компенсации у пациентов с ОИМ и КШ в виде более выраженного повышения сердечного индекса ($p=0,02$) [12].

Ясность в вопрос применения устройств семейства Impella® при КШ, возможно, внесет проспективное рандомизированное исследования DAN-GER (Effects of Advanced Mechanical Circulatory Support in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock). В нем будет оцениваться эффективность и безопасность Impella® CP в сравнении со стандартной терапией у 360 пациентов с ОИМ и КШ. Первичной конечной точкой принята 6-месячная смертность от всех причин. Завершение исследования планируется на 2023г.

Появившись на рынке в 2017г, PulseCath iVAC® сегодня является одним из самых современных чрескожных устройств для МПК. Безопасность его применения была доказана в ряде пилотных исследований. Несмотря на то, что на сегодняшний день нет данных РКИ, в которых оценивается эффективность PulseCath® у пациентов с КШ, девайс обладает рядом преимуществ: простота установки, низкая стоимость, а также совместимость с консолями ВАБК, широко распространенными в кардиологических блоках интенсивной терапии [33-35].

На сегодняшний день в качестве первого метода МПК у пациентов с КШ все чаще применяется ЭКМО. Это связано с простотой имплантации устройства, не требующей хирургического вмешательства, возможностью его установки вне реанимации или операционной, возможностью транспортировки пациента на ЭКМО, обеспечением полноценной оксигенации, длительностью проводимой поддержки до 30 дней и относительно более низкой стоимостью в сравнении с устройствами Impella® и TandemHeart® [31]. В метаанализе двух исследований по эффективности ЭКМО проводилось сравнение метода с ВАБК у пациентов с КШ, развившемся на фоне острого инфаркта миокарда. Выживаемость в группе ЭКМО была на треть выше, чем в группе контроля ($p<0,001$). Однако авторы признают, что к интерпретации результатов метаанализа следует относиться с осторожностью, так как исследования являются нерандомизированными и ретроспективными — решение о включении пациента в группу ЭКМО или контрольную группу с применением ВАБК принималось лечащими врачами. Кроме того,

только в одном из двух исследований сообщаются сроки инициации МПК по отношению к ЧКВ [36]. С целью изучения эффективности раннего применения экстракорпоральной мембранной оксигенации в сравнении со стандартным подходом у пациентов с КШ в 2018г было инициировано проспективное рандомизированное исследование EURO-SHOCK, которое завершится к 2023г.

Однако этот метод имеет ряд ограничений. Обеспечивая высокий уровень перфузии органов высокооксигенированной кровью, что без сомнений важно при лечении КШ, ЭКМО не осуществляет объемную разгрузку левого желудочка (ЛЖ). Более того, интенсивный ретроградный поток крови в аорте, создаваемый устройством, повышает постнагрузку на ЛЖ, что может привести к ухудшению состояния пациента. Поэтому на сегодняшний день идеальным считается сочетание ЭКМО с объемной разгрузкой ЛЖ устройством Impella® [37]. Улучшение прогноза при совместном применении ЭКМО и Impella® у пациентов с рефрактерным КШ было продемонстрировано в рамках нескольких исследований [38, 39]. Однако необходимо дальнейшее изучение эффективности такой стратегии. Кроме того, учитывая низкую доступность и высокую стоимость Impella®, в качестве устройства, снижающего постнагрузку на ЛЖ, может применяться ВАБК. Было доказано, что совместное применение ЭКМО и ВАБК улучшает прогноз пациентов с КШ по сравнению с ЭКМО без контрапульсации (смертность 50,8% и 62,4%; $p<0,001$) [40]. Открытым остается также вопрос о времени начала активной объемной разгрузки ЛЖ дополнительным устройством у пациентов с КШ, находящихся на ЭКМО. С точки зрения физиологии рутинная установка Impella у пациентов на ЭКМО позволяет предотвратить развитие нежелательных явлений, связанных с повышением постнагрузки. Однако установка сразу двух устройств связана с увеличением частоты связанных с имплантацией осложнений, а также существенно повышает стоимость проводимого лечения. Более индивидуальный подбор пациентов на ЭКМО, которым требуется дополнительная разгрузка ЛЖ, может осуществляться путем мониторинга пульсового давления или прямой визуализации с помощью приквотатной эхокардиографии.

Очевидно, что данные имеющихся РКИ не являются достаточным основанием, чтобы делать окончательные выводы в отношении современных методов МПК и разрабатывать адекватные подходы к их применению. Текущие рекомендации не поддерживают рутинное применение МПК: современные устройства показаны только больным с рефрактерным КШ на фоне ОИМ (IbC в соответствии с рекомендациями ЕОК по лечению ОИМпСТ 2017г [26]) в качестве спасительной стратегии.

Таблица 2

РКИ, оценивающие применение устройств Impella®, при кардиогенном шоке

| Исследование | Требовалось пациентов | Включено пациентов | Длительность (мес.) | Статус | Ограничения/причина отмены |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|-----------------|--|
| FRENCH TRIAL (2006) | 200 | 19 | 52 | Отменено | Медленный набор пациентов |
| ISAR-SHOCK (2006) | 26 | 26 | 19 | Завершено | Дефекты в дизайне, не показало влияние на прогноз |
| IMPRESS in STEMI (2007) | 130 | 18 | 22 | Отменено | Медленный набор пациентов |
| RECOVER I FDA (2008) | 20 | 17 | 28 | Завершено | Пилотное исследование |
| RECOVER II FDA (2009) | 384 | 1 | 18 | Отменено | Медленный набор пациентов |
| RELIEF I (2010) | 20 | 1 | 33 | Отменено | Медленный набор пациентов |
| IMPRESS (2016) | 100 | 48 | 52 | Отменено | Медленный набор пациентов, отсутствие четких критериев включения (92% пациентов с остановкой кровообращения) |
| DanGer SHOCK (2012) | 360 | 103 | 68 | Набор пациентов | Продолжается |



Рис. 3. Новая классификация КШ [41].

Сокращения: ОСН — острая сердечная недостаточность, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Трудные вопросы проведения РКИ при КШ

Проведение клинических испытаний при изучении неотложных патологий является сложной задачей. При этом КШ не стал исключением. Малое количество завершенных исследований связано с наличием объективных ограничений. За последние 13 лет в попытках изучить эффективность применения устройств семейства Impella® при КШ инициировалось 7 РКИ, 5 из которых было приостановлено вследствие различных причин (табл. 2).

На сегодняшний день нет универсального определения КШ. Даже ограниченный по этиологии инфарк-

том миокарда КШ включает в себя спектр различных состояний: от начинающейся гипотонии до остановки кровообращения с необратимой полиорганной недостаточностью. В клинические исследования включают пациентов, состояние которых широко варьирует по своей тяжести, прогнозу и, следовательно, по ответу на проводимую в рамках РКИ терапию. Так, даже успешная стабилизация гемодинамики устройством МПК не будет иметь значимого влияния на прогноз у больных с КШ и необратимым повреждением жизненно важных органов. В то же время у пациентов в обратимой стадии шока приме-

Таблица 3

Основные стратегии применения устройств для МПК при КШ

| Термин | Значение |
|--------------------|--|
| “спасительная” МПК | МПК инициируется при развитии рефрактерного к примененной терапии КШ |
| ранняя МПК | МПК инициируется в максимально ранние сроки после развития КШ, преимущественно до ЧКВ, с минимизацией медикаментозной терапии (инотропы, вазопрессоры) |

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, КШ — кардиогенный шок, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

нение устройства может иметь благоприятное влияние на выживаемость. Однако чрезвычайно трудно выделить этих пациентов из общей когорты для формирования однородных групп исследования. Опубликованный в апреле 2019г экспертный консенсус по классификации кардиогенного шока, возможно, позволит в дальнейшем с большей точностью дифференцировать пациентов с этой патологией в рамках клинических испытаний (рис. 3) [41].

Другим важным ограничением является этическая сторона вопроса: при рандомизации в группу контроля пациент с жизнеугрожающей патологией не будет получать терапию, потенциально улучшающую прогноз заболевания. Поэтому при изучении эффективности устройств МПК в РКИ наблюдается высокая частота перевода пациентов с КШ из группы контроля в группу исследования по жизненным показаниям [10, 11]. Нет сомнений, что это сказывается на объективности полученных результатов.

Проведению адекватных РКИ по КШ при ОИМ также часто препятствует медленное накопление данных. Это связано с относительно низкой частотой встречаемости данного осложнения (около 7–8% случаев ОИМ [6]), а также с низкой доступностью исследуемых методик. Кроме того, получение объективных данных ограничено рядом организационных аспектов: различия в сроках поступления пациентов, различный уровень медицинской помощи как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах.

Таким образом, вследствие серьезных ограничений в проведении РКИ у больных с КШ эффективность того или иного метода целесообразно оценивать также на основании регистров реальной клинической практики. Подобный анализ позволяет совершенствовать подходы к диагностике и лечению КШ, несмотря на имеющиеся трудности, и на сегодняшний день является основой для создания современных протоколов.

Регистры реальной клинической практики

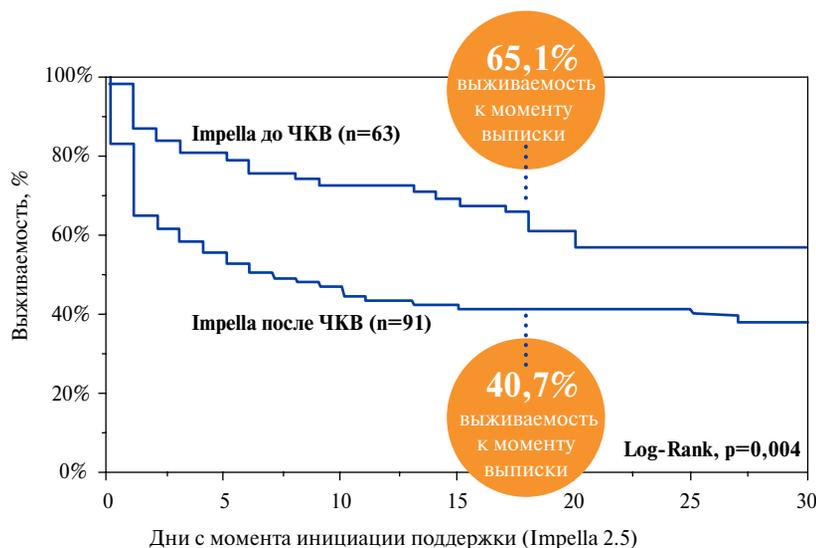
Соблюдение современных клинических рекомендаций, основанных на результатах существующих РКИ, привело к тому, что в подавляющем большинстве случаев больным с КШ девайсы для МПК имплантируются после или во время первичной реваскуляризации [42]. Такая стратегия подразуме-

вает инициацию МПК в случае развития рефрактерного к применяемой терапии КШ и получила название “спасительной”. Однако, как показывают накопленные за последние десятилетия статистические данные, применение такой стратегии глобально не повлияло на выживаемость пациентов с КШ. Это связано с тем, что в состоянии рефрактерного КШ имеют далеко зашедшую полиорганную недостаточность, что сводит к минимуму потенциальные положительные эффекты методов МПК. Более того, эскалация инотропной и вазопрессорной поддержки до инициации МПК, хотя и повышает системное артериальное давление, оказывает крайне неблагоприятное воздействие на ишемизированный миокард, усугубляя порочный круг развития КШ. Результатом этого стало появление нового патофизиологически более обоснованного подхода — ранней МПК (табл. 3).

В будущем при выработке достоверных клинических предикторов КШ возможна и превентивная МПК с целью поддержания субкомпенсированной гемодинамики и уменьшения лекарственной терапии КШ, накопление которой несомненно усугубляет его развитие.

На сегодняшний день существует несколько крупных регистров, в которых оценивается эффективность различных подходов к применению устройств МПК семейства Impella®, а также других аспектов лечения пациентов с КШ.

Ретроспективный анализ Impella Quality (IQ) database — регистра, включившего 15259 пациентов с ОИМ и КШ, которым в период с 2009г по 2016г имплантировались устройства Impella® в более 1 тыс. клиник в США, — показал выживаемость на уровне 51% и позволил выявить ряд важных закономерностей. Во-первых, выживаемость пациентов была значимо выше в центрах с большим объемом выполняемой МПК (52% в клиниках с частотой имплантации устройств Impella® <4 в год и 56% — при ≥4 в год, $p < 0,001$). Во-вторых, прямое влияние на выживаемость имели сроки имплантации устройства. Выживаемость при имплантации устройства до проведения ЧКВ — стратегия ранней МПК — была достоверно выше, чем при применении МПК в качестве “спасительной” стратегии (59% и 52%, соответственно, $p < 0,001$). В-третьих, проведение инвазив-



А

Рис. 4А. Кривая Каплан-Майера зависимости выживания пациентов с ОИМ и КШ от имплантации устройства Impella 2.5 до или после ЧКВ. Данные регистра cVAD [14].

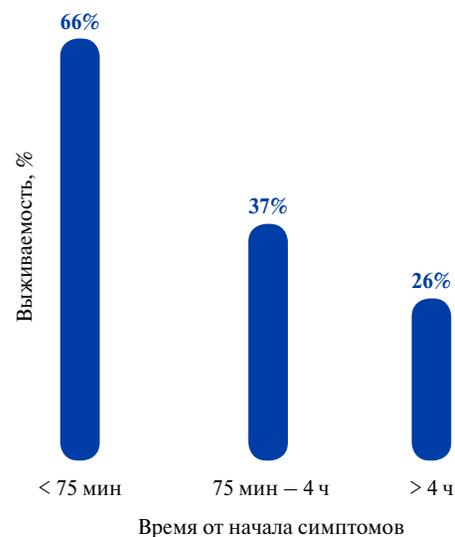
Сокращение: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ного мониторинга гемодинамики путем катетеризации правых отделов сердца, улучшающего точность подбора режима механической поддержки, ассоциировалось с улучшением прогноза и ростом выживаемости до 63% по сравнению с 49% ($p < 0,0001$) [13].

Новые данные об исходах у 4861 пациентов с КШ на фоне ОИМ, вошедших в регистр Impella Quality позднее, с апреля 2018г по март 2019г, показали прирост выживаемости до 67% [43]. Это в первую очередь связано с совершенствованием подходов к лечению КШ и более оптимальным применением устройства на основании ранее полученных в регистре данных.

Кроме того, в США был основан регистр cVAD (catheter-based ventricular assist devices), в рамках которого с 2009г осуществляется сбор и анализ данных применения устройств для МПК семейства Impella® у пациентов с КШ различной этиологии [44]. На основании этого регистра в 2014 и 2016гг было опубликовано 2 статьи, в которые были отобраны пациенты с КШ на фоне ОИМ. В первой публикации было продемонстрировано позитивное влияние на прогноз ранней (до ЧКВ) инициации МПК устройством Impella 2.5®. Из 154 пациентов 63 (41%) устройство Impella® имплантировалось до ЧКВ, а 91 (59%) после. При этом выживаемость к моменту выписки в первой группе была значительно выше, чем во второй (65,1% и 40,7%, соответственно, $p = 0,003$) (рис. 4А). Ангиографический успех по шкале ТМТ в двух группах был идентичный, а средняя задержка до реваскуляризации в группе ранней МПК составила 17 мин [14].

Во второй публикации, в которую вошли данные 287 пациентов, был проведен прицельный анализ



В

Рис. 4В. Выживаемость пациентов с КШ на фоне ОИМ к моменту выписки в зависимости от времени имплантации устройства Impella 2.5 или Impella CP от начала симптомов. Данные регистра cVAD [15].

влияния сроков инициации МПК на исходы у пациентов с КШ. Так, выживаемость составила 66% при инициации МПК в пределах 75 мин от начала развития симптомов шока, 37%, если это время составило от 75 мин до 4 ч, и 26%, если больше 4 ч ($p = 0,017$) (рис. 4В) [15].

Данные, полученные при анализе этих регистров, стали отправной точкой для создания нового подхода к лечению пациентов с КШ на фоне ОИМ. Базовыми принципами подхода служат ранняя, осуществляемая до ЧКВ инициация МПК современными устройствами, максимальная деэскалация инотропной поддержки и обязательный инвазивный мониторинг гемодинамики.

Заключение

Благодаря внедрению в широкую клиническую практику метода ЧКВ и организации системы помощи пациентам с ОКС удалось значительно снизить общую смертность при данной патологии. Однако лечение ИМ, осложненного КШ, все еще остается большой проблемой.

Наиболее перспективным методом лечения КШ является МПК, которая позволяет достигать компенсации гемодинамики, избегая нежелательных воздействий инотропных и вазопрессорных препаратов, несомненно, усугубляющих развитие КШ. Однако, учитывая существенные трудности в проведении РКИ, не было продемонстрировано статистически значимого влияния применения устройств для МПК на исходы у пациентов с ИМ и КШ. Тем не менее, анализ данных регистров клинической практики позволяет выявлять эффективные подходы к приме-

нению устройств МПК, следование которым в практике способствует значимому повышению выживаемости. Сегодня в развитых странах организация целостной системы помощи при КШ с применением эффективных современных подходов является главным вектором, направленным на снижение высокой летальности от данного заболевания.

Литература/References

- Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17(5):501-509. doi:10.1002/ehfj.260.
- Anderson ML, Peterson ED, Peng SA, et al. Differences in the Profile, Treatment, and Prognosis of Patients With Cardiogenic Shock by Myocardial Infarction Classification. A Report From NCDR. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6:708-15. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000262.
- Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, et al. Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of, Management of, and Hospital Death Rates Associated With Cardiogenic Shock in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Population-Based Perspective. *Circulation*. 2009;119(9):1211-9. doi:10.1161/circulationaha.108.814947.
- Hunziker L, Radovanovic D, Jeger R, et al. Twenty-Year Trends in the Incidence and Outcome of Cardiogenic Shock in AMIS Plus Registry. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(4):1-9. doi:10.1161/circinterventions.118.007293.
- Rathod KS, Koganti S, Iqbal MB, et al. Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2017;7(11):16-27. doi:10.1177/2048872617741735.
- Anderson ML, Peterson ED, Peng SA, et al. Differences in the Profile, Treatment, and Prognosis of Patients With Cardiogenic Shock by Myocardial Infarction Classification. A Report From NCDR. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2013;6:708-715. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000262.
- Hosseiny DA, Moloi S, Chandrasekhar J, et al. Mortality pattern and cause of death in a long-term follow-up of patients with STEMI treated with primary PCI. *Open Heart*. 2016;3(1):e000405. doi:10.1136/openhrt-2016-000405.
- Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, et al. Temporal Trends in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019;340(15):1162-8. doi:10.1056/nejm199904153401504.
- Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock: An international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. *American Heart Journal*. 1999;137(2):313-21. doi:10.1053/hj.1999.v137.95352.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
- Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaow KD, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(3):278-87. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.022.
- Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Percutaneous Left Ventricular Assist Device Versus Intra-Aortic Balloon Pumping for Treatment of Cardiogenic Shock Caused by Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(19):1584-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.065.
- O'Neill WW, Grines C, Schreiber T, et al. Analysis of outcomes for 15,259 US patients with acute myocardial infarction cardiogenic shock (AMICS) supported with the Impella® device. *American Heart Journal*. 2018;202:33-8. doi:10.1016/j.ahj.2018.03.024.
- O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DHW, et al. The Current Use of Impella® 2.5 in Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock: Results from the USpella Registry. *Journal of Interventional Cardiology*. 2013;27(1):1-11. doi:10.1111/joic.12080.
- Basir MB, Schreiber TL, Grines CL, et al. Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock. *The American Journal of Cardiology*. 2017;119(6):845-51. doi:10.1016/j.amjcard.2016.11.037.
- Loehn T, O'Neill WW, Lange B, et al. Long term survival after early unloading with Impella® CP in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2018;204887261881506:1-9. doi:10.1177/2048872618815063.
- Basir MB, Schreiber T, Dixon S, et al. Feasibility of early mechanical circulatory support in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: The Detroit cardiogenic shock initiative. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;91(3):454-61. doi:10.1002/ccd.27427.
- Tehrani B, Truesdell A, Singh R, et al. Implementation of a Cardiogenic Shock Team and Clinical Outcomes (INOVA-SHOCK Registry): Observational and Retrospective Study. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(6):e160. doi:10.2196/resprot.9761.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, et al. SHOCK Investigators. Correlates of one-year survival inpatients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1373-9. doi:10.1016/S0735-1097(03)01051-9.
- Alexander JH, Reynolds HR, Stebbins AL, et al. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock: the TRIUMPH randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1657-66. doi:10.1001/jama.297.15.joc70035.
- Mehta RH, Ou FS, Peterson ED, et al. American College of Cardiology-National Cardiovascular Database Registry Investigators. Clinical significance of post-procedural TIMI flow in patients with cardiogenic shock undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2:56-64. doi:10.1016/j.jcin.2008.10.006.
- Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. 2017;377(25):2419-32. doi:10.1056/NEJMoa1710261.
- Kolte D, Sardar P, Khera S, et al. Culprit vessel-only versus multivessel percutaneous coronary intervention in patients with cardiogenic shock complicating ST-segment-elevation myocardial infarction: a collaborative meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Intervention*. 2017;10:005582. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005582.
- Webb JG, Sanborn TA, Sleeper LA, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK Trial Registry. *American Heart Journal*. 2001;141(6):964-70. doi:10.1067/mhj.2001.115294.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Mueller H, Ayres SM, Gregory JJ, et al. Hemodynamics, coronary blood flow, and myocardial metabolism in coronary shock; response to l-norepinephrine and isoproterenol. *The Journal of Clinical Investigation*. 1970;49:1885-902. doi:10.1172/JCI106408.
- Mueller H, Ayres SM, Giannelli S, et al. Effect of isoproterenol, l-norepinephrine, and intraaortic counterpulsation on hemodynamics and myocardial metabolism in shock following acute myocardial infarction. *Circulation*. 1972;45(2):335-51. doi:10.1161/01.CIR.45.2.335.
- Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, et al. Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. *Journal of the American Medical Association*. 1968;203(2):135-40.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2009;29(23):2909-45. doi:10.1093/eurheartj/sup013.
- Mandawat A, Rao SV. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(5):1-13. doi:10.1161/circinterventions.116.004337.
- Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2017;38(47):3523-31. doi:10.1093/eurheartj/ehx363.
- den Uil CA, Daemen J, Lenzen MJ, et al. Pulsatile iVAC 2L circulatory support in high-risk percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2017;12(14):1689-96. doi:10.4244/EIJ-D-16-00371.
- Van Mieghem NM, Daemen J, Lenzen MJ, et al. The PulseCath iVAC 2L® left ventricular assist device: conversion to a percutaneous transfemoral approach. *EuroIntervention*. 2015;11(7):835-9. doi:10.4244/EIJV1117A168.

Благодарности. Авторы выражают благодарность клиническим ординаторам отдела неотложной кардиологии ФГБУ “НМИЦ Кардиологии” Минздрава России: Меркуловой И. А., Аветисяну Э. А.

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

35. Niclauss L, Segesser LK. PulseCath iVAC 3LTM hemodynamic performance for simple assisted flow. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2011;12(6):912-3. doi:10.1510/icvts.2010.264051.
36. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2016;42(12):1922-34. doi:10.1007/s00134-016-4536-8.
37. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, et al. Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(23):2663-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.017.
38. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2016;19(3):404-12. doi:10.1002/ejhf.668.
39. Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, et al. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella® Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO Journal*. 2018;1:1-8. doi:10.1097/mat.0000000000000767.
40. Vallabhajosyula S, O'Horo JC, Antharam P, et al. Concomitant Intra-Aortic Balloon Pump Use in Cardiogenic Shock Requiring Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018;11(9):1-10. doi:10.1161/circinterventions.118.006930.
41. Baran, D. A, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;1-9. doi:10.1002/ccd.28329.
42. Masoudi FA, Ponirakis A, de Lemos JA, et al. Trends in U.S. cardiovascular care. 2016 report from 4 ACC National Cardiovascular Data Registries. *Journal of American College of Cardiology*. 2017;69:1427-50. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.005.
43. Median survival of AMICS patients treated at 763 sites supporting >4 AMICS patients with PCI. 4,891 patients total. Data on file. Abiomed Impella® Quality (IQ) Database, AMI/CGS, Apr 1, 2018 — Mar 28, 2019. Danvers, MA: Abiomed.
44. Vetrovec GW, Anderson M, Schreiber T, et al. The cVAD Registry for Percutaneous Temporary Hemodynamic Support A Prospective Registry of Impella Mechanical Circulatory Support Use in High Risk PCI, Cardiogenic Shock and Decompensated Heart Failur. *American Heart Journal*. 2017;199:115-21. doi:10.1016/j.ahj.2017.09.007.
45. Abiomed, Inc. Impella ventricular support systems for use during cardiogenic shock and high-risk pci instructions for use and clinical reference manual. 2018; Document No. 0042-9028, Rev. D.

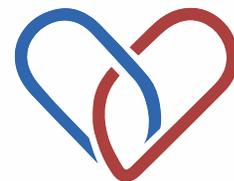
АТТЕНТО®

амлодипин + олесартана медоксомил

Фиксированная комбинация:

Эффективное снижение АД^{1,2}

Кардио- и ангиопротективный эффект^{3*}



Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Аттенто®. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олесартана медоксомилом или амлодипином). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаза; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия; гиповolemия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттенто®, при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии олесартана медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и олесартана медоксомила. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль; **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, периферические отеки, отек мягких тканей. Олесартана медоксомил (монотерапия). **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови; **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль; **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель; **Со стороны органов пищеварения:** диарея, диспепсия, гастроневрит, боль в животе, тошнота; **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности «печеночных» ферментов; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит; **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевых путей; **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неуточненной локализации; **Со стороны лабораторных показателей:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, сонливость; **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения; **Со стороны органов пищеварения:** боль в животе, тошнота; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** отек в области лодыжек; **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, отеки. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Аттенто® ЛП-003818 от 01.09.2016

* Олесартан продемонстрировал способность предотвращать или замедлять темпы прогрессирования поражения органов-мишеней.

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
АД - артериальное давление

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7



РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС РКО

Новые технологии —
в практику здравоохранения



Российское
кардиологическое
общество

WWW.SCARDIO.RU

8–9 НОЯБРЯ 2019 ГОДА | РОСТОВ-НА-ДОНУ