

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Поиск генетических предикторов развития ОКС у пациентов, перенесших COVID-19

Антропометрические показатели как факторы риска ДКМП у носителей полиморфизмов *SCN5A* и *MMP3*

Редкие варианты гена филамина С при ГКМП

Полиморфные варианты гена *APOC1* как генетические предикторы облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей

Связь полиморфных вариантов *EDNRA* и *MRAS* с предрасположенностью к ИБС

Постгеномные аспекты резистентности к АСК у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при ИМ у лиц с носительством различных генотипов *CYP2C19*, проживающих в северном регионе России

Предикторы развития кардиоваскулярной токсичности

Ассоциация полиморфизмов NT-proBNP с ССЗ

Вклад гена *OLR1* в развитие ССЗ

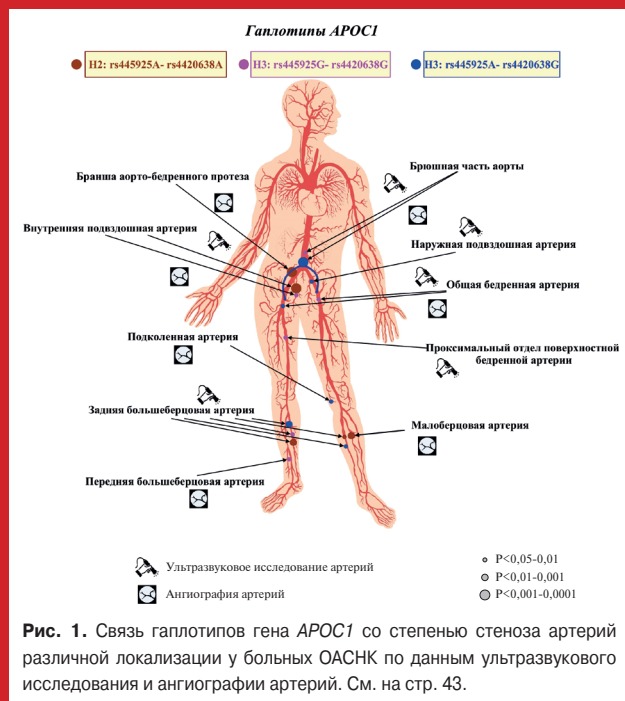


Рис. 1. Связь галлотипов гена *APOC1* со степенью стеноза артерий различной локализации у больных ОАСНК по данным ультразвукового исследования и ангиографии артерий. См. на стр. 43.



В ФОКУСЕ:

Генетика в кардиологии

Основной причиной смерти у пациентов после трансплантации солидных органов являются сердечно-сосудистые заболевания, которые, в первую очередь, обусловлены дислипидемией¹



21% пациентов после трансплантации сердца умирают от сердечно-сосудистых заболеваний²



У пациентов после трансплантации почки **частота инфаркта миокарда примерно в 6 раз выше**, чем в общей популяции²



Целевой уровень ХС ЛНП у пациентов после трансплантации сердца **<1,8 ммоль/л³**



Пациенты с хронической болезнью почек имеют **высокий риск развития ССЗ**. После трансплантации почки риск дислипидемии с ССЗ не снижается⁴



Надлежащий контроль дислипидемии у пациентов после трансплантации солидных органов, а также у пациентов с ХБП — основа снижения сердечно-сосудистых рисков

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХБП - хроническая болезнь почек.

1. Kobashigawa JA, Starling RC, Mehra MR, et al. Multicenter retrospective analysis of cardiovascular risk factors affecting long-term outcome of de novo cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2006;25(9):1063-9. 2. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2): 496-506. 3. Simonenko M, Hansen D, Niebauer J, et al. Prevention and rehabilitation after heart transplantation: A clinical consensus statement of the European Association of Preventive Cardiology, Heart Failure Association of the ESC, and the European Cardio Thoracic Transplant Association, a section of ESOT [published correction appears in Eur J Prev Cardiol. 2024 Jul 16;zwae226]. Eur J Prev Cardiol. 2024;31(11):1385-1399. 4. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Lancet. 2020; 395(10225): 709–33. 5. Федеральные клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» МЗ РФ, 2023 г.

11276024/INC/DIG/1024/0

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 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, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.rosccardio.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.rosccardio.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**

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

Подписано в печать: 05.11.2024

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (10) 2024

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиця-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

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

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@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,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

Instructions for authors:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:
www.rosocardio.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**

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 29 (10) 2024

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Козик В. А., Шпагина Л. А., Шпагин И. С., Минних С. В.,
Ложкина Н. Г., Максимов В. Н.
Поиск генетических предикторов развития острого
коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую
коронавирусную инфекцию

Кузнецова О. О., Никулина С. Ю., Чернова А. А.,
Максимов В. Н.
Антропометрические показатели как факторы риска
развития дилатационной кардиомиопатии у носителей
полиморфизмов rs1805124 и rs35068180

Андреева С. Е., Гуршченков А. В., Зайцев В. В.,
Козырева А. А., Михалева А. И., Муравьев А. С.,
Гребенник В. К., Митрофанова Л. Б., Гордеев М. Л.,
Моисеева О. М., Костарева А. А.
Редкие варианты гена филамина С среди пациентов
с гипертрофической кардиомиопатией, направленных
на септальную миоэктомию

Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А.,
Алябьева А. А., Максимов В. Н.
Идентификация предикторов неблагоприятного прогноза
у больных тромбоэмболией легочной артерии

Жабин С. Н., Лазаренко В. А., Азарова Ю. Э.,
Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Черноусова С. С.,
Башкатов Д. А., Чурносоев М. И., Солодилова М. А.,
Полоников А. В.
Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена
APOC1 как генетические предикторы развития
облитерирующего атеросклероза сосудов нижних
конечностей

Кононов С. И., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю.,
Быканова М. А., Солодилова М. А., Полоников А. В.
Связь полиморфных вариантов rs6842241 гена EDNRA
и rs9818870 гена MRAS с предрасположенностью
к ишемической болезни сердца и их влияние
на гиполипидемическое действие розувастатина

Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Мальцева А. Н.,
Субботина Т. Н., Семашченко К. С., Левагина П. И.,
Шаврина Е. О., Савченко А. А.
Постгеномные аспекты резистентности
к ацетилсалициловой кислоте у пациентов
с ишемической болезнью сердца

Воробьев А. С., Лифшиц Г. И., Зеленская Е. М.,
Батуева К. Ю., Коваленко Л. В., Урванцева И. А.,
Донников М. Ю., Попцова М. С., Збиоровская Е. П.,
Николаев К. Ю.
Исследование эффективности ингибиторов
P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда
у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19,
проживающих в северном регионе России

GENETICS IN CARDIOLOGY. ORIGINAL ARTICLES

7 Kozik V. A., Shpagina L. A., Shpagin I. S., Minnikh S. V.,
Lozhkina N. G., Maksimov V. N.
Search for genetic predictors of acute coronary syndrome
in patients after coronavirus disease 2019

13 Kuznetsova O. O., Nikulina S. Yu., Chernova A. A.,
Maksimov V. N.
Anthropometric parameters as risk factors for dilated
cardiomyopathy in carriers of rs1805124 and rs35068180
polymorphisms

23 Andreeva S. E., Gurshchenkov A. V., Zaitsev V. V.,
Kozyreva A. A., Mikhaleva A. I., Muravyov A. S.,
Grebennik V. K., Mitrofanova L. B., Gordeev M. L.,
Moiseeva O. M., Kostareva A. A.
Rare filamin C variants among patients with hypertrophic
cardiomyopathy referred for septal myectomy

32 Kryuchkova N. M., Nikulina S. Yu., Chernova A. A.,
Alyabyeva A. A., Maksimov V. N.
Identification of poor prognosis predictors in patients
with pulmonary embolism

39 Zhabin S. N., Lazarenko V. A., Azarova Yu. E.,
Klesova E. Yu., Bykanova M. A., Chernousova S. S.,
Bashkatov D. A., Churnosov M. I., Solodilova M. A.,
Polonikov A. V.
APOC1 rs445925 and rs4420638 polymorphic variants
as genetic predictors of occlusive peripheral arterial
disease of lower extremities

46 Kononov S. I., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu.,
Bykanova M. A., Solodilova M. A., Polonikov A. V.
Relationship of EDNRA rs6842241 and MRAS rs9818870
polymorphic variants with predisposition to coronary
artery disease and their effect on the lipid-lowering effect
of rosuvastatin

53 Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Maltseva A. N.,
Subbotina T. N., Semashchenko K. S., Levagina P. I.,
Shavrina E. O., Savchenko A. A.
Postgenomic aspects of resistance to acetylsalicylic acid
in patients with coronary artery disease

60 Vorobyov A. S., Lifshits G. I., Zelenskaya E. M.,
Batueva K. Yu., Kovalenko L. V., Urvantseva I. A.,
Donnikov M. Yu., Poptsova M. S., Zbirovskaya E. P.,
Nikolaev K. Yu.
Efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors in myocardial infarction
in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living
in the northern region of Russia

Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н., Горустович О. А., Копыцкий А. В., Бабенко А. С. Молекулярно-генетические показатели вероятности развития ранних признаков нарушения систолической функции миокарда при химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS)

Гиматдинова Г. Р., Данилова О. Е., Давыдкин И. Л., Милюткина Ю. С., Сустретов А. С., Германова О. А. Генетические предикторы развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов онкогематологического профиля

67 Karput I. A., Snezhitsky V. A., Kurbat M. N., Gorustovich O. A., Kopytsky A. V., Babenko A. S. Molecular genetic indicators of the probability of early myocardial systolic dysfunction signs in doxorubicin chemotherapy in patients with breast cancer of moderate and low HFA-ICOS risk groups

80 Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Milyutkina Yu. S., Sustretov A. S., Germanova O. A. Genetic predictors of cardiovascular toxicity in oncohematological patients

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А. Соматометрическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

FOR PRACTITIONER

90 Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A. Somatometric characteristics of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Феликов И. М., Кашталап В. В. Факторы риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами и возможности их коррекции у пациентов с фибрилляцией предсердий (нарративный обзор литературы)

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

95 Felikov I. M., Kashtalap V. V. Risk factors for non-adherence to oral anticoagulant therapy and the potential of their modification in patients with atrial fibrillation: a narrative literature review

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ. ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Панарина А. Я., Лифшиц Г. И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В. Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

GENETICS IN CARDIOLOGY. REVIEWS

102 Panarina A. Ya., Lifshits G. I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases

107 Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V. Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases

Ответственные редакторы номера: Никулина С. Ю. (Красноярск), редактор от секции РКО: Скородумова Е. Г. (Санкт-Петербург)
Executive editors of the issue: Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk), RSC section editor: Elisaveta G. Skorodumova (St. Petersburg)



Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Минних С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н.

Цель. Оценить частоты генотипов варианта нуклеотидной последовательности rs2285666 гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и его ассоциацию с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов, из них 50 мужчин и 50 женщин, перенесших COVID-19 в анамнезе, госпитализированных с диагнозом ОКС. Диагноз COVID-19 у всех 100 пациентов был подтвержден с помощью положительного мазка полимеразной цепной реакции (ПЦР). Всем пациентам при поступлении были проведены: операция чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием, стандартное клинико-инструментальное обследование и генетическое исследование rs2285666 гена ACE2 методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без COVID-19 в анамнезе, подтвержденного мазком ПЦР или титром антител.

Результаты. При сопоставлении частот генотипов rs2285666 гена ACE2 в группе пациентов с ОКС, перенесших COVID-19, и группе сравнения статистически значимые различия получены по генотипу AA, носительство которого среди пациентов мужского пола с ОКС и перенесённой COVID-19 встречалось в 2,5 раз реже, чем у мужчин контрольной группы (отношение шансов = 0,391, 95% доверительный интервал: 0,167-0,917; $p=0,028$). С другой стороны, было показано, что носительство генотипа GA rs2285666 гена ACE2 не ассоциировано с повышенным риском развития ОКС у женщин, перенесших COVID-19. Статистически значимых различий по частотам генотипов в группе женщин и в общей группе (без разделения по полу) не выявлено.

Заключение. Полученные данные могут указывать на протективную роль генотипа AA rs2285666 гена ACE2 для лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне перенесённой COVID-19. Представленные результаты являются первым шагом на пути построения прогностической модели для расчета риска развития ОКС у больных, перенесших COVID-19, что позволит снизить заболеваемость и летальность у этой когорты пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, новая коронавирусная инфекция, вариант нуклеотидной последовательности, ген ACE2, генетические маркеры, rs2285666.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²Научно-исследовательский институт те-

рапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", Новосибирск; ³ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия.

Козик В.А.* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-7128-7887, Шпагина Л.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-3446-8018, Шпагин И.С. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0002-3109-9811, Минних С.В. — м.н.с., ординатор кафедры медицинской генетики и биологии, ORCID: 0000-0002-2472-181X, Ложкина Н.Г. — д.м.н., профессор, руководитель группы "Клиническая и экспериментальная кардиология", ORCID: 0000-0002-4832-3197, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): valiyta90@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ВМП — вариант нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиограмма, ACE2 — ген ангиотензинпревращающего фермента 2, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 14.05.2024

Рецензия получена 09.08.2024

Принята к публикации 13.08.2024



Для цитирования: Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С., Минних С.В., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н. Поиск генетических предикторов развития острого коронарного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5953. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953. EDN JUNTUA

Search for genetic predictors of acute coronary syndrome in patients after coronavirus disease 2019

Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Minnikh S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N.

Aim. To assess the rs2285666 nucleotide sequence of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene and its association with acute coronary syndrome (ACS) in patients after coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study included 100 patients after COVID-19, including 50 men and 50 women, hospitalized with a diagnosis of ACS. The diagnosis of COVID-19 in all 100 patients was confirmed by a positive polymerase chain reaction (PCR) smear. All patients underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty with stenting, standard clinical and paraclinical examination, and genetic testing of the rs2285666 ACE2 gene by PCR followed by restriction fragment length polymorphism analysis. The comparison group consisted of 200 patients with ACS after COVID-19, confirmed by a PCR smear or antibody titer.

Results. Statistically significant differences were obtained for the AA genotype, carriage of which among male patients with ACS after COVID-19 was 2.5 times less common than in men in the control group (OR = 0.391, 95% CI: 0.167-0.917; $p=0.028$). On the other hand, carriage of the rs2285666 GA genotype of the ACE2 gene is not associated with an increased risk of ACS in women after COVID-19. There were no significant differences in genotype frequencies in the group of women and in the general group (without division by sex).

Conclusion. The data obtained may indicate a protective role of the rs2285666 AA genotype of the ACE2 gene for males regarding ACS development after COVID-19. These results are the first steps towards building a prognostic model to estimate the ACS risk in patients after COVID-19, which will reduce morbidity and mortality for this group of patients.

Keywords: acute coronary syndrome, coronavirus disease 2019, nucleotide sequence variant, *ACE2* gene, genetic markers, rs2285666.

Relationships and Activities: none.

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; ²Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ³Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia.

Kozik V.A.* ORCID: 0000-0001-7128-7887, Shpagina L.A. ORCID: 0000-0003-3446-8018, Shpagin I.S. ORCID: 0000-0002-3109-9811, Minnikh S.V. ORCID:

0000-0002-2472-181X, Lozhkina N.G. ORCID: 0000-0002-4832-3197, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author:
valiyta90@mail.ru

Received: 14.05.2024 **Revision Received:** 09.08.2024 **Accepted:** 13.08.2024

For citation: Kozik V.A., Shpagina L.A., Shpagin I.S., Minnikh S.V., Lozhkina N.G., Maksimov V.N. Search for genetic predictors of acute coronary syndrome in patients after coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5953. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5953. EDN JUNTUA

Ключевые моменты

- Острый коронарный синдром (ОКС) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) чаще всего протекает с большим количеством осложнений: кардиалгия, ранний тромбоз стента, нарушения ритма, повторный инфаркт миокарда. В группе больных с ОКС и COVID-19 в анамнезе статистически значительно чаще регистрировался кардиогенный шок.
- Носительство генотипа AA в группе мужчин с ОКС и перенесённой COVID-19 в анамнезе в 2,5 раза меньше по сравнению с группой мужчин с ОКС без перенесённой COVID-19 в анамнезе.
- В настоящее время поиск генетических предикторов развития острых коронарных событий у пациентов, перенесших COVID-19, является перспективным направлением для исследования.

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой особую группу жизнеугрожающих состояний, которая стоит на первом месте по уровню летальности как в Российской Федерации, так и во всём мире. Однако, несмотря на уже достигнутые успехи в лечении (проведение тромболитической терапии в первые часы, проведение спасительных операций в кратчайшие сроки, льготное обеспечение лекарственными препаратами, кардиореабилитация), проблема выживаемости таких пациентов и улучшение качества их жизни остается актуальной задачей медицины [1, 2].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) внесла особенности в развитие ОКС, тяжесть его течения и развитие осложнений [1]. У большинства пациентов после перенесённой COVID-19 отмечается обострение хронических заболеваний: нарушение ритма, декомпенсация сердечной недостаточности, некорректируемые цифры артериального давления, что требует поиска новых подходов к терапии для данной когорты пациентов [3].

Key messages

- Acute coronary syndrome (ACS) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) most often occurs with a large number of complications, such as cardialgia, early stent thrombosis, arrhythmias, recurrent myocardial infarction. In the group of patients with ACS and prior COVID-19, cardiogenic shock was significantly more often recorded.
- The carriage of the AA genotype in the group of men with ACS after COVID-19 is 2,5 times less compared to the group of men with ACS without COVID-19.
- Currently, the search for genetic predictors of acute coronary events in patients after COVID-19 is a promising area of research.

В настоящее время генетические маркеры рассматриваются как факторы, влияющие на предрасположенность к развитию множества заболеваний [4]. Поэтому поиск генетических маркеров, ассоциированных с развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, является перспективным направлением для исследований [4]. Более того, переход к персонализированной и предиктивной медицине является приоритетом и перспективой научно-технического развития Российской Федерации, что утверждено Указом Президента от 28 февраля 2024г.

Особый интерес в этом направлении представляет изучение генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и гена ангиотензинпревращающего фермента 2 (*ACE2*) [5]. В литературе описаны ассоциации полиморфизма гена *ACE* с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19. Так, было показано, что вариант нуклеотидной последовательности (ВНП) rs1799752 (I/D) гена *ACE* ассоциирован с развитием ОКС у пациентов с COVID-19 в анамнезе [6].

Результаты недавних исследований показали, что ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) 2 явля-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных основной группы

Показатель	Мужчины (n=50)		Женщины (n=50)	
	n	%	n	%
Средний возраст, (M±s)	54,1±8,2	—	58,7±5,2	—
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут.	39/11	78/22	43/7	86/14
Тромболизис	9	18	4	8
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	23	46	17	34
ОИМ в анамнезе	5	10	5	10
ЧКВ в анамнезе	3	6	1	2
Операция АКШ в анамнезе	—	—	—	—
Однососудистое поражение по КАГ	13	26	8	16
Многососудистое поражение по КАГ	37	74	12	24
Артериальная гипертензия	46	92	31	62
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	3	6	5	10
Курение	11	22	7	14
Смерть родственников от сердечно-сосудистых заболеваний	18	36	21	42
Дислипидемия в анамнезе	9	18	11	22
Жизнеугрожающие нарушения ритма	3	6	—	—
Killip >II	4	8	2	4

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ется ведущим маркером спайкового гликопротеина клетки-хозяина, ответственного за восприимчивость к инфекции [7]. АПФ 2 представляет собой трансмембранную металлокарбоксипептидазу I типа, гомологичную АПФ, играющему ключевую роль в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7]. Ген, кодирующий АПФ 2, — *ACE2* экспрессируется в тканях легких, почках, желудочно-кишечном тракте, кровеносных сосудах, в эндотелиальных клетках сосудов, эпителии почечных канальцев и в клетках Лейдига. Эксперименты показали, что генотип AA rs2285666 повышает экспрессию этого гена на 50% по сравнению с генотипом GG, и, следовательно, может играть роль в восприимчивости к SARS-CoV-2 [7].

Кроме того, носительство генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* влечет за собой развитие более тяжёлых случаев сердечно-сосудистых катастроф у больных, перенесших COVID-19 [7].

Таким образом, целью нашего исследования было оценить ассоциацию ВНП rs2285666 гена *ACE2* с развитием ОКС у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы

Клинико-anamnestические характеристики

Дизайн исследования: сравнительное описательное исследование двух параллельных групп с ретроспективным компонентом. В основную группу вошли 100 пациентов (50 мужчин и 50 женщин), последовательно поступавших посредством скорой медицинской помощи. Минувя приёмный покой, пациенты поднимались в рентген-операционную для

проведения чрескожной транслуминальной коронарной ангиопластики со стентированием. У всех в анамнезе была перенесённая COVID-19 (доказан с помощью повышенного Ig G, наличия положительного результата полимеразной цепной реакции (ПЦР) материала мазка из носоглотки в анамнезе). Средний возраст мужчин составил 54,1±8,2 лет, женщин — 58,7±5,2 лет. Клинико-anamnestическая характеристика больных основной группы представлена в таблице 1. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими требованиями Всемирной организации здравоохранения. Диагноз COVID-19 устанавливался согласно временным клиническим рекомендациям "профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 18 (26.10.2023), одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации. Диагноз ОКС устанавливался согласно критериям, установленным Российским кардиологическим обществом, а также в соответствии с клиническими рекомендациями от 2020г "острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST кардиограммы", одобренными Министерством Здравоохранения Российской Федерации.

Из исследования исключались пациенты с почечной и печеночной недостаточностью, в алкогольном делирии, с психическими расстройствами, терминальные пациенты, с онкопатологией III-IV стадий, наркоманией, инфекцией вирусом иммунодефицита человека.

Таблица 2

Клинико-анамнестическая характеристика больных группы сравнения

Показатель	Мужчины (n=113)		Женщины (n=87)	
	n	%	n	%
Средний возраст, (M±s)	55,5±9,5	—	57,5±9,1	—
Сроки поступления: до 2 ч/1 сут.	85/28	75,2/24,8	76/11	87,3/12,6
Тромболизис	13	11,5	6	6,9
Предшествующая стенокардия напряжения ФК 2-3	33	29,2	17	19,5
ОИМ в анамнезе	5	4,4	2	2,3
ЧКВ в анамнезе	5	4,4	2	2,3
Операция АКШ в анамнезе	1	0,9	—	—
Однососудистое поражение по КАГ	22	19,4	8	9,2
Многососудистое поражение по КАГ	47	41,6	15	17,2
Артериальная гипертензия	62	54,9	34	39,1
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа	21	18,6	13	14,9
Курение	44	38,9	15	17,2
Смерть родственников от сердечно-сосудистых заболеваний	18	15,9	24	27,6
Дислипидемия в анамнезе	17	15,0	11	12,6
Жизнеугрожающие нарушения ритма	5	4,4	—	—
Killip >II	6	5,3	2	2,3

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, КАГ — коронароангиография, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Первую запись электрокардиографии (ЭКГ) пациенту проводила бригада скорой медицинской помощи в момент приезда, а затем, при поступлении в региональный сосудистый центр, запись ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях с помощью шестиканального аппарата Megacart (Simens-Elama AB, Германия) и по Слопаку. Осмотр пациента проводился врачом-кардиологом, врачом-анестезиологом-реаниматологом, врачом-сосудистым хирургом. Минуту приёмный покой, пациент транспортировался в рентген-операционную для проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики со стентированием.

Селективную коронарографию проводили по методике F. M. Sones (1959) и M. Judkins (1967) на 1-3 сут. от развития симптомов острого инфаркта миокарда (ИМ) на ангиографической установке "CAS-10" фирмы General Electric optima igs 330 (США) с фиксацией изображения на компьютере. Всем пациентам ставились коронарные стенты с лекарственным покрытием сиролimusом фирмы Meril Biomimi, система доставки быстрой смены rapid exchange (RX) с раздуваемым полуподатливым баллоном, минимально выходящим за пределы стента.

Также согласно стандарту обследования ОКС, всем пациентам были проведены: суточное мониторирование артериального давления, холтеровское мониторирование ЭКГ, функциональные пробы, клинико-инструментальное обследование.

ДНК из образцов венозной крови выделялась с помощью фенол-хлороформного метода. Всем исследуемым пациентам определяли ВНП rs2285666

в гене *ACE2* с помощью ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Для амплификации использовали праймеры: 5'- gtttgaaccagataatcc -3'(F) и 5'- gttgaacacacatatctgc -3'(R) [8]. Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl (pH 9,0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0,01%, 3,0 мМ MgCl₂, по 2,0 мкл каждого праймера, 0,5 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95° С 30 с, отжиг праймеров 60° С 30 с и элонгацию 72° С 30 с. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы Alu I ("СибЭнзим", Новосибирск) при 37° С в течение 16 ч. Размер продукта амплификации 130 п.н. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 5% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе GG детектировался продукт 130 п.н., при генотипе AA — продукты 78 п.н. и 52 п.н., при гетерозиготном генотипе, все перечисленные продукты: 130 п.н., 78 п.н., 52 п.н. [8].

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 17.0.5. Рассчитывали частоту качественных признаков, средние значения количественных показателей (M) и их стандартное отклонение (SD). Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием критерия χ^2 . Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждой переменной.

Таблица 3

Частоты генотипов rs2285666 гена ACE2 с ОКС у пациентов, перенесших COVID-19, и группы сравнения

ACE2, rs2285666	ОКС и COVID-19		Группа сравнения ОКС		p
	n	%	n	%	
Генотип GG	74	74	125	62,5	p=0,411
Генотип GA	14	14	34	17	p=0,217
Генотип AA	12	12	41	20,5	p=0,105
Всего	100	100,0	200	100,0	

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ACE2 — ген ангиотензинпревращающего фермента 2, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 4

Конечные точки госпитального периода у пациентов с ОКС и COVID-19

Осложнение	ОКС и COVID-19, n=100, n/%	Группа сравнения с ОКС, n=200, n/%	p
Ранний тромбоз стента	5/6	4/2	p=0,152
Постинфарктная стенокардия	5/6	6/3	p=0,385
Кардиогенный шок	9/9	4/2	p=0,005*
Нарушения ритма	9/9	8/4	p=0,078
Постинфарктный перикардит	2/2	10/5	p=0,212
Повторный инфаркт миокарда	3/3	5/2,5	p=0,800
Кардиалгия	1/1	—	p=0,157
Госпитальная летальность	4/4	3/1,5	p=0,177

Примечание: * — p<0,05.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (протокол № 152 от 25.05.2023г, г. Новосибирск).

Группу сравнения составили 200 пациентов с ОКС без COVID-19 в анамнезе, подтвержденного мазком ПЦР или титром антител, из них 113 мужчин и 87 женщин. Клинико-анамнестическая характеристика больных группы сравнения представлена в таблице 2.

Результаты

При определении ВВП rs2285666 гена ACE2 с помощью ПЦР в группе больных с ОКС и перенесённой COVID-19 выявлены генотипы: GG — у 74 (74%) пациентов, GA — у 14 (14%), AA — у 12 (12%). В группе сравнения генотип GG выявлен у 125 (62,5%) пациентов, генотип GA — у 34 (17%), генотип AA — у 41 (20,5%), соответственно. Частоты генотипов представлены в таблице 3.

В группе исследования у мужчин частота генотипа GG ВВП rs2285666 гена ACE2 составила 42 (84%) случаев, генотип AA — у 8 (16%). В группе сравнения генотип GG выявлен у 78 (67,8%) мужчин, генотип AA — у 37 (32,2%). Вероятность обнаружить носителя генотипа AA в группе ОКС и перенесённой COVID-19 была в 2,5 раза меньше по сравнению с группой сравнения (ОШ =0,391, 95% ДИ: 0,167-0,917; p=0,028). У женщин частота генотипа GG в группе ОКС с перенесённой COVID-19 составила 32 (64%) случая, генотипа GA — 14 (28%),

генотипа AA — 4 (8%). В группе сравнения генотип GG выявлен у 47 (55,3%) женщин, генотип GA — у 34 (40%), генотип AA — у 4 (4,7%). Статистически значимых различий по частотам генотипов в группе женщин и в общей группе (без разделения по полу) выявлено не было. Имеются разнонаправленные тенденции в накоплении генотипов в изучаемых группах между мужчинами и женщинами. У женщин в группе с перенесённой COVID-19 частота генотипа AA больше, чем в группе сравнения (8% vs 4,7%, соответственно). У мужчин, наоборот, в группе с перенесённой COVID-19 частота генотипа AA меньше, чем в группе сравнения (16% vs 32,2%, соответственно).

У всех пациентов с ОКС и перенесённой COVID-19 были оценены "конечные точки" госпитального периода (табл. 4): ранний тромбоз стента отмечался у 5 (5%) больных (3 мужчин и 2 женщины), постинфарктная стенокардия выявлена у 5 (5%) больных (2 мужчин и 3 женщины), у 9 (9%) отмечались нарушения ритма, постинфарктный перикардит развился у 2 (2%) больных (1 мужчина и 1 женщина), повторный ИМ отмечался у 3 (3%) мужчин. Кардиалгия отмечалась только у пациентов мужского пола. Госпитальная летальность зарегистрирована у 4 (4%) человек, из них 3 мужчин и 1 женщина.

Таким образом, у пациентов с ОКС и перенесённой COVID-19 в анамнезе, статистически значимо чаще развивался кардиогенный шок (p=0,005).

Кроме того, у мужчин чаще регистрировались кардиалгия, повторный ИМ и ранний тромбоз стента.

Обсуждение

В нашем исследовании чаще всего наблюдалось наличие генотипа GG ВНП rs2285666 гена *ACE2* как в исследуемой группе, так и в группе сравнения. Это сопоставимо с результатами исследования других научных групп. Так, например, в иранской популяции ученые выявили, что люди с генотипом GG имеют более высокую вероятность прогрессирования тяжёлых жизнеугрожающих состояний, а пациенты с другими генотипами, наоборот, имеют устойчивость как к развитию тяжёлых заболеваний, так и к более тяжёлым формам COVID-19 [8].

В другое исследование вошли 129 человек, где было показано, что восприимчивость к инфекции ассоциирована с носительством генотипа GG, возрастом и коморбидностью пациентов [9].

В крупном метаанализе тайских ученых было подтверждено, что носители генотипа GG rs2285666 *ACE2* имели более высокий риск развития тяжелого течения ОКС, что совпадает с результатами нашего исследования [10].

В российской популяции было выявлено, что более тяжёлое течение кардиоваскулярной патологии у пациентов связано с носительством генотипа *ACE2* rs2285666 [11]. В исследовании было показано, что пациенты с перенесённой COVID-19 имеют патологические изменения в системе органов кровообращения как на фоне COVID-19, так и после него [9].

Литература/References

- Kozik VA, Shpagina LA, Shpagin IS, et al. Assessment of the association of the rs12329760 polymorphism of the *TMPRSS2* gene with acute coronary syndrome in patients who have suffered a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*. 2024;20(1):35-41. (In Russ.) Козик В.А., Шпагина Л.А., Шпагин И.С. и др. Оценка ассоциации полиморфизма rs12329760 гена *TMPRSS2* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2024;20(1):35-41. doi:10.52727/2078-256X-2024-20-1-35-41.
- Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateyshchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Shpagina LA, Kozik VA, Shpagin IS, et al. Features of the phenotype and endotype of the course of acute coronary syndrome in medical workers who have suffered a new coronavirus infection. *Atherosclerosis*. 2023;19(2):107-14. (In Russ.) Шпагина Л.А., Козик В.А., Шпагин И.С. и др. Особенности фенотипа и эндотипа течения острого коронарного синдрома у медицинских работников, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Атеросклероз*. 2023;19(2):107-14. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-2-107-114.
- Kryuchkova NM, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. Association of gene polymorphisms *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* with the development of pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5507. (In Russ.) Крючкова Н.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоза легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5507. doi:10.15829/1560-4071-2023-5507.
- Gintoni I, Adamopoulou M, Yapijakis C. The impact of ACE and ACE2 gene polymorphisms in pulmonary diseases including COVID-19. *InVivo*. 2022;36(1):13-29. doi:10.21873/invivo.12672.
- Shpagina LA, Kozik VA, Maksimov VN, et al. Assessment of the association of *ACE* gene polymorphism with acute coronary syndrome in patients after a coronavirus disease 2019. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5503. (In Russ.) Шпагина Л.А., Козик В.А., Максимов В.Н. и др. Оценка ассоциации полиморфизма гена *ACE* с острым коронарным синдромом у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5503. doi:10.15829/1560-4071-2023-5503.
- Srivastava A, Bandopadhyay A, Das D, et al. Genetic Association of *ACE2* rs2285666 Polymorphism With COVID-19 Spatial Distribution in India. *Front Genet*. 2020;25(11):564741. doi:10.3389/fgene.2020.564741.
- Van der Merwe L, Cloete R, Revera M, et al. Genetic variation in angiotensin-converting enzyme 2 gene is associated with extent of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Genet*. 2008;124(1):57-61. doi:10.1007/s00439-008-0524-6.
- Alimoradi N, Sharqi M, Firouzabadi D, et al. SNPs of *ACE1* (rs4343) and *ACE2* (rs2285666) genes are linked to SARS-CoV-2 infection but not with the severity of disease. *Viral J*. 2022;19(1):48. doi:10.1186/s12985-022-01782-6.
- Saengsiwaritt W, Jittikoon J, Chaikledkaew U, Udomsinprasert W. Genetic polymorphisms of *ACE1*, *ACE2*, and *TMPRSS2* associated with COVID-19 severity: A systematic review with meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2022;32(4):e2323. doi:10.1002/rmv.2323.
- Bogdanov DS, Cherkashin DV, Efimov SV, et al. Associations of polymorphisms of the *ACE* and *ACE2* genes with clinical manifestations and cardiovascular complications of the coronavirus infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2023;25(1):145-54. (In Russ.) Богданов Д.С., Черкашин Д.В., Ефимов С.В. и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов *ACE* и *ACE2* с клиническими проявлениями и кардиоваскулярными осложнениями коронавирусной инфекции. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2023;25(1):145-54. doi:10.17816/bmma114802.

На сегодняшний день в литературе не представлены данные на больших выборках пациентов, нет сравнений между мужчинами и женщинами, сравнений с пациентами "доковидной эры". Подтверждение результатов, полученных в нашей работе, требует их реплицирования на более крупных по размеру выборках пациентов, что является областью интереса наших будущих исследований. Ген *ACE2* является перспективным для изучения и может быть полезен для стратификации рисков развития кардиоваскулярных заболеваний, их диагностики и лечения. Совместно с ранее опубликованными данными [6], представленные результаты являются первыми шагами на пути построения прогностической модели для расчета риска развития ОКС у больных, перенесших COVID-19, что позволит снизить заболеваемость и летальность.

Заключение

Таким образом, отношение шансов обнаружить носителя генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* в группе мужчин с ОКС и перенесённой COVID-19 в анамнезе в 2,5 раза меньше по сравнению с группой мужчин с ОКС без перенесённой инфекции (ОШ = 0,391, 95% ДИ: 0,167-0,917; p=0,028). Полученные данные могут указывать на протективную роль генотипа AA rs2285666 гена *ACE2* для лиц мужского пола в контексте развития ОКС на фоне перенесенной COVID-19.

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

Антропометрические показатели как факторы риска развития дилатационной кардиомиопатии у носителей полиморфизмов rs1805124 и rs35068180

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

Цель. Выявить антропометрические показатели, которые ассоциированы с более частым развитием дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) у пациентов с полиморфизмами rs1805124 и rs35068180.

Материал и методы. В настоящее исследование были включены 111 пациентов с идиопатической ДКМП (99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%)). Средний возраст участников составил 51±9,1 лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 69 лет. Контрольная группа включала 101 здорового человека, средний возраст 50,8±12,3 лет, возрастной диапазон — от 34 до 79 лет (86,1% мужчины).

Использовался индекс Рис-Айзенка (длина тела*100/поперечный диаметр грудной клетки*6) и индекс полового диморфизма Д. Таннера (3*диаметр плеча–межреберной диаметр таза).

В дополнение к классическому индексу массы тела (ИМТ) в исследовании определены окружность талии, окружность бедер, индекс формы тела, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТБ), отношение окружности талии к росту (ОТР), индекс ожирения тела (ИОЖТ), индекс округлости тела (ИОКТ).

Результаты. У пациентов носителей генотипа GG значимо выше были показатели ОТР, ИОЖТ, ИОКТ по сравнению с группой контроля. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов AG и AA. Также носители генотипов AG и AA полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной группы и по ОТБ и ОТР. Что может свидетельствовать о первостепенном влиянии соматометрических индексов, а не изучаемых полиморфизмов на развитие ДКМП.

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически значимое влияния на развитие ДКМП у носителей генотипа GG полиморфизма rs1805124 ИОКТ ($p<0,001$) и индекса Рис-Айзенка ($p<0,001$).

У пациентов носителей генотипа ба/ба значимо выше были показатели ОТР, ОТБ, ИМТ, ИОЖТ, ИОКТ по сравнению с группой контроля. Подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипа ба/ба. Значимо чаще у носителей генотипа ба/ба были показатели ОТР, ИОЖТ, ИМТ, ИОКТ. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов AG и AA. Также носители генотипов AG и AA полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной группы и по ОТБ и ОТР.

Заключение. Вероятнее, в развитии ДКМП имеют большое значение такие соматометрические показатели, как ИОКТ, ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИМТ, ИОКТ. У носителей гомозиготы по редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть ИОКТ и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели ба полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, ИМТ, индекс Рис-Айзенка. Однако ИОКТ и индекс Рис-Айзенка могут быть независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от наличия генотипов изучаемых полиморфизмов.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, дерево решений, индекс формы тела, индекс округлости тела.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

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

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

isachenko102@inbox.ru

ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЖТ — индекс ожирения тела, ИОКТ — индекс округлости тела, ИФТ — индекс формы тела, ОБ — окружность бедра, ОТ — окружность талии, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту, ОШ — отношение шансов, ПД — половой диморфизм, СН — сердечная недостаточность.

Рукопись получена 22.07.2024

Рецензия получена 26.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Максимов В.Н. Антропометрические показатели как факторы риска развития дилатационной кардиомиопатии у носителей полиморфизмов rs1805124 и rs35068180. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6056. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6056. EDN JJBZQR

Anthropometric parameters as risk factors for dilated cardiomyopathy in carriers of rs1805124 and rs35068180 polymorphisms

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

Aim. To identify anthropometric parameters that are associated with a more frequent development of dilated cardiomyopathy (DCM) in patients with rs1805124 and rs35068180 polymorphisms.

Material and methods. The present study included 111 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) (99 men (89,2%) and 12 women (10,8%)). The mean age of the participants was 51±9,1 years, with an age range of 20 to 69 years. The control group included 101 healthy individuals (mean age, 50,8±12,3 years; age range, 34 to 79 years (men, 86,1%)).

The Rees-Eysenck index (body length*100/chest transverse diameter*6) and the Tanner's sexual dimorphism index (3*shoulder diameter–intercrestal diameter) were used.

In addition to the conventional body mass index (BMI), the study determined waist circumference, hip circumference, body shape index (BSI), waist-to-hip ratio (WHR), waist-to-height ratio (WHtR), body adiposity index (BAI), body roundness index (BRI).

Results. Patients carrying the GG genotype had significantly higher WHR, BAI, and BRI indices compared to the control group. However, similar differences were

also observed among carriers of the AG and AA genotypes. Also, carriers of the AG and AA genotypes of the rs1805124 polymorphism significantly differed from the control group in WHR and WHtR. This may indicate the primary influence of somatometric indices, rather than the studied polymorphisms, on the DCM development.

The multivariate analysis performed using the Wald stepwise selection method showed a significant effect of BRI ($p=0,000$) and the Rees-Eysenck index ($p=0,000$) on the development of DCM in carriers of the rs1805124 polymorphism GG genotype. In patients carrying the 6a/6a genotype, the WHtR, WHR, BMI, BAI, and BRI were significantly higher than in the control group. Similar differences were also observed among carriers of the 6a/5a genotype. The indices of WHtR, BAI, BMI, and BRI were significantly higher in carriers of the 5a/5a genotype. However, similar differences were also observed among carriers of the AG and AA genotypes. Also, carriers of the AG and AA genotypes of the rs1805124 polymorphism significantly differed from the control group in both WHR and WHtR.

Conclusion. Most likely, such somatometric indices as BRI, WHR, WHtR, BAI, and BMI are of great importance in the development of DCM. In carriers of the homozygous rare allele G of the rs1805124 polymorphism, independent predictors of DCM may be BRI and the Rees-Eysenck index, while in carriers of the rare allele 5a of the rs35068180 polymorphism — BRI, BMI, and the Rees-Eysenck index. However, BRI and the Rees-Eysenck index may be independent predictors of DCM regardless of the genotypes of the studied polymorphisms.

Keywords: dilated cardiomyopathy, decision tree, body shape index, body roundness index.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk; ³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

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

*Corresponding author: isachenko102@inbox.ru

Received: 22.07.2024 **Revision Received:** 26.08.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Kuznetsova O. O., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N. Anthropometric parameters as risk factors for dilated cardiomyopathy in carriers of rs1805124 and rs35068180 polymorphisms. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6056. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6056. EDN JJBZQR

Ключевые моменты

- Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают взаимосвязь между определенными SNP и антропометрическими показателями у пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).
- У носителей гомозиготы по редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть индекс округлости тела (ИОКТ) и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5a полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, индекс массы тела, индекс Рис-Айзенка. Однако ИОКТ и индекс Рис-Айзенка могут быть независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от наличия генотипов изучаемых полиморфизмов.
- Необходимо проведение дополнительных исследований, включая большие когортные, для подтверждения связей и полного понимания их механизмов.

Существуют исследования, указывающие на возможную ассоциацию между определенными типами телосложения и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Например, пикнический тип телосложения, который характеризуется склонностью к ожирению, может быть связан с более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний из-за ассоциированных с ожирением факторов риска, таких как гипертония, диабет и дислипидемия [1].

Key messages

- Genetic studies on cardiomyopathies reveal a relationship between certain SNPs and anthropometric parameters in patients with dilated cardiomyopathy (DCM).
- In carriers of the homozygous rare allele G of the rs1805124 polymorphism, the body roundness index (BRI) and the Rees-Eysenck index can be independent predictors of DCM, while in carriers of the rare allele 5a of the rs35068180 polymorphism — BRI, body mass index, and the Rees-Eysenck index. However, BRI and the Rees-Eysenck index may be independent predictors of DCM regardless of genotypes of the studied polymorphisms.
- Additional studies, including large cohort studies, are needed to confirm the associations and fully understand their mechanisms.

Кардиомиопатии представляют собой группу заболеваний миокарда, которые могут быть вызваны различными генетическими и негенетическими факторами. Генетические предикторы играют значительную роль в развитии кардиомиопатий, однако взаимодействие этих предикторов с антропометрическими показателями и их влияние на риск развития и прогрессирования заболевания остаются недостаточно изученными.

Накоплено немного данных для установления прямой связи между конституциональным типом те-

лосложения и кардиоваскулярной патологией, включая кардиомиопатии, необходимы дополнительные исследования, поскольку риск развития кардиомиопатии зависит от множества факторов, включая генетические, метаболические и другие.

Ранее нами были доказаны генетические факторы, ассоциированные с риском развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [2-6]. Однако учитывая многофакторность в развитии ДКМП, возможен вклад фенотипических признаков в реализацию неблагоприятных сценариев развития ДКМП у носителей полиморфизмов rs1805124 и rs35068180¹.

Цель: выявить антропометрические показатели, которые ассоциированы с более частым развитием ДКМП у пациентов с полиморфизмами rs1805124 и rs35068180.

Мы предполагаем, что определенные антропометрические показатели могут усиливать генетическую предрасположенность к развитию кардиомиопатий, что может способствовать ранней идентификации групп высокого риска и разработке целевых стратегий профилактики и лечения.

В данной работе мы рассмотрим существующие данные о связи между антропометрическими показателями и ДКМП.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 111 пациентов с идиопатической ДКМП (99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%). Средний возраст участников составил $51 \pm 9,1$ лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 69 лет. Контрольная группа включала 101 здорового человека, средний возраст $50,8 \pm 12,3$ лет, возрастной диапазон — от 34 до 79 лет (86,1% мужчины).

Использовался индекс Рис-Айзенка (длина тела*100/поперечный диаметр грудной клетки*6) и индекс полового диморфизма (ПД) Д. Таннера (3*диаметр плеча—межгребневой диаметр таза).

Согласно индексу Рис-Айзенка, можно выделить 3 типа конституции: гиперстенический (пикнический) (<97 для мужчин и <96 для женщин), нормостенический (97-105 для мужчин, 96-106 для женщин), астенический (>105 для мужчин, >106 для женщин).

Тип ПД диагностировали как гинекоморфный при величине индекса ПД <83,7 у мужчин и 73,1 у женщин. Мезоморфный тип у мужчин соответствовал значениям от 87,7 до 93,1, у женщин от 73,1

до 82,1. При значениях индекса ПД, превышающих 93,1 и 82,1 у мужчин и женщин, соответственно, тип телосложения определяется как андроморфный.

В дополнение к классическому индексу массы тела (ИМТ) в исследовании определены окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс формы тела (ИФТ), отношение ОТ к ОБ (ОТБ), отношение ОТ к росту (ОТР), индекс ожирения тела (ИОЖТ), индекс округлости тела (ИОКТ).

ИОКТ рассчитывали по следующей формуле [7]: $ИОТ = 364,2 - 365,5 * \sqrt{1 - ((ОТ/2\pi)^2 / (0,5 * \text{рост})^2)}$.

ИМТ рассчитывали как массу (кг), разделенную на квадрат роста (м^2). Обхват средней точки между нижней точкой ребра и верхним краем гребня подвздошной кости рассчитывали как ОТ. Длину горизонтального положения выступа бедра рассчитывали как ОБ [7]. Измерения ОТ и ОБ проводились с точностью до 0,1 см. ОТБ/ОТР, соответственно, рассчитывали как ОТ, разделенный на ОБ, и ОТ, разделенный на рост. ИОЖТ рассчитывали как ОБ (см)/ $\text{рост}^{1,5}$ (м) минус 18 [7].

ИФТ рассчитывался по формуле $ИФТ = ОТ/ИМТ^{2/3} * \text{рост}^{1/2}$ [7].

Статистический анализ. Анализ данных проводился с помощью программного пакета SPSS 20.0. Оценка межгрупповых различий и соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга выполнялась с использованием критерия χ^2 . Для оценки ассоциации генотипических характеристик с риском заболевания использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ, равное 1, указывало на отсутствие ассоциации; значение ОШ >1 указывало на положительную ассоциацию, а ОШ <1 — на отрицательную ассоциацию. Для выявления генетического вклада в развитие кардиомиопатии и ее отдельных форм был применен метод логистического регрессионного анализа. Оценка статистической значимости регрессионной модели была осуществлена при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p < 0,05$, нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости модели не принималась. Проверку согласованности модели с исходными данными представляли с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p > 0,05$ наиболее правильной являлась гипотеза о согласованности модели. Прогностическая модель логистической регрессии была построена методом включения Вальда. Для анализа предсказания категориальной зависимой переменной на основе одной или нескольких независимых переменных использовался метод — деревья классификации. Деревья классификации позволяют выявить взаимосвязи между переменными и классифицировать объекты на основе их атрибутов. Для построения деревьев классификации был выбран алгоритм CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector), который осуществляет разделение выборки

¹ rs1805124 (SCN5A — ген калиевого канала KCNE1): этот SNP ассоциирован с функцией кардиальных калиевых каналов, что важно для поддержания электрической стабильности миокарда [6].

rs35068180 (MMP3 — ген миозинового связывающего белка C — MYBPC3): этот редкий SNP может быть связан с развитием ДКМП, т.к. MYBPC3 играет ключевую роль в сократительной функции кардиомиоцитов. Наличие мутаций в этом гене коррелирует с изменением структуры и функции миокарда [2, 4].

Таблица 1

Пациенты с ДКМП и контрольная группа с аллельными вариантами rs1805124
и значениями изучаемых соматометрических показателей

Данные антропометрии	GG			AG			AA		
	ДКМП	Контроль	Значение p	ДКМП	Контроль	Значение p	ДКМП	Контроль	Значение p
ОТБ	0,92 [0,91; 0,98]	0,86 [0,69; 1,02]	1,000	0,89 [0,87; 0,94]	0,83 [0,74; 0,93]	0,010	0,88 [0,86; 0,93]	0,84 [0,76; 0,97]	0,017
ОТР	0,58 [0,57; 0,62]	0,45 [0,37; 0,54]	0,014	0,57 [0,53; 0,60]	0,48 [0,42; 0,53]	0,000	0,58 [0,52; 0,62]	0,49 [0,42; 0,54]	0,000
ИОЖТ	29,16 [26,61; 29,93]	22,78 [22,36; 23,40]	0,016	28,55 [25,84; 32,54]	25,89 [24,51; 28,03]	0,002	30,42 [25,95; 34,31]	25,5 [23,4; 27,5]	0,000
ИМТ	27,46 [26,42; 30,30]	26,92 [21,22; 31,85]	1,000	28,62 [24,86; 31,21]	24,51 [20,64; 27,74]	0,001	30,86 [27,36; 34,60]	24,4 [22,6; 25,9]	0,008
ИОКТ	5,00 [4,84; 5,83]	2,67 [1,22; 4,20]	0,014	4,68 [3,88; 5,38]	3,06 [2,01; 3,98]	0,000	4,89 [3,78; 5,88]	4,1 [3,6; 4,63]	0,002
ИФТ	0,06 [0,06; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,643	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,562	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,05; 0,07]	0,154

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЖТ — индекс ожирения тела, ИОКТ — индекс округлости тела, ИФТ — индекс формы тела, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту.

Таблица 2

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования предполагаемых
соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей гомозиготы
по редкой аллели полиморфизма rs1805124

	В	Стандартная ошибка	Вальд	Ст.св.	Значение	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
ИОКТ	1,183	0,245	23,410	1	0,000	3,264	2,021	5,272
Индекс Рис-Айзенка	-0,043	0,009	20,802	1	0,000	0,958	0,940	0,976

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИОКТ — индекс округлости тела.

на основе статистически значимых различий в распределении зависимой переменной, используя критерий хи-квадрат для оценки качества разделения. Для оценки важности переменных был проведен анализ значимости предикторов, который позволил определить, какие из независимых переменных оказывают наибольшее влияние на классификацию объектов. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$ для всех проведенных тестов.

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.

Результаты

В группах с ДКМП и контроля у носителей полиморфизма rs1805124 получены значения соматометрических показателей по генотипам (табл. 1).

У пациентов носителей генотипа GG значимо выше были показатели ОТР, ИОЖТ, ИОКТ по сравне-

нию с группой контроля. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов AG и AA. Также носители генотипов AG и AA полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной группы и по ОТБ и ОТР. Что может свидетельствовать о первостепенном влиянии соматометрических показателей, а не изучаемых полиморфизмов на развитие ДКМП.

При проведении логистического регрессионного анализа значимости предполагаемых соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей гомозиготы по редкой аллели полиморфизма rs1805124 методом включения Вальда получены результаты (табл. 2).

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически значимое влияние на развитие ДКМП у носителей генотипа GG полиморфизма rs1805124 ИОКТ ($p < 0,001$) и индекса Рис-Айзенка ($p < 0,001$). Многофакторная регрессионная модель является статистически значимой. Согласно ей, значение перечисленных индексов влияет на шансы проявления ДКМП (ОШ 3,264; 95% ДИ: 2,021-5,272 и 0,958, 95% ДИ: 0,940-0,976 для ИОКТ и индекса Рис-Айзенка,

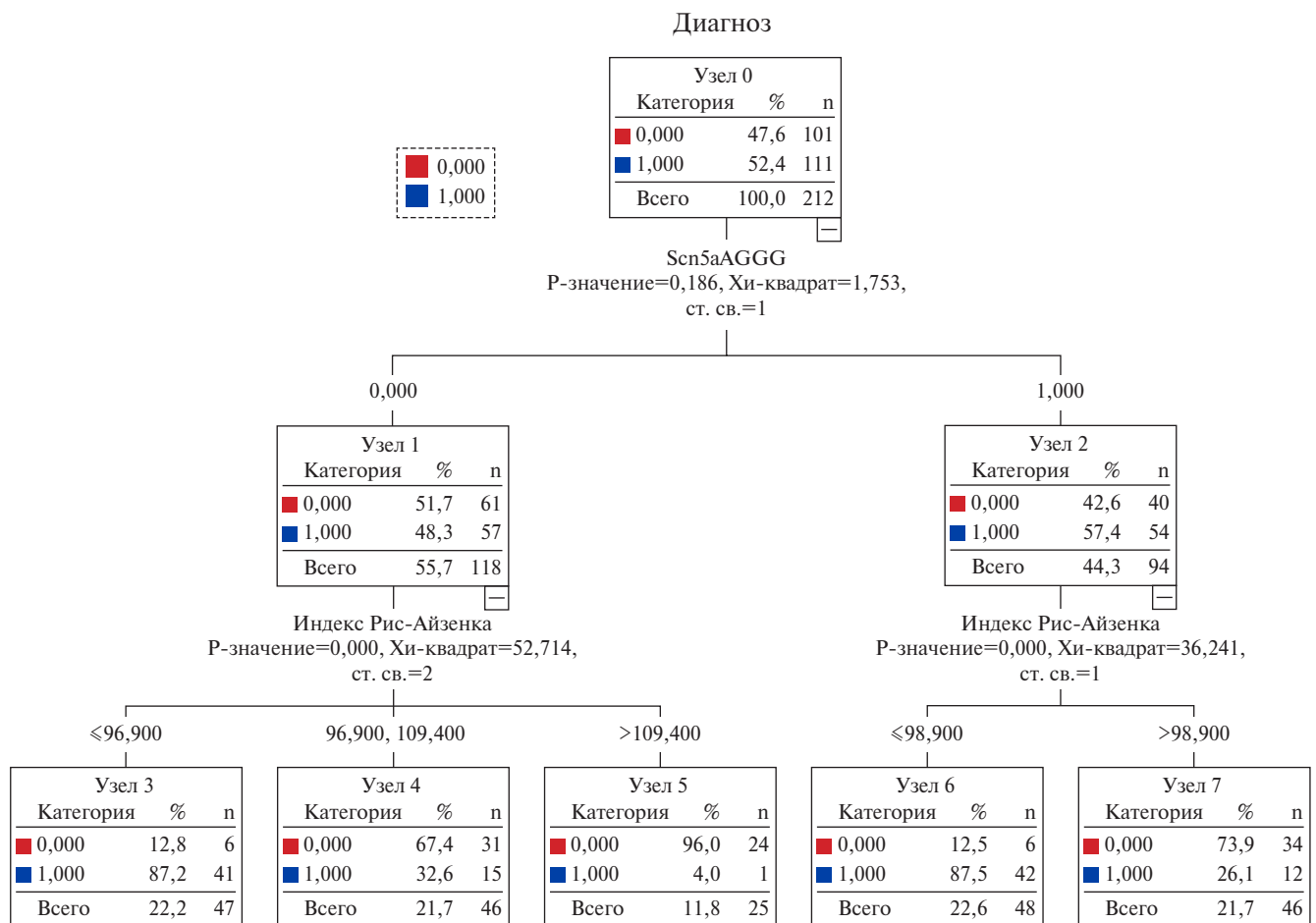


Рис. 1. Визуализация дерева решений, отражающая ключевые факторы, влияющие на развитие ДКМП на основе наличия аллеля G полиморфизма rs1805124 и соматометрических показателей.

соответственно). Данную модель описывает следующее уравнение регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{(1,183x_1 - 0,043x_2)}),$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДКМП, x₁ — ИОКТ, x₂ — индекс Рис-Айзенка, e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации данной модели (R²=0,544) дает статистически значимое объяснение влияния соматометрического признака на вероятности развития ДКМП на 54,4%. Всего корректными являлись 80,9% прогнозов. Критерий Хосмера-Лемешова 0,779 говорит о высокой прогностической значимости регрессионной модели.

Использование метода дерева решений позволило нам выявить ключевые факторы, прогнозирующие развитие ДКМП. Дерево решений было построено с использованием метода CHAID, который разделил нашу выборку на 4 ветви на основе наличия аллеля G полиморфизма rs1805124 и антропометрического индекса Рис-Айзенка (рис. 1).

Каждая ветвь дерева представляет собой последовательность решений, начиная с корневого узла

и заканчивая листовыми узлами, которые указывают на прогнозируемое значение для ДКМП. В корневом узле применялся критерий — наличия или отсутствия аллеля G полиморфизма rs1805124, что обеспечило первичное разделение нашего набора данных. У пациентов с наличием аллеля G вероятность наличия ДКМП — 57,4%, без аллеля G — 48,3%. Далее в зависимости от значения индекса Рис-Айзенка для пациентов с аллелем G: при значении <98,9 см вероятность встретить ДКМП — 87,5%, при значении >98,9 см вероятность наличия ДКМП 26,1%.

Стандартная ошибка для модели — 0,027, общий процент корректных предсказаний 81,1%.

У пациентов носителей генотипа ба/ба значимо выше были показатели ОТР, ОТБ, ИМТ, ИОЖТ, ИОКТ по сравнению с группой контроля. Подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипа ба/5а. Значимо чаще у носителей генотипа 5а/5а были показатели ОТР, ИОЖТ, ИМТ, ИОКТ. Однако подобные отличия наблюдались и среди носителей генотипов АГ и АА. Также носители генотипов АГ и АА полиморфизма rs1805124 значимо отличались от контрольной

Таблица 3

Пациенты с ДКМП и группа контроля с аллельными вариантами полиморфизма rs35068180

Генотип	6a/6a			6a/5a			5a/5a		
	ДКМП	Контроль	Значение p	ДКМП	Контроль	Значение p	ДКМП	Контроль	Значение p
ОТБ	0,88 [0,86; 0,93]	0,83 [0,74; 0,93]	0,019	0,90 [0,87; 0,95]	0,82 [0,75; 0,93]	0,002	0,89 [0,87; 0,94]	0,87 [0,78; 0,93]	0,192
ОТР	0,55 [0,50; 0,59]	0,48 [0,41; 0,54]	<0,001	0,58 [0,55; 0,61]	0,48 [0,42; 0,53]	<0,001	0,59 [0,58; 0,65]	0,50 [0,45; 0,53]	0,001
ИОЖТ	27,96 [24,76; 31,56]	25,85 [23,71; 27,52]	0,022	29,97 [26,70; 34,20]	25,12 [23,16; 27,06]	<0,001	29,92 [27,30; 35,23]	26,85 [25,07; 28,25]	0,012
ИМТ	30,08 [26,14; 32,55]	24,39 [21,34; 26,30]	<0,001	30,02 [25,61; 33,24]	24,36 [21,54; 25,74]	<0,001	29,56 [25,86; 32,56]	24,68 [22,89; 29,01]	0,048
ИОкТ	4,45 [3,48; 5,23]	2,91 [1,89; 4,09]	<0,001	4,96 [4,41; 5,76]	2,98 [2,02; 3,90]	<0,001	5,17 [4,97; 6,55]	3,42 [2,53; 4,09]	0,001
ИФТ	0,05 [0,05; 0,06]	0,06 [0,05; 0,06]	0,467	0,06 [0,55; 0,06]	0,062 [0,05; 0,07]	0,924	0,06 [0,05; 0,06]	0,05 [0,046; 0,07]	0,323

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМТ — индекс массы тела, ИОЖТ — индекс ожирения тела, ИОкТ — индекс округлости тела, ИФТ — индекс формы тела, ОТБ — соотношение талии к бедрам, ОТР — соотношение талии к росту.

Таблица 4

Сравнение пациентов с ДКМП и группы контроля по соматическим индексам в зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов

Индекс	Пикнический	Нормосте- нический	Астени- ческий	Пикнический	Нормосте- нический	Астени- ческий	Пикнический	Нормосте- нический	Астени- ческий
Рис-Айзенка									
rs1805124	GG			AG			AA		
Пациенты с ДКМП, n=111	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)	27 (60%)	13 (28,9%)	5 (11,1%)	37 (64,9%)	15 (26,3%)	5 (8,8%)
Контрольная группа, n=101	0	0	4 (100%)	4 (11,1%)	13 (36,1%)	19 (52,8%)	6 (9,7%)	25 (40,3%)	31 (50,0%)
Значение p	p=0,010, $\chi^2=9,244$			p<0,001, $\chi^2=24,534$			p<0,001, $\chi^2=43,493$		
rs35068180	6a/6a			6a/5a			5a/5a		
Пациенты с ДКМП, n=111	26 (56,5%)	13 (28,3%)	7 (15,2%)	34 (63,0%)	17 (31,5%)	3 (5,6%)	8 (72,7%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)
Контрольная группа, n=101	3 (9,7%)	12 (38,7%)	53 (52,5%)	5 (9,6%)	21 (40,4%)	26 (50,0%)	2 (11,1%)	5 (27,8%)	11 (61,1%)
Значение p	p<0,001, $\chi^2=51,210$			p<0,001, $\chi^2=40,203$			p=0,003, $\chi^2=12,243$		
Индекс полового дисморфизма Таннера	Гинекоморф- ный	Мезоморф- ный	Андроморф- ный	Гинекоморф- ный	Мезоморф- ный	Андроморф- ный	Гинекоморф- ный	Мезоморф- ный	Андроморф- ный
rs1805124	GG			AG			AA		
Пациенты с ДКМП, n=111	1 (11,1%)	0	8 (88,9%)	0	2 (4,4%)	44 (97,8%)	0	5 (8,8%)	51 (89,5%)
Контрольная группа, n=101	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	16 (44,4%)	13 (36,1%)	7 (19,5%)	26 (41,9%)	24 (38,7%)	12 (19,4%)
Значение p	p=0,040, $\chi^2=6,480$			p<0,001, $\chi^2=50,440$			p<0,001, $\chi^2=62,448$		
rs35068180	6a/6a			6a/5a			5a/5a		
Пациенты с ДКМП, n=111	0	1 (2,2%)	44 (95,7%)	0	5 (9,3%)	50 (92,6%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)	9 (81,8%)
Контрольная группа, n=101	13 (41,9%)	10 (32,3%)	8 (25,8%)	22 (41,5%)	24 (45,3%)	7 (13,2%)	8 (44,4%)	24 (38,7%)	12 (19,4%)
Значение p	p<0,001, $\chi^2=44,208$			p<0,001, $\chi^2=66,873$			p=0,019, $\chi^2=8,032$		

Сокращение: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия.

Таблица 5

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования предполагаемых соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей редкой аллели (5а/5а+5а/6а) полиморфизма rs35068180

	В	Стандартная ошибка	Вальд	Ст. св.	Значение	Exp(B)	95% ДИ для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
ИОкТ	1,306	0,268	23,680	1	0,000	3,691	2,181	6,246
ИМТ	0,228	0,060	14,385	1	0,000	1,257	1,117	1,414
Индекс Рис-Айзенка	-0,114	0,022	26,573	1	0,000	0,892	0,854	0,932

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ИОкТ — индекс округлости тела.

группы и по ОТБ и ОТР. Полученные нами данные могут свидетельствовать о значимом влиянии соматометрических индексов, а не только изучаемых полиморфизмов в развитии ДКМП (табл. 3).

Также мы провели сравнительный анализ пациентов в зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов по индексу Рис-Айзенка и индексу полового дисморфизма Таннера (табл. 4).

Значимо чаще встречается пикнический тип и андроморфный тип у пациентов с ДКМП по сравнению с контролем у пациентов вне зависимости от генотипов полиморфизмов rs1805124 и rs35068180.

При проведении логистического регрессионного анализа значимости предполагаемых соматометрических предикторов в развитии ДКМП у носителей редкой аллели (5а/5а+5а/6а) полиморфизма rs35068180 методом включения Вальда получены результаты (табл. 5).

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения Вальда показал статистически значимое влияния на развитие ДКМП у носителей редкой аллели (5а/5а+5а/6а) полиморфизма rs35068180 ИОкТ ($p<0,001$), индекса Рис-Айзенка ($p<0,001$) и ИМТ ($p<0,001$). Многофакторная регрессионная модель является статистически значимой. Согласно ей, значение перечисленных индексов влияет на шансы проявления ДКМП (ОШ 3,691; 95% ДИ: 2,181-6,246 для ИОкТ, 1,257; 95% ДИ: 1,117-1,414 для ИМТ, 0,892; 95% ДИ: 0,854-0,932 для индекса Рис-Айзенка). Данную модель описывает следующее уравнение регрессии:

$$p = 1 / (1 + e^{-(1,306x_1 + 0,228x_2 - 0,114x_3)})$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДКМП, x_1 — ИОкТ, x_2 — ИМТ, x_3 — индекс Рис-Айзенка, e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации данной модели ($R^2 = 0,710$) дает статистически значимое объяснение влияния соматометрического признака на вероятности развития ДКМП на 71,0%. Всего корректными являлись 85,7% прогнозов. Критерий Хосмера-Лемешова равен 0,292.

Использование метода дерева решений позволило нам выявить ключевые факторы, влияющие на

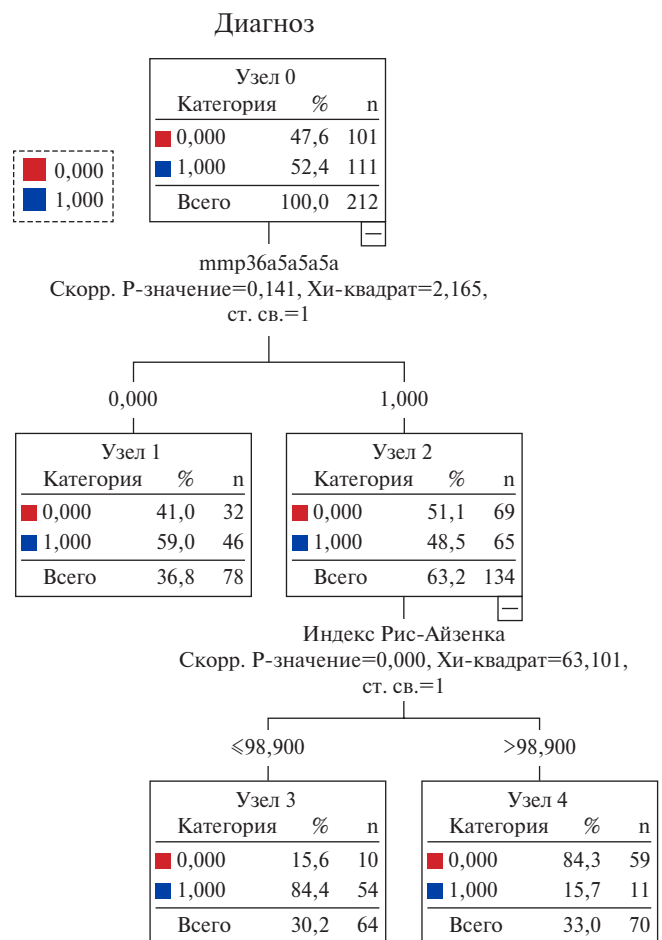


Рис. 2. Визуализация дерева решений, отражающая ключевые факторы, влияющие на развитие ДКМП на основе наличия или отсутствия аллеля 5а полиморфизма rs35068180 и соматометрических показателей.

развитие ДКМП. Дерево решений было построено с использованием метода CHAID, который разделил нашу выборку на 4 ветви на основе наличия генотипов 5а/5а+6а/5а и антропометрического показателя — индекса Рис-Айзенка.

Каждая ветвь дерева (рис. 2) представляет собой последовательность решений, начиная с корневого узла и заканчивая листовыми узлами, которые указывают

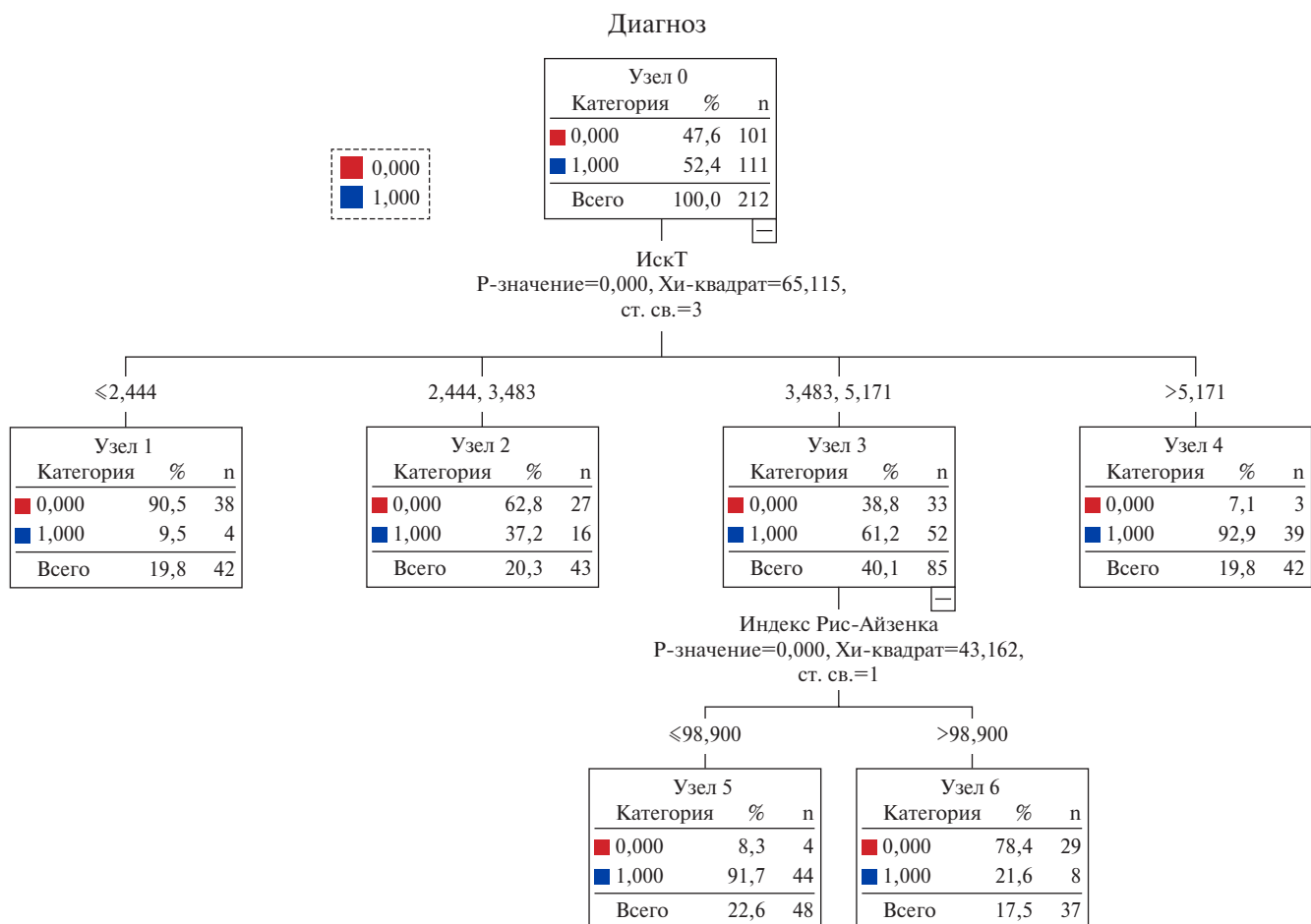


Рис. 3. Визуализация дерева решений, отражающая ключевые факторы, влияющие на развитие ДКМП на основе соматометрических показателей.

на прогнозируемое значение для ДКМП. В корневом узле применялся критерий — наличия или отсутствия аллеля 5a полиморфизма rs35068180, что обеспечило первичное разделение нашего набора данных. У пациентов с наличием генотипа 5a/5a или 6a/5a вероятность встретить ДКМП — 48,5%, с генотипом 6a/6a — 59,0%. Далее в зависимости от значения индекса Рис-Айзенка: у носителей аллеля 5a при значении индекса <98,9 вероятность встретить ДКМП — 84,4%.

Стандартная ошибка для модели — 0,03, Общий процент корректных предсказаний 75%.

Однако, если не разделять пациентов по генотипам изучаемых полиморфизмов, с помощью дерева классификаций можно подобрать более значимые предикторы развития ДКМП — ИОкТ, индекс Рис-Айзенка (рис. 3).

Стандартная ошибка для модели — 0,025, общий процент корректных предсказаний 83,5%.

Обсуждение

В настоящее время в поле зрения врачей попадает большое количество пациентов, страдающих ожирением.

Во многих исследованиях имеются данные о наибольшем значении накопления висцерального жира в определении риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, и в первую очередь в развитии сердечной недостаточности (СН). Поскольку накопление жировой ткани сопряжено с развитием метаболических изменений и развитием СН [8].

СН приводит к развитию систолической дисфункции вследствие комплексного воздействия: инфильтрация миокарда жирными кислотами, накопление триглицеридов внутри кардиомиоцита, их гибель [9].

Принимая во внимание данные других исследований, можно заключить, что воздействие ожирения на сердце происходит с утолщением стенок сердца и увеличением массы, способствуя развитию диастолической дисфункции [10].

При проведении исследования с применением эндомиокардиальной биопсии выявлена умеренная гипертрофия кардиомиоцитов и большее число липидных капель внутри кардиомиоцита у людей с ожирением в сравнении с людьми с нормальным весом. Миокардиальный жир в результате приводит к ги-

бели кардиомиоцита (липотоксичность) и в конечном итоге к развитию сократительной дисфункции. Липотоксичность — это процесс, вследствие которого происходит накопление токсичных продуктов метаболизма: диацилглицерин и церамид. Это приводит к окислительному стрессу, увеличению производства активных форм кислорода, вызывая окислительное повреждение клеточной мембраны и дисфункцию органелл. Происходит гибель кардиомиоцитов и развивается сократительная дисфункция [11].

В одном из исследований показано, что повышенный ИМТ у молодых женщин тесно связан с повышенным риском последующей кардиомиопатии, начинающейся уже при умеренно повышенной массе тела [12].

В нашем исследовании, помимо показателя ИМТ мы использовали такие параметры, как ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИОКТ, ИФТ, которые являются более чувствительными параметрами в прогнозировании сердечно-сосудистых рисков [1]. Полученные нами данные свидетельствуют, вероятно, о первоочередном значении в развитии ДКМП таких антропометрических параметров, как ИОКТ, ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИМТ. У носителей редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть ИОКТ и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5a полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, ИМТ, индекс Рис-Айзенка.

У пациентов носителей редкой аллели полиморфизма rs1805124 и наличием повышенных соматометрических показателей ОТР, ОТБ, ИМТ, ИОЖТ, ИОКТ на фоне электрофизиологической нестабильности миокарда (нарушение в кодировании калиевых каналов), вероятно, происходит пропитывание миокарда жирными кислотами, что может приводить к гибели кардиомиоцита. В связи с чем развивается неблагоприятный фенотип — развитие ДКМП на фоне имеющегося генотипа изучаемого полиморфизма.

У носителей редкой аллели (5a/5a+5a/6a) полиморфизма rs35068180 ИОКТ, индекс Рис-Айзенка и ИМТ являются независимыми предикторами развития ДКМП.

Полиморфизм rs35068180 кодирует синтез миоинсывязывающего белка C-MYPPC3, который играет ключевую роль в сократительной функции кардиомиоцита. Активность ММР-3 может быть особенно важна в регуляции ремоделирования сердца и прогрессировании СН, поскольку ММР-3 имеет широкий спектр субстратов внеклеточного матрикса, ко-

торые могут активировать про-ММР и высвобождать клеточные или матрикс-ассоциированные факторы роста. Более того, ММР-3 может участвовать в каскаде активации других видов ММР, имеющих отношение к процессу ремоделирования левого желудочка. Повышенная экспрессия ММР-3, возникающая при ДКМП, может быть важным механизмом, способствующим ремоделированию левого желудочка. У носителей генотипа 5A/6A наблюдается повышение уровня транскрипции и локальной экспрессии ММР-3. Наряду с вышесказанным липотоксичность, вероятно, может усугублять поражение кардиомиоцитов и приводить к развитию ДКМП [13]. Эти данные еще раз подтверждают необходимость как можно раньше бороться с ожирением и сопутствующими заболеваниями.

Несмотря на ассоциацию генотипов полиморфизмов rs1805124 и rs35068180 с развитием ДКМП, описанную нами ранее в наших исследованиях [2, 4, 6], при анализе влияния генотипов и соматометрических показателей методом дерева решений на развитие ДКМП, соматометрические показатели, такие как ИОКТ, индекс Рис-Айзенка — явились независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от генотипов изучаемых полиморфизмов. Что может означать полиморфность патогенеза развития ДКМП — влияния не только одного полиморфизма гена, а одновременно нескольких, а также важность влияния модифицируемых факторов риска на реализацию неблагоприятного фенотипического сценария, несмотря на наличие или отсутствие генетической предрасположенности.

Заключение

Вероятно, в развитии ДКМП имеют большое значение такие соматометрические показатели, как ИОКТ, ОТБ, ОТР, ИОЖТ, ИМТ. У носителей гомозиготы по редкой аллели G полиморфизма rs1805124 независимыми предикторами развития ДКМП могут быть ИОКТ и индекс Рис-Айзенка, а у носителей редкой аллели 5a полиморфизма rs35068180 — ИОКТ, ИМТ, индекс Рис-Айзенка. Однако ИОКТ и индекс Рис-Айзенка могут быть независимыми предикторами развития ДКМП вне зависимости от наличия генотипов изучаемых полиморфизмов.

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

Литература/References

1. Lee H, Chung HS, Kim YJ, et al. Association between body shape index and risk of mortality in the United States. *Sci Rep.* 2022;12(1):11254. doi:10.1038/s41598-022-15015-x.
2. Kuznetsova OO, Nikulina SY, Chernova AA, et al. Association of polymorphism-1171 5A/6A of the matrix metalloproteinase gene type 3 (rs35068180) with dilated cardiomyopathy. *CardioSomatics.* 2020;11(3):6-9. (In Russ.) Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма-1171 5A/6A гена матриксной металлопротеиназы 3-го типа (rs35068180) с дилатационной кардиомиопатией. *КардиоСоматика.* 2020;11(3):6-9. doi:10.26442/22217185.2020.3.200372.
3. Kuznetsova OO, Nikulina SYu, Chernova AA, et al. β -1-adrenoreceptor gene polymorphism role in the development of dilated cardiomyopathy. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(7):394-8. (In Russ.) Кузнецова О.О., Никулина С.Ю., Чернова А.А. и др. Роль полиморфизма гена β -1-адренорецепторов в развитии дилатационной кардиоми-

- патии. ПМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):394-8. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-7-394-398.
4. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, et al. Relationship of matrix metalloproteinase-3-11715A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3960. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А. и др. Результаты исследования ассоциативной связи гена матриксной металлопротеиназы-3 и дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):3960. doi:10.15829/1560-4071-2020-3960.
5. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, et al. Association of *ADRB2* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. *Cardiosomatics*. 2021;12(1):28-33. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена *ADRB2* с дилатационной кардиомиопатией. *КардиоСоматика*. 2021;12(1):28-33. doi:10.26442/22217185.2021.1.200772.
6. Nikulina SYu, Kuznetsova OO, Chernova AA, et al. Association of *SCN5A* gene polymorphism with dilated cardiomyopathy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(4):564-9. (In Russ.) Никулина С.Ю., Кузнецова О.О., Чернова А.А. и др. Ассоциация полиморфизма гена *SCN5A* с дилатационной кардиомиопатией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(4):564-9. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-11.
7. Caminha TC, Ferreira HS, Costa NS, et al. Waist-to-height ratio is the best anthropometric predictor of hypertension: A population-based study with women from a state of northeast of Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5874. doi:10.1097/MD.0000000000005874.
8. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984-e1010. doi:10.1161/CIR.0000000000000973.
9. Chau K, Gierd N, Magnusson M, et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(10):887-96. doi:10.1007/s00392-018-1259-6.
10. Lewis AJM, Rayner JJ, Abdesselam I, et al. Obesity in the absence of comorbidities is not related to clinically meaningful left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(7):2277-81. doi:10.1007/s10554-021-02207-1.
11. Gupta R, Ranchal P, Mahajan S, et al. Lipid inclusions in cardiac myocytes — a rare case of cardioliopotoxicity. *Future Cardiol*. 2021;17(2):293-9. doi:10.2217/fca-2020-0076.
12. Robertson J, Lindgren M, Schaufelberger M, et al. Body Mass Index in Young Women and Risk of Cardiomyopathy: A Long-Term Follow-Up Study in Sweden. *Circulation*. 2020;141(7):520-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044056.
13. Tang LJ, Chen XF, Zhu M, et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. *Clin Biochem*. 2007;40(18):1427-30. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.

Редкие варианты гена филамин С среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, направленных на септальную миозэктомию

Андреева С. Е., Гурщенков А. В., Зайцев В. В., Козырева А. А., Михалева А. И., Муравьев А. С., Гребенник В. К., Митрофанова Л. Б., Гордеев М. Л., Моисеева О. М., Костарева А. А.

Цель. Определить частоту и спектр редких вариантов гена филамин С (*FLNC*) среди пациентов с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), направленных на септальную миозэктомию, а также дать клиническую характеристику ГКМП, протекающей на фоне данных вариантов.

Материал и методы. 98 взрослым пациентам с ГКМП, которым была проведена процедура септальной миозэктомии, было выполнено генетическое тестирование методом секвенирования нового поколения с использованием целевой кардио панели (панель на 39 генов применена у 58 пациентов, и панель на 17 генов — у 40 пациентов). У пациентов с редкими вариантами *FLNC* (с частотой минорного аллеля <0,01%) были проанализированы данные анамнеза, эхокардиографии (ЭхоКГ), электрокардиографии, холтеровского мониторингирования, а также гистологического исследования миокарда, полученного интраоперационно.

Результаты. Выявлено 4 пациента с редкими вариантами *FLNC* (2 мужчины и 2 женщины), что составило 4% (Pro1774Ser, Thr1317Pro и His1834Tyr, последний выявлен дважды). Указанные варианты являлись точечными однонуклеотидными заменами и классифицировались как варианты неопределенной клинической значимости. Вариант *FLNC* p.Thr1317Pro у одного пациента сочетался с патогенным вариантом в гене *MYH7* p.Val606Leu. Дебют заболевания у всех пациентов произошел после 40 лет. Клиническая картина была представлена умеренными проявлениями сердечной недостаточности и стенокардии на уровне II функционального класса, не было зарегистрировано пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий, клинически значимых блокад проводимости. При ЭхоКГ у одной пациентки с вариантом p.His1834Tyr наблюдалась двояковыпуклая межжелудочковая перегородка с преобладающей гипертрофией срединных отделов, в то время как у остальных пациентов была преимущественно гипертрофия базальных отделов. Диастолическая дисфункция не превышала 1-2 степени у всех четырех пациентов.

Заключение. Клинические характеристики носителей редких вариантов *FLNC* в нашем исследовании не отличались от большинства пациентов с ГКМП, подвергшихся операции септальной миозэктомии. Редкие варианты гена *FLNC* могут выступать в качестве причинных или модификаторов течения ГКМП. Для уточнения характера патогенности редких вариантов *FLNC* необходимы функциональные и популяционные исследования с применением сегрегационного анализа.

Ключевые слова: обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, филамин С, септальная миозэктомия.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Андреева С. Е. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии, лаборант-исследователь, ORCID: 0000-0001-7306-9525, Гурщенков А. В. — к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0001-8494-0646, Зайцев В. В. — врач-кардиолог, ассистент кафедры кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Козырева А. А. — к.б.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0656-7967, Михалева А. И. — аспирант кафедры клеточной биологии, гистологии и цитологии, ORCID: 0009-0002-7652-2254, Муравьев А. С. — врач детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-0171-2475, Гребенник В. К. — зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии № 3, ORCID: 0000-0003-4353-4160, Митрофанова Л. Б. — д.м.н., г.н.с. НИЛ патоморфологии, профессор кафедры патологической анатомии Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-0735-7822, Гордеев М. Л. — профессор, д.м.н., г.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226, Моисеева О. М. — д.м.н., г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847, Костарева А. А.* — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna.kostareva@ki.se

ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, МЖП — межжелудочковая перегородка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, СН — сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, *FLNC* — филамин С, MAF — частота минорного аллеля, *truncFLNC* — укорачивающие варианты филамин С.

Рукопись получена 07.05.2024

Рецензия получена 03.06.2024

Принята к публикации 10.06.2024



Для цитирования: Андреева С. Е., Гурщенков А. В., Зайцев В. В., Козырева А. А., Михалева А. И., Муравьев А. С., Гребенник В. К., Митрофанова Л. Б., Гордеев М. Л., Моисеева О. М., Костарева А. А. Редкие варианты гена филамин С среди пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, направленных на септальную миозэктомию. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5942. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5942. EDN AIUPFZ

Rare filamin C variants among patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal myectomy

Andreeva S. E., Gurshchenkov A. V., Zaitsev V. V., Kozyreva A. A., Mikhaleva A. I., Muravyov A. S., Grebennik V. K., Mitrofanova L. B., Gordeev M. L., Moiseeva O. M., Kostareva A. A.

Aim. To determine the prevalence and profile of rare variants of the filamin C gene (*FLNC*) among patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM) referred for septal myectomy, and to provide a clinical description of HCM occurring with these variants.

Material and methods. Ninety-eight adult patients with HCM who underwent septal myectomy underwent genetic testing by next-generation sequencing

using a targeted cardiac panel (39-gene panel in 58 patients and 17-gene panel in 40 patients). In patients with rare *FLNC* variants (with a minor allele frequency <0,01%), the data of anamnesis, echocardiography, electrocardiography, Holter monitoring, and myocardial histological examination were analyzed.

Results. Four patients with rare *FLNC* variants (two men and two women) were identified, which amounted to 4% (Pro1774Ser, Thr1317Pro and His1834Tyr,

the latter was detected twice). These variants were missenses and classified as variants of uncertain clinical significance. The *FLNC* p.Thr1317Pro variant in one patient was combined with a pathogenic variant p.Val606Leu in *MYH7* gene. All patients received diagnosis of HCM after age of 40 years. Clinical course was represented by mild symptoms of heart failure and class II stable angina. Episodes of non-sustained ventricular tachycardia, atrial fibrillation or clinically significant conduction block were not registered. One patient with p.His1834Tyr *FLNC* variant had reverse curve interventricular septum morphology, whereas other patients had predominant hypertrophy of basal segment of interventricular septum. Diastolic dysfunction did not exceed grade 1-2 in all four patients.

Conclusion. The clinical characteristics of carriers of rare *FLNC* variants in our study did not differ from the majority of patients with HCM who underwent septal myectomy. Rare *FLNC* variants can act as causative or modifying factors of HCM course. Functional and population-based studies using segregation analysis should clarify the pathogenicity of rare *FLNC* variants.

Keywords: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, filamin C, septal myectomy.

Relationships and Activities. The work was financially supported by the Russian Science Foundation grant 15-20-00271 P.

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

Andreeva S.E. ORCID: 0000-0001-7306-9525, Gurshchenkov A.V. ORCID: 0000-0001-8494-0646, Zaitsev V.V. ORCID: 0000-0003-1905-2575, Kozyreva A.A. ORCID: 0000-0003-0656-7967, Mikhaleva A.I. ORCID: 0009-0002-7652-2254, Muravyov A.S. ORCID: 0000-0003-0171-2475, Grebennik V.K. ORCID: 0000-0003-4353-4160, Mitrofanova L.B. ORCID: 0000-0003-0735-7822, Gordeev M.L. ORCID: 0000-0001-5362-3226, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847, Kostareva A.A.* ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Corresponding author:
anna.kostareva@ki.se

Received: 07.05.2024 **Revision Received:** 03.06.2024 **Accepted:** 10.06.2024

For citation: Andreeva S.E., Gurshchenkov A.V., Zaitsev V.V., Kozyreva A.A., Mikhaleva A.I., Muravyov A.S., Grebennik V.K., Mitrofanova L.B., Gordeev M.L., Moiseeva O.M., Kostareva A.A. Rare filamin C variants among patients with hypertrophic cardiomyopathy referred for septal myectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5942. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5942. EDN AIUPFZ

Ключевые моменты

- Пациенты с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) на фоне редких миссенс-вариантов гена *FLNC* в нашем исследовании не отличались по основным клиническим характеристикам от большинства пациентов с ГКМП, направленных для выполнения септальной миэктомии.
- Редкие миссенс-варианты гена *FLNC* могут выступать в качестве причинных или модификаторов течения ГКМП.
- Для уточнения характера патогенности редких миссенс-вариантов *FLNC* необходимы функциональные и сегрегационные исследования.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является самым распространенным генетически обусловленным заболеванием сердца и характеризуется гипертрофией миокарда, неадекватной гемодинамической нагрузке [1, 2]. Она ассоциирована с неблагоприятными исходами — фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью (СН) и внезапной сердечной смертью [1, 2]. В последние годы появляются новые данные, расширяющие представление об этиологии ГКМП, выводя ее за пределы "болезни саркомера": наряду с подтверждением полигенного вклада несаркомерных генов в развитие ГКМП, в спектре моногенных причин также появляются новые несаркомерные гены-кандидаты [3-5].

Примером является ген филамина C (*FLNC*), экспрессируемый в поперечно-полосатой мускулатуре [6, 7]. В кардиомиоцитах *FLNC* локализован

Key messages

- Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HCM) against the background of rare missense *FLNC* variants in our study did not differ in the main clinical characteristics from the majority of patients with HCM referred for septal myectomy.
- Rare missense *FLNC* variants can act as causative or modifying factors of HCM course.
- Functional and segregation studies are needed to clarify the nature of the pathogenicity of rare missense *FLNC* variants.

в области Z-диска, где он, соединяясь с тонкими филаментами, обеспечивает механическую стабильность саркомера [6, 7]. Расположение в Z-диске и его взаимодействие с другими протеинами данной зоны позволяет ему выполнять функцию узла, обеспечивающего механосенсинг и трансдукцию сигнала [6]. *FLNC* — динамичный протеин, преобладающая локализация которого может меняться на различных этапах онтогенеза, а также в условиях стресса [6]. В субсаркомере *FLNC* является частью аппарата костамера, поддерживающего тонкие взаимодействия между саркомером и внеклеточным матриксом [6]. Также *FLNC* представлен в области вставочных дисков, где его количество повышается в условиях механического стресса [6].

Первые сообщения о выявлении патогенных вариантов *FLNC* относились к миопатиям, симптомы которых также могли включать гипертрофию левого желудочка [3, 8]. К настоящему моменту большин-

ство сообщений о выявлении вариантов гена *FLNC* при заболеваниях относятся именно к кардиомиопатиям [3]. Укорачивающие варианты *FLNC* приводят к развитию дилатационной (ДКМП) и аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка по механизму гаплонедостаточности, в то время как миссенс-варианты выявляются при ГКМП и рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) и, как предполагается, формируют фенотип заболевания за счет неправильного фолдинга и агрегации протеинов [6, 7, 9, 10]. Согласно исследованию Ader F, et al., варианты *FLNC*, которые можно идентифицировать как причинные, выявляются в 1,3% случаев ГКМП [10].

На настоящий момент остается актуальным вопрос о патогенности выявляемых у пациентов с ГКМП вариантов в гене *FLNC*, поскольку подавляющее их большинство являются миссенс и классифицируются как варианты неопределенной клинической значимости [3, 7]. Изучение корреляции генотип-фенотип у пациентов с вариантами *FLNC* и ГКМП с более тяжелым клиническим течением может представлять актуальную научную задачу в рамках интерпретации вариантов *FLNC* при данной кардиомиопатии.

Наличие обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ) является одним из ключевых эхокардиографических признаков, позволяющим идентифицировать подгруппу повышенного риска развития неблагоприятных событий [11, 12]. Так, подавляющее большинство случаев СН при ГКМП формируется у пациентов с обструктивной формой, также наличие обструкции ВТЛЖ является фактором, повышающим риск развития внезапной сердечной смерти [11, 12]. Пациенты с обструкцией ВТЛЖ имеют более выраженную диастолическую дисфункцию, выявляемую при эхокардиографии (ЭхоКГ), и более распространенный фиброз по данным магнитно-резонансной томографии, который локализован не только фокально в области гипертрофированного миокарда, но и носит диффузный характер, что, как предполагается, обусловлено хронической перегрузкой давлением [13]. Симптомным пациентам, рефрактерным к медикаментозной терапии, с тяжелой обструкцией ВТЛЖ, определяемой по пиковому градиенту в ВТЛЖ ≥ 50 мм рт.ст., экспертными сообществами рекомендовано проведение процедуры септальной миоэктомии [1, 2].

На настоящий момент в литературе отсутствуют данные о спектре вариантов гена *FLNC* в когорте пациентов с обструктивной ГКМП и клинических характеристиках пациентов из данной генетической группы.

С помощью технологии секвенирования нового поколения, цель исследования — определить частоту и спектр редких вариантов *FLNC* среди взрослых пациентов с обструктивной ГКМП, направленных на септальную миоэктомию, дать клиническую и пато-

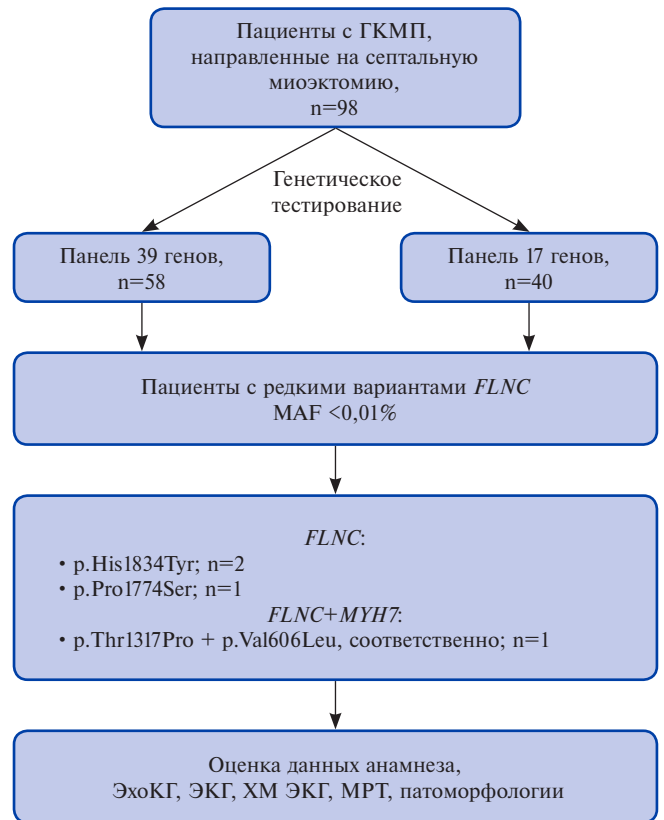


Рис. 1. Схема исследования.

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, n — количество пациентов, MAF — частота минорного аллеля.

морфологическую характеристику ГКМП, протекающей на фоне данных вариантов.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова, перед включением у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включено 98 неродственных пациентов с ГКМП, госпитализированных в НМИЦ им. В.А. Алмазова с целью проведения процедуры септальной миоэктомии (рис. 1). Для 58 пациентов было выполнено генетическое исследование методом секвенирования нового поколения с использованием целевой кардиопанели для проверки 39 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий (список генов в Приложении). Еще 40 пациентам генетическое исследование методом массового параллельного секвенирования было выполнено с применением целевой панели на 17 генов (список генов в Приложении). Секвенирование библиотек было проведено с использованием набора целевого обогащения SureSelect

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с вариантами *FLNC*

	Пациент А	Пациент Б	Пациент В	Пациент Г
Панель	39 генов	39 генов	17 генов	39 генов
Пол	М	Ж	Ж	М
Ген	<i>FLNC</i>	<i>FLNC</i>	<i>FLNC</i>	<i>MYH7</i> <i>FLNC</i>
Вариант	p.Pro1774Ser	p.His1834Tyr	p.His1834Tyr	p.Val606Leu p.Thr1317Pro
Возраст дебюта заболевания	45	41	64	43
Возраст миоэктомии, лет	49	42	66	45
Жалобы	одышка при ФН, пресинкопы	одышка, боли в грудной клетке	одышка при ФН, боли в грудной клетке	одышка при ФН, синкопальные состояния
ХСН, ФК	II	II	II	II
Артериальная гипертензия	есть, контролируемая	нет	есть, контролируемая	нет
Сахарный диабет, тип 2	нет	нет	нет	нет
Фибрилляция предсердий	нет	нет	нет	нет
Нарушения проводимости	не выявлено	блокада передне-верхнего разветвления ЛНПГ	не выявлено	блокада передне-верхнего разветвления ЛНПГ
Неустойчивая желудочковая тахикардия	нет	нет	нет	нет
Гемодинамически значимые стенозы КА	нет	интрамиокардиальное прохождение ПМЖА, стеноз в систолу 75%	нет	интрамиокардиальное прохождение ПМЖА, стеноз в систолу 70%
Максимальный градиент в покое, мм рт.ст.	56	72	12	104
Максимальный градиент провоцируемый, мм рт.ст. (метод провокации)	132 (проба Вальсальвы)	142 (проба Вальсальвы)	65 (стресс-ЭхоКГ)	126 (проба Вальсальвы)
Толщина МЖП, мм	22 (базально)	20 (базально) 29 (срединные отделы)	19 (базально)	20 (базально)
ЗС ЛЖ, мм	13	12	14	10
ФВ ЛЖ Симпсон, %	66	60	57	77
иОЛП, мл/м ²	47	45	39	41
иКДО, мл/м ²	48	46	28	56
иКСО, мл/м ²	—	19	12	13
Митральная регургитация	умеренная	умеренная	легкая	умеренная
РСДЛА, мм рт.ст.	не лоцируется	38	35	40
Диастолическая дисфункция, степень	2	2	1	2

Сокращения: Ж — женский пол, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, иКДО — индексированный конечный диастолический объем, иКСО — индексированный конечный систолический объем, иОЛП — индекс объема левого предсердия, КА — коронарные артерии, ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса, М — мужской пол, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография.

Human All Exon V6 r2 (60Mbp) (Agilent Technologies, США) при помощи секвенатора Illumina HiSeq и SBSv4 реактивов (Illumina, США). Выравнивание, обработка данных и аннотации были выполнены с использованием референса генома человека hg19.

По результатам проведенного генетического тестирования были отобраны пациенты с редкими вариантами *FLNC* (MAF <0,01%), последние были классифицированы согласно рекомендациям Американской коллегии медицинской генетики (ACMG) [14]. Для отобранных пациентов были проанализированы дан-

ные анамнеза, ЭхоКГ, электрокардиограммы, выполненные до миоэктомии, холтеровского мониторингирования. Дана патоморфологическая характеристика миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП), полученного интраоперационно в ходе процедуры миоэктомии. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

Результаты

Генетическая характеристика. Среди 98 проанализированных пациентов выявлено 4 пациента с ред-

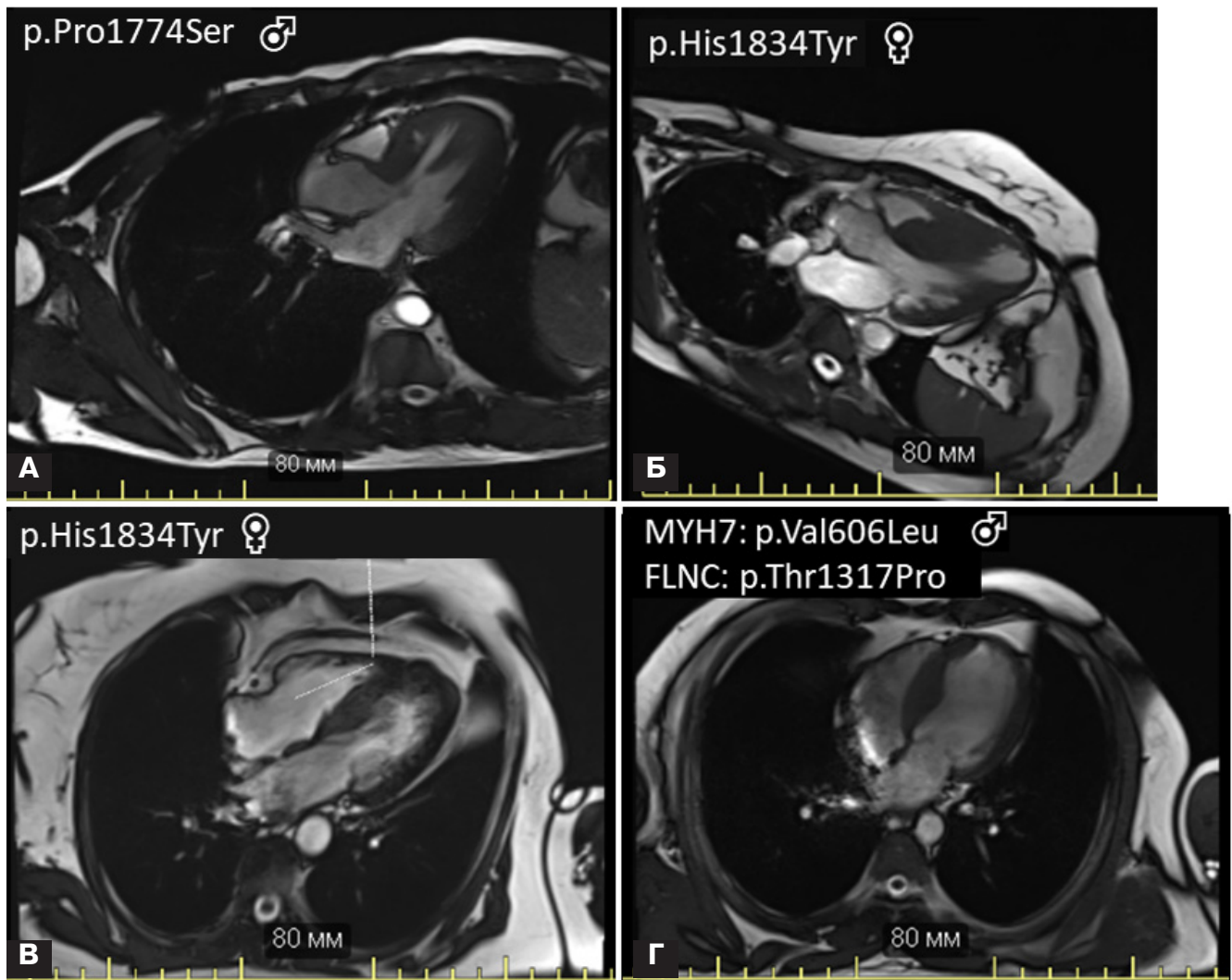


Рис. 2. Результаты магнитно-резонансной томографии носителей миссенс-вариантов *FLNC*. У пациентки Б с вариантом *p.His1834Tyr* наблюдалась двояковыпуклая МЖП с преобладающей гипертрофией на уровне срединных отделов, в то время как у остальных пациентов наблюдался вариант с гипертрофией преимущественно базальных отделов МЖП.

кими вариантами *FLNC* — 2 мужчины и 2 женщины (рис. 1, табл. 1). Данные варианты определены как миссенс и находились в гетерозиготном состоянии: *p.Pro1774Ser*, *p.His1834Tyr* и *p.Thr1317Pro*, при этом вариант *p.His1834Tyr* был обнаружен дважды, у двух неродственных пациентов (пациенты А-Г, соответственно). Все указанные варианты согласно ACMG/AMP классифицированы как варианты неопределенной клинической значимости. Ни один из указанных вариантов *FLNC* не был описан ранее в литературе. Вариант *FLNC p.Thr1317Pro* выявлен в сочетании с патогенным вариантом в гене *MYH7 p.Val606Leu* (табл. 1). Вариант *FLNC p.Thr1317Pro* был локализован в домене *ROD1*, остальные — в *ROD2*. Анализ предсказания патогенности *in silico* на основе вычислительных моделей продемонстрировал доказательства в пользу патогенного характера вариантов

p.His1834Tyr и *p.Thr1317Pro* и доброкачественного характера для варианта *p.Pro1774Ser* (табл. 2).

Клиническая характеристика. У всех четырех пациентов заболевание дебютировало после 40 лет — в 41, 43, 45 и 64 года, — что потребовало проведения септальной миоэктомии спустя 1-4 года (табл. 1). Клиническая картина была представлена умеренными проявлениями СН и стенокардии на уровне II функционального класса; у пациента с вариантами *FLNC+MYH7* наблюдались также синкопальные состояния. Не было зарегистрировано пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий. По данным проанализированных историй болезней не было указаний на наследственный характер заболевания.

Анализ ЭхоКГ и данных магнитно-резонансной томографии показал, что все пациенты с вариантами

Таблица 2

Редкие варианты гена *FLNC*, выявленные среди пациентов в данном исследовании, и их оценка по шкалам предсказания патогенности *in silico*

Пациенты	A	Б, В	Г
Тип варианта	Миссенс	Миссенс	Миссенс
Домен	ROD2	ROD2	ROD1
Экзон	32	33	33
Позиция g.	g.128490459C>T	g.128490958C>T	g.128486202A>G
Позиция c.	c.5320C>T	c.5500C>T	c.3949A>G
Позиция p.	p.Pro1774Ser	p.His1834Tyr	p.Thr1317Pro
Номер rs	rs370823820	rs377141822	rs377555574
MAF	0.000007	0.00006083	0.00008034
ACMG/AMP	VUS	VUS	VUS
<i>In-silico</i> predictors	Benign Supporting - BP4	Pathogenic Supporting - PP3	Pathogenic Supporting - PP3
MetaSVM	ND	Benign Moderate	Pathogenic Moderate
FATHMM	Uncertain	Benign Supporting	Uncertain
FATHMM-XF	Benign Supporting	Pathogenic Supporting	Pathogenic Moderate
PROVEAN	Benign Supporting	Pathogenic Supporting	Pathogenic Supporting
MutationTaster	Benign Supporting	Uncertain	Uncertain
CADD	23.1	26.7	25.4

Таблица 3

Результаты патоморфологического исследования миокарда пациентов с вариантами *FLNC* среди миоэктомированных

Пациент	A	Б	В	Г
Дискомплексация мышечных волокон	<15%	>15%	<15%	>15%
Гипертрофия КМЦ	+	+	+	+
Утолщение эндокарда	+	+	+	+
Утолщение интрамуральных сосудов	+	+	—	—
Реакция Шифф-йодной кислотой+включения	нет	есть (единичные КМЦ)	нет	нет

Сокращение: КМЦ — кардиомиоциты.

FLNC характеризовались промежуточной степенью выраженности гипертрофии левого желудочка без экстремальных значений: максимальная толщина стенок составила от 19 до 29 мм. У пациентки Б с вариантом p.His1834Tyr наблюдалась двояковыпуклая МЖП, что приводило к формированию обструкции на уровне базальных и срединных отделов, в то время как у остальных пациентов преобладал вариант с гипертрофией преимущественно базальных отделов МЖП (рис. 2). Ни один из пациентов на момент исследования не достиг гипокINETической фазы ГКМП, определяемой при фракции выброса по Симпсон <50%. У всех пациентов диастолическая дисфункция соответствовала 1 или 2 степени, дилатация левого предсердия также не превышала умеренных значений (индекс объема левого предсердия от 37 до 45 мл/м²), а показатели расчетного систолического давления в легочной артерии соответствовали легочной гипертензии 1 степени. Клинические характеристики пациентов с редкими вариантами *FLNC* суммированы в таблице 1.

Во фрагментах миокарда МЖП, полученного интраоперационно, у всех пациентов наблюдались признаки ГКМП, такие как гипертрофия кардиомиоцитов, феномен "disarray" (дискомплексация) различной степени выраженности и мелкоочаговый фиброз (табл. 3). Дискомплексация кардиомиоцитов >15% выявлена у пациента с вариантом *FLNC* p.Pro1774Ser, а также у пациента с вариантами *MYH7+FLNC* p.Val606Leu и p.Thr1317Pro, соответственно, тогда как у оставшихся пациентов disarray составил <15%. Кроме того, у всех пациентов наблюдалось утолщение и фиброз эндокарда. Не было выявлено признаков амилоидоза и гликогеноза.

Обсуждение

В данной работе мы сфокусировались на вариантах гена *FLNC*, претендующего на роль причинного в развитии несаркомерных форм ГКМП. Особенность этого исследования заключается в том, что оно выполнено в когорте пациентов с обструктивной ГКМП, отобранных для проведения проце-

дуры септальной миоэктомии, а значит, представляющих собой подгруппу повышенного риска развития неблагоприятных клинических исходов [11, 12].

Изучение генетических основ и патогенетических механизмов формирования несаркомерной ГКМП имеет особый смысл на современном этапе лечения данной патологии: появление терапии обструктивной ГКМП ингибиторами сердечного миозина, основные механизмы работы которого изучены на клетках с мутациями генов саркомера, поднимает вопросы о потенциальной эффективности данной терапии в когорте пациентов без патогенных вариантов в генах саркомера, которая составляет 40-60% всех пациентов с ГКМП [4, 5, 15, 16].

Среди 98 проанализированных пациентов редкие варианты *FLNC* были выявлены у 4 пациентов, что составляет 4%, согласуется с частотой редких вариантов *FLNC* в общей популяции пациентов с ГКМП, варьирующей по данным литературы от 1,3 до 5,0% [10, 17-19]. Два из трех выявленных вариантов (p.Pro1774Ser и p.His1834Tyr) расположены в домене ROD2, являющемся мутационной горячей точкой [6, 7]. Он является важным доменом для внутриклеточного сигналинга, димеризации филамина и взаимодействия с Z-дисксом, в связи с чем, как предполагается, миссенс-варианты, локализованные в домене ROD2, имеют высокую вероятность быть патогенными для ГКМП [7]. Замена p.Thr1317Pro обнаружена в домене ROD1, являющемся еще одной распространенной локализацией вариантов для *FLNC*-ГКМП [6, 7]. Ни один из указанных вариантов не был описан ранее в литературе.

Клиническое течение у носителей редких вариантов *FLNC* в нашем исследовании характеризовалось умеренной тяжестью: дебют заболевания произошел после 40 лет, СН не достигала продвинутых стадий, не было зафиксировано прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма и фибрилляции предсердий. Данные ЭхоКГ продемонстрировали легкую или умеренную степень дилатации левого предсердия, диастолическую дисфункцию первой или второй стадии, отсутствие снижения контрактильности и рестриктивного кровотока. Эти результаты также согласуются с данными литературы, где по основным клиническим характеристикам большинство носителей вариантов *FLNC* не отличались значимо от остальных пациентов с ГКМП [17, 18].

К настоящему моменту выявлены определенные закономерности в реализации фенотипа *FLNC*-кардиомиопатий, в зависимости от функциональных характеристик причинного генетического варианта. Так, известно, что укорачивающие варианты *FLNC* (*truncFLNC*) преобладают у пациентов с ДКМП и аритмогенной дисплазией правого желудочка. Такие варианты несут в себе стоп-кодон и, как предполагается, запускают высококонсервативный механизм

нонсенс-опосредованного распада РНК, в результате которого мутантный *FLNC* не синтезируется, количество *FLNC* в клетке снижается и возникает его гаплонедостаточность [6]. Данный механизм был заподозрен на основании того, что в цитоплазме кардиомиоцитов пациентов с *truncFLNC*-ДКМП не было выявлено агрегатов *FLNC*, в животных моделях *truncFLNC* с применением рыб данио-рерио и крысиных миобластов также не было выявлено агрегатов *FLNC* [6, 9]. На гистологическом уровне у пациентов с *truncFLNC*-ДКМП наблюдаются участки выраженного циркулярного фиброза, что приводит к электрофизиологической нестабильности и прогностически неблагоприятным желудочковым аритмиям [9]. В связи с чем наличие *truncFLNC* у пациентов с ДКМП выделено отдельным пунктом в клинических рекомендациях при принятии решения об имплантации кардиовертера-дефибриллятора [1].

В свою очередь, у пациентов с ГКМП *truncFLNC* варианты никогда не были выявлены [20]. Вместо этого у пациентов с ГКМП и РКМП преобладают неукорачивающие варианты *FLNC*, из которых ~95% составляют миссенс-варианты [6]. Для миссенс-вариантов *FLNC* основным предполагаемым механизмом формирования фенотипа кардиомиопатии является неправильный фолдинг и агрегация протеинов, которые склонны локализовываться вокруг ядра [20-22]. С точки зрения клинических проявлений, большинство сообщений о РКМП на фоне миссенс-вариантов *FLNC* составляют случаи неблагоприятного течения с дебютом в детском возрасте, нередко в сочетании с нейромышечным фенотипом [21-26], в то время как ГКМП на фоне миссенс-вариантов *FLNC* не отличалась по своим клиническим характеристикам от общей когорты пациентов с ГКМП [17, 18], с чем согласуются результаты нашего исследования. Исключения представляют собой единичные описания *FLNC*-ГКМП с яркой клинической картиной, неблагоприятным прогнозом и высокой семейной агрегацией [20, 27].

По настоящий момент однозначная клиническая интерпретация редких вариантов *FLNC*, выявляемых среди пациентов с ГКМП, затруднена. Во-первых, для большинства выявляемых при ГКМП миссенс-вариантов *FLNC* отсутствуют функциональные исследования, в связи с чем они сохраняют за собой статус вариантов неопределенной клинической значимости. Во-вторых, имеются данные, ставящее под сомнение само положение о том, что варианты *FLNC* вызывают ГКМП: так, в работе Cui H, et al. 2018г частота вариантов *FLNC* в когорте 540 пациентов ГКМП не отличалась статистически значимо от таковой в группе 307 здоровых добровольцев [17], и, таким образом, могла отражать распространенность редких, но доброкачественных вариантов. Мы полагаем, что влияние миссенс-вариантов *FLNC* на реализацию фенотипа

кардиомиопатий может представлять собой спектр: от модифицирующего влияния к вариантам с большего размера генетическим эффектом, что, вероятно, зависит от функциональных последствий конкретного генетического варианта.

Роль гистологических находок в диагностике и ведении ГКМП на современном этапе ее изучения остается неуточненной [28]. Характерными гистопатологическими признаками ГКМП являются гипертрофия и дискомплексация (феномен disarray) кардиомиоцитов, аномалии малых интрамуральных сосудов, интерстициальный и заместительный фиброз [28]. Известно, что феномен disarray более выражен у молодых пациентов с ГКМП, погибших от внезапной сердечной смерти, однако для установления четкой взаимосвязи между степенью дискомплексации и выживаемостью существующих данных недостаточно [28–30]. **Заместительный** фиброз связывают с ишемией, возникающей на фоне поражения малых сосудов, и он в большей степени, по-видимому, участвует в формировании осложнений при ГКМП, в то время как **интерстициальный** фиброз способствует диастолической дисфункции и дилатации предсердий [28, 30]. В нашем исследовании у пациентов с вариантами *FLNC* при гистологическом исследовании фрагментов МЖП не было выявлено участков заместительного фиброза, но у всех был описан интерстициальный его вариант, что на клиническом уровне соответствовало умеренной или легкой диастолической дисфункции и отсутствию желудочковых нарушений ритма и, таким образом, согласуется с описанными выше литературными данными [28, 30]. У всех пациентов с *FLNC*-ГКМП было выявлено утолщение эндокарда, характерное для пациентов старшей возрастной группы [30].

Отдельно мы бы хотели обсудить случай пациента Г, у которого было выявлено сочетание несаркомерного варианта *FLNC* p.Thr1317Pro неопределенной клинической значимости и патогенного варианта в ге-

не саркомера *MYH7* p.Val606Leu. Несмотря на то, что выявление патогенного саркомерного варианта само по себе достаточно для объяснения формирования фенотипа ГКМП, нам представляется важным сообщать о подобных клинических случаях в связи с доказанной неполной пенетрантностью саркомерных генетических вариантов и растущими свидетельствами полигенной природы ГКМП [3–5, 31, 32]. Сочетание вариантов *FLNC* с саркомерными описано в когорте пациентов с ГКМП: так, в исследовании Cui H, et al. у каждого третьего пациента с вариантом *FLNC* были также выявлены патогенные и вероятно патогенные варианты в генах саркомера [17]. Мы полагаем, что вариант *FLNC* p.Thr1317Pro также мог участвовать в формировании фенотипа заболевания, в роли модификатора или как самостоятельный причинный вариант.

К недостаткам нашего исследования следует отнести отсутствие сегрегационного анализа, а также отсутствие функциональных исследований для выявленных вариантов, в связи с чем их клиническая интерпретация затруднена, что требует дальнейшего экспериментального подтверждения и популяционных исследований.

Заключение

В приведенных случаях клинические характеристики носителей редких миссенс-вариантов *FLNC* среди пациентов с обструктивной ГКМП, направленных на септальную миоэктомию, не отличались от большинства пациентов в общей когорте ГКМП и характеризовались дебютом заболевания после четвертой декады жизни, отсутствием гипокинетических форм, рестриктивного кровотока и жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Дальнейшие функциональные и популяционные исследования должны пролить свет на корреляцию генотип-фенотип у пациентов с миссенс-вариантами *FLNC* и ГКМП.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 15-20-00271 П.

Литература/References

- Arbore E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2023;44:3503–626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
- Gabrusenko SA, Gudkova AY, Kozioleva NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиева Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
- Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R, et al. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. Nat Rev Cardiol. 2022;19:151–67. doi:10.1038/S41569-021-00608-2.
- Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. Nat Genet. 2021;53:135–42. doi:10.1038/s41588-020-00764-0.
- Tadros R, Francis C, Xu X, et al. Shared genetic pathways contribute to risk of hypertrophic and dilated cardiomyopathies with opposite directions of effect. Nat Genet. 2021;53:128–34. doi:10.1038/s41588-020-00762-2.
- Song S, Shi A, Lian H, et al. Filamin C in cardiomyopathy: from physiological roles to DNA variants. Heart Fail Rev. 2022;27:1373–85. doi:10.1007/S10741-021-10172-Z.
- Verdonschot JAJ, Vanhoutte EK, Claes GRF, et al. A mutation update for the *FLNC* gene in myopathies and cardiomyopathies. Hum Mutat. 2020;41:1091–111. doi:10.1002/humu.24004.
- Kley RA, Hellenbroich Y, Van Der Ven PFM, et al. Clinical and morphological phenotype of the filamin myopathy: a study of 31 German patients. Brain. 2007;130 Pt 12:3250–64. doi:10.1093/BRAIN/AWM271.
- Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating *FLNC* Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68:2440–51. doi:10.1016/J.JACC.2016.09.927.
- Ader F, De Groote P, Réant P, et al. *FLNC* pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. Clin Genet. 2019;96:317–29. doi:10.1111/CGE.13594.
- Seferović PM, Polovina M, Bauersachs J, et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21:553–76. doi:10.1002/EJHF.1461.
- O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM risk-SCD). Eur Heart J. 2014;35:2010–20. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHT439.
- Avegliano G, Politi MT, Costabel JP, et al. Differences in the extent of fibrosis in obstructive and nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Med. 2019;20:389–96. doi:10.2459/JCM.0000000000000800.

14. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24. doi:10.1038/GIM.2015.30.
15. Kawana M, Spudich JA, Ruppel KM. Hypertrophic cardiomyopathy: Mutations to mechanisms to therapies. *Front Physiol*. 2022;13:975076.
16. 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;138:1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
17. Cui H, Wang J, Zhang C, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet genomic Med*. 2018;6:1104-13. doi:10.1002/MGG3.488.
18. Gómez J, Lorca R, Reguero JR, et al. Screening of the Filamin C Gene in a Large Cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10:e001584. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001584.
19. Thomson KL, Ormondroyd E, Harper AR, et al. Analysis of 51 proposed hypertrophic cardiomyopathy genes from genome sequencing data in sarcomere negative cases has negligible diagnostic yield. *Genet Med*. 2019;21:1576-84. doi:10.1038/S41436-018-0375-Z.
20. Valdés-Mas R, Gutiérrez-Fernández A, Gómez J, et al. Mutations in filamin C cause a new form of familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Commun*. 2014;5:article number 5326. doi:10.1038/NCOMMS6326.
21. Kiselev A, Vaz R, Knyazeva A, et al. De novo mutations in FLNC leading to early-onset restrictive cardiomyopathy and congenital myopathy. *Hum Mutat*. 2018;39:1161-72. doi:10.1002/HUMU.23559.
22. 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.
23. Muravyev A, Vershinina T, Tesner P, et al. Rare clinical phenotype of filaminopathy presenting as restrictive cardiomyopathy and myopathy in childhood. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17. doi:10.1186/S13023-022-02477-5.
24. Schubert J, Tariq M, Geddes G, et al. Novel pathogenic variants in filamin C identified in pediatric restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2018;39:2083-96. doi:10.1002/HUMU.23661.
25. Baban A, Alesi V, Magliozzi M, et al. Cardiovascular Involvement in Pediatric FLNC Variants: A Case Series of Fourteen Patients. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9. doi:10.3390/JCDD9100332.
26. Savostyanov KV, Basargina EN, Ryabova EE, et al. Molecular genetic features of the development of restrictive cardiomyopathy in Russian children. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4590. (In Russ.) Савостьянов К.В., Басаргина Е.Н., Рябова Е.Е. и др. Молекулярно-генетические особенности формирования рестриктивной кардиомиопатии у российских детей. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4590. doi:10.15829/1560-4071-2021-4590.
27. Gaudreault N, Ruel LJ, Henry C, et al. Novel filamin C (FLNC) variant causes a severe form of familial mixed hypertrophic-restrictive cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. 2023;191:1508-17. doi:10.1002/AJMG.A.63169.
28. Rowin EJ, Fifer MA. Evaluating Histopathology to Improve Our Understanding of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2171-3. doi:10.1016/j.jacc.2021.03.292.
29. Varnava AM, Elliott PM, Mahon N, et al. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:275-9. doi:10.1016/S0002-9149(01)01640-X.
30. Cui H, Schaff HV, Lentz Carvalho J, et al. Myocardial Histopathology in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2159-70. doi:10.1016/J.JACC.2021.03.008.
31. Lorenzini M, Norrish G, Field E, et al. Penetrance of Hypertrophic Cardiomyopathy in Sarcomere Protein Mutation Carriers. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:550-9. doi:10.1016/J.JACC.2020.06.011.
32. Baulina NM, Kiselev IS, Chumakova OS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy as an Oligogenic Disease: Transcriptomic Arguments. *Mol Biol (Mosk)*. 2020;54:955-67. doi:10.1134/S0026893320060023.

Приложение

Список исследованных генов

Панель 1 (39 генов): *ACTC1, ACTN2, ALPK3, BAG3, BRAF, CBL, CSRP3, FHL2, FHOD3, FLNC, FXN, GLA, HRAS, KRAS, LAMP2, LDB3, LZTR1, MAP2K1, MAP2K2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, MYLK2, MYOM1, MYPN, NF1, NRAS, PRKAG2, PTPN11, RAF1, SHOC2, SOS1, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRIM63, TTR.*

Панель 2 (17 генов): *ACTC1, DES, FLNC, GLA, LAMP2, MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, PLN, PRKAG2, PTPN11, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TTR.*



Идентификация предикторов неблагоприятного прогноза у больных тромбоэмболией легочной артерии

Крючкова Н.М.^{1,2}, Никулина С.Ю.¹, Чернова А.А.^{1,4}, Алябьева А.А.¹, Максимов В.Н.³

Цель. Выявить клинические и генетические факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в отдаленном периоде, а также разработать модель стратификации риска летального исхода в отдаленном периоде у пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы. В исследование были включены 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА. Проведенный анализ включал сбор клинических данных, инструментальные исследования (включая эхокардиографию) и молекулярно-генетический анализ. Для оценки предикторов летального исхода использовался регрессионный анализ Кокса. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel 2019, SPSS Statistica v. 26 (IBM, США), MedCalc v. 20.104 и JMP Pro 17 (SAS, США).

Результаты. Были выявлены следующие независимые предикторы летального исхода (с помощью многофакторного регрессионного анализа): возраст (отношение шансов (ОШ) 1,051, $p=0,0002$), венозная тромбоэмболия в анамнезе (ОШ 2,090, $p=0,0117$), генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* (ОШ 2,820, $p=0,0427$) и переднезадний размер правого желудочка (ОШ 1,043, $p=0,0294$). Также было выявлено, что гипокинез стенок правого желудочка (ОШ 5,040, $p=0,0285$), субмассивный объем поражения легочной артерии (ОШ 2,714, $p=0,0025$), инфаркт миокарда в анамнезе (ОШ 2,839, $p=0,0028$) и другие факторы значимо ассоциированы с увеличением риска летального исхода. На основе этих предикторов была разработана прогностическая модель, позволяющая эффективно стратифицировать риск летального исхода.

Заключение. В исследовании проведен комплексный анализ клинико-анамнестических и молекулярно-генетических характеристик пациентов с ТЭЛА, верифицированы значимые предикторы неблагоприятного прогноза при ТЭЛА в отдаленном периоде с использованием множественной логистической регрессии. Предложенный алгоритм прогнозирования летального исхода, согласно модели стратификации риска, необходимо использовать для определения индивидуального подхода к лечению, профилактике и диспансерному наблюдению пациентов после перенесенной ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, предикторы риска, летальный исход, генетические маркеры, клиническая эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск; ³Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ⁴ФГБУ Федеральный исследовательский центр ФМБА России, Красноярск, Россия.

Крючкова Н.М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-3621-0870, Никулина С.Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Алябьева А.А. — студент, ORCID: 0009-0009-5310-3787, Максимов В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

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

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Рукопись получена 11.07.2024

Рецензия получена 26.08.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Крючкова Н.М., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Алябьева А.А., Максимов В.Н. Идентификация предикторов неблагоприятного прогноза у больных тромбоэмболией легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6040. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6040. EDN BBANJE

Identification of poor prognosis predictors in patients with pulmonary embolism

Kryuchkova N.M.^{1,2}, Nikulina S.Yu.¹, Chernova A.A.^{1,4}, Alyabyeva A.A.¹, Maksimov V.N.³

Aim. To identify the predictors of poor prognosis in patients with pulmonary embolism (PE).

Material and methods. The study included 120 patients with verified PE. The analysis included the clinical evidence collection, paraclinical investigations (including echocardiography) and genetic analysis. Cox regression analysis was used to assess mortality predictors. Statistical data processing was performed using Excel 2019, SPSS Statistica v. 26 (IBM, USA), MedCalc v. 20.104 and JMP Pro 17 (SAS, USA) software.

Results. The following independent mortality predictors were identified using multivariate regression analysis: age (odds ratio (OR) 1,051, $p=0,0002$), prior venous thromboembolism (OR 2,090, $p=0,0117$), TT genotype of the *F13A1* rs5985 polymorphism (OR 2,820, $p=0,0427$) and anteroposterior right ventricular size (OR 1,043, $p=0,0294$). Right ventricular wall hypokinesis (OR 5,040, $p=0,0285$), submassive pulmonary artery involvement (OR 2,714, $p=0,0025$), prior myocardial infarction (OR 2,839, $p=0,0028$) and other factors were significantly associated with an increased death risk. Based on these predictors, a prognostic model was developed that allows for effective stratification of the death risk.

Conclusion. The predictors identified in the study can be used for risk stratification and optimization of patient management with PE, which can improve the prognosis and treatment outcomes.

Keywords: pulmonary embolism, risk predictors, death, genetic markers, clinical echocardiography.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ³Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁴Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk, Russia.

Kryuchkova N.M.* ORCID: 0000-0003-3621-0870, Nikulina S.Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A.A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Alyabyeva A.A. ORCID: 0009-0009-5310-3787, Maksimov V.N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author:
nina_curious@mail.ru

Received: 11.07.2024 Revision Received: 26.08.2024 Accepted: 07.09.2024

For citation: Kryuchkova N.M., Nikulina S.Yu., Chernova A.A., Alyabyeva A.A., Maksimov V.N. Identification of poor prognosis predictors in patients with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6040. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6040. EDN BBANJE

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина играет ключевую роль в идентификации молекулярных механизмов, лежащих в основе заболеваний, позволяет выявить латентные варианты болезней, а также прогнозировать особенности течения и вероятность неблагоприятных исходов.

Что нового?

- Прогностическая модель выявила независимые предикторы летального исхода после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). К ним относятся возраст, наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе, генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* и переднезадний размер правого желудочка. Обнаружение новых прогностических маркеров может способствовать созданию более точных моделей оценки риска и индивидуализированных подходов к уходу за пациентами с ТЭЛА.

Возможный вклад в клиническую практику

- Персонализированный алгоритм прогнозирования летального исхода, согласно модели стратификации риска, необходимо использовать пациентам с ТЭЛА в первую очередь в амбулаторных учреждениях с целью определения индивидуального подхода к лечению, профилактики и диспансерному наблюдению пациентов.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой острую и потенциально угрожающую жизни патологию, характеризующуюся образованием тромбов в системе легочных артерий [1]. Этот синдром возникает в результате эмболии, когда тромб, образовавшийся в глубоких венах нижних конечностей или в других частях тела, отрывается и перемещается по кровотоку, блокируя легочные артерии [1-3].

Исследование ТЭЛА началось еще в XIXв, но значительное внимание к этому заболеванию привлекли исследования последних десятилетий [4]. Развитие диагностических методов, таких как компьютерная томография и ультразвуковая доплерография, по-

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine plays a key role in identifying the molecular mechanisms underlying diseases, allows identifying latent course of diseases, as well as predicting their characteristics and risk of adverse outcomes.

What might this study add?

- The prognostic model identified independent predictors of death after pulmonary embolism (PE). These include age, prior venous thromboembolism, TT genotype of the *F13A1* rs5985 polymorphism, and the anteroposterior right ventricular size. Discovery of novel prognostic markers may contribute to the creation of more accurate risk assessment models and individualized approaches to the care of PE patients.

How might this impact on clinical practice?

- A personalized algorithm for predicting mortality, according to the risk stratification model, should be used in patients with PE primarily in outpatient settings to determine an individual approach to treatment, prevention, and follow-up.

зволило улучшить диагностику и оценку тяжести ТЭЛА [5]. Существенный вклад в понимание патогенеза и клинических особенностей заболевания внесли данные о рисковых факторах, включая иммобилизацию, хирургические вмешательства, беременность, онкологические заболевания и наследственную предрасположенность [2, 6, 7].

Основные факторы риска для развития ТЭЛА включают нарушения свертывания крови, сосудистые заболевания, длительное нахождение в положении сидя или лежа, а также операции на бедрах или тазе. Степень тяжести заболевания варьируется от субклинических случаев до массивных эмболий, приводящих к быстрой декомпенсации сердечно-сосудистой системы [8, 9].

ТЭЛА является одной из ведущих причин смертности во всем мире [10]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении ТЭЛА, прогноз у многих пациентов остается неблагоприятным. Своевременная идентификация пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода является ключевым фактором успешного лечения.

Таблица 1

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с ТЭЛА: краткий обзор

Ген	Полиморфизм	rsID	Тип мутации	Влияние на функцию	Ассоциация с ТЭЛА
<i>F2</i>	20210 G>A	rs1799963	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>F5</i>	1691 G>A	rs6025	Замена нуклеотида	Повышение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>FGA</i>	Del/Ins	rs35496957	Вставка/делеция	Дефицит белка	Повышенный риск ТЭЛА
<i>FGB</i>	455 G>A	rs1800790	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>F13A1</i>	103 G>T	rs5985	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>PAI</i>	-6755G>4G	rs1799889	Замена нуклеотида	Повышение активности ингибитора	Сниженный риск ТЭЛА
<i>ITGA2</i>	807C/T	rs1126643	Замена нуклеотида	Влияние на функцию не совсем ясно	Неоднозначные результаты исследований
<i>MMP9</i>	8202 G>A	rs11697325	Замена нуклеотида	Повышение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА
<i>MTHFR</i>	677 C>T	rs1801133	Замена нуклеотида	Снижение активности фермента	Повышенный риск ТЭЛА при дефиците фолиевой кислоты

Примечание: *F2* — ген, кодирующий свертывающий фактор II или протромбин, *F5* — ген, кодирующий свертывающий фактор V, *FGA* — ген, кодирующий альфа-цепь фибриногена, *FGB* — ген, кодирующий бета-цепь фибриногена, *F13A1* — ген, кодирующий альфа-цепь XIII фактора свертывания крови, *PAI* — ген, кодирующий белок ингибитора активатора плазминогена, *ITGA2* — ген, кодирующий аминокислотную последовательность α2-субъединицы интегринов, *MMP9* — ген, кодирующий матриксную металлопротеиназу 9, *MTHFR* — ген, кодирующий аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы.

Сокращение: ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

гоприятного исхода имеет решающее значение для оптимизации лечебной тактики и улучшения прогноза [11, 12].

Распространенность ТЭЛА значительно недооценена из-за трудностей диагностики. В Российской Федерации по данным аутопсии, частота ТЭЛА составляет 139 на 100 тыс. населения, что значительно выше, чем при клинической диагностике (19 на 100 тыс.). В 60% случаев ТЭЛА не диагностируется при жизни пациента [13].

ТЭЛА ассоциирована с высокой летальностью. Она обуславливает 50% летальных исходов после распространенных хирургических вмешательств. Риск смерти в течение первых 3 мес. после перенесенной ТЭЛА составляет 17,5% [12, 13].

Последствия ТЭЛА включают хроническую венозную недостаточность, сердечно-легочную недостаточность, снижение трудоспособности и инвалидизацию. Кроме того, после перенесенного эпизода ТЭЛА значительно повышается риск рецидива, который оценивается на уровне 5-10% в течение первого года [12, 13]. Экономическое бремя ТЭЛА также весьма существенно [13, 14].

В последние годы пристальное внимание исследователей обращено на создание валидированной панели генетических вариантов, включающих генетическую и клиническую информацию пациента в алгоритм для оценки риска венозной тромбоэмболии. Salas E, et al. создали THROMBO inCode, анализирующий 12 вариантов однонуклеотидных полиморфизмов в 7 генах, идентифицированных в полногеномных ассоциативных исследованиях [15].

По данным литературы полиморфные варианты генов *F2* (20210 G>A) rs1799963, *F5* (1691 G>A) rs6025, *FGA* (Del/Ins) rs35496957, *FGB* (455 G>A) rs1800790, *F13A1* (103 G>T) rs5985, *PAI-1* (-6755G>4G) rs1799889,

ITGA2 (807C/T) rs1126643, *MMP9* (8202 G>A) rs11697325, *MTHFR* (677 C>T) rs1801133 ассоциированы с риском развития и неблагоприятного течения ТЭЛА (табл. 1). Однако данные о влиянии генетических факторов на прогноз у пациентов с ТЭЛА остаются ограниченными и противоречивыми [16, 17].

Создание новых алгоритмов, включающих как клинично-инструментальные данные, так и данные молекулярно-генетических методов исследования, может способствовать разработке более точных моделей стратификации риска и персонализированных подходов к ведению пациентов с ТЭЛА [18].

Цель работы: выявить клинические и генетические факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом ТЭЛА в отдаленном периоде, а также разработать модель стратификации риска летального исхода в отдаленном периоде у пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы

Дизайн исследования. Проведено проспективное наблюдательное исследование, включившее 120 пациентов с подтвержденным диагнозом ТЭЛА, находившихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях КГБУЗ КМКБ № 20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск, Россия.

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола; возраст от 18 до 90 лет; лица, проживающие в сибирском регионе; пациенты с подтвержденным диагнозом ТЭЛА; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, не желающие участвовать в исследовании.

В исследование было включено 120 пациентов с ТЭЛА, из них 66 (55%) мужчин и 54 (45%) женщины. Средний возраст составил $62,88 \pm 13,05$ лет. Медиана возраста — 64 года [55,00; 71,00].

Методы обследования: сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование; оценка предстесовой вероятности ТЭЛА по шкалам Geneva, Wells, Padua; расчет риска смерти по шкале PESI; электрокардиография в 12 отведениях; эхокардиография; мультиспиральная компьютерная томография-ангиопульмонография; дуплексное сканирование вен нижних конечностей; коагулограмма; определение уровня D-димера; молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов *F2*, *F5*, *FGA*, *FGB*, *F13A1*, *PAI*, *ITGA2*, *MMP9*, *MTHFR*.

Соблюдение этических принципов. В данном исследовании авторы строго придерживались этических принципов, описанных в Хельсинкской декларации и других руководящих документах. Все участники исследования дали свое письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Процесс получения информированного согласия включал предоставление участникам полной информации о целях исследования, возможных рисках. Участникам исследования было дано достаточно времени для принятия решений формулирования вопросов. Согласие было получено в письменном виде. Конфиденциальность данных участников исследования была обеспечена в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel 2019, SPSS Statistica v. 26 (IBM, США), MedCalc v. 20.104 и JMP Pro 17 (SAS, США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот.

Для анализа выживаемости использовался метод Каплана-Мейера. Оценка влияния факторов на исход проводилась с помощью однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса. Для оценки диагностической значимости предикторов применялся ROC-анализ. Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с ТЭЛА был выявлен широкий спектр хронических заболеваний. Наиболее распространенным сопутствующим состоянием оказалась гипертоническая болезнь, которая наблюдалась у подавляющего большинства пациентов — 95 человек, что составило 79,2% исследуемой группы. Это подчеркивает высокую коморбидность ТЭЛА и артериальной гипертензии.

Вторым по частоте сопутствующим заболеванием была фибрилляция предсердий, выявленная у 40 пациентов (33,3%). Данный факт указывает на потенциальную роль нарушений ритма сердца в патогенезе ТЭЛА или на общие факторы риска для этих состояний.

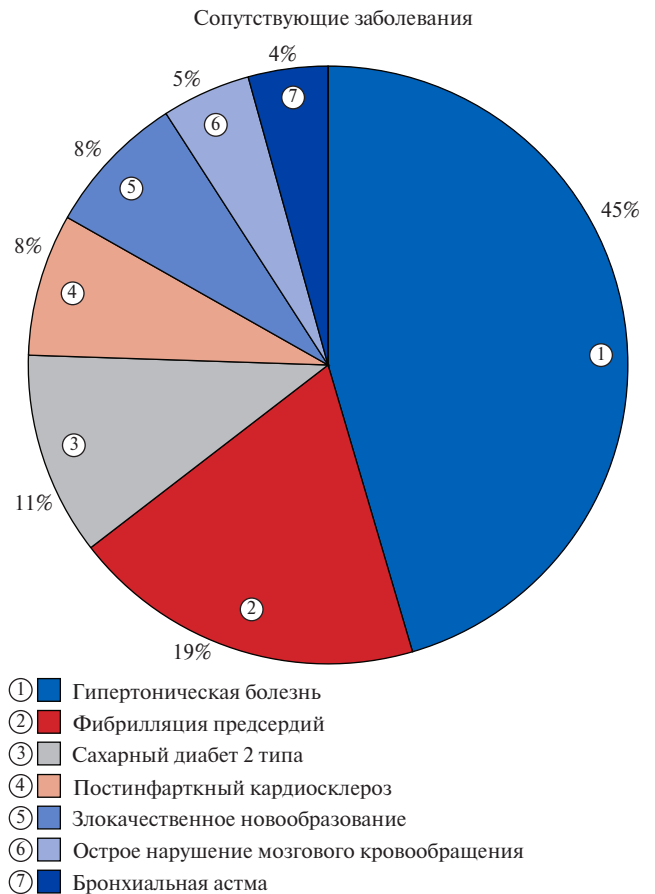


Рис. 1. Анализ сопутствующей патологии у пациентов с ТЭЛА.

Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 23 пациентов (19,2%), что отражает высокую распространенность метаболических нарушений в исследуемой популяции.

Постинфарктный кардиосклероз и активное злокачественное новообразование были выявлены с одинаковой частотой — у 16 пациентов (13,3% в каждой группе). Это подчеркивает важность онкологической настороженности и внимания к пациентам с ишемической болезнью сердца при оценке риска ТЭЛА.

У 10 пациентов (8,3%) в анамнезе было зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения, что может свидетельствовать о системном характере сосудистых нарушений у пациентов с ТЭЛА.

Наконец, бронхиальная астма была диагностирована у 9 пациентов (7,5%), что указывает на возможную связь между хроническими заболеваниями легких и риском развития ТЭЛА.

Информация о сопутствующих заболеваниях представлена на рисунке 1.

Предикторы летального исхода. С целью изучения факторов, ассоциированных с летальным исходом у пациентов с ТЭЛА, выполнен анализ качественных

Таблица 2

Независимые предикторы летального исхода

Предиктор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p	Риск летального исхода на каждый год жизни
Возраст	1,051	1,024-1,078	0,0002	>5,1%
Венозная тромбозмболия в анамнезе	2,090	1,178-3,706	0,0117	>2,1 раза
Генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена <i>F13A1</i>	2,820	1,034-7,689	0,0427	>2,8 раза
Переднезадний размер правого желудочка	1,043	1,004-1,083	0,0294	>4,3% (на каждый 1 мм)
Гипокинез стенок правого желудочка	5,040	1,185-21,435	0,0285	>5 раз
Обморок	0,202	0,049-0,832	0,0268	<79,8%
Субмассивный объем поражения легочной артерии	2,714	1,419-5,191	0,0025	>2,7 раза
Протромбиновый индекс	0,985	0,970-1,000	0,0489	<1,5% (с увеличением индекса на 1%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	2,839	1,431-5,634	0,0028	>2,8 раза
Систолическое давление в легочной артерии	1,020	1,006-1,035	0,0055	>2% (при повышении на 1 мм рт.ст.)
Трикуспидальная регургитация 4 степени	5,532	1,251-24,465	0,0241	>5,5 раз
Проведение тромболитической терапии	0,554	0,295-1,042	0,067	<44,6%*
Мужской пол	0,634	0,352-1,140	0,1281	—*

Примечание: * — статистически незначимо.

Таблица 3

Характеристики предикторов в регрессионной модели

Переменная	Коэффициент	SE	Wald	P
Мужской пол	-0,4557	0,2995	2,3152	0,1281
Возраст	0,0496	0,01325	14,0207	0,0002
Генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена <i>F13A1</i>	1,0369	0,5117	4,1057	0,0427
Переднезадний размер правого желудочка, мм	0,04203	0,01929	4,7463	0,0294
Венозная тромбозмболия в анамнезе	0,7370	0,2924	6,3541	0,0117

Таблица 4

Группа пациентов с различной вероятностью летального исхода

Группа	Летальные исходы		Цензурированы		Общий размер выборки
	n	%	n	%	
Низкий риск	6	16,22	31	82,78	37
Высокий риск	45	59,21	31	40,79	76
Общий	51	45,13	62	57,87	113

и количественных показателей в однофакторной регрессионной модели методом пропорциональных рисков Кокса. С учетом поправки на пол и возраст факторами, статистически значимо ассоциированными с летальным исходом, являлись: венозная тромбозмболия в анамнезе, гипокинез стенок правого желудочка, обморок, субмассивный объем поражения легочной артерии, протромбиновый индекс, инфаркт миокарда в анамнезе, показатель систолического давления в легочной артерии, трикуспидальная регургитация 4 степени, проведение тромболитической терапии, генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1*. Остальные 8 однонуклеотидных вариантов не показали ассоциации с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде. Далее, выделенные факторы были включены в полиномиальный регрессионный анализ в модели пропорциональных рисков Кокса

с пошаговым включением предикторов. В результате проведенного анализа установлено, что независимыми предикторами, значимо ассоциированными с летальным исходом у пациентов с ТЭЛА, были: возраст, венозная тромбозмболия в анамнезе, генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1*, переднезадний размер правого желудочка (мм) (табл. 2).

Прогностическая модель. На основе выявленных предикторов была разработана прогностическая модель (табл. 3). Полученная модель была статистически значимой ($\chi^2=25,47$; $df=5$; $p=0,0001$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$H(t) = H_0(t) \times e^z, (1)$$

где: $H(t)$ — прогнозируемый риск летального исхода, $H_0(t)$ — базовый риск летального исхода, соответствующий периоду наблюдения от 0 до

9,19 мес. — 0,001, от 9,20 до 21,59 мес. — 0,002, от 21,60 до 28,36 мес. — 0,003, от 28,37 до 42,30 мес. — 0,004, от 42,31 до 46,15 мес. — 0,005, от 46,15 мес. до 64,26 мес. — 0,006, >64,27 мес. — 0,007, e — основание натурального логарифма,
 $z = -0,4557 \cdot A + 0,04960 \cdot B + 1,0369 \cdot C + 0,04203 \cdot D + 0,7370 \cdot E$, (2)

где: А — мужской пол (0 — нет; 1 — да), В — возраст (лет), С — генотип ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* (0 — нет; 1 — да), D — переднезадний размер правого желудочка (мм), E — венозная тромбоэмболия в анамнезе (0 — нет; 1 — да).

При оценке зависимости риска летального исхода от значения регрессионной функции с помощью ROC-анализа была получена следующая характеристическая кривая. ROC-анализ показал, что площадь под кривой (AUC) составила $0,735 \pm 0,047$ (95% доверительный интервал: 0,643–0,813). Пороговое значение регрессионной функции составило 4,16. Чувствительность модели в точке отсечения — 88,2%, специфичность — 51,6%. ROC-кривая, характеризующая зависимость летального исхода пациентов с ТЭЛА от значения регрессионной функции, представлена на рисунке 2.

Анализ выживаемости. По результатам регрессионного анализа были выделены группы пациентов с ТЭЛА, у которых различается вероятность летального исхода в течение наблюдаемого периода. Для классификации пациентов использовалась отсечка регрессионной функции, установленная на уровне 4,16. Пациенты с оценками выше этого значения были отнесены к группе высокого риска, тогда как те, у кого оценки были ниже, отнесены к группе низкого риска.

Анализ показал, что в группе пациентов с высоким риском частота летальных исходов составила 59,21%, в то время как в группе с низким риском она составила 16,22%.

Для оценки времени до наступления летального исхода у пациентов обеих групп использовался метод Каплана-Мейера (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании были выявлены значимые клинические и генетические предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ТЭЛА [1, 3, 16]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия (79,2%), фибрилляция предсердий (33,3%) и сахарный диабет типа 2 (19,2%). Наличие этих состояний подчеркивает высокую коморбидность у пациентов с ТЭЛА и важность комплексного подхода к их управлению.

Результаты многофакторного регрессионного анализа показали, что возраст является значимым предиктором летального исхода, что подтверждает его важность в прогнозировании результатов у па-

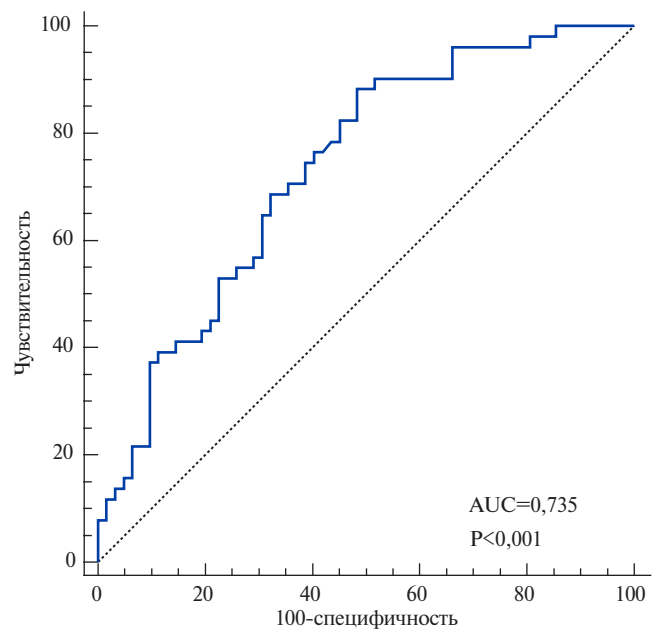


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость летального исхода пациентов с ТЭЛА от значения регрессионной функции.

циентов с ТЭЛА, а также согласуется с данными предыдущих исследований и существующими прогностическими шкалами, такими как PESI. Наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе увеличивало риск летального исхода в 2,1 раза, что указывает на значимость предыдущих эпизодов ТЭЛА в формировании прогноза.

Наличие венозной тромбоэмболии в анамнезе более чем в 2 раза повышало риск летального исхода. Это может быть связано с кумулятивным эффектом повторных эпизодов ТЭЛА на сердечно-легочную систему и указывает на необходимость более агрессивной профилактики рецидивов у данной группы пациентов.

Особый интерес представляет выявленная ассоциация генотипа ТТ полиморфизма rs5985 гена *F13A1* с повышенным риском летального исхода. Ген *F13A1* кодирует субъединицу А фактора XIII свертывания крови, играющего важную роль в стабилизации фибринового сгустка [19]. Возможно, носители генотипа ТТ имеют повышенную склонность к формированию более стабильных и устойчивых к лизису тромбов, что может объяснять худший прогноз у этих пациентов. Данная находка подчеркивает потенциальную важность генетического тестирования для стратификации риска при ТЭЛА [20].

Увеличение переднезаднего размера правого желудочка, ассоциированное с повышением риска летального исхода, отражает степень правожелудочковой дисфункции, которая является ключевым патофизиологическим механизмом, определяющим тяжесть ТЭЛА [21]. Эти результаты подчеркивают

важность эхокардиографической оценки для оценки тяжести состояния и прогнозирования исходов у пациентов с ТЭЛА [22].

Прогностическая модель, разработанная на основе выявленных предикторов, показала умеренную дискриминативную способность (AUC 0,735), что подчеркивает ее потенциал в оценке риска смерти у этих пациентов. Включение генетических маркеров, таких как полиморфизмы гена *F13A1*, может дополнительно улучшить точность прогнозирования, однако требуется валидация модели на больших выборках для подтверждения ее эффективности.

Ограничения исследования. Ограничения включают небольшой размер выборки и одноцентровый характер, что может ограничивать обобщаемость результатов. Для установления широкой клинической применимости прогностической модели необходимы внешние валидации на различных популяциях пациентов с ТЭЛА. Также важно продолжать исследования, направленные на раскрытие механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций, особенно в контексте генетических факторов.

Будущие исследования должны быть направлены на валидацию полученных результатов на больших когортах пациентов, а также на изучение потенциальных механизмов, лежащих в основе выявленных ассоциаций, особенно в отношении генетических факторов.

Заключение

В исследовании проведен комплексный анализ клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических данных с риском неблагоприятного прогноза при ТЭЛА в отдаленном периоде с использованием множественной логистической регрессии. Предложенный алгоритм прогнозирования летального исхода, согласно модели стратификации риска необходимо использовать для определения индивидуального подхода к лечению, профилактике и диспансерному наблюдению пациентов после перенесенной ТЭЛА.

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

Литература/References

- Essien EO, Rali P, Mathai SC. Pulmonary Embolism. Med Clin North Am. 2019;103(3): 549-64. doi:10.1016/j.mcna.2018.12.013.
- Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. Expert Rev Hematol. 2020;13(9):971-81. doi:10.1080/17474086.2020.1804354.
- Machanahalli Balakrishna A, Reddi V, Belford PM, et al. Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: A Review of Contemporary Diagnosis, Risk Stratification and Management. Medicina (Kaunas). 2022;58(9):1186. doi:10.3390/medicina58091186.
- Medvedev AP, Nemirova SV, Khubulava GG, et al. Therapeutic approach to treatment of pulmonary thromboembolism. Sovremennye tehnologii v medicine. 2016;8(4):280-4. (In Russ.) Медведев А.П., Немирова С.В., Хубулава Г.Г. и др. Тактика лечения тромбоэмболии легочных артерий. Современные технологии в медицине. 2016;8(4):280-4.
- Pavlova AV, Syromyatnikova LI, Mekhryakov SA, et al. Paradoxical embolism with the development of ischemic stroke on the background of pulmonary embolism: comparative analysis of two clinical cases. Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(6): 82-91. (In Russ.) Павлова А.В., Сыромятникова Л.И., Мехряков С.А. и др. Парадоксальная эмболия с развитием ишемического инсульта на фоне тромбоэмболии легочной артерии: сравнительный анализ двух клинических случаев. Сибирский научный медицинский журнал. 2022;42(6):82-91. doi:10.18699/SSMJ20220610.
- Dalen JE, Alpert JS. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism: What Have We Learned in the Last 50 Years? Am J Med. 2020;133(4):404-6. doi:10.1016/j.amjmed.2019.08.049.
- Ahrens I. Pulmonary embolism: future perspectives and ongoing trials. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2021;11(3):241-2. doi:10.1093/ehjacc/zuab019.
- Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet. 2016;388(10063):3060-73. doi:10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
- Cui LY, Cheng WW, Mou ZW, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2021;111:154-63. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.017.
- Peacock WF, Singer AJ. Reducing the hospital burden associated with the treatment of pulmonary embolism. J Thromb Haemost. 2019;17(5):720-36. doi:10.1111/jth.14423.
- Moumneh T, Wells PS, Miranda S. Risk Stratification of Pulmonary Embolism. Crit Care Clin. 2020;36(3):437-48. doi:10.1016/j.ccc.2020.02.002.
- Triantafyllou GA, O'Corragain O, Rivera-Lebron B, et al. Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism: The Latest Algorithms. Semin Respir Crit Care Med. 2021;42(2):183-98. doi:10.1055/s-0041-1722898.
- Makarova NV, Busalaeva EI, Tuyzarova IA, et al. Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis. Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal. 2022;(3):35-42. (In Russ.) Макарова Н.В., Бусалаева Е.И., Туйзарова И.А. и др. Сложности диагностики тромбоэмболии легочной артерии в клинической практике. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022;(3):35-42. doi:10.34014/2227-1848-2022-3-35-42.
- Liu W, Liu M, Guo X, et al. Evaluation of acute pulmonary embolism and clot burden on CTPA with deep learning. Eur Radiol. 2020;30(6):3567-75. doi:10.1007/s00330-020-06699-8.
- Salas E, Farm M, Pich S, et al. Predictive Ability of a Clinical-Genetic Risk Score for Venous Thromboembolism in Northern and Southern European Populations. TH Open. 2021 Jul 8;5(3):e303-e311. doi:10.1055/s-0041-1729626.
- Zhang Z, Li H, Weng H, et al. China pUmonary Thromboembolism REgistry Study (CURES) investigators. Genome-wide association analyses identified novel susceptibility loci for pulmonary embolism among Han Chinese population. BMC Med. 2023;21(1):153. doi:10.1186/s12916-023-02844-4.
- Meißner L, Schürmann P, Dörk T, et al. Genetic association study of fatal pulmonary embolism. Int J Legal Med. 2021;135(1):143-51. doi:10.1007/s00414-020-02441-7.
- Bangalore S, Horowitz JM, Beam D, et al. Prevalence and Predictors of Cardiogenic Shock in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Insights From the FLASH Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2023;24(16):958-72. doi:10.1016/j.jcin.2023.02.004.
- Franchini M, Martinelli I, Mannucci PM. Uncertain thrombophilia markers. Thromb Haemost. 2016;115(1):25-30. doi:10.1160/TH15-06-0478.
- Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? Anaesth Crit Care Pain Med. 2021;40(2):100852. doi:10.1016/j.accpm.2021.100852.
- Fields JM, Davis J, Girson L, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30(7):714-23.e4. doi:10.1016/j.echo.2017.03.004.
- Yuan J, Jiang Z, Li M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19(1):12. doi:10.1186/s12969-021-00494-5.

Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* как генетические предикторы развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей

Жабин С. Н.¹, Лазаренко В. А.¹, Азарова Ю. Э.¹, Клёсова Е. Ю.¹, Быканова М. А.¹, Черноусова С. С.¹, Башкатов Д. А.², Чурносос М. И.³, Солодилова М. А.¹, Полоников А. В.¹

Цель. Изучить вовлеченность однонуклеотидных полиморфизмов rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* в развитие облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (ОАЧК).

Материал и методы. В исследование было включено 1278 человек, в т.ч. 630 больных ОАЧК и 648 относительно здоровых лиц. Генотипирование SNP rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* проводилось с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4. Анализ ассоциации аллелей, генотипов, гаплотипов и диплотипов с риском развития ОАЧК проводился с использованием статистических программ SNPStats, PLINK, v1.9 и STATISTICA 13.3. Адаптивный пермутационный тест использовался для расчета уровня статистической значимости ассоциаций (P_{perm}).

Результаты. Установлено, что аллели rs445925-A ($P_{perm}=1,0 \times 10^{-6}$) и rs4420638-G ($P_{perm}=0,006$), а также генотипы rs445925-G/A-A/A ($P_{perm}=1,0 \times 10^{-6}$) и rs4420638-A/G-G/G ($P_{perm}=0,006$) ассоциированы с повышенным риском ОАЧК. Полиморфизм rs445925 также ассоциировался с уровнем холестерина крови у пациентов с ОАЧК ($P_{perm}=0,04$). Гаплотипы rs445925A-rs4420638A и rs445925A-rs4420638G, а также три диплотипа *APOC1* показали выраженную взаимосвязь с предрасположенностью к ОАЧК. В частности, диплотипы rs445925G/A×rs4420638A/A (отношение шансов (OR) 6,59, 95% доверительный интервал (ДИ): 4,20-10,35, $P=2,4 \times 10^{-19}$) и rs445925G/A×rs4420638A/G (OR 4,24, 95% ДИ: 2,23-8,03, $P=2,0 \times 10^{-6}$) были ассоциированы с повышенным риском ОАЧК, тогда как диплотип rs445925G/G×rs4420638A/A обладал протективным эффектом в отношении развития болезни (OR 0,26, 95% ДИ: 0,20-0,35, $P=1,3 \times 10^{-20}$). Также выявлены ассоциации гаплотипов со степенью стенозирования периферических артерий различной локализации ($P<0,05$).

Заключение. По результатам настоящего исследования впервые установлено, что полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* являются частью генетической предрасположенности к ОАЧК и оказывают значимое влияние на степень стенозирования периферических артерий. Молекулярные механизмы, лежащие в основе выявленных гено-фенотипических ассоциаций, могут затрагивать не только нарушения липидного обмена, но и пролиферации иммунокомпетентных клеток, процессов активации и агрегации тромбоцитов, воспаление и апоптоз.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, степень стеноза артерий, патогенез, генетическая предрасположенность, однонуклеотидный полиморфизм, аполипопротеин C1.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск; ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.

APOC1 rs445925 and rs4420638 polymorphic variants as genetic predictors of occlusive peripheral arterial disease of lower extremities

Zhabin S. N.¹, Lazarenko V. A.¹, Azarova Yu. E.¹, Klesova E. Yu.¹, Bykanova M. A.¹, Chernousova S. S.¹, Bashkatov D. A.², Churnosov M. I.³, Solodilova M. A.¹, Polonikov A. V.¹

Aim. To study the involvement of *APOC1* rs445925 and rs4420638 single nucleotide polymorphisms (SNP) in the development of occlusive peripheral arterial disease (PAD) of lower extremities.

Material and methods. The study included 1278 people, including 630 patients with occlusive PAD and 648 relatively healthy individuals. Genotyping of *APOC1*

rs445925 and rs4420638 SNPs was performed using the MassARRAY-4 genomic mass spectrometer. The analysis of the association of alleles, genotypes, haplotypes and diplotypes with the risk of occlusive PAD was performed using the statistical programs SNPStats, PLINK, v1.9 and STATISTICA 13.3. The adaptive permutation test was used to assess statistical significance of associations (P_{perm}).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): polonikov@rambler.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОАЧК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, УЗИ — ультразвуковое исследование, *APOC1* — apolipoprotein C1 (аполипопротеин C1), GWAS — genome-wide association study (полногеномное ассоциативное исследование), OR — отношение шансов, P_{perm} — уровень значимости ассоциаций, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

Рукопись получена 27.03.2024

Рецензия получена 08.06.2024

Принята к публикации 19.06.2024



Для цитирования: Жабин С. Н., Лазаренко В. А., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Черноусова С. С., Башкатов Д. А., Чурносос М. И., Солодилова М. А., Полоников А. В. Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* как генетические предикторы развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5860. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5860. EDN UROTQE

Results. The rs445925-A ($P_{\text{perm}}=1,0 \times 10^{-6}$) and rs4420638-G ($P_{\text{perm}}=0,006$) alleles, as well as the rs445925-G/A-A/A ($P_{\text{perm}}=1,0 \times 10^{-6}$) and rs4420638-A/G-G/G ($P_{\text{perm}}=0,006$) genotypes were associated with an increased risk of occlusive PAD. The rs445925 polymorphism was also associated with the blood cholesterol level in patients with occlusive PAD ($P_{\text{perm}}=0,04$). The rs445925A-rs4420638A and rs445925A-rs4420638G haplotypes, as well as three *APOC1* diplotypes, showed a pronounced relationship with a predisposition to occlusive PAD. In particular, the rs445925G/A×rs4420638A/A (odds ratio (OR) 6,59, 95% confidence interval (CI) 4,20-10,35, $P=2,4 \times 10^{-19}$) and rs445925G/A×rs4420638A/G (OR 4,24, 95% CI 2,23-8,03, $P=2,0 \times 10^{-6}$) diplotypes were associated with an increased risk of occlusive PAD. The rs445925G/G×rs4420638A/A diplotype had a protective effect on the disease development (OR 0,26, 95% CI 0,20-0,35, $P=1,3 \times 10^{-20}$). Associations of haplotypes with the severity of peripheral arterial stenosis of various locations were also revealed ($P<0,05$).

Conclusion. The study results established for the first time that *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants are part of a genetic predisposition to occlusive PAD and have a significant effect on the severity of peripheral arterial stenosis. The molecular mechanisms underlying the identified genotypic associations can affect not only lipid metabolism disorders, but also the proliferation of immunocompetent cells, platelet activation and aggregation processes, inflammation and apoptosis.

Keywords: occlusive peripheral arterial disease of lower extremities, severity of arterial stenosis, pathogenesis, genetic predisposition, single nucleotide polymorphism, apolipoprotein C1.

Relationships and Activities: none.

¹Kursk State Medical University, Kursk; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ³Belgorod National Research University, Belgorod, Russia.

Zhabin S. N. ORCID: 0000-0002-9324-0972, Lazarenko V. A. ORCID: 0000-0002-2069-7701, Azarova Yu. E. ORCID: 0000-0001-8098-8052, Klesova E. Yu. ORCID: 0000-0002-1543-9230, Bykanova M. A. ORCID: 0000-0001-5420-3557, Chernousova S. S. ORCID: none, Bashkatov D. A. ORCID: 0000-0002-7404-4933, Churnosov M. I. ORCID: 0000-0003-1254-6134, Solodilova M. A. ORCID: 0000-0003-4607-4913, Polonikov A. V.* ORCID: 0000-0001-6280-247X.

*Corresponding author:

polonikov@rambler.ru

Received: 27.03.2024 **Revision Received:** 08.06.2024 **Accepted:** 19.06.2024

For citation: Zhabin S. N., Lazarenko V. A., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu., Bykanova M. A., Chernousova S. S., Bashkatov D. A., Churnosov M. I., Solodilova M. A., Polonikov A. V. *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants as genetic predictors of occlusive peripheral arterial disease of lower extremities. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5860. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5860. EDN UROTQE

Ключевые моменты

- Полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* являются частью генетической предрасположенности к облитерирующему атеросклерозу сосудов нижних конечностей.
- Полиморфизмы rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* оказывают значимое влияние на степень стенозирования периферических артерий атеросклеротическим процессом.
- Полиморфизм rs445925 гена *APOC1* ассоциирован с уровнем общего холестерина крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.
- Молекулярные механизмы влияния исследованных полиморфных вариантов на риск развития болезни могут опосредоваться через нарушения липидного обмена, сосудистой пролиферации иммунокомпетентных клеток, агрегации тромбоцитов, воспаление и апоптоз.

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) — одна из наиболее распространенных форм заболеваний артерий нижних конечностей — нозологий, сопровождающихся постепенной закупоркой артерий сосудов и вызывающих синдром их хронической ишемии [1, 2]. В мире от заболеваний периферических артерий страдают около 236 млн человек [3]. Многочисленные исследования указывают на мультифакториальную природу

Key messages

- *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphic variants are part of a genetic predisposition to occlusive peripheral arterial disease of lower extremities.
- *APOC1* rs445925 and rs4420638 polymorphisms have a significant effect on the severity of peripheral arterial stenosis.
- *APOC1* rs445925 polymorphism is associated with blood total cholesterol level in patients with occlusive peripheral arterial disease.
- Molecular mechanisms of the influence of the studied polymorphic variants on the disease risk can be mediated through lipid metabolism disturbances, vascular proliferation of immunocompetent cells, platelet aggregation, inflammation and apoptosis.

ОАСНК, что означает вовлеченность как средовых, так и генетических факторов в его развитие [4, 5]. Согласно данным каталога полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, genome-wide association study), к настоящему времени выполнено 5 крупных исследований, в результате которых установлено 260 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с предрасположенностью к заболеваниям периферических артерий (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>). Кроме того, огромное число исследований выполнено в отношении и других форм атеросклероза, и значительная доля локусов, имеющих патогене-

Таблица 1

Ассоциации полиморфных вариантов гена *APOC1* с ОАСНК

SNP ID	Генотип, аллель	Частоты генотипов, N (%) и аллелей, %		P_{perm}^1	OR (95% ДИ) ²
		Контрольная группа	Больные ОАСНК		
rs445925 (G>A)	G/G	572 (88,3)	314 (49,8)	$1,0 \times 10^{-6}$	7,75 (5,37-11,20)
	G/A	66 (10,2)	286 (45,4)		
	A/A	10 (1,5)	30 (4,8)		
	A	6,6	27,5	$1,0 \times 10^{-6}$	5,32 (3,85-7,33)
rs4420638 (A>G)	A/A	474 (73,1)	416 (66,0)	0,003	1,46 (1,13-1,88)
	A/G	161 (24,8)	197 (31,3)		
	G/G	13 (2,0)	17 (2,7)		
	G	14,4	17,8	0,006	1,38 (1,10-1,72)

Примечание: ¹ — уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа *APOC1* с риском развития ОАСНК (P_{perm} рассчитан посредством адаптивного пермутационного теста с помощью программы PLINK v1.9); ² — OR и 95% ДИ ассоциации с риском развития ОАСНК с коррекцией по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, OR — отношение шансов, P_{perm} — уровень значимости ассоциаций, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

тическое значение для его развития, представлена генами, вовлеченными в регуляцию липидного обмена [6]. Одним из таких генов является *APOC1*, кодирующий аполипопротеин C1 — самый маленький из всех аполипопротеинов, который участвует в транспорте и метаболизме липидов [7]. В частности, GWAS установлены SNP rs445925 и rs4420638 в некодирующей части гена *APOC1*, которые показали сильные эффекты на уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [8]. Однако данные полиморфные варианты не были предметом исследований в оценке предрасположенности к атеросклерозу за исключением rs4420638, в отношении которого выявлена связь с ишемической болезнью сердца [9]. Учитывая потенциальную связь полиморфных вариантов гена *APOC1* с атерогенными изменениями липидного обмена, данные локусы представляют интерес как генетические маркеры предрасположенности к атеросклерозу. Целью настоящего пилотного исследования было изучение вовлеченности SNP rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* в развитие ОАСНК.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (№ 9 от 10.12.2019). У всех участников было получено письменное информированное согласие до включения в исследование. Материалом исследования была выборка неродственных индивидов славянского происхождения общей численностью 1278 человек, в т.ч. 630 больных ОАСНК и 648 относительно здоровых лиц, не имеющих каких-либо хронических заболеваний. Больные ОАСНК проходили стационарное лечение на базе отделения

сосудистой хирургии ГМУ Курской областной клинической больницы. Для верификации диагноза ОАСНК использовали критерии Национальных рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019г. Для оценки степени поражения периферических артерий всем пациентам с ОАСНК проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование и ангиография артерий нижних конечностей. Степень атеросклеротического поражения артерий по результатам инструментального исследования выражали значениями: 1 (стеноз $\leq 50\%$), 2 (стеноз 51-70%) и 3 (стеноз $\geq 71\%$). Все участники исследования проходили анкетирование относительно факторов риска болезни с использованием валидированного опросника [10]. Для молекулярно-генетических исследований у каждого участника исследования проводился сбор 5 мл венозной крови в пробирки с 0,5 М ЭДТА. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование SNP rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* проводилось с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США). У части пациентов были доступны данные липидограммы крови: общего холестерина (58%), ЛНП (6%), липопротеиды высокой плотности (ЛВП) (9%) и триглицериды (14%).

Анализ ассоциации аллелей, генотипов и гаплотипов с риском развития ОАСНК проводился с использованием статистических программ SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) и PLINK, v1.9. Для оценки ассоциаций генетических маркеров с риском развития ОАСНК рассчитывали отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Уровень значимости ассоциаций (P_{perm}) оценивался посредством адаптивного пермутационного теста в программе PLINK. Статистический пакет STATISTICA

Таблица 2

Анализ ассоциаций гаплотипов гена *APOC1* с риском развития ОАСНК

Гаплотип \ SNP	rs445925	rs4420638	Частоты гаплотипов		P ¹	OR (95% ДИ) ²
			Контрольная группа	Больные ОАЧНК		
P _{Гаплотип} <0,0001						
H1	G	A	0,7985	0,5932	—	1,00
H2	A	A	0,0572	0,2234	<0,0001	5,95 (3,98-8,89)
H3	G	G	0,1349	0,1315	0,03	1,36 (1,03-1,80)
H4	A	G	0,0094	0,0518	1,0×10 ⁻⁴	7,12 (2,65-19,10)

Примечание: ¹ — уровень значимости ассоциации гаплотипа *APOC1* с риском развития ОАСНК; ² — OR и 95% ДИ ассоциации с риском развития ОАСНК с коррекцией по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОАСНК — облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, OR — отношение шансов, P_{Гаплотип} — глобальный уровень значимости ассоциации гаплотипов, SNP — single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

13.3 (TIBCO Software Inc., США) использовался для оценки характера распределения количественных признаков (тест Колмогорова-Смирнова) и анализа ассоциаций диплотипов с риском развития болезни. В случае отклонения количественного признака от нормального распределения проводили его нормализацию для использования линейно-регрессионного анализа и расчета уровня значимости ассоциации с фенотипом. Связь SNP с лабораторными и инструментальными характеристиками (липидный состав крови, данные дуплексного сканирования и ангиографии) анализировались с использованием программы SNPStats.

Результаты

Результаты клинических и лабораторных исследований участников исследования были детально описаны в нашем предыдущем исследовании [11]. В таблице 1 представлены частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* в исследуемых группах. Генотипы ДНК-полиморфизмов находились в равновесии Харди-Вайнберга (P>0,05). Оба исследованных полиморфных варианта гена *APOC1* статистически значимо ассоциировались с развитием ОАСНК, независимо от пола, возраста, индекса массы тела и коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что аллели rs445925-A (P_{perm}=1,0×10⁻⁶) и rs4420638-G (P_{perm}=0,006), а также генотипы rs445925-G/A-A/A (P_{perm}=1,0×10⁻⁶, доминантная модель) и rs4420638-A/G-G/G (P_{perm}=0,006, доминантная модель) были ассоциированы с повышенным риском ОАСНК. В таблице 2 представлены результаты анализа ассоциаций гаплотипов гена *APOC1* с риском развития ОАСНК. Установлено 4 гаплотипа *APOC1*, 3 из которых с частотой >5%. Примечательно, что все 3 гаплотипа, несущие как минимум один вариантный аллель, характеризовались повышенным риском развития ОАСНК (P<0,05). Анализ неравновесия по сцепле-

нию показал, что исследованные полиморфизмы не сцеплены друг с другом (P>0,05). Полиморфизм rs445925 также ассоциировался с уровнем общего холестерина в плазме крови пациентов с ОАСНК (β=-0,159, P_{perm}=0,04, доминантная модель). Не было установлено статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов гена *APOC1* с другими липидными показателями крови (P>0,05). Также не было установлено различий в ассоциациях полиморфных вариантов с ОАСНК в зависимости от наличия у пациентов фактора риска курения (P>0,05). Кроме того, не было обнаружено статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов *APOC1* с лодыжечно-плечевым индексом у пациентов с ОАСНК. Выявлено 5 диплотипов *APOC1*, статистически значимо ассоциированных с риском развития ОАСНК. Самый частый диплотип (rs445925G/G×rs4420638A/A), представленный комбинацией гомозигот по аллелям дикого типа, встречался в 2 раза чаще среди здоровых лиц (65,1%), чем среди больных ОАСНК (32,7%) и характеризовался выраженным протективным эффектом в отношении риска болезни (OR 0,26 95% ДИ: 0,20-0,35, P=1,3×10⁻²⁰). Слабым протективным эффектом обладал диплотип rs445925G/G×rs4420638A/G (OR 0,65 95% ДИ: 0,46-0,92, P=0,02). Напротив, 2 диплотипа rs445925G/A×rs4420638A/A (OR 6,59 95% ДИ: 4,20-10,35, P=2,4×10⁻¹⁹) и rs445925G/A×rs4420638A/G (OR 4,24 95% ДИ: 2,23-8,03, P=2,0×10⁻⁶) показали выраженную ассоциацию с повышенным риском развития ОАСНК. "Рисковый" диплотип rs445925A/A×rs4420638A/G с частотой 2,9% обнаружен только среди больных ОАСНК (P=0,003).

Представляла интерес оценка совместного влияния исследованных полиморфных вариантов посредством анализа гаплотипов гена *APOC1* на степень атеросклеротического поражения периферических артерий. На рисунке 1 представлено схематическое изображение связи гаплотипов гена *APOC1*

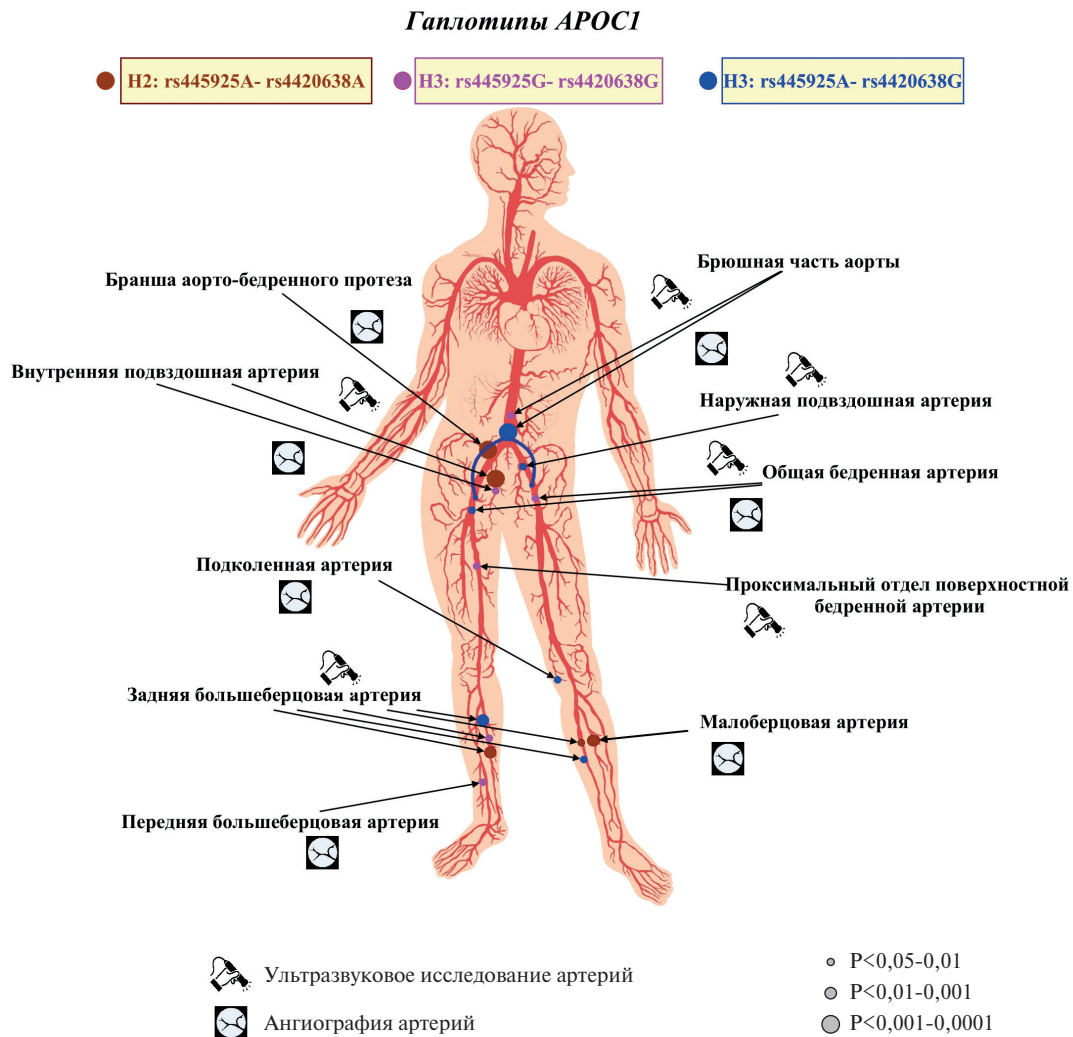


Рис. 1. Связь галлотипов гена *APOC1* со степенью стеноза артерий различной локализации у больных ОАСНК по данным УЗИ и ангиографии артерий.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

с поражением отдельных ветвей периферических артерий у больных ОАСНК по результатам ангиографии и ультразвукового исследования (УЗИ) артерий. Установлено, что по данным УЗИ галлотип rs445925A-rs4420638A (*H2*) ассоциирован, с одной стороны, с большей степенью стеноза внутренней подвздошной артерии справа (0,57, 95% ДИ: 0,28-0,86, $P=0,0001$), с другой — с меньшим стенозированием задней большеберцовой артерии как справа (-4,24, 95% ДИ: -6,69 — -1,79, $P=0,0007$), так и слева (-2,87, 95% ДИ: -5,33 — -0,4, $P=0,02$). По результатам ангиографического исследования выявлена связь галлотипа *H2* с большей степенью стеноза малоберцовой артерии слева (1,89, 95% ДИ: 0,9-2,87, $P=0,0002$), а также выраженная связь со стенозированием бранши аорто-бедренного протеза справа (10,25, 95% ДИ: 7,7-12,81, $P<0,0001$) у пациентов, у которых ранее выполнялась операция по аорто-бедренному шунтированию. До данным УЗИ галлотип rs445925G-

rs4420638G (*H3*) ассоциировался с повышенным стенозированием брюшного отдела аорты (1,18, 95% ДИ: 0,03-2,34, $P=0,04$), общей бедренной артерии слева (6,08, 95% ДИ: 1,46-10,7, $P=0,01$), проксимального отдела поверхностной бедренной артерии справа (3,29, 95% ДИ: 0,02-6,56, $P=0,05$), а также с меньшей степенью стеноза задней большеберцовой артерии справа (-2,84, 95% ДИ: -5,44 — -0,25, $P=0,03$). Согласно данным ангиографии галлотип *H3* также ассоциировался со степенью стеноза внутренней подвздошной артерии справа (1,75, 95% ДИ: 0,09-3,4, $P=0,04$) и передней большеберцовой артерии справа (1,71, 95% ДИ: 0,16-3,26, $P=0,03$). По данным ангиографического исследования также установлено, что галлотип rs445925A-rs4420638G (*H4*) ассоциирован со степенью стеноза брюшной аорты (13,26, 95% ДИ: 10,43-16,10, $P<0,0001$), общей бедренной артерии справа (1,39, 95% ДИ: 0,05-2,74, $P=0,04$) и подколенной артерии слева (3,84, 95% ДИ: 0,38-7,3, $P=0,03$).

Кроме того, по данным УЗИ артерий гаплотип *H4* был связан с более выраженной степенью стеноза наружной подвздошной артерии слева (3,94, 95% ДИ: 0,65-7,23, $P=0,02$), задней большеберцовой артерии справа (19,81, 95% ДИ: 9,01-30,61, $P=0,0003$) и слева (8,2, 95% ДИ: 1,40-14,64, $P=0,02$).

Обсуждение

Аполипопротеин С1 является одним из важных регуляторов метаболизма липидов, связывается с липопротеинами, богатыми триглицеридами, и ЛВП [7]. АПОС1 действует на рецепторы липопротеинов, ингибируя связывание АРОЕ и подавляя активность липопротеинлипазы, печеночную липазу, фосфолипазу А2, белка-переносчика холестерина, а также активируя лецитин-холестерин-ацилтрансферазу [7]. В результате настоящего исследования впервые установлено, что полиморфизмы rs445925 и rs4420638 тесно ассоциированы с предрасположенностью к ОАСНК и степенью стенозирования атеросклеротическим процессом различных периферических артерий. Рисковой значимостью характеризовались аллели rs445925A и rs4420638G. Наиболее сильное влияние на развитие ОАСНК показал полиморфизм rs445925, который расположен в 2,3kb в 5'-конце гена *APOC1*. Учитывая отсутствие сцепления между исследованными локусами, их эффекты на риск развития ОАСНК можно считать независимыми. Выраженные ассоциации диплотинов *APOC1* могут указывать на синергичный эффект исследованных полиморфизмов на ОАСНК — увеличение числа унаследованных вариантных аллелей пропорционально увеличивало риск развития болезни.

Данные функционального аннотирования SNP позволяют раскрыть молекулярные механизмы, посредством которых полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* могут быть вовлечены в патогенез ОАСНК. Согласно данным портала Ensembl (<https://www.ensembl.org>), полиморфизм rs4420638 представляет собой регуляторный вариант, ассоциированный со снижением экспрессии гена *APOC1* в большеберцовой артерии. Полиморфизм rs445925 ассоциирован со снижением экспрессии генов *MYOP* (фактор транскрипции, связанный с Myb, партнер профилина), *BCAM* (молекула базальноклеточной адгезии) и *ZNF180* (белок цинковых пальцев 180), а также повышением экспрессии генов *VASP* (вазодилатор-стимулирующий фосфопротеин) и *BCL3* (белок В-клеточной лимфомы 3) в большеберцовой артерии. Примечательно, что в отношении вышеупомянутых генов, экспрессия которых коррелирует с носительством рискового аллеля rs445925A, имеются литературные данные, свидетельствующие о причастности данных генов к атеросклерозу посредством различных механизмов: нарушение регу-

ляции пролиферации иммунокомпетентных клеток и воспаления (*ZNF180* и *BCAM*) [12, 13], агрегации тромбоцитов в стенке артерий (*VASP*) [14]. Также известно, что *BCL3* способствует регуляции транскрипционной активации генов-мишеней каскада NF-κB [15], который контролирует экспрессию генов регуляции воспаления, клеточной пролиферации и апоптоза, что, как известно, имеет патогенетическое значение для атеросклероза. К сожалению, в настоящем исследовании малочисленность пациентов, имеющих данные липидограммы, не позволила нам выявить взаимосвязи данных показателей с полиморфными вариантами гена *APOC1*. Это не исключает того, что исследованные полиморфные варианты напрямую связаны с атерогенными изменениями липидного состава крови. Доказательством этого являются результаты GWAS [8], выявившего, что аллель rs4420638G ассоциирован с повышенным уровнем общего холестерина, ЛНП и триглицеридов, выраженным ($P=1,0 \times 10^{-1788}$) повышением уровня аполипопротеина В, а также снижением уровня ЛВП, аполипопротеина А1 и С-реактивного белка плазмы крови.

Заключение

По результатам настоящего исследования впервые установлено, что полиморфные варианты rs445925 и rs4420638 гена *APOC1* являются частью генетической предрасположенности к ОАСНК и оказывают влияние на степень стенозирования периферических артерий. Отсутствие функциональных исследований данных полиморфных локусов не позволяет на данный момент объяснить молекулярные механизмы, посредством которых данные генетические варианты вовлечены в патогенез болезни. Необходимы дальнейшие исследования по изучению вовлеченности различных полиморфных вариантов гена *APOC1* в развитие ОАСНК, а также атеросклероза коронарных и церебральных артерий с оценкой вовлеченности в патогенез болезни показателей липидного состава крови, коагуляции, иммунных и воспалительных маркеров. Результаты таких исследований позволят не только понять природу выявленных нами генно-фенотипических взаимосвязей, но и оказать востребованными в клинической практике ангиологов и сосудистых хирургов в качестве генетических предикторов атеросклероза периферических артерий и маркеров, на основании которых можно осуществлять индивидуальное прогнозирование риска развития рестенозов артерий и выбора способов хирургической реваскуляризации как элементов персонализированной медицины.

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

Литература/References

1. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanian AA, et al. Markers of the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Angiol Sosud Khir.* 2021;27(2):17-23. (In Russ.) Калинин Р.Е., Сучков И.А., Чобанян А.А. и др. Маркеры течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2021;27(2):17-23. doi:10.33529/ANGIO2021203.
2. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
3. Horváth L, Németh N, Fehér G, et al. Epidemiology of Peripheral Artery Disease: Narrative Review. *Life (Basel).* 2022;12(7):1041. doi:10.3390/life12071041.
4. Zhabin SN, Dudchenko SS, Gavrikov AK, et al. Importance of using genetic markers in diagnostics and surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health".* 2019;(4):39-48. (In Russ.) Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К. и др. Значимость генетических маркеров для диагностики и выбора хирургического лечения больных с хронической артериальной недостаточностью. *Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".* 2019;(4):39-48. doi:10.21626/vestnik/2019-4/05.
5. Klarin D, Tsao PS, Damrauer SM. Genetic Determinants of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1805-17. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318327.
6. Harshfield EL, Fauman EB, Stacey D, et al. Genome-wide analysis of blood lipid metabolites in over 5000 South Asians reveals biological insights at cardiometabolic disease loci. *BMC Med.* 2021;19(1):232. doi:10.1186/s12916-021-02087-1.
7. Fuior EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: Its Pleiotropic Effects in Lipid Metabolism and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):5939. doi:10.3390/ijms20235939.
8. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet.* 2021;53(2):185-94. doi:10.1038/s41588-020-00757-z.
9. Nikpay M, Goel A, Won HH, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015;47(10):1121-30. doi:10.1038/ng.3396.
10. Klyosova EYu, Azarova IE, Sunyaykina OA, et al. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(1):130-7. (In Russ.) Клёсова Е.Ю., Азарова Ю.Э., Суняйкина О.А. и др. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2022;8(1):130-7. doi:10.18413/2658-6533-2022-8-1-010.
11. Zhabin SN, Lazarenko VA, Chernousova SS, et al. Polymorphism rs7692387 of *GUCY1A1* as a genetic marker for peripheral artery disease in cigarette smokers. *Angiology and vascular surgery.* 2022;28(2):36-42. (In Russ.) Жабин С.Н., Лазаренко В.А., Черноусова С.С. и др. Полиморфизм rs7692387 гена *GUCY1A1* — генетический маркер развития облитерирующего атеросклероза у курильщиков. *Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского.* 2022;28(2):36-42. doi:10.33029/1027-6661-2022-28-2-36-42.
12. Lu Z, Zheng Z, Xu Y, et al. The Associated of the Risk of IVIG Resistance in Kawasaki Disease with ZNF112 Gene and ZNF180 Gene in a Southern Chinese Population. *J Inflamm Res.* 2022;15:5053-62. doi:10.2147/JIR.S378080.
13. Motswaledi MS, Kasvosve I, Oguntibeju OO. Potential role of Lu/BCAM in HIV-related atherosclerosis. *Afr J Lab Med.* 2019;8(1):792. doi:10.4102/ajlm.v8i1.792.
14. Ito Y, Ohno K, Morikawa Y, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) is not a major mediator of platelet aggregation, thrombogenesis, haemostasis, and antiplatelet effect of prasugrel in rats. *Sci Rep.* 2018;8(1):9955. doi:10.1038/s41598-018-28181-8.
15. Seaton G, Smith H, Brancale A, et al. Multifaceted roles for BCL3 in cancer: a proto-oncogene comes of age. *Mol Cancer.* 2024;23(1):7. doi:10.1186/s12943-023-01922-8.

Связь полиморфных вариантов rs6842241 гена *EDNRA* и rs9818870 гена *MRAS* с предрасположенностью к ишемической болезни сердца и их влияние на гиполипидемическое действие розувастатина

Кононов С. И., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Солодилова М. А., Полоников А. В.

Цель. Изучить влияние полиморфных вариантов генов *EDNRA* (rs6842241) и *MRAS* (rs9818870) на гиполипидемическое действие розувастатина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), а также определить роль данных локусов в развитии ИБС среди жителей Центральной России.

Материал и методы. В фармакогенетическом исследовании участвовали 116 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов. Пациенты получали розувастатин с титрованием дозы до достижения целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В генетико-эпидемиологическое исследование были включены образцы ДНК 1960 жителей Центральной России (из них 1261 пациент с ИБС и 699 здоровых лиц). Генотипирование полиморфных вариантов выполнялось на геномном масс-спектрометре MassARRAY-4. Ассоциации полиморфизмов с динамикой изменения липидов за 1, 6 и 12 мес. наблюдения рассчитывались методом линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела и дозу розувастатина; ассоциации с риском развития ИБС — методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол и возраст. Статистическая значимость ассоциаций рассчитывалась с использованием пермутационного теста.

Результаты. Носительство генотипов AA и CA rs6842241 гена *EDNRA* было связано с ослаблением гиполипидемического действия розувастатина в отношении общего холестерина ($\beta=0,075$, $p=0,001$) и ХС ЛНП ($\beta=0,145$, $p=0,017$) по итогам первого месяца, а также 12 мес. терапии ($\beta=0,049$, $p=0,013$ и $\beta=0,072$, $p=0,040$, соответственно). Носительство генотипа AA rs6842241 гена *EDNRA* было связано с повышением риска развития ИБС (отношение шансов 5,36; 95% доверительный интервал: 1,62-17,71, $p=0,004$). rs9818870 гена *MRAS* не был связан ни с фармакогенетикой розувастатина, ни с риском развития ИБС. Оба полиморфных варианта не были ассоциированы с уровнями липидов вне гиполипидемической терапии, а также с динамикой изменения триглицеридов. Динамика холестерина липопротеидов высокой плотности за всё время наблюдения изменялась незначительно.

Заключение. Полиморфный вариант rs6842241 гена *EDNRA* связан как с ослаблением гиполипидемического действия розувастатина у пациентов с ИБС, так и с повышенным риском развития данного заболевания в популяции.

Ключевые слова: розувастатин, *EDNRA*, *MRAS*, фармакогенетика, ишемическая болезнь сердца, липиды.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России, Курск, Россия.

Кононов С. И.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-7622-7354, Азарова Ю. Э. — д.м.н., доцент, профессор кафедры биохимии; зав. лабораторией биохимической генетики и метаболизма Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-8098-8052, Клёсова Е. Ю. — к.б.н., ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; м.н.с. лаборатории биохимической генетики и метаболизма Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-1543-9230, Быканова М. А. — к.б.н., ассистент кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; н.с. лаборатории геномных исследований Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, ORCID: 0000-0001-5420-3557, Солодилова М. А. — д.б.н., доцент, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, ORCID: 0000-0003-4607-4913, Полоников А. В. — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, ORCID: 0000-0001-6280-247X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ck325@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, РХВ — равновесие Харди-Вайнберга, ТГ — триглицериды, ТФ — транскрипционный фактор, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 27.06.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Кононов С. И., Азарова Ю. Э., Клёсова Е. Ю., Быканова М. А., Солодилова М. А., Полоников А. В. Связь полиморфных вариантов rs6842241 гена *EDNRA* и rs9818870 гена *MRAS* с предрасположенностью к ишемической болезни сердца и их влияние на гиполипидемическое действие розувастатина. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6026. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6026. EDN BKEXX

Relationship of *EDNRA* rs6842241 and *MRAS* rs9818870 polymorphic variants with predisposition to coronary artery disease and their effect on the lipid-lowering effect of rosuvastatin

Kononov S. I., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu., Bykanova M. A., Solodilova M. A., Polonikov A. V.

Aim. To study the effect of *EDNRA* rs6842241 and *MRAS* rs9818870 polymorphic variants on the lipid-lowering effect of rosuvastatin in patients with coronary artery disease (CAD), and to determine the role of these loci in the development of CAD among Central Russia residents.

Material and methods. The pharmacogenetic study involved 116 patients with class II-III stable angina. Patients received rosuvastatin with dose titration to achieve target low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. The genetic and epidemiological study included DNA samples of 1960 Central Russia residents (1261 patients with CAD and 699 healthy individuals). Genotyping of polymorphic

variants was performed on a MassARRAY-4 genomic mass spectrometer. Associations of polymorphisms with lipid changes for 1, 6 and 12 months of follow-up were calculated using linear regression analysis adjusted for sex, age, body mass index and rosuvastatin dose; associations with CAD risk — using logistic regression analysis adjusted for sex and age. The statistical significance of associations was calculated using the permutation test.

Results. Carriage of the AA and CA genotypes of *EDNRA* rs6842241 variant was associated with a weakening of the rosuvastatin lipid-lowering effect in relation to total cholesterol ($\beta=0,075$, $p=0,001$) and LDL-C ($\beta=0,145$, $p=0,017$) at the end

of the first month and 12 months of therapy ($\beta=0,049$, $p=0,013$ and $\beta=0,072$, $p=0,040$, respectively). Carriage of the AA genotype of *EDNRA* rs6842241 variant was associated with an increased CAD risk (odds ratio 5,36; 95% confidence interval 1,62-17,71, $p=0,004$). *MRAS* rs9818870 variant was not associated with rosuvastatin pharmacogenetics or with the CAD risk. Both polymorphic variants were not associated with lipid levels outside of lipid-lowering therapy, as well as with the triglyceride changes. High-density lipoprotein cholesterol levels during the entire follow-up period changed insignificantly.

Conclusion. The *EDNRA* rs6842241 variant is associated with both a weakening of the lipid-lowering effect of rosuvastatin in CAD and an increased risk of its development in the population.

Keywords: rosuvastatin, *EDNRA*, *MRAS*, pharmacogenetics, coronary artery disease, lipids.

Relationships and Activities: none.

Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

Kononov S. I.* ORCID: 0000-0002-7622-7354, Azarova Yu. E. ORCID: 0000-0001-8098-8052, Klesova E. Yu. ORCID: 0000-0002-1543-9230, Bykanova M. A. ORCID: 0000-0001-5420-3557, Solodilova M. A. ORCID: 0000-0003-4607-4913, Polonikov A. V. ORCID: 0000-0001-6280-247X.

*Corresponding author: ck325@yandex.ru

Received: 27.06.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Kononov S. I., Azarova Yu. E., Klesova E. Yu., Bykanova M. A., Solodilova M. A., Polonikov A. V. Relationship of *EDNRA* rs6842241 and *MRAS* rs9818870 polymorphic variants with predisposition to coronary artery disease and their effect on the lipid-lowering effect of rosuvastatin. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6026. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6026. EDN BKEXX

Ключевые моменты

- Ишемическая болезнь сердца — многофакторное заболевание с известной генетической предрасположенностью.
- Гиполипидемический ответ на лечение статинами различается в зависимости от генетических факторов (фармакогенетика).
- Полиморфизм гена эндотелинового рецептора типа А способен влиять как на фармакогенетику розувастатина, так и на риск развития ишемической болезни сердца.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой сложное многофакторное заболевание. По данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявлено >200 ключевых хромосомных локусов, влияющих на риск развития ИБС, в числе которых полиморфные варианты в генах *EDNRA* и *MRAS* [1-3]. Ген *EDNRA* кодирует рецептор типа А к эндотелину — мощному сосудосуживающему фактору. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) данного гена по данным полногеномных исследований ассоциированы с сердечно-сосудистой патологией атеросклеротического генеза — кроме ИБС, это заболевание периферических артерий [2, 4]. Продукт гена *MRAS* вовлечен в ключевые механизмы атеросклероза: адгезия лейкоцитов, баланс про- и противовоспалительных цитокинов в сосудистой стенке. Варианты данного гена связаны с изменениями гладкомышечных клеток сосудов и интимы, характерными для атеросклеротического процесса [3].

Ранее нами было показано, что одни и те же полиморфные варианты генов способны влиять как на предрасположенность к развитию ИБС, так и на фармакогенетику розувастатина у лиц, страдающих ИБС [5]. Фармакогенетические ассоциации для связанных

Key messages

- Coronary artery disease is a multifactorial disease with a known genetic predisposition.
- The lipid-lowering response to statin therapy varies depending on genetic factors (pharmacogenetics).
- Polymorphism of the endothelin receptor type A gene can influence both the pharmacogenetics of rosuvastatin and the risk of coronary artery disease.

с ИБС локусов в генах *EDNRA* (rs6842241) и *MRAS* (rs9818870) ранее не исследовались. При этом влияние указанных полиморфизмов на гиполипидемическое действие розувастатина можно рассматривать как потенциально возможное. Так, в эксперименте у крыс и кроликов, получавших флувастатин и аторвастатин в субтерапевтических и терапевтических дозах зарегистрировано снижение экспрессии *EDNRA* [6, 7]. С другой стороны, антагонизм в отношении эндотелиновых рецепторов типа А приводит к снижению уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ) [8]. Таким образом, связь между эндотелиновым рецептором типа А (*EDNRA*) и статинами, а также между *EDNRA* и липидным спектром, имеет место. Для ряда полиморфных вариантов другого гена — *MRAS*, кроме влияния на риск ИБС, описаны ассоциации с показателями липидного обмена вне фармакогенетики [3].

Таким образом, с учетом связи генов *EDNRA* и *MRAS* и их продуктов с липидным обменом, но отсутствия фармакогенетических исследований данных локусов, целью настоящей работы было изучение влияния ОНП генов *EDNRA* (rs6842241) и *MRAS* (rs9818870) на гиполипидемическое действие розувастатина у пациентов, страдающих ИБС, а также определение роли данных локусов в развитии ИБС среди жителей Центральной России.

Таблица 1

Частоты аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов в группах пациентов с ИБС и контроля

ОНП (ген)	Генотип, аллель	Больные, n (%) [*]	Здоровые, n (%) [*]	ОШ (95% ДИ) [†]	p [§]
Ассоциации с ишемической болезнью сердца					
rs6842241 (<i>EDNRA</i>)	CC	907 (73,4)	525 (76,0)	5,36 (1,62-17,71) [‡]	0,004
	CA	300 (24,3)	163 (23,6)		
	AA	28 (2,3)	3 (0,4)		
		n=1235	n=691		
rs9818870 (<i>MRAS</i>)	A	356 (14,4)	169 (12,2)	1,21 (0,99-1,47)	0,079
	CC	944 (75,7)	503 (72,1)	0,86 (0,71-1,04)	0,095
	CT	281 (22,5)	182 (26,1)		
	TT	22 (1,8)	13 (1,9)		
		n=1247	n=698		
	T	325 (13,0)	208 (14,9)	0,86 (0,71-1,03)	0,098

Примечание: * — абсолютное число и % индивидов с представленными генотипами или аллелями, [†] — ОШ (95% ДИ) с поправкой на пол и возраст, в надстрочном символе указана генетическая модель (R — рецессивная) с наименьшим значением p, [§] — значение p по данным пермутационного теста.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОШ — отношение шансов.

Материал и методы

Исследование выполнялось с соблюдением этических норм: Хельсинкской декларации, наличия добровольного информированного согласия на проведение исследования, одобрения Регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета (КГМУ).

Описание выборки. В фармакогенетическое исследование включались 116 пациентов, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения II-III функциональных классов, подтвержденной клинически в сочетании с нагрузочными тестами (тредмил-тест, велоэргометрия). Пациенты характеризовались дислипидемией, которая определялась как повышение общего холестерина (ОХС) $\geq 4,0$ ммоль/л и ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, с учетом национальных рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра, действовавших на момент набора материала. Выборка включала 85 мужчин (73%) и 31 женщину в постменопаузе (27%). Средний возраст $61,0 \pm 7,25$ лет. 58% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда, фоновая гипертоническая болезнь имела место у 97,5% лиц. Средний индекс массы тела составил $28,8 \pm 4,2$ кг/м². Стартовые уровни липидов (данные в виде медианы (первый; третий квартили)) составили: ОХС 5,28 (4,60; 6,06) ммоль/л, ХС ЛНП 3,27 (2,70; 4,08) ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) 1,06 (0,97; 1,29) ммоль/л, ТГ 1,71 (1,22; 2,37) ммоль/л. Для генетико-ассоциативного исследования предрасположенности к ИБС, а также исследования ассоциаций с уровнями липидов вне гиполлипидемической терапии, ранее описанная выборка была расширена за счет образцов ДНК и фенотипических данных пациентов славянского происхождения (самоидентификация), аккумулированных в биобанке

НИИ Генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ, набранных в ранее проводимых генетико-эпидемиологических исследованиях [9]. Суммарный объем выборки составил 1960 лиц (1261 случай, включавший стабильную стенокардию напряжения и постинфарктный кардиосклероз, 699 — контрольная группа), её подробное описание представлено в работе [10].

Дизайн фармакогенетического исследования. Пациенты получали розувастатин в стартовой дозе 5 мг с повышением до 10-20-40 мг при недостижении целевых показателей ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л, контроль которых проводился каждый месяц. При достижении рекомендованных уровней липидов пациенты продолжали принимать препарат в той дозе, на которой это произошло. В анализ включались уровни липидов по прошествии 1, 6 и 12 мес. наблюдения.

Биохимические исследования. Уровни ОХС, ТГ, ХС ЛВП определялись с помощью автоматических анализаторов "Vitalab Flexor E" (Vital Scientific, Нидерланды), Cobas c 311 (Roche Diagnostics, Германия). Уровни ХС ЛНП рассчитывались по формуле Фридвальда.

Генетико-ассоциативный анализ. Полиморфные варианты rs6842241 гена *EDNRA* и rs9818870 гена *MRAS* отбирались на основании известных полногеномных ассоциаций с предрасположенностью к ИБС [1-3]. Генотипирование ОНП проводилось по технологии iPLEX с помощью геномного масспектрометра MassARRAY-4 (Agena Bioscience, США). Дизайн мультиплексной панели разработан с помощью программного обеспечения MassARRAY Assay Design Suite (<https://agenacx.com>).

Статистический анализ. Распределение липидных показателей отличалось от нормального (по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка).

Таблица 2

**Ассоциации полиморфных вариантов генов с динамикой изменения ОХС,
ХС ЛНП и ТГ по итогам 1, 6 и 12 мес. терапии розувастатином у пациентов с ИБС**

ОНП (ген)	MA	ЧМА	n	1 мес. терапии		6 мес. терапии		12 мес. терапии	
				β*	ρ†	β*	ρ†	β*	ρ†
Общий холестерин									
rs6842241 (<i>EDNRA</i>)	A	0,180	103	0,075	0,001 ^D	0,030	0,160	0,049	0,013 ^D
rs9818870 (<i>MRAS</i>)	T	0,151	116	0,010	0,155	0,011	0,520	-0,112	0,060
Холестерин липопротеидов низкой плотности									
rs6842241 (<i>EDNRA</i>)	A	0,180	103	0,145	0,017 ^D	0,041	0,281	0,072	0,040 ^D
rs9818870 (<i>MRAS</i>)	T	0,151	116	-0,156	0,247	0,057	0,163	-0,234	0,056
Триглицериды									
rs6842241 (<i>EDNRA</i>)	A	0,180	103	0,814	0,405	-0,945	0,179	-0,183	0,857
rs9818870 (<i>MRAS</i>)	T	0,151	116	0,759	0,412	0,155	0,611	-0,236	0,500

Примечание: * — коэффициент линейной регрессии для разности трансформированных по натуральному логарифму уровней липидов после и до лечения, деленной на трансформированный по натуральному логарифму уровень липидов до лечения. β отражает различие гиполипидемического эффекта между носителями генотипов в соответствии с генетической моделью и носителями альтернативных генотипов. β с "-" знаком отражает лучший ответ на терапию (более выраженное снижение уровней липидов), с "+" знаком — более слабый ответ на терапию. Коэффициенты регрессии получены с помощью линейного регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела и дозу розувастатина, † — уровень значимости ассоциации по результатам пермутационного теста. В надстрочном символе указана генетическая модель с наилучшей статистической значимостью (D — доминантная).

Сокращения: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, МА — минорный аллель, ЧМА — частота минорного аллеля, n — число генотипированных образцов ДНК.

Значимость динамики изменения липидов оценивалась по парному критерию Вилкоксона. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга (PXB) — точным критерием Фишера. Для определения ассоциаций генотипа и риска развития ИБС использовался логистический регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст, для ассоциаций с динамикой липидов (рассчитывалась как отношение разницы трансформированных по натуральному логарифму показателей после лечения и до лечения, деленных на показатель до лечения) — линейный регрессионный анализ с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела и дозу розувастатина. Протестированы 3 генетические модели — доминантная, рецессивная, аддитивная. Уровни p сгенерированы с помощью пермутационного (перестановочного) теста с максимальным числом перестановок, равным 1 млн. Проверка на нормальность распределения, описательная статистика, значимость динамики липидов оценена в пакете прикладных программ Statistica 13.3 (TIBCO, США). Регрессионный анализ, пермутационные тесты, соответствие распределения генотипов PXB выполнены в программе PLINK v1.92. Все результаты считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Генотипы полиморфных вариантов rs6842241 (*EDNRA*) и rs9818870 (*MRAS*) находились в PXB ($p=0,39$ и $0,85$, соответственно). При оценке влияния полиморфных вариантов на риск развития ИБС (табл. 1) установлено, что повышенный риск болезни наблюдался у гомозигот по вариантному аллелю rs6842241-

АА гена *EDNRA*. Вариант rs9818870 гена *MRAS* не показал связи с риском развития заболевания.

В дальнейшем оценивалась связь полиморфных вариантов с уровнями липидов у пациентов, страдающих ИБС, вне гиполипидемической терапии ($n=218$). Установлено, что ни один из вариантов не был ассоциирован со стартовыми уровнями ОХС ($p=0,14$ и $0,44$ для rs6842241 и rs9818870, соответственно), ХС ЛНП ($p=0,06$ и $0,25$, соответственно), ХС ЛВП ($p=0,55$ и $0,37$, соответственно) и ТГ ($p=0,32$ и $0,39$, соответственно). За время наблюдения терапия розувастатином привела к достижению большинством пациентов ($n=110$, 94,8%) целевого уровня ХС ЛНП. Изменение уровней ОХС, ХС ЛНП и ТГ было статистически значимым по прошествии 1, 6 и 12 мес. наблюдения ($p < 1 \times 10^{-5}$ для всех показателей за указанные периоды измерения). Изменение ХС ЛВП было статистически незначимым ($p=0,42$, $0,16$ и $0,87$, соответственно, для указанных периодов).

Ассоциации исследованных полиморфизмов с динамикой изменения липидов плазмы крови представлены в таблице 2. На рисунке 1 отражены наиболее значимые ассоциации с динамикой изменения ОХС и ХС ЛНП. Ассоциации с динамикой изменения ОХС и ХС ЛНП были обнаружены для полиморфного варианта rs6842241 гена *EDNRA*. По итогам 1 мес. терапии розувастатином носители генотипов СА и АА rs6842241 характеризовались более слабым гиполипидемическим действием исследованного препарата по сравнению с гомозиготами СС по аллелю "дикого" типа, как в отношении ОХС ($p=0,001$), так и в отношении ХС ЛНП ($p=0,017$, табл. 2 и рис. 1). По итогам 6 мес. наблюдения значимых ассоциаций

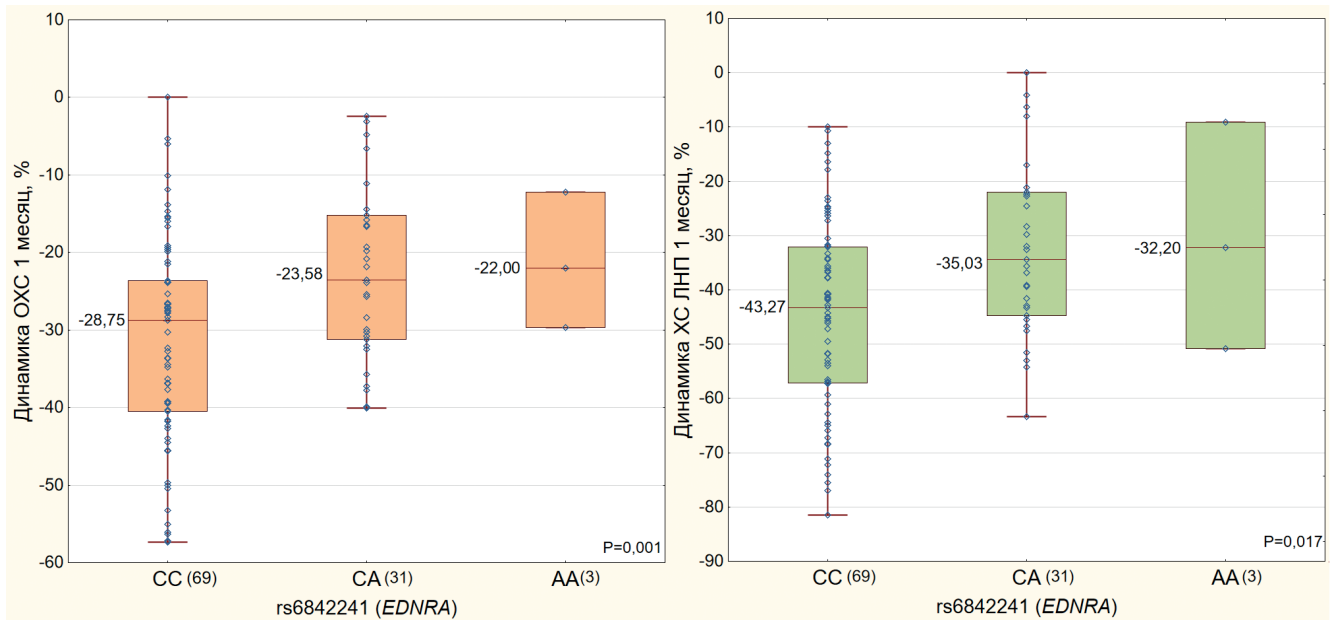


Рис. 1. Динамика изменения уровня ОХС и ХС ЛНП в зависимости от генотипа по полиморфному варианту rs6842241 гена *EDNRA* у пациентов с ИБС в течение первого месяца терапии розувастатином.

Примечание: данные представлены в виде диаграммы размаха ("ящик с усами") нетрансформированных значений Δ (%) ОХС или ХС ЛНП. Горизонтальной чертой отмечена медиана с указанием её значения, верхняя и нижняя границы "ящика" соответствуют 25-му и 75-му квартилям, границы "усов" — минимальному и максимальному значениям. Рядом с генотипом в скобках указано число его носителей. Уровни статистической значимости рассчитаны для трансформированных значений липидов.

не обнаружено, а по итогам 12 мес. повторились ассоциации, обнаруженные за 1 мес. терапии. Так, носители вариантного аллеля А (лица с генотипами АА и СА) rs6842241 вновь продемонстрировали более слабый ответ на терапию розувастатином по сравнению с гомозиготами по аллелю "дикого" типа (доминантная генетическая модель) как в отношении ОХС ($p=0,017$), так и ХС ЛНП ($p=0,040$, табл. 2).

ОНП rs9818870 гена *MRAS* не был ассоциирован с динамикой изменения ОХС и ХС ЛНП, хотя отмечалась тенденция к значимости ($p=0,06$ и $0,056$, соответственно) по итогам 12 мес. терапии (табл. 2). Для обоих исследованных вариантов отсутствовала связь с динамикой изменения ТГ. Ассоциации генотипа с динамикой изменения уровня ХС ЛВП не оценивались ввиду статистически незначимого изменения данного показателя за время терапии.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые установлена ассоциация полиморфного варианта rs6842241 гена *EDNRA* с гипوليлипидемическим действием розувастатина у пациентов с ИБС в отношении как ОХС, так и ХС ЛНП. Носительство редкого аллеля как в гомозиготном (rs6842241-АА), так и в гетерозиготном состоянии (rs6842241-СА) ослабляло эффект препарата, а липиды за время лечения снижались в меньшей степени, чем у гомозигот rs6842241-СС. Указанная направленность гипوليлипидемического эффекта про-

явилась наиболее сильно за начальный период терапии (первый месяц) и сохранилась на протяжении максимального периода наблюдения в 1 год как для ОХС, так и для ХС ЛНП. Кроме того, нами была подтверждена ранее известная по полногеномным исследованиям [1, 2] ассоциация rs6842241 гена *EDNRA* с предрасположенностью к ИБС — гомозиготы по редкому аллелю (АА) в настоящем исследовании характеризовались повышенным более чем в 5 раз шансом заболеть ИБС в сравнении с носителями частого аллеля С. Таким образом, носительство редкого аллеля данного полиморфного варианта имело в обоих случаях негативный эффект: повышая риск заболеть ИБС и снижая эффективность гипوليлипидемической терапии уже при наличии ИБС.

Для определения функционального эффекта полиморфизма rs6842241 гена *EDNRA* проводилось функциональное аннотирование, включающее изучение его связи с изменением экспрессии генов в тканях, т.е. с наличием eQTL (expression Quantitative Trait Loci). ОНП rs6842241 локализован в геноме на расстоянии 2 тыс. пар оснований перед геном *EDNRA* (данные ресурса dbSNP, <https://ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Тем не менее, находясь не непосредственно в гене, данный вариант ассоциировался с повышением экспрессии гена *EDNRA* в аорте ($p=0,000034$, данные ресурсов QTLBase, <http://www.mulinlab.org/qtlbase> и GTEx, <https://gtexportal.org>). Можно предположить, что повышение экспрессии мРНК

рецептора к эндотелину способно вызвать повышение экспрессии самих рецепторов (белка), а повышенная экспрессия рецепторов эндотелина, как известно, связана с повреждением эндотелия сосудов, что существенно усугубляет прогрессирование атеросклероза [11]. Предполагаемый выше механизм может объяснять и увеличение риска развития ИБС, однако эта гипотеза требует экспериментального подтверждения.

Другим возможным механизмом, потенциально объясняющим связь исследуемого варианта с исходами, может быть расположение его в области ДНК, способной связывать транскрипционные факторы (ТФ). *In silico* поиск ТФ в области ОНП с помощью биоинформатического инструмента atSNP Search (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>) был ограничен уровнем статистической значимости для совпадения последовательности ДНК, с которой взаимодействует ТФ, <0,005. В результате анализа в области ОНП rs6842241 гена *EDNRA* обнаружены такие ТФ, как: PBX3, E2F, EGR, GCM, SP1, IKZF1, KLF5, RAD21, CTCF, EBF1. С помощью ресурсов hTFtarget (<https://guolab.wchscu.cn/hTFtarget>) и Harmonizome 3.0 (<https://maayanlab.cloud/Harmonizome>) устанавливалось, является ли ген *EDNRA* мишенью для вышеупомянутых ТФ. Оказалось, что данный ген действительно является мишенью для ТФ E2F4, E2F6, EGR2, EGR3, RAD21, CTCF, EBF1. При этом при носительстве вариантного аллеля rs6842241 для всех указанных ТФ имела место потеря области связывания с ТФ ("потеря мишени"), который уже не способен связаться с данной областью и влиять на экспрессию гена *EDNRA*. Несомненно, представленные данные требуют экспериментального подтверждения. Среди найденных ТФ именно на липидный обмен влияет транскрипционный репрессор CTCF согласно данным ресурса UniProt (<https://www.uniprot.org>). CTCF регулирует экспрессию кластера генов *APOA1/C3/A4/A5* [12], кодирующего аполипопротеины. Ресурс Harmonizome подтверждает, что гены *APOA1*, *APOC3*, *APOA4* и *APOA5* являются мишенями для CTCF. Таким образом, изменения липидного обмена при лечении розувастатином могут быть опосредованы

влиянием полиморфизма rs6842241 и развиваться параллельно с изменением экспрессии гена эндотелина через действие одного и того же ТФ. Для дальнейшего аннотирования rs6842241 оценивалась его связь с эпигенетическим состоянием хроматина в аорте (ресурс HaploReg v4.2, <https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>, данные Roadmap Epigenomics Consortium, 2015). В результате в области ОНП rs6842241 обнаружены гистоновые метки, такие как H3K4me1 и H3K27ac, связанные с энхансерной активностью, а также H3K4me3, связанная с промоторной областью. Эти данные указывают на то, что полиморфный вариант rs6842241 находится в области ДНК, активно регулирующей транскрипцию гена посредством открытия хроматина и связывания с ТФ. Данная информация, наряду с ранее представленной связью полиморфного варианта с изменением экспрессии (eQTL), подтверждает предположение о том, что ассоциация исследуемого полиморфизма с предрасположенностью к развитию ИБС может реализоваться через регуляцию экспрессии гена эндотелинового рецептора типа А.

Ограничения исследования. Молекулярные механизмы, лежащие в основе обнаруженных в настоящем исследовании ассоциаций, предположены исходя из функционального аннотирования ОНП и поэтому требуют дальнейшего экспериментального подтверждения.

Заключение

В настоящем исследовании впервые установлено, что пациенты, страдающие ИБС с генотипом AA и CA полиморфного варианта rs6842241 гена *EDNRA*, характеризуются ослабленным ответом на розувастатин в отношении ОХС и ХС ЛНП по итогам 1 (первого) и 12 мес. терапии. Подтверждена ассоциация rs6842241 с риском развития ИБС. Не установлена связь rs9818870 гена *MRAS* с фармакогенетикой розувастатина и риском развития ИБС.

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

Литература/References

- Lempiäinen H, Brænne I, Michoel T, et al. Network analysis of coronary artery disease risk genes elucidates disease mechanisms and druggable targets. *Sci Rep*. 2018;8(1):3434. doi:10.1038/s41598-018-20721-6.
- van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ Res*. 2018;122(3):433-43. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312086.
- Shah PW, Reinberger T, Hashmi S, et al. MRAS in coronary artery disease-Uncharted territory. *IUBMB Life*. 2024;76(6):300-12. doi:10.1002/iub.2805.
- Matsukura M, Ozaki K, Takahashi A, et al. Genome-Wide Association Study of Peripheral Arterial Disease in a Japanese Population. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139262. doi:10.1371/journal.pone.0139262.
- Kononov S, Mal G, Azarova I, et al. Pharmacogenetic loci for rosuvastatin are associated with intima-media thickness change and coronary artery disease risk. *Pharmacogenomics*. 2022;23(1):15-34. doi:10.2217/pgs-2021-0097.
- Janič M, Lunder M, France Štiglic A, et al. Sub-therapeutic doses of fluvastatin and valsartan are more effective than therapeutic doses in providing beneficial cardiovascular pleiotropic effects in rats: A proof of concept study. *Vascu Pharmacol*. 2017;99:45-52. doi:10.1016/j.vph.2017.09.005.
- Lunder M, Drevenšek G, Černe D, et al. Treatment with low-dose atorvastatin, losartan, and their combination increases expression of vasoactive-related genes in rat aortas. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2013;18(2):177-83. doi:10.1177/1074248412463966.
- de Zeeuw D, Coll B, Andress D, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1083-93. doi:10.1681/ASN.2013080830.
- Klyosova EYu, Azarova IE, Sunyaykina OA, et al. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):130-7. (In Russ.) Клёсова Е.Ю., Азарова И.Э., Суняйкина О.А. и др. Валидация краткого опросника

для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(1):130-7. doi:10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10.

10. Kononov SI, Azarova YuE, Klyosova EYu, et al. The Protective Effect of Polymorphisms rs2681472 and rs17249754 of the *ATP2B1* Gene Against Coronary Artery Disease and Hypertension is Abolished by Tobacco Smoking. *Kardiologiia*. 2023;63(9):45-50. (In Russ.) Кононов С.И., Азарова Ю.Э., Клесова Е.Ю. и др. Протективный эффект

полиморфизмов rs2681472 и rs17249754 в гене *ATP2B1* в отношении ишемической болезни сердца и гипертонической болезни нивелируется курением. *Кардиология*. 2023;63(9):45-50.

11. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019;74(6):1232-65. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
12. Mishiro T, Ishihara K, Hino S, et al. Architectural roles of multiple chromatin insulators at the human apolipoprotein gene cluster. *EMBO J*. 2009;28(9):1234-45. doi:10.1038/emboj.2009.81.

Постгеномные аспекты резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца

Гринштейн Ю. И.¹, Косинова А. А.^{1,4}, Мальцева А. Н.¹, Субботина Т. Н.^{2,3}, Семашенко К. С.², Левагина П. И.², Шаврина Е. О.⁴, Савченко А. А.⁴

Цель. Изучение уровня экспрессии мРНК гена Р-селектина (*SELP*) и уровня межклеточного взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и после коронарного шунтирования (КШ) при резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК).

Материал и методы. В исследование было включено 65 пациентов с ИБС, которым планировалось проведение КШ. Всем участникам определены экспрессия *SELP*, уровень агрегатов тромбоцитов с лейкоцитами, уровень экспрессии Р-селектина на агрегатах. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$ хотя бы в одной пробе. Все исследования проводились до и на 8-10-е сут. после КШ.

Результаты. Среди пациентов 29,4% (30 человек) были резистентными к АСК хотя бы в одной точке, 7,8% (8 человек) приобрели устойчивость после КШ. У резистентных к АСК выше уровень *SELP* (0,41 у.е. [0,28; 0,48] vs 0,32 [0,23; 0,39], $p=0,037$), абсолютного содержания агрегатов моноцит+тромбоцит (24,70 у.е. [9,69; 39,90] vs 10,15 у.е. [5,27; 30,63], $p=0,037$) и относительного количества агрегатов тромбоцит+тромбоцит CD62P (7,37% [3,43; 35,49] vs 4,84% [0,90; 9,63], $p=0,045$). Выявлена отрицательная корреляционная связь между экспрессией *SELP* и относительным содержанием агрегатов моноцит+тромбоцит ($r=-0,349$, $p=0,013$) на 8-10-е сут. после КШ. По итогам многофакторного регрессионного анализа установлено, что уровень экспрессии мРНК гена *SELP* является предиктором развития резистентности к АСК до КШ (отношение шансов 404,48; 95% доверительный интервал: 1,68-97461,63).

Заключение. Повышение экспрессии *SELP* ассоциировано с увеличением агрегационной активности тромбоцитов, что способствует недостаточному ответу тромбоцитов на антитромботическую терапию у пациентов с КШ. Уровень экспрессии мРНК гена *SELP* может рассматриваться как предиктор развития резистентности к АСК.

Ключевые слова: резистентность к ацетилсалициловой кислоте, Р-селектин, *SELP*, коронарное шунтирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, Красноярск; ³ФГБНУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ⁴ФГБНУ

Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук", Красноярск, Россия.

Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0001-8847-235X, Косинова А. А. — к.м.н., ассистент, кафедра терапии Института последипломного образования; с.н.с. лаборатории цифровых управляемых лекарств и тераностики, ORCID: 0000-0002-7412-2516, Мальцева А. Н. — аспирант, кафедра терапии Института последипломного образования, ORCID: 0000-0002-7368-2423, Субботина Т. Н. — д.б.н., доцент кафедры медицинской биологии, руководитель Научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований, ORCID: 0000-0001-7790-5033, Семашенко К. С. — лаборант-исследователь Научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований, ORCID: 0000-0002-8735-2716, Левагина П. И. — лаборант-исследователь Научно-практической лаборатории молекулярно-генетических методов исследований, ORCID: 0009-0002-1984-1849, Шаврина Е. О. — лаборант-исследователь лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, ORCID: 0000-0001-8467-865X, Савченко А. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, ORCID: 0000-0001-5829-672X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mn19np@gmail.com

АСК — ацетилсалициловая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, ФК — функциональный класс.

Рукопись получена 29.10.2023

Рецензия получена 18.03.2024

Принята к публикации 21.05.2024



Для цитирования: Гринштейн Ю. И., Косинова А. А., Мальцева А. Н., Субботина Т. Н., Семашенко К. С., Левагина П. И., Шаврина Е. О., Савченко А. А. Постгеномные аспекты резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5667. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5667. EDN NQSBXT

Postgenomic aspects of resistance to acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease

Grinshtein Yu. I.¹, Kosinova A. A.^{1,4}, Maltseva A. N.¹, Subbotina T. N.^{2,3}, Semashchenko K. S.², Levagina P. I.², Shavrina E. O.⁴, Savchenko A. A.⁴

Aim. To study the expression level of the P-selectin gene (*SELP*) mRNA and the level of intercellular interaction in patients with coronary artery disease (CAD) before and after coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with resistance to acetylsalicylic acid (ASA).

Material and methods. The study included 65 patients with CAD who were scheduled to CABG. *SELP* expression, the platelet-leucocyte aggregate level, and the level of P-selectin expression on aggregates were determined in all participants. Resistance to ASA was defined as platelet aggregation with arachidonic acid $\geq 20\%$ in at least one sample. All studies were performed before and on the 8th-10th day after CABG.

Results. Among patients, 29,4% (n=30) were resistant to ASA (ASA-R) at least at one point, while 7,8% (n=8) acquired resistance after CABG. ASA-R had a higher

level of *SELP* (0,41 [0,28; 0,48] vs 0,32 [0,23; 0,39], $p=0,037$), absolute content of monocyte-platelet aggregates (24,70 [9,69; 39,90] vs 10,15 [5,27; 30,63], $p=0,037$) and relative amount of platelet-platelet CD62P aggregates (7,37% [3,43; 35,49] vs 4,84% [0,90; 9,63], $p=0,045$). A negative correlation was found between *SELP* expression and the relative content of monocyte-platelet aggregates ($r=-0,349$, $p=0,013$) on days 8-10 after CABG. Multivariate regression analysis found that the level of *SELP* gene mRNA expression is a predictor of ASA resistance before CABG (odds ratio 404,48; 95% confidence interval 1,68-97461,63).

Conclusion. Increased *SELP* expression is associated with an increase in platelet aggregation activity, which contributes to an insufficient platelet response to antithrombotic therapy in patients with CABG. The level of *SELP* gene mRNA expression can be considered as a predictor of ASA resistance.

Keywords: resistance to acetylsalicylic acid, P-selectin, *SELP*, coronary artery bypass grafting.

Relationships and Activities: none.

¹Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Siberian Federal University, Krasnoyarsk; ³Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ⁴Krasnoyarsk Science Center, Krasnoyarsk, Russia.

Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0001-8847-235X, Kosinova A. A. ORCID: 0000-0002-7412-2516, Maltseva A. N.* ORCID: 0000-0002-7368-2423, Subbotina T. N. ORCID: 0000-0001-7790-5033, Semashchenko K. S. ORCID: 0000-0002-8735-

2716, Levagina P. I. ORCID: 0009-0002-1984-1849, Shavrina E. O. ORCID: 0000-0001-8467-865X, Savchenko A. A. ORCID: 0000-0001-5829-672X.

*Corresponding author: mn19np@gmail.com

Received: 29.10.2023 **Revision Received:** 18.03.2024 **Accepted:** 21.05.2024

For citation: Grinshtein Yu. I., Kosinova A. A., Maltseva A. N., Subbotina T. N., Semashchenko K. S., Levagina P. I., Shavrina E. O., Savchenko A. A. Postgenomic aspects of resistance to acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5667. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5667. EDN NQSBXT

Ключевые моменты

- Изучение причин резистентности к ацетилсалициловой кислоте (АСК) остается актуальным вопросом.
- У пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования при повышении уровня экспрессии мРНК гена *SELP* увеличивается уровень лейкоцит-тромбоцитарных агрегатов, в т.ч. экспрессирующих Р-селектин.
- Повышение агрегационной активности тромбоцитов и экспрессии гена *SELP* ассоциировано с возникновением резистентности к АСК.
- Ген *SELP* может быть предиктором развития резистентности к АСК.

Проблема развития повторных сердечно-сосудистых событий после коронарной реваскуляризации остаётся актуальной, несмотря на проводимую вторичную профилактику. Отсутствие ответа и сохранение высокой реактивности тромбоцитов на терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) варьирует от 5% до 60% в зависимости от способа выявления данного феномена [1, 2]. В настоящее время нет стандартизованных тестов для оценки функции тромбоцитов в реальной клинической практике. В частности, обсуждается персонализированный подход в оценке геморрагического/ишемического риска при назначении антитромбоцитарной терапии [3]. Большое внимание уделяется поиску предикторов развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам, в частности, к АСК, для управления кардиоваскулярными рисками. В качестве предикторов нами ранее описаны генетические факторы — полиморфизмы rs6133, rs6131, rs6136, rs2228315 гена Р-селектина (*SELP*) [4], клеточные — дезорганизация межклеточного взаимодействия и повышение количества тромбоцит-лейкоцитарных и тромбоцит-тромбоцитарных агрегатов [4] и молекулярные — изменение метаболической

Key messages

- Studying the causes of resistance to acetylsalicylic acid (ASA) remains a pressing issue.
- In patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting, with an increase in the level of *SELP* gene mRNA expression, the level of leukocyte-platelet aggregates, including those expressing P-selectin, increases.
- An increase in platelet aggregation activity and *SELP* gene expression is associated with resistance to ASA.
- The *SELP* gene can be a predictor of resistance to ASA.

активности тромбоцитов по продукции активных форм кислорода [5].

Однако существует структура, играющая важную роль в "проявлении признака" (экспрессии) генов, малоизученная в развитии резистентности к АСК — мРНК. Это чувствительный индикатор биологической активности, в котором изменение паттерна экспрессии генов отражается в изменении биологического процесса.

Предполагаемая гипотеза нашего исследования — у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровень экспрессии *SELP* и количество межклеточных агрегатов могут быть маркерами развития недостаточного ответа тромбоцитов на АСК после коронарного шунтирования (КШ).

Поэтому целью работы стало изучение уровня экспрессии мРНК *SELP* и уровня межклеточного взаимодействия у пациентов с ИБС до и после КШ при резистентности к АСК.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование было включено 65 пациентов с ИБС, у которых по данным коронароангиографии было подтверждено атеросклеротическое поражение коронарных артерий и проведено аорто- или маммарокоронарное шун-

Таблица 1

Общая клинико-лабораторная характеристика пациентов и в зависимости от наличия резистентности к АСК до КШ

Параметр	Все пациенты (n=65)	чАСК (n=50)	рАСК (n=15)	p-уровень
Пол, n (%)				0,512
— мужской	48 (73,8)	38 (76,0)	10 (33,3)	
— женский	17 (26,2)	12 (24,0)	5 (66,7)	
Возраст (годы), Ме [25; 75]	64,0 [60,0; 67,5]	63,5 [60,0; 67,3]	65 [60,0; 69,0]	0,596
Табакокурение, %	33,8	38,0	20,0	0,231
Ожирение, %	47,7	50,0	40,0	0,565
Артериальная гипертензия, %	93,8	94,0	93,3	0,660
Сахарный диабет, %	33,8	34,0	33,3	1,000
Стабильная стенокардия, II ФК, %	47,7	44,0	60,0	0,379
Стабильная стенокардия, III ФК, %	41,5	46,0	26,7	0,239
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	61,5	66,0	46,7	0,230
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	227,0 [184,5; 259,0]	221,0 [178,5; 268,5]	230,0 [201,0; 255,0]	0,686
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	7,6 [6,7; 8,5]	7,7 [6,7; 8,5]	7,2 [5,5; 8,9]	0,533
Общий холестерин, ммоль/л	4,4 [3,8; 5,5]	4,4 [3,8; 5,9]	4,3 [3,5; 4,9]	0,235
ЛНП, ммоль/л	2,6 [2,1; 2,3]	2,7 [2,1; 3,4]	2,2 [1,6; 2,9]	0,462
Креатинин, мкмоль/л	113,0 [100,0; 126,5]	115,0 [105,0; 127,3]	95,0 [89,0; 114,0]	0,003
Количество поражённых атеросклерозом коронарных артерий	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,3]	3,0 [2,0; 3,0]	0,412
Количество шунтов	2,0 [1,5; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,383
КШ с ИК, %	73,8	70,0	86,7	0,317
Длительность ИК, мин	65,0 [21,5; 98,0]	72,0 [60,0; 115,0]	85,0 [67,5; 102,0]	0,242
Время общей анестезии, мин	250,0 [200,0; 317,5]	270,0 [134,0; 322,5]	290,0 [210,0; 325,0]	0,250
Послеоперационные осложнения в общем, %	26,1	24,0	33,3	0,512
ОИМ, %	1,5	2,0	0,0	1,000
ОНМК, %	7,7	8,0	6,7	1,000
Кровотечения, %	3,1	2,0	6,7	0,411
Плеврит с плевральной пункцией, %	16,9	14,0	26,7	0,435

Примечание: количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона — Ме [25%; 75%]; качественные показатели оформлены в виде n (%), где n — число больных в каждой из представленных групп.

Сокращения: рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте пациенты, ИК — искусственное кровообращение, КШ — коронарное шунтирование, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФК — функциональный класс.

тирование на базе Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии г. Красноярск (ФЦССХ).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Исследование проведено согласно стандартам надлежащей практики и принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие об участии в исследовании. Лечение проводилось согласно действующим рекомендациям Российского кардиологического общества (Стабильная ишемическая болезнь сердца, 2020г)¹. Основные группы использованных лекарственных препаратов: антиагреганты (АСК и клопидогрел), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, статины, диуретики.

Критерии включения пациентов: гемодинамически значимые стенозы ≥2 коронарных артерий при

коронароангиографии, стабильная стенокардия напряжения II-IV функциональных классов (ФК) согласно Канадской классификации, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²), повышение уровня трансаминаз в 3 и более раз, непереносимость или невозможность приема клопидогрела и АСК. В ходе исследования 2 пациента были исключены досрочно, первый — по причине отмены оперативного вмешательства, второй — ввиду летального исхода в послеоперационном периоде (развитие острого инфаркта миокарда).

В числе участников исследования 47% имели II ФК стабильной стенокардии, 42,4% — III ФК при многососудистом поражении коронарного русла. Медиана возраста пациентов составила 64,0 [60,0; 67,5] года. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

¹ https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS-unlocked.pdf.

Для снижения риска геморрагических осложнений за 5 дней до КШ отменялись антиагреганты в соответствии с принятыми стандартами лечения ФЦССХ г. Красноярск. АСК в дозировке 100 мг назначалась с 1-х сут., клопидогрел 75 мг — с 3-х сут. при перенесенном остром коронарном синдроме <1 года назад. 42 пациента находились на монотерапии АСК, 23 — на двойной антиагрегантной терапией — АСК (100 мг) + клопидогрел (75 мг). Также пациенты получали: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты ренин-ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, бета-адреноблокаторы, статины, антагонисты кальция, нестероидные противовоспалительные средства и наркотические анальгетики в раннем послеоперационном периоде, при наличии сахарного диабета — сахароснижающую терапию.

До и на 8-10-е сут. после КШ выполнялись следующие обследования: развернутый и биохимический анализы крови, оптическая агрегатометрия, определение резистентности к АСК, проточная цитометрия и определение уровня *SELP*.

Для исследований периферическая кровь из локтевой вены забиралась в пробирку с 3,2% цитратом натрия. Оптический агрегометр CHRONO-LOG 490 применялся для оценки агрегации с использованием индуктора — арахидоновая кислота 1 мМ до и после инкубации с 10 мкл АСК *in vitro*.

Резистентность к АСК устанавливали при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%^2$ хотя бы в одной точке наблюдения: при инкубации плазмы пациента с АСК *in vitro* до КШ без антиагрегантной терапии и на 8-10-й день после операции на фоне антиагрегантной терапии.

С помощью проточного цитометра Navios (BeckmanCoulter, США) измерялось относительное (%) и абсолютное (у.е.) количество межклеточных агрегатов с использованием моноклональных антител: тромбоциты (CD41), моноциты (CD14, CD16), уровень экспрессии Р-селектина на тромбоцитах (CD62P). Применялся забуференный 10% раствор формалина для снижения повышенной агрегации ввиду транспортировки образцов крови в лабораторию для проведения проточной цитометрии.

Для оценки относительного уровня экспрессии *SELP* использовали РНК, выделенную из тромбоцитов цельной крови с помощью набора реагентов "Рибо-преп" (ООО ИнтерЛабСервис). Предварительно готовили богатую тромбоцитами плазму, магнитные частицы Dynabeads CD45 (ThermoFisherScientific) использовали для очищения образца от примеси лейкоцитов. Концентрации образцов РНК измеряли с использованием набора реагентов Quant-iT™

ssRNA AssayKit и флуориметра Qubit 3 (Invitrogen). С выделенными образцами мРНК (в составе тотальной РНК) проводили совмещенную с обратной транскрипцией ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием набора реагентов "БиоМастер ОТ-ПЦР-РВ" (ООО Биолабмикс). ОТ-ПЦР-РВ осуществляли с использованием специфических праймеров и TaqMan зондов для выявления мРНК *SELP* и *GAPDH* (ThermoFisherScientific) в двух технических повторях. Расчет относительного уровня экспрессии *SELP* осуществляли методом $2^{-\Delta C_t}$, позволяющим провести относительную количественную оценку интересующего гена в сравнении с референсным геном.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics (версия 20.0). Для описания полученных данных вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах (25 и 75 процентиля). Для качественных показателей использовались число наблюдений и доля (в процентах) от всех участников или количества пациентов в соответствующей подгруппе. Статистическая значимость различий между показателями независимых выборок оценивалась по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Для категориальных переменных применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена r . Связь считалась статистически значимой при $p < 0,05$. Для прогнозирования вклада каждого из факторов в развитии резистентности к АСК применен метод логистического регрессионного анализа, где использовались бинарные переменные: 0 — чувствительность к АСК, 1 — резистентность к АСК. Введены предикторы: курение, сахарный диабет, ожирение, мультифокальный атеросклероз и экспрессия *SELP*. Модель считалась статистически значимой при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 Вальда. Для оценки результатов прогнозирования использовался ROC-анализ. Количественная интерпретация проводилась по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve — площадь под ROC-кривой): от 0,9 до 1 — отличное качество модели, 0,8-0,9 — очень хорошее, 0,7-0,8 — хорошее, 0,6-0,7 — среднее, 0,5-0,6 — неудовлетворительное качество модели.

Результаты

По итогам проведенного исследования 23,1% (15 человек) были резистентными к АСК до КШ, 29,4% (30 человек) имели устойчивость к АСК хотя бы в одной точке. 7,8% (8 человек) определялись как чувствительные к АСК до КШ, но приобрели резистентность к АСК на 8-10-е сут. после КШ. У 10,8% (11 пациентов) резистентность к АСК определялась как до КШ, так и на 8-10-й день после КШ.

² Гринштейн Ю. И., Филоненко И. В., Савченко А. А., Савченко Е. А., Гринштейн И. Ю. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент на изобретение RU 2413953 C1, 10.03.2011.

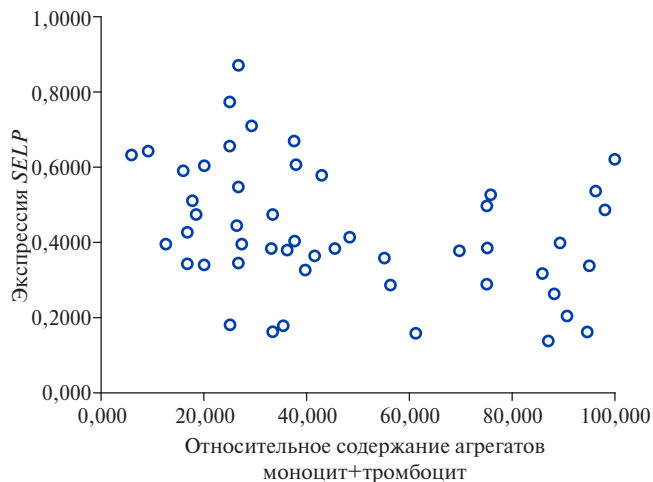


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между уровнем экспрессии *SELP* и относительным содержанием агрегатов моноцит+тромбоцит (%) у всех пациентов с ИБС на 8-10-е сут. после КШ.

Все пациенты с ИБС разделены на две группы сравнения по наличию резистентности до КШ.

Оценка межклеточных агрегатов и уровня экспрессии *SELP* в зависимости от чувствительности к АСК показала следующие результаты. У резистентных к АСК пациентов до КШ выявлено статистически значимое повышение уровня экспрессии *SELP* (0,41 [0,28; 0,48] vs 0,32 [0,23; 0,39], $p=0,037$), а также увеличение абсолютного содержания агрегатов моноцит+тромбоцит (24,70 у.е. [9,69; 39,90] vs 10,15 у.е. [5,27; 30,63], $p=0,037$) и возрастание относительного количества агрегатов тромбоцит+тромбоцит CD62P (7,37% [3,43; 35,49] vs 4,84% [0,90; 9,63], $p=0,045$).

Мы разделили всех пациентов с ИБС на две группы в зависимости от уровня экспрессии мРНК *SELP* по значению медианы до (0,332 у.е.) и на 8-10-е сут. после КШ (0,396 у.е.). До КШ статистически значимых отличий по количеству клеточных агрегатов в группах не регистрировалось. Во второй точке зафиксировано более высокое количество агрегатов нейтрофил+тромбоцит при уровне *SELP* 0,396 у.е. и выше (85,80 у.е. [33,15; 182,00] и 30,40 у.е. [14,08; 130,00], соответственно, $p=0,030$). То же происходит во второй точке наблюдения с относительным количеством агрегатов нейтрофил+тромбоцит CD62P (88,71% [74,03; 100,00] vs 73,47% [52,18; 89,79], соответственно, $p=0,014$).

При измерении уровня агрегационной активности тромбоцитов с арахидоновой кислотой у всех пациентов с ИБС со значением $\geq 50\%$ статистически значимо повышался относительный уровень агрегатов моноцит+тромбоцит (43,28% [27,24; 71,25] vs 40,51% [23,96; 62,36], $p=0,024$).

При проведении корреляционного анализа установлена отрицательная связь между уровнем экс-

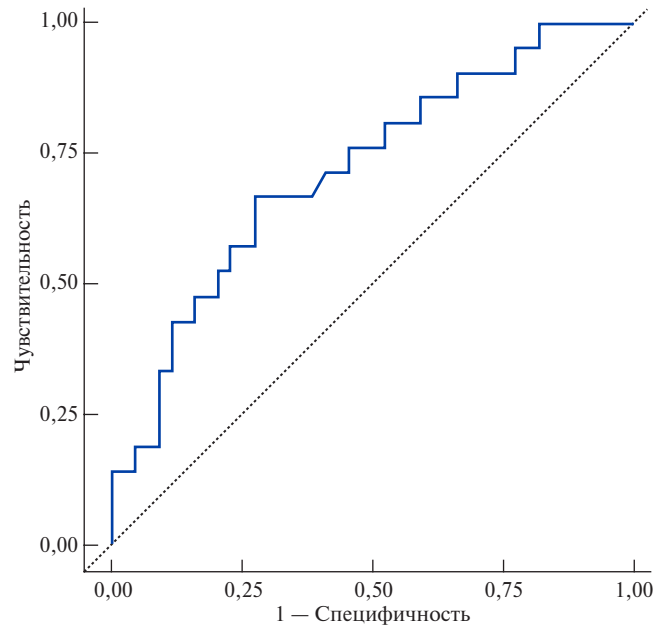


Рис. 2. ROC-кривая результатов прогнозирования при помощи регрессионной модели развития резистентности к АСК у пациентов с ИБС в зависимости от уровня экспрессии гена *SELP* до КШ.

прессии *SELP* и относительным содержанием агрегатов моноцит+тромбоцит ($\rho=-0,349$, $p=0,013$) на 8-10-е сут. после КШ у всех пациентов с ИБС (рис. 1).

Учитывая многофакторный механизм развития резистентности к АСК, мы провели логистический регрессионный анализ для оценки значимости предполагаемых клинко-генетических предикторов в возникновении резистентности к АСК до КШ (табл. 2).

Статистически значимым предиктором, повышающим вероятность развития резистентности к АСК до КШ, является уровень экспрессии *SELP* (отношение шансов 404,48; 95% доверительный интервал: 1,68-97461,63).

Регрессионная модель развития резистентности к АСК представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(2,594 + 6,000x_1)}}$$

где: p — вероятность развития у пациента резистентности к АСК, x_1 — уровень экспрессии *SELP*, e — основание натурального логарифма 2,72.

Модель является статистически значимой ($p<0,001$) и согласуется с исходными данными по критерию Хосмера-Лемешева (0,795).

Представленная модель даёт самый высокий коэффициент детерминации — 0,125, что отражает статистически значимую вероятность развития резистентности к АСК при повышении экспрессии *SELP* в 12,5% случаев. Специфичность — 42,9%, чувствительность — 86,4%, площадь под кривой — 0,719 (рис. 2).

Модели с другими показателями, такими как: относительное и абсолютное содержание тромбоцитов CD62P и агрегатов нейтрофил+тромбоцит,

Таблица 2

**Сводные данные по логистической регрессионной модели
прогнозирования развития резистентности к АСК у пациентов с ИБС**

Предикторы	Коэффициент регрессии (В)	Сред. ош.	Вальд	р	Exp (В)	95% доверительный интервал для EXP(В)	
						Нижняя	Верхняя
Курение	-0,92	0,75	1,50	0,22	0,40	0,09	1,74
Сахарный диабет	-0,36	0,69	0,28	0,60	0,70	0,18	2,68
Ожирение	-0,62	0,66	0,90	0,34	0,54	0,15	1,94
Мультифокальный атеросклероз	-0,03	0,93	0,00	0,98	0,97	0,16	5,99
Экспрессия <i>SELP</i> до КШ	6,00	2,80	4,60	0,03	404,48	1,68	97461,63
Константа	-2,59	1,14	5,22	0,02	0,08		

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, Сред. ош. — среднеквадратичная ошибка, Exp (В) — отношение шансов.

моноцит+тромбоцит, тромбоцит+тромбоцит, а также с экспрессией Р-селектина на данных агрегатах, в т.ч. на 8-10-е сут. после КШ — оказались статистически незначимыми.

Обсуждение

Изучение уровня экспрессии мРНК гена адгезивной молекулы Р-селектина и образование лейкоцит-тромбоцитарных агрегатов представляет несомненный интерес в плане их возможного влияния на эффективность антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС, в т.ч. после КШ.

Согласно нашим данным, при увеличении экспрессии мРНК гена *SELP* статистически значимо возрастает абсолютное количество агрегатов нейтрофил+тромбоцит и относительное количество агрегатов нейтрофил+тромбоцит CD62P после КШ. Возможно, это связано с применением искусственного кровообращения, которое может вызывать активацию тромбоцитов и системный воспалительный ответ. В одном из исследований, описывающих функциональную активность тромбоцитов у пациентов, подвергшихся КШ, установлено, что количество тромбоцит-тромбоцитарных и тромбоцит-моноцитарных агрегатов, а также уровень экспрессии Р-селектина тромбоцитами были выше в первые сутки и через 1 мес. после операции в сравнении с показателями до КШ, повышенное количество тромбоцит-моноцитарных агрегатов снижалось через 3 мес. после КШ. Из возможных причин развития данного феномена предполагается также развитие воспалительного ответа вследствие применения искусственного кровообращения и уменьшение активности воспаления спустя 3 мес. после оперативного вмешательства [6].

Хотя уровни мРНК не обязательно пропорциональны выработке функциональных белков, в нескольких исследованиях была показана корреляция между экспрессией мРНК Р-селектина и функциональным белком [7, 8].

В настоящем исследовании выявлено, что при повышении уровня агрегационной активности тромбо-

цитов с арахидоновой кислотой после КШ статистически значимо повышается относительное количество агрегатов моноцит+тромбоцит. При повреждении эндотелия возникает активация тромбоцитов, в просвет сосуда активно поступают вещества, способствующие рекрутингу лейкоцитов и образованию между ними межклеточных связей [9]. Чаще всего тромбоциты образуют агрегаты с моноцитами и нейтрофилами [10, 11]. Согласно литературным данным, тромбоцит-моноцитарные агрегаты могут быть более чувствительным маркером воспаления и активации тромбоцитов после КШ, чем уровень Р-селектина [6].

По результатам нашего исследования у резистентных к АСК пациентов до КШ выше уровни *SELP*, агрегатов тромбоцит+тромбоцит CD62P и моноцит+тромбоцит.

Как правило, более высокий уровень активированных тромбоцитов с экспрессированным на них Р-селектином, большее количество тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и повышенный уровень растворимого Р-селектина в периферической крови чаще регистрируется у пациентов с воспалительными и тромбоцитарными расстройствами [12]. Song C, et al. обнаружили высокую экспрессию Р-селектина при ИБС, а также связь между тяжестью ИБС и уровнем Р-селектина [13], а в другом исследовании у здоровых пожилых лиц уровень экспрессии Р-селектина представлен в качестве маркера неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [14]. Но в то же время в российском исследовании не было установлено статистически значимого увеличения Р-селектина при ИБС [15].

Нами также составлена прогностическая модель развития резистентности. При включении клинико-лабораторных предикторов, уровня экспрессии *SELP*, количества межклеточных агрегатов в модель, статистическую значимость продемонстрировал лишь уровень экспрессии *SELP*. Причем его вклад в развитие резистентности составляет 12,5%.

Изучение экспрессии *SELP*, количества межклеточных агрегатов может помочь в прогнозировании развития резистентности к АСК и как следствие по-

слеоперационных осложнений после КШ. Будущие исследования должны дать валидизацию оценки лейкоцит-тромбоцитарных комплексов, экспрессии *SELP* и перспективу внедрения результатов в кардиологическую практику.

Ограничения исследования. Небольшой объем выборки. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения предикторов недостаточного ответа тромбоцитов на АСК с целью персонификации антитромбоцитарной терапии у пациентов после КШ.

Заключение

С увеличением экспрессии *SELP* статистически значимо возрастает абсолютное количество агрегатов нейтрофил+тромбоцит и относительное количество

агрегатов нейтрофил+тромбоцит CD62P после КШ. При повышении уровня агрегационной активности тромбоцитов с арахидоновой кислотой после КШ статистически значимо повышается относительное количество агрегатов моноцит+тромбоцит. Более высокий уровень *SELP*, абсолютного количества агрегатов моноцит+тромбоцит, а также относительного содержания агрегатов тромбоцит+тромбоцит CD62P ассоциированы с резистентностью к АСК. Уровень экспрессии *SELP* является предиктором развития резистентности к АСК.

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

Литература/References

1. Puchin'yan NF, Furman NV, Dolotovskaya PV, et al. High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, detected by optical aggregometry, and the incidence of atherothrombotic complications after stenting of coronary arteries in patients with coronary heart disease in real clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):385-90. (In Russ.) Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Долотовская П.В. и др. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, выявленная методом оптической агрегометрии, и частота развития атеротромботических осложнений после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2016;12(4):385-90. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390.
2. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007;167(15):1593-9. doi:10.1001/archinte.167.15.1593.
3. Kobalava ZhD, Pisaryuk AS, Filkova AA, et al. Platelet phenotypes and practical aspects of platelet function testing in cardiology. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2023;19(6):614-27. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Писарюк А.С., Филькова А.А. и др. Фенотипы тромбоцитов и практические аспекты методов тестирования функции тромбоцитов в кардиологии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2023;19(6):614-27. doi:10.20996/1819-6446-2023-2981. EDN KAAWKP.
4. Grinstein Yul, Kosinova AA, Maltseva AN, et al. Disruption of platelet-leukocyte interaction and increased levels of p-selectin as possible causes of resistance to acetylsalicylic acid in patients with coronary artery disease before and after coronary bypass surgery. *Creative cardiology*. 2023;17(2):237-46. (In Russ.) Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Мальцева А.Н. и др. Нарушение тромбоцит-лейкоцитарного взаимодействия и повышение уровня Р-селектина как возможные причины резистентности к ацетилсалициловой кислоте у пациентов до и после коронарного шунтирования. *Креативная кардиология*. 2023;17(2):237-46. doi:10.24022/1997-3187-2023-17-2-237-246.
5. Kosinova AA, Mongush TS, Grinstein Yul, et al. 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;10(10):22-8. (In Russ.) Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гринштейн Ю.И. и др. 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;10(10):22-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-22-28.
6. Grinshtein YI, Savchenko AA, Kosinova AA, et al. Resistance to Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease Is the Result of Metabolic Activity of Platelets. *Pharmaceuticals*. 2020;13(8):178. doi:10.3390/ph13080178.
7. Ivert T, Dalén M, Ander C, et al. Increased platelet reactivity and platelet-leukocyte aggregation after elective coronary bypass surgery. *Platelets*. 2019;30(8):975-81. doi:10.1080/09537104.2018.1542122.
8. Armstead VE, Minchenko AG, Schuhl RA, et al. Regulation of P-selectin expression in human endothelial cells by nitric oxide. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt 2):740-6. doi:10.1152/ajpheart.1997.273.2.H740.
9. Eguchi H, Ikeda H, Murohara T, et al. Endothelial injuries of coronary arteries distal to thrombotic sites: role of adhesive interaction between endothelial P-selectin and leukocyte sialyl Lewis X. *Circ Res*. 1999;84(5):525-35. doi:10.1161/01.res.84.5.525.
10. Sviridova S, Somonova O, Kashiya Sh, et al. The role of platelets in inflammation and immunity. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2018;5(3):40-52. (In Russ.) Свиридова С.П., Сомонова О.В., Кашия Ш.П. и др. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете. *Исследования и практика в медицине*. 2018;5(3):40-52. doi:10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.
11. Vitkovsky YuA, Kuznick BI, Solpov AV. Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence. *Medical Immunology (Russia)*. 2006;8(5-6):745-53. (In Russ.) Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. *Медицинская иммунология*. 2006;8(5-6):745-753. doi:10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-75.
12. Pircher J, Engelmann B, Massberg S, et al. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb Haemost*. 2019;119(8):1274-82. doi:10.1055/s-0039-1692983.
13. Song C, Wu G, Chang S, et al. Plasma P-selectin level is associated with severity of coronary heart disease in Chinese Han population. *The Journal of international medical research*. 2020;48(6):300060519896437. doi:10.1177/0300060519896437.
14. Batko-Szwaczka A, Francuz T, Kosowska A, et al. Predictors of Adverse Outcomes in Healthy Aging Adults: Coronary Artery Disease, Lower Educational Status and Higher P-Selectin Levels. *Clin Interv Aging*. 2022;5(17):1173-85. doi:10.2147/CIA.S363881.
15. Logatkina AV, Terekhov IV, Bondar SS, Nikiforov VS. Diagnostic significance of soluble adhesion molecules and costimulatory molecules of immune cells in the patients with ischemic heart disease. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(6):1169-78. (In Russ.) Логаткина А.В., Терехов И.В., Бондарь С.С., Никифоров В.С. Диагностическая ценность растворимых молекул адгезии и костимуляторных молекул иммунокомпетентных клеток у больных ишемической болезнью сердца. *Медицинская иммунология*. 2019;21(6):1169-78. doi:10.15789/1563-0625-2019-6-1169-1178.



Исследование эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России

Воробьев А.С.^{1,2}, Лифшиц Г.И.³, Зеленская Е.М.^{1,3}, Батуева К.Ю.², Коваленко Л.В.¹, Урванцева И.А.^{1,2}, Донников М.Ю.¹, Попцова М.С.⁵, Збировская Е.П.⁵, Николаев К.Ю.^{1,4}

Цель. Оценить эффективность ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела и тикагрелора) у больных инфарктом миокарда (ИМ), проживающих в северном регионе России (Ханты-Мансийский автономный округ — Югра), в зависимости от носительства различных аллельных вариантов гена CYP2C19.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 218 больных острым ИМ, которым выполнено чрескожное коронарное вмешательство. Пациентам также проводилось определение аллельных вариантов гена CYP2C19. Для дальнейшего анализа, в зависимости от приема ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на протяжении 12 мес. от начала ИМ, больные были разделены на группу приема клопидогрела (n=164, 75%), тикагрелора (n=54, 25%). С использованием методов биостатистического анализа проводилось сопоставление клинико-генетических признаков, а также оценка риска развития ишемических событий между группами в длительном (108 мес., 9 лет) постинфарктном периоде.

Результаты. Генотипы CYP2C19 с замедленной метаболизирующей функцией (*1/*2, *2/*2, *1/*3), и ускоренной метаболизирующей функцией (*1/*17, *17/*17), а также выраженная коморбидность достоверно являются независимыми предикторами наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, тромбоз коронарного стента/шунта, реваскуляризация миокарда, острое ишемическое нарушение мозгового кровообращения) на протяжении длительного (9 лет) наблюдения. Установлены преимущества тикагрелора над клопидогрелом по влиянию на частоту ишемических событий в долгосрочном периоде без достоверной разницы в частоте кровотечений как в общей когорте пациентов, так и среди носителей аллельных вариантов (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и (*1/*17, *17/*17) CYP2C19 у больных ИМ.

Заключение. Тикагрелор достоверно эффективнее, чем клопидогрел, в снижении риска ишемических событий в общей когорте больных, а также у носителей аллельных вариантов гена CYP2C19 с замедленной (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной (*1/*17, *17/*17) метаболизирующей функцией на протяжении длительного наблюдения (9 лет) после индексного ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аллельные варианты гена CYP2C19, ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, долгосрочный прогноз, северный регион России.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУ ВО ХМАО — Югры Сургутский государственный университет, Сургут; ²БУ ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии", Сургут; ³ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск; ⁴Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федерального исследовательского центра Институт цитологии и генетики Сибир-

ского отделения Российской академии наук, Новосибирск; ⁵ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия.

Воробьев А.С.* — к.м.н., доцент, зам. зав. кафедрой кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0001-7014-2096, Лифшиц Г.И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710, Зеленская Е.М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины; аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Батуева К.Ю. — врач-кардиолог, зав. отделом госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0002-1836-4123, Коваленко Л.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, ORCID: 0000-0002-0918-7129, Урванцева И.А. — к.м.н., зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт; главный врач, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Донников М.Ю. — к.м.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-4415-7897, Попцова М.С. — к.ф.-м.н., зав. международной лаборатории биоинформатики, Институт искусственного интеллекта и цифровых наук, ORCID: 0000-0002-7198-8234, Збировская Е.П. — к.э.н., доцент, менеджер международной лаборатории биоинформатики, Институт искусственного интеллекта и цифровых наук, ORCID: 0000-0003-4493-9282, Николаев К.Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии; зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a.s.vorobyov@gmail.com

ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, RR — относительный риск.

Рукопись получена 15.04.2024

Рецензия получена 31.05.2024

Принята к публикации 03.06.2024



Для цитирования: Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Батуева К.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Попцова М.С., Збировская Е.П., Николаев К.Ю. Исследование эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5904. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904. EDN WOKPYS

Efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors in myocardial infarction in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living in the northern region of Russia

Vorobyov A. S.^{1,2}, Lifshits G. I.³, Zelenskaya E. M.^{1,3}, Batueva K. Yu.², Kovalenko L. V.¹, Urvantseva I. A.^{1,2}, Donnikov M. Yu.¹, Poptsova M. S.⁵, Zbirovskaya E. P.⁵, Nikolaev K. Yu.^{1,4}

Aim. To evaluate the efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors (clopidogrel and ticagrelor) in patients with myocardial infarction (MI) living in the northern region of Russia (Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra), depending on the carriage of various CYP2C19 allelic variants.

Material and methods. This prospective observational study included 218 patients with acute MI who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The patients also underwent determination of allelic variants of the CYP2C19 gene. Patients were divided into groups receiving clopidogrel (n=164, 75%) and ticagrelor (n=54, 25%). Using biostatistical analysis methods, a comparison of clinical and genetic characteristics was performed, as well as an assessment of the risk of ischemic events between the groups in the long-term (108 months, 9 years) post-infarction period.

Results. Reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes, as well as severe comorbidity, are reliable independent predictors of composite outcome (cardiovascular death, recurrent acute coronary syndrome, coronary stent/bypass thrombosis, myocardial revascularization, acute ischemic cerebrovascular accident) during a long-term (9 years) follow-up. The advantages of ticagrelor over clopidogrel in terms of the effect on the incidence of ischemic events in the long-term period were established without a significant difference for bleeding both in the general cohort of patients and among carriers of CYP2C19 allelic variants (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and (*1/*17, *17/*17) in patients with MI.

Conclusion. Ticagrelor is significantly more effective than clopidogrel in reducing the risk of ischemic events in the general cohort of patients, as well as in carriers of reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes during 9-year follow-up after the index MI.

Keywords: myocardial infarction, CYP2C19 allelic variants, P2Y₁₂ receptor inhibitors, long-term prognosis, Russian northern region.

Relationships and Activities: none.

¹Surgut State University, Surgut; ²Regional Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut; ³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ⁴Research Institute for Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ⁵National Research University "Higher School of Economics", Moscow, Russia.

Vorobyov A. S.* ORCID: 0000-0001-7014-2096, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Batueva K. Yu. ORCID: 0000-0002-1836-4123, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Donnikov M. Yu. ORCID: 0000-0003-4415-7897, Poptsova M. S. ORCID: 0000-0002-7198-8234, Zbirovskaya E. P. ORCID: 0000-0003-4493-9282, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Corresponding author:
a.s.vorobyov@gmail.com

Received: 15.04.2024 **Revision Received:** 31.05.2024 **Accepted:** 03.06.2024

For citation: Vorobyov A. S., Lifshits G. I., Zelenskaya E. M., Batueva K. Yu., Kovalenko L. V., Urvantseva I. A., Donnikov M. Yu., Poptsova M. S., Zbirovskaya E. P., Nikolaev K. Yu. Efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors in myocardial infarction in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living in the northern region of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5904. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904. EDN WOKPYS

Ключевые моменты

- Генотипы CYP2C19 с замедленной метаболизирующей функцией (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной метаболизирующей функцией (*1/*17, *17/*17), а также выраженная коморбидность достоверно являются независимыми предикторами ишемических событий на протяжении длительного (9 лет) периода наблюдения у больных инфарктом миокарда, проживающих в северном регионе России (Ханты-Мансийский автономный округ — Югра).
- Тикагрелор достоверно эффективнее, чем клопидогрел, в снижении риска ишемических событий в общей когорте больных, а также у носителей аллельных вариантов гена CYP2C19 с замедленной (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной (*1/*17, *17/*17) метаболизирующей функцией в долгосрочном постинфарктном периоде.

Key messages

- Reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes, as well as severe comorbidity, are reliable independent predictors of ischemic events over a long-term (9 years) follow-up in patients with myocardial infarction living in the northern region of Russia (Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra).
- Ticagrelor is significantly more effective than clopidogrel in reducing the risk of ischemic events in the general cohort of patients, as well as in carriers of reduced (*1/*2, *2/*2, *1/*3) and increased (*1/*17, *17/*17) metabolizer CYP2C19 genotypes in the long-term post-infarction period.

Современные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению острого коронарного синдрома (ОКС) демонстрируют существенные успехи в госпитальной и отдаленной выживаемости пациентов. Для дальнейшего снижения риска повторных ишемических событий у этой категории лиц сохраняется актуальность персонализации терапии фармакологическими препаратами на основе определения биологических и генетических маркеров. В международной научной литературе в настоящее время ведется активная дискуссия в отношении выбора ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) при инфаркте миокарда (ИМ) [1, 2].

Центральное место в этом обсуждении отводится роли генотипов *CYP2C19*, кодирующих S-мифенилгидроксилазу — изофермента цитохрома P450, регулирующего метаболизм клопидогрела [3, 4]. Известно, что наряду указанной функцией некоторые аллельные варианты гена *CYP2C19* также ассоциированы с неблагоприятным течением атеросклероза и негативным сердечно-сосудистым прогнозом у лиц после перенесенного ИМ. В это же время частота и выраженность этих ассоциаций существенно различаются не только между популяциями в мировом масштабе, но и между регионами России [5, 6].

Ранее нами уже были представлены результаты исследования клинического значения генотипов *CYP2C19* у постинфарктных пациентов, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югре) [7, 8]. Дополнительный научный интерес представляет изучение влияния антитромбоцитарных препаратов на кардиоваскулярный прогноз у больных ИМ с носительством различных аллельных вариантов гена *CYP2C19* в условиях Севера.

В связи с этим целью исследования явилась оценка эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела и тикагрелора) у больных ИМ, проживающих в северном регионе России (ХМАО — Югра), в зависимости от носительства различных аллельных вариантов гена *CYP2C19*.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 218 больных острым ИМ на этапе поступления в приемное отделение Бюджетного учреждения ХМАО — Югры "Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии" в городе Сургуте. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 9 лет (108 мес.: 2015–2024 гг.). Исследование одобрено локальным комитетом по биоэтике (протокол № 4 от 12.12.2012) по месту его проведения.

При первом врачебном контакте в клинике пациентам было предложено участие в научном исследо-

вании и, после ознакомления лиц с его протоколом, осуществлено подписание информированного согласия на участие. После клинического осмотра и подготовки больные были транспортированы в операционный блок для выполнения в экстренном порядке коронароангиографии с последующим чрескожным коронарным вмешательством или аорто-коронарным шунтированием. Все пациенты как на госпитальном, так и амбулаторном этапах принимали базисную терапию в строгом соответствии с клиническими рекомендациями, имея высокий уровень приверженности (6–8 баллов по шкале Мориски-Грин). Ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в рамках двойной антитромбоцитарной терапии больным в острой фазе ИМ были назначены в нагрузочной дозе в первые сутки: на этапе транспортировки бригадой скорой медицинской помощи клопидогрел в дозе 300 мг или тикагрелор — 180 мг, в рентген-операционном блоке при проведении чрескожного коронарного вмешательства имел место дополнительный прием клопидогрела в дозе 300 мг однократно. Затем все пациенты со вторых суток стационарного лечения ИМ и на протяжении 12 мес. амбулаторной терапии регулярно получали клопидогрел в дозе 75 мг или тикагрелор — 180 мг в сутки наряду с ацетилсалициловой кислотой (75–100 мг в сутки) перорально под контролем врача-кардиолога.

В процессе госпитального лечения пациентам проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование, а также был выполнен сбор венозной крови для выделения лейкоцитарных колец с геномной ДНК в клиничко-генетической лаборатории и их заморозка в биобанке до этапа генетического тестирования. Далее проводилось определение аллельных вариантов гена *CYP2C19* (*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*3, *1/*17, *17/*17) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе "Real-Time CFX96 Touch" (производитель Bio-Rad Laboratories, США). После выписки из стационара осуществлялось амбулаторное наблюдение пациентов с регулярными плановыми визитами к врачам-исследователям кардиологического центра.

Регистрация в динамике наблюдения ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС (нестабильная стенокардия или ИМ), тромбоз коронарного стента/шунта, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, реваскуляризация миокарда) осуществлялась посредством анализа медицинских карт пациентов в случаях повторной госпитализации после индексного ИМ в клинику, либо пациентами была предоставлена медицинская документация в случаях лечения в других медицинских организациях. Статус смерти постинфарктных больных фиксировался по территориальной базе данных полисов медицинского страхования, причина смерти уточнялась в патоло-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ

Показатели	Клопидогрел, n=64	Тикагрелор, n=54	p
Пол, n (%):			0,422
— мужской	125 (76)	44 (81)	
— женский	39 (24)	10 (19)	
Возраст, Me [25%; 75%]	58 [53; 65]	57 [49; 61]	0,089
ИМТ, кг/м ² , Me [25%; 75%]	30 [26; 32]	31 [27; 34]	0,180
Изменение сегмента ST на ЭКГ, n (%):			0,269
— элевация ST	105 (64)	39 (72)	
— без элевации ST	59 (36)	15 (28)	
Класс ОН по Killip, n (%):			0,425
— I-II	161 (98)	52 (96)	
— III-IV	3 (2)	2 (4)	
ФВ ЛЖ, n (%):			0,657
— ≥40%	152 (93)	51 (94)	
— <40%	12 (7)	3 (6)	
ГБ, n (%)	136 (83)	43 (80)	0,584
СД, n (%)	44 (27)	8 (15)	0,724
ХБП, n (%)	21 (13)	4 (7)	0,281
Индекс коморбидности по Charlson, баллы, Me [25%; 75%]	3 [1; 4]	2 [1; 2]	0,001
ОКС/инсульт в анамнезе, n (%)	40 (25)	6 (11)	0,020
Коронарная реваскуляризация в анамнезе, n (%)	15 (9)	4 (7)	0,694
Наследственность по ССЗ, n (%)	22 (13)	13 (24)	0,045
Тромболитическая терапия, n (%)	47 (29)	15 (28)	0,901
Реваскуляризация миокарда, n (%):			0,268
— ЧКВ	155 (94)	53 (98)	
— АКШ	9 (6)	1 (2)	
Коронарные стенты, n (%):			0,001
— голометаллические	101 (62)	13 (24)	
— покрытые лекарством	63 (38)	41 (76)	

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ГБ — гипертоническая болезнь, ОКС — острый коронарный синдром, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ОН — острая сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХБП — хроническая болезнь почек, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, Me — медиана, n — количество пациентов.

гоанатомических службах медицинских организаций по месту проживания.

Статистический анализ клинико-генетических данных (описательная статистика, попарное сравнение показателей, корреляционный анализ, анализ таблиц сопряженности, бинарная логистическая регрессия, анализ кривых выживания Каплана-Мейера) нами проведен в программных пакетах SPSS 23.0 и Statistica 13.0. Результаты анализа считали достоверными при величинах отклонения нулевой гипотезы (p) < 0,05.

Результаты

В соответствии с целью исследования общая когорта пациентов с ИМ ($n=218$) нами разделена на две группы в зависимости от принимаемого на протяжении 12 мес. ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — клопидогрела ($n=164$, 75%) или тикагрелора ($n=54$, 25%).

В таблице 1 представлена клиническая характеристика двух групп больных ИМ. В обеих группах имел место сопоставимый возраст, пропорционально превалировал мужской пол. В группе клопидо-

грела оказалось значимо больше больных, перенесших сосудистые катастрофы ($p=0,02$), получивших в острой фазе индексного ИМ голометаллические коронарные стенты ($p=0,001$), а также лиц с более выраженной коморбидностью по индексу Charlson ($p=0,001$), чем в группе тикагрелора. При этом выявлено достоверно меньше пациентов с отягощенной кардиологической наследственностью ($p=0,045$) среди тех, кто принимал клопидогрел в сравнении тикагрелором.

В таблице 2 показана частота носительства различных аллельных вариантов гена *CYP2C19*, их распределение между группами изучаемой когорты пациентов достоверно не различалось.

Структура ишемических событий представлена в таблице 3. Как показано, в группе лиц, принимавших клопидогрел, отмечалась более высокая частота сердечно-сосудистой смерти ($p=0,036$), реваскуляризации миокарда ($p=0,016$) и комбинированного исхода, включившего все типы изучаемых ишемических событий ($p=0,001$), в сравнении с группой больных, которым был назначен тикагрелор.

Таблица 2

Частота носительства генотипов *CYP2C19* у пациентов с ИМ, проживающих в ХМАО — Югре

Генотипы	Клопидогрел, n=164	Тикагрелор, n=54	p
<i>CYP2C19</i> *2, n (%):			
*1/*1 — генотип с нормальной функцией	121 (74)	40 (74)	0,966
*1/*2 — гетерозигота LoF	41 (25)	14 (26)	0,964
*2/*2 — гомозигота LoF	2 (1)	0 (0)	0,155
<i>CYP2C19</i> *3, n (%):			
*1/*1 — генотип с нормальной функцией	159 (97)	54 (100)	
*1/*3 — гетерозигота LoF	5 (3)	0 (0)	0,081
<i>CYP2C19</i> *17, n (%):			
*1/*1 — генотип с нормальной функцией	102 (62)	34 (63)	0,884
*1/*17 — гетерозигота GoF	36 (22)	15 (28)	0,327
*17/*17 — гомозигота GoF	26 (16)	5 (9)	0,167
Все LoF <i>CYP2C19</i> (*1/*2, *2/*2, *1/*3), n (%)	47 (29)	14 (26)	0,698
Все GoF <i>CYP2C19</i> (*1/*17, *17/*17), n (%)	62 (38)	20 (37)	0,874
Все LoF + GoF <i>CYP2C19</i> , n (%)	100 (61)	29 (54)	0,317

Сокращения: GoF — gain of function, ускоренная метаболизирующая функция, LoF — loss of function, замедленная метаболизирующая функция, n — количество пациентов.

Таблица 3

Структура ишемических событий у пациентов в постинфарктном периоде (108 мес. наблюдения)

Ишемические события	Клопидогрел, n=164	Тикагрелор, n=54	p
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	28 (17)	3 (6)	0,036
Повторный ОКС, n (%)	38 (23)	8 (15)	0,192
Тромбоз стента/шунта, n (%)	7 (4)	2 (4)	0,857
Реваскуляризация миокарда, n (%)	52 (32)	8 (15)	0,016
ОНМК по ишемическому типу, n (%)	4 (2)	0 (0)	0,248
Комбинированный исход, n (%)	99 (60)	15 (28)	0,001

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, n — количество пациентов.

Таблица 4

Анализ влияния клинических факторов и генотипов *CYP2C19* на комбинированный исход у лиц в постинфарктном периоде (108 мес.) с применением бинарной логистической регрессии

Факторы	Exp (B)	95% ДИ для Exp (B)	p
Индекс коморбидности по Charlson	1,5	1,2-1,8	0,001
Генотипы LoF <i>CYP2C19</i>	2,0	1,0-3,9	0,049
Генотипы GoF <i>CYP2C19</i>	2,5	1,3-4,7	0,004
Тикагрелор	0,3	0,2-0,7	0,003

Примечание: Exp (B) — коэффициент регрессии.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, GoF — gain of function, ускоренная метаболизирующая функция, LoF — loss of function, замедленная метаболизирующая функция.

Для выявления факторов, влияющих на комбинированный исход в отдаленном постинфарктном периоде (108 мес.) в общей когорте 218 больных ИМ, нами проведен многофакторный регрессионный анализ (табл. 4). По его результатам установлено, что риск наступления комбинированного исхода увеличивают: выраженная коморбидность — в 1,5 раза ($p=0,001$), генотипы с замедленной метаболизирующей функцией (loss of function, LoF) *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3) — в 2 раза ($p=0,049$), генотипы с ускоренной метаболизирующей функцией (gain of function, GoF) *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17) — в 2,5 раза

($p=0,004$); при этом прием тикагрелора снижает риск комбинированного исхода в постинфарктном периоде на 70% ($p=0,003$).

Нами дополнительно изучены с использованием анализа кривых выживания Каплана-Мейера (log-rank test) эффекты ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов по снижению относительного риска (RR) ишемических событий на протяжении 108 мес. наблюдения у лиц-носителей генотипов LoF *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3). Так, нами установлены более выраженные эффекты тикагрелора в сравнении с клопидогрелом по снижению RR повторного ОКС (рис. 1) на 29%

(7% vs 36%, $p=0,036$, соответственно). В это же время у больных с носительством генотипов GoF *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17) тикагрелор оказался значимо эффективнее клопидогрела по снижению RR сердечно-сосудистой смерти на 23% (0% vs 23%, $p=0,019$, соответственно) и по уменьшению RR повторного ОКС на 19% (15% vs 34%, $p=0,047$, соответственно).

Также нами на протяжении 12 мес. у всех 218 больных после индексного ИМ зарегистрированы 25 случаев (12%) кровотечений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. У носителей "дикого генотипа" с нормальной функцией *CYP2C19* (*1/*1), принимавших клопидогрел, были выявлены: экхимозы в 4 случаях (2%), гематомы мягких тканей — 2 (1%). У больных-носителей GoF *CYP2C19* (*1/*17, *17/*17), получавших клопидогрел, были отмечены: экхимозы в 6 случаях (3%), гематурия — 2 (1%), носовые кровотечения — 2 (1%). У лиц с "диким генотипом" и нормальной функцией *CYP2C19* (*1/*1), принимавших тикагрелор, зарегистрированы: гематомы мягких тканей в пяти случаях (2%), гематурия — 3 (1%), кровотечение из слизистых полости рта — 1 (1%). Все перечисленные кровотечения были незначительными (тип 1 по шкале BARC) и не требовали дополнительного обследования, госпитализации или деэскалации антитромбоцитарной терапии. Среди пациентов, получавших тикагрелор, в четырех случаях (8%) отмечалась интермиттирующая одышка, в одном случае (2%) — брадикардия. Следует отметить, что нами не обнаружены различия в частоте указанных выше кровотечений между группами пациентов, принимавших клопидогрел либо тикагрелор (10% vs 17%, $\chi^2=1,9$, $p=0,167$, соответственно).

Обсуждение

В многочисленных научных публикациях продемонстрирована существенная разнородность в распределении частот аллельных вариантов *CYP2C19* и их связи с клиническими факторами и прогнозом при ИМ в популяциях разных стран и регионов России, что обосновывает необходимость проведения специально спланированных клинико-генетических регистровых исследований [5-9].

По данным опубликованных нами ранее работ в популяции пациентов с ОКС, проживающих в ХМАО — Югре, установлены значимые ассоциации генотипов LoF (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и GoF (*1/*17, *17/*17) *CYP2C19* с прогрессирующим коронарным атеросклерозом и высокой частотой ишемических событий на протяжении длительного периода наблюдения в постинфарктном периоде (7 лет) [8].

В целом персонализация выбора ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на основе использования генотипов *CYP2C19* у пациентов с ОКС представляется эффективной по данным двух крупных метаанализов [10, 11].

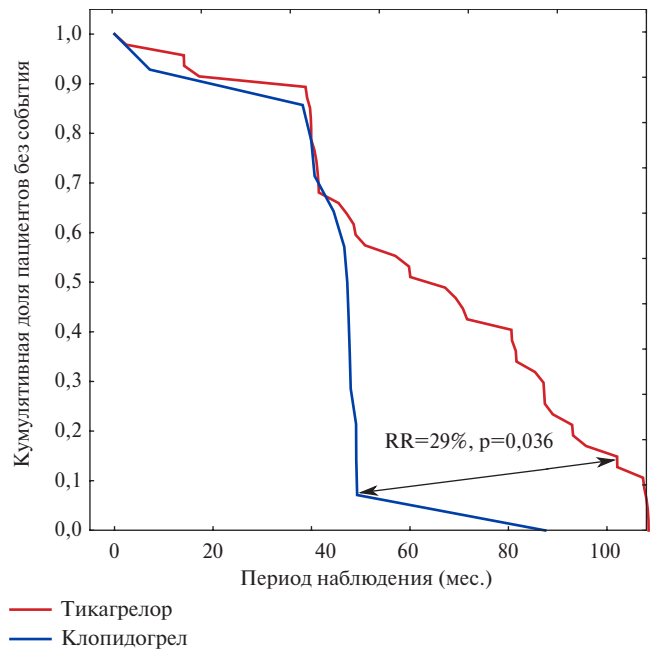


Рис. 1. Кривые выживания Каплана-Мейера (ишемическое событие — повторный ОКС, период наблюдения — 108 мес. после индексного ИМ) у больных с носительством генотипов LoF *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3) в зависимости от ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Сокращение: RR — относительный риск.

Результаты же специально спланированных клинических исследований по влиянию ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов на кардиоваскулярный прогноз у больных ИМ с генотипами LoF *CYP2C19* (*1/*2, *2/*2, *1/*3) (TAILOR-PCI и POPular Genetics) показывают противоречивые результаты [12, 13]. При этом авторы исследования TAILOR-PCI и некоторые другие исследователи объясняют отсутствие разницы в постинфарктных исходах влиянием не только генотипов *CYP2C19*, но и других клинических факторов, таких как гипергликемия и сосудистое воспаление [13-15]. С этой позицией также согласуются наши данные, поскольку в многофакторном анализе выраженная коморбидность у лиц с ИМ достоверно явилась негативным прогностическим фактором, независимо от генотипов LoF (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и GoF (*1/*17, *17/*17) *CYP2C19*.

В настоящем исследовании мы продемонстрировали отчетливые преимущества тикагрелора над клопидогрелом по влиянию на частоту ишемических событий в 9-летнем периоде без достоверной разницы в частоте кровотечений между генотипами LoF (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и GoF (*1/*17, *17/*17) *CYP2C19* у больных ИМ. В это же время прямое сопоставление наших результатов с данными других работ не представляется возможным из-за отсутствия в научной литературе публикаций по исследованиям с сопоставимой длительностью наблюдения.

Заключение

Независимыми факторами риска наступления комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, тромбоз коронарного шунта, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу) на протяжении 108 мес. наблюдения явились: выраженная коморбидность, генотипы (*1/*2, *2/*2, *1/*3) *CYP2C19* с замедленной метаболизирующей функцией и аллельные варианты (*1/*17, *17/*17) гена *CYP2C19* с ускоренной метаболизирующей функцией у больных ИМ, проживающих в северном регионе России (ХМАО — Югра).

Тикагрелор достоверно эффективнее, чем клопидогрел, в снижении риска ишемических событий в об-

щей когорте больных, а также у носителей аллельных вариантов гена *CYP2C19* с замедленной (*1/*2, *2/*2, *1/*3) и ускоренной (*1/*17, *17/*17) метаболизирующей функцией на протяжении длительного наблюдения (9 лет) после индексного ИМ.

По результатам наблюдения на протяжении 12 мес. прием тикагрелора или клопидогрела в рамках двойной антитромбоцитарной терапии после индексного ИМ не различается по частоте кровотечений (тип 1 по шкале BARC).

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

Литература/References

- Castrichini M, Luzum JA, Pereira N. Pharmacogenetics of Antiplatelet Therapy. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2023;63:211-29. doi:10.1146/annurev-pharmtox-051921-092701.
- Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, et al. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Interventions. 2019;12(16):1521-37. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034.
- Klyaritskaya IL, Rabotyagova Yu S. Detection of cytochrome P450 2C19 gene polymorphism to optimize therapy of acid-dependent diseases. Clinical Medicine. 2015; 93(1):46-50. (In Russ.) Кляритская И.Л., Работягова Ю.С. Определение полиморфизма гена цитохрома P450 2C19 с целью оптимизации терапии кислотозависимых заболеваний. Клиническая медицина. 2015;93(1):46-50.
- Ellithi M, Baye J, Wilke RA. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy: promises and pitfalls. Pharmacogenomics. 2020;21(12):889-97. doi:10.2217/pgs-2020-0046.
- Mirzaev KB, Zelenskaya EM, Barbarash OL, et al. The frequency of CYP2C19 allelic variants in patients with acute coronary syndrome in Central, Eastern, Northern Siberia and Moscow region. Creative Cardiology. 2017;11(1):8-19. (In Russ.) Мирзаев К.Б., Зеленская Е.М., Барбараш О.Л. и др. Частота носительства клинически значимых аллелей гена CYP2C19 у пациентов с острым коронарным синдромом из Центральной, Восточной, Северной Сибири и Московского региона. Креативная кардиология. 2017;11(1):8-19. doi:10.15275/kreatkard.2017.01.02.
- Kantemirova BI, Orlova EA, Polunina OS, et al. Pharmacogenetic bases of individual sensitivity and personalized administration of antiplatelet therapy in different ethnic groups. Pharmacy & Pharmacology. 2020;8(6):392-404. (In Russ.) Кантемирова Б.И., Орлова Е.А., Полунина О.С. и др. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах. Фармация и фармакология. 2020;8(6):392-404. doi:10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
- Nikolaev KY, Urvantseva IA, Batueva KYu, et al. Regional aspects of associations of the CYP2C19 gene polymorphism with coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2018;(10):28-32. (In Russ.) Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Батуева К.Ю. и др. Региональные аспекты ассоциаций полиморфизма гена CYP2C19 с коронарным атеросклерозом при остром коронарном синдроме. Российский кардиологический журнал. 2018;(10):28-32. doi:10.15829/1560-4071-2018-10-28-32.
- Vorobyov AS, Lifshits GI, Zelenskaya EM, et al. Clinically significant CYP2C19 genotypes in patients with myocardial infarction in the northern region of Russia. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5533. (In Russ.) Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М. и др. Результаты исследования клинически значимых генотипов CYP2C19 у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5533. doi:10.15829/1560-4071-2023-5533.
- Grazhdankin IO, Prokhorikhin AA, Baystrukov VI, et al. Impact of CYP2C19 gene polymorphisms on clinical outcomes in patients with myocardial infarction during 60 months of follow-up. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya. 2023;27(4):64-76. (In Russ.) Гражданкин И.О., Прохорихин А.А., Байструков В.И. и др. Связь полиморфизмов гена CYP2C19 и клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда в течение 60 месяцев наблюдения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2023;27(4):64-76. doi:10.21688/1681-3472-2023-4-64-76.
- Lyu SQ, Yang YM, Zhu J, et al. The efficacy and safety of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy compared with conventional antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. Platelets. 2020;31(8):971-80. doi:10.1080/09537104.2020.1780205.
- Pereira NL, Rihal C, Lennon R, et al. Effect of CYP2C19 Genotype on Ischemic Outcomes During Oral P2Y₁₂ Inhibitor Therapy: A Meta-Analysis. Journal of American College of Cardiology. Cardiovascular Interventions. 2021;14(7):739-50. doi:10.1016/j.jcin.2021.01.024.
- Claassens D, Vos G, Bergmeijer T, et al. A Genotype-Guided Strategy for Oral P2Y₁₂ Inhibitors in Primary PCI. New England Journal of Medicine. 2019;381(17):1621-31. doi:10.1056/NEJMoa1907096.
- Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y₁₂ Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. Journal of American Medical Association. 2020;324(8):761-71. doi:10.1001/jama.2020.12443.
- Bertrand-Thiébaud C, Berrahmoune H, Thompson A, et al. Genetic Polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation. Annals of Human Genetics. 2008;72 (Pt 2):178-83. doi:10.1111/j.1469-1809.2007.00417.x.
- Tekeste R, Garza G, Han S, et al. Ticagrelor is more effective than clopidogrel in carrier of nonfunctional CYP2C19 allele who has diabetes and acute coronary syndrome — case report and literature review. AIMS Molecular Science. 2022;9(2):66-78. doi:10.3934/molsci.2022004.

Молекулярно-генетические показатели вероятности развития ранних признаков нарушения систолической функции миокарда при химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS)

Карпуть И. А.¹, Снежицкий В. А.¹, Курбат М. Н.¹, Горустович О. А.¹, Копыцкий А. В.¹, Бабенко А. С.²

Цель. Изучить связь rs2232228 (ген *HAS3*), rs2229774 (ген *RARG*), rs1056892 (ген *CBR3*), rs1786814 (ген *CELF4*), rs1695 (ген *GSTP1*), rs8187710 (ген *ABCC2*), rs7853758 (ген *SLC28A3*), rs243865 (ген *MMP-2*), rs243866 (ген *MMP-2*), rs35068180 (ген *MMP-3*), rs522616 (ген *MMP-3*), rs679620 (ген *MMP-3*), rs17576 (ген *MMP-9*), rs3918242 (ген *MMP-9*) с вероятностью развития ранних признаков кардиотоксичности (КТ) доксорубицина у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп низкого и среднего риска согласно HFA-ICOS.

Материал и методы. В исследование включено 100 пациентов (женщины, старше 18 лет) с диагнозом рак молочной железы, получавших химиотерапию (ХТ) с применением доксорубицина. Для выявления ранних признаков КТ выполняли эхокардиографию до, после и через 12 мес. с момента окончания ХТ. Определение статуса полиморфных вариантов изучаемых генов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. На основании снижения глобальной продольной деформации миокарда (>12%) после и через 12 мес. с момента окончания ХТ пациенты были разделены на две группы: А — пациенты, у которых ранние признаки дисфункции миокарда могут быть диагностированы после окончания ХТ (19%); Б — у которых ранние признаки дисфункции миокарда выявляются впервые только через 12 мес. с момента завершения ХТ (17%). У пациентов из категории А выявлен ряд аллельных вариантов и генотипов, обладающих потенциалом в качестве независимых факторов прогнозирования развития ранних признаков дисфункции миокарда с акцентом на мишени, вовлекаемые в процессы метаболизма и детоксикации доксорубицина и его производных; из категории Б наибольшие различия в частотах встречаемости аллельных вариантов и генотипов выявлены среди генов-мишеней, кодирующих матриксные металлопротеиназы, вовлекаемые в процессы ответа на интенсификацию окислительного стресса, вызываемую доксорубицином и его производными.

Заключение. Суммарно пациенты групп низкого и среднего риска могут быть разделены как минимум на 2 категории на основании молекулярно-генетического тестирования. Для этих категорий может быть спрогнозировано развитие ранних признаков дисфункции миокарда, связанной с КТ доксорубицина до начала ХТ.

Ключевые слова: доксорубин, глобальная продольная деформация миокарда, рак молочной железы, кардиотоксичность, дилатационная кардиомиопатия, гены, полиморфизм, аллельный вариант.

Отношения и деятельность: нет.

¹УО Гродненский государственный медицинский университет, Гродно;

²УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь.

Карпуть И. А.* — аспирант, 1-ая кафедра внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0478-9419, Снежицкий В. А. — д.м.н., профессор, 1-ая кафедра внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1706-1243, Курбат М. Н. — к.м.н., доцент, зав. научно-исследовательской лабораторией, ORCID: 0000-0002-8518-2450, Горустович О. А. — к.м.н., доцент, кафедра нормальной анатомии, ORCID: 0009-0007-3089-8543, Копыцкий А. В. — к.м.н., старший преподаватель, кафедра медицинской и биологической физики, ORCID: 0000-0002-1862-4300, Бабенко А. С. — к.х.н., доцент, кафедра общей химии, ORCID: 0000-0002-5513-970X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

karputirina@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КТ — кардиотоксичность, ЛЖ — левый желудочек, ПЦР-ПВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, РМЖ — рак молочной железы, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХТ — химиотерапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка (global longitudinal strain).

Рукопись получена 05.06.2024

Рецензия получена 18.06.2024

Принята к публикации 28.07.2024



Для цитирования: Карпуть И. А., Снежицкий В. А., Курбат М. Н., Горустович О. А., Копыцкий А. В., Бабенко А. С. Молекулярно-генетические показатели вероятности развития ранних признаков нарушения систолической функции миокарда при химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп среднего и низкого риска (HFA-ICOS). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5993. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5993. EDN TGZPDQ

Molecular genetic indicators of the probability of early myocardial systolic dysfunction signs in doxorubicin chemotherapy in patients with breast cancer of moderate and low HFA-ICOS risk groups

Karput I. A.¹, Snezhitsky V. A.¹, Kurbat M. N.¹, Gorustovich O. A.¹, Kopytsky A. V.¹, Babenko A. S.²

Aim. To study the association of rs2232228 (*HAS3* gene), rs2229774 (*RARG* gene), rs1056892 (*CBR3* gene), rs1786814 (*CELF4* gene), rs1695 (*GSTP1* gene), rs8187710 (*ABCC2* gene), rs7853758 (*SLC28A3* gene), rs243865 (*MMP-2* gene), rs243866 (*MMP-2* gene), rs35068180 (*MMP-3* gene), rs522616 (*MMP-3* gene), rs679620 (*MMP-3* gene), rs17576 (*MMP-9* gene), rs3918242 (*MMP-9* gene) with the probability of early doxorubicin cardiotoxicity signs in patients with breast cancer of moderate and low HFA-ICOS risk groups.

Material and methods. The study included 100 patients (women, over 18 years old) diagnosed with breast cancer who received chemotherapy using doxorubicin.

To identify early cardiotoxicity signs, echocardiography was performed before, immediately after and 12 months after the end of chemotherapy. The status of polymorphic variants of the studied genes was determined by real-time polymerase chain reaction.

Results. Based on the decrease in global longitudinal myocardial strain (>12%) immediately after and 12 months after the end of chemotherapy, the patients were divided into two following groups: A — early signs of myocardial dysfunction can be diagnosed after the end of chemotherapy (19%); B — early signs of myocardial dysfunction are detected for the first time only 12 months after the chemotherapy

end (17%). In patients from category A, a number of allelic variants and genotypes with potential as independent factors for predicting the early signs of myocardial dysfunction were identified, with an emphasis on targets involved in metabolism and detoxification of doxorubicin and its derivatives. In category B, the greatest differences in the frequencies of allelic variants and genotypes were found among target genes encoding matrix metalloproteinases involved in the processes of response to the intensification of oxidative stress caused by doxorubicin and its derivatives.

Conclusion. In total, patients in the low- and moderate-risk groups can be divided into at least 2 categories based on molecular genetic testing. For these categories, the development of early signs of doxorubicin-related myocardial dysfunction before the start of chemotherapy can be predicted.

Keywords: doxorubicin, global longitudinal myocardial strain, breast cancer, cardiotoxicity, dilated cardiomyopathy, genes, polymorphism, allelic variant.

Relationships and Activities: none.

¹Grodno State Medical University, Grodno; ²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus.

Karput I.A.* ORCID: 0000-0003-0478-9419, Snezhitsky V.A. ORCID: 0000-0002-1706-1243, Kurbat M.N. ORCID: 0000-0002-8518-2450, Gorustovich O.A. ORCID: 0009-0007-3089-8543, Kopytsky A.V. ORCID: 0000-0002-1862-4300, Babenko A.S. ORCID: 0000-0002-5513-970X.

*Corresponding author: karputirina@gmail.com

Received: 05.06.2024 **Revision Received:** 18.06.2024 **Accepted:** 28.07.2024

For citation: Karput I.A., Snezhitsky V.A., Kurbat M.N., Gorustovich O.A., Kopytsky A.V., Babenko A.S. Molecular genetic indicators of the probability of early myocardial systolic dysfunction signs in doxorubicin chemotherapy in patients with breast cancer of moderate and low HFA-ICOS risk groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5993. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5993. EDN TGZPDQ

Ключевые моменты

- У пациентов с установленным диагнозом рак молочной железы групп низкого и среднего риска согласно HFA-ICOS диагностируются ранние признаки дисфункции миокарда (относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда, %) с сохранением фракции выброса левого желудочка >50% в абсолютных значениях и отсутствием симптомов сердечно-сосудистой системы.
- Ранние признаки дисфункции миокарда могут быть выявлены как непосредственно после химиотерапии доксорубицином, так и через 12 мес. с момента ее окончания.
- На основании молекулярно-генетического тестирования до начала химиотерапии может быть спрогнозировано развитие ранних признаков дисфункции миокарда, связанной с проявлениями кардиотоксического эффекта доксорубина.

В настоящее время в сфере лечения злокачественных новообразований молочной железы достигнуты большие успехи. Согласно данным литературы, показатели общей пятилетней выживаемости пациентов могут превышать 95%, при этом медиана выживаемости составляет ≥ 10 лет. В этих когортах на первый план выходит смертность не от основного заболевания. Часто среди причин смерти называют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые связывают с кардиотоксическим эффектом химиотерапии (ХТ) [1]. Известно, что доксорубин обладает кардиотоксичностью (КТ), которая может проявляться в острой форме, в следствие чего терапию этим препаратом отменяют. Однако в большинстве случаев токсический эффект наносит серьезный

Key messages

- In patients with established diagnosis of HFA-ICOS low- and moderate-risk breast cancer, early signs of myocardial dysfunction are diagnosed (relative decrease in global longitudinal strain, %) with preservation of left ventricular ejection fraction >50% in absolute values and absence of cardiovascular symptoms.
- Early signs of myocardial dysfunction can be detected both immediately after doxorubicin chemotherapy and 12 months after its completion.
- Based on molecular genetic testing before the start of chemotherapy, the development of early signs of doxorubicin-related myocardial dysfunction can be predicted.

вред сердечно-сосудистой системе лишь в удаленной перспективе, что затрудняет своевременную диагностику и профилактику развития нарушения функции миокарда [2]. Его повреждения носят мультифокальный характер, на начальных этапах затрагивая отдельные кардиомиоциты, и далее образуя локальные очаги некроза по всему объему. Со временем эти процессы способствуют развитию фиброза и нарушению функции миокарда с исходом в кардиомиопатию и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [3].

Антрациклин-индуцированная КТ может проявляться в период через 3 мес. после начала ХТ и далее через 12, 24 и более мес. На данный момент разработан калькулятор риска (HFA-ICOS) развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, которым назначена ХТ доксорубицином. Согласно этому, онкологические пациенты могут быть разделены на группы риска еще до начала лечения. План профилактических мероприятий, направленных на пред-

упреждение развития КТ в группах высокого и очень высокого риска, включает обязательное наблюдение кардиологом и широкий спектр современных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии. Данный подход не применяется для пациентов в группах среднего и низкого риска, либо может быть рекомендован в случае появления жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, что снижает вероятность своевременного выявления ранних признаков нарушения функции миокарда и реализации доступных профилактических мероприятий. Установлено, что именно на ранних этапах КТ доксорубицина носит обратимый характер и при адекватном лечении может существенно снизить процент пациентов, у которых развивается кардиомиопатия с исходом в ХСН [4].

Поскольку пациенты из групп низкого и среднего риска практически не имеют нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы до начала ХТ, прогнозирование развития тяжелых последствий КТ доксорубицина является сложной задачей, до сих пор не решенной мировым научным сообществом. Перспективным направлением разработок в этой области является использование молекулярно-генетических методов [5]. Установлено, что КТ доксорубицина реализуется посредством широкого спектра проявлений, затрагивающих модификацию хроматина, образование прямых ДНК-аддуктов, повреждение белков цитоплазмы и внеклеточного матрикса, нарушение функции митохондрий и пр. Описано множество полиморфных вариантов генов, связанных с интенсивностью токсического эффекта на клетки организма человека. Их принято разделять на 4 основные группы: связанные с транспортом доксорубицина (45%), с вызываемым им окислительным стрессом (27%), его метаболизмом и детоксификацией (19%), его способностью повреждать ДНК (19%). Использование генетического тестирования для прогнозирования развития тяжелых последствий кардиотоксического эффекта доксорубицина считается перспективным [6, 7]. К сожалению, на данный момент накопленных клинических данных недостаточно для формирования четких критериев прогноза. Более того, основная часть исследований направлена на прогнозирование развития поздних проявлений КТ, таких как кардиомиопатия, в то время как работ, посвященных предсказыванию ранних признаков КТ, чрезвычайно мало. Нам не удалось найти в литературных источниках ни одной работы, посвящённой прогнозированию для групп пациентов с низким и средним риском согласно HFA-ICOS.

Мы предположили, что ряд полиморфных вариантов генов, связанных с развитием окислительного стресса (*MMP-2*, *MMP-3*, *MMP-9*, *HAS3*, *RARG*), а также транспортом (*ABCC2*, *SLC28A3*), метаболизмом (*CBR3*, *CELF4*) и детоксификацией (*GSTP1*)

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	n	%
Количество пациентов	100	—
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11%
Курение	15	15%
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	35	35%
Артериальная гипертензия (1-2 степени):		
— диагностировано наличие	33	33%
— диагностировано отсутствие	67	67%
Пациенты из группы среднего риска развития КТ	35	35%
Пациенты из группы низкого риска развития КТ	65	65%
Пограничный уровень ФВ ЛЖ =50-54%	1	1%
Суммарная доза доксорубицина (количество курсов химиотерапии)		
— 240 мг/м ² (4 курса)	82	82%
— 360 мг/м ² (6 курсов)	18	18%

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КТ — кардиотоксичность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

доксорубицина и его метаболитов, может быть связан с вероятностью развития ранних признаков нарушения функции миокарда в следствие реализации токсического эффекта доксорубицина у пациентов групп низкого и среднего риска согласно HFA-ICOS.

Цель: изучить связь rs2232228 (ген *HAS3*), rs2229774 (ген *RARG*), rs1056892 (ген *CBR3*), rs1786814 (ген *CELF4*), rs1695 (ген *GSTP1*), rs8187710 (ген *ABCC2*), rs7853758 (ген *SLC28A3*), rs243865 (ген *MMP-2*), rs243866 (ген *MMP-2*), rs35068180 (ген *MMP-3*), rs522616 (ген *MMP-3*), rs679620 (ген *MMP-3*), rs17576 (ген *MMP-9*), rs3918242 (ген *MMP-9*) с вероятностью развития ранних признаков КТ доксорубицина у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы групп низкого и среднего риска согласно HFA-ICOS.

Материал и методы

В исследование включено 100 пациентов (лица женского пола) с диагностированным раком молочной железы (РМЖ), проходивших лечение на базе УЗ "Гродненская университетская клиника" (Гродно, Беларусь). Возраст всех пациентов превышал 18 лет. Все пациенты получали ХТ доксорубицином и подтвердили участие в исследовании — подписано информированное согласие. Все включенные пациенты отнесены к группам низкого и среднего риска согласно калькулятору HFA-ICOS. Общая характеристика когорты представлена в таблице 1. Исследование одобрено комитетом по этике УЗ "Гродненская университетская клиника" протокол № 26 от 09.10.2020г.

Критерии включения пациентов: первичный подтвержденный РМЖ: стадии I-III. Люминальный А; люминальный В, HER2-отрицательный; трижды

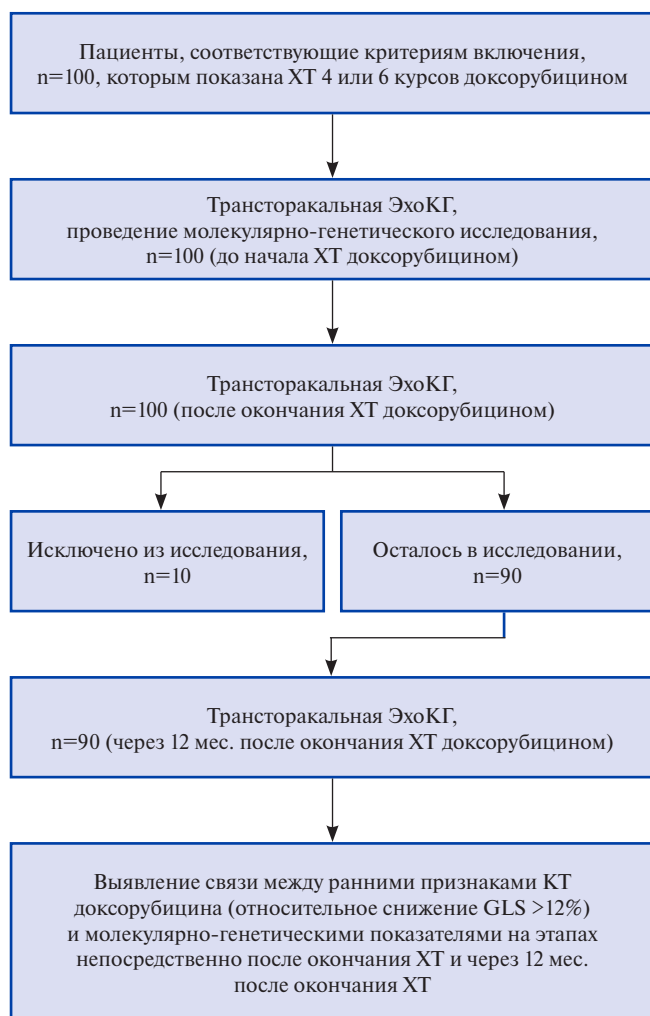


Рис. 1. Дизайн проспективного исследования.

Сокращения: КТ — кардиотоксичность, ХТ — химиотерапия, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация миокарда левого желудочка, n — количество.

негативный рак. Назначение антрациклинов (доксорубин) в виде комбинированной схемы с циклофосфамидом — схема AC. Средний и низкий риск согласно калькулятору HFA-ICOS.

Критерии не включения: сердечная недостаточность (СН) или кардиомиопатии; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация — чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия, артериальная гипертензия (АГ) 3 степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-положительный подтип опухоли, предыдущее лечение злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неoadъювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к се-

мейству антрациклинов. Высокий и очень высокий риск согласно калькулятору HFA-ICOS.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании на любом из этапов; невозможность проведения измерения глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) (global longitudinal strain, GLS) и/или фракции выброса (ФВ) ЛЖ. За весь период проведения 10 пациентов были потеряны для наблюдения. Из них 7 отказались от дальнейшего участия и не были обследованы через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином, а у оставшихся 3 не удалось провести измерение GLS из-за плохого акустического окна.

У всех пациентов, включенных в исследование, отсутствовали отдаленные метастазы. Наблюдали следующее распределение пациентов на основании стадии основного заболевания (РМЖ): n=32 (1 стадия); n=52 (2 стадия); n=16 (3 стадия) и молекулярного подтипа опухоли: n=49 (люминальный А); n=27 (люминальный В, HER-2 негативный); n=24 (трижды негативный рак).

Пациенты с сопутствующей АГ 1-2 степени, а также пациенты, у которых выявили КТ после окончания ХТ доксорубицином, получали терапию препаратами группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторами.

Эхокардиографию проводили до начала ХТ, а также в течение 3 нед. после ее окончания и через 12 мес. после ее окончания на аппарате GE Vivid E95 с измерением ФВ ЛЖ по методу Симпсона и оценкой динамики GLS миокарда ЛЖ методом speckle tracking эхокардиографии. Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций Европейского общества онкологов 2020г [8]. В соответствии с этим пациенты разделены на подгруппы с наличием КТ (КТ+) и без КТ (КТ-). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Взятие образцов крови пациентов осуществлялось в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА. Общую фракцию нуклеиновых кислот выделяли согласно инструкции производителя набора реагентов "ДНК-Экстрен-1" (ЗАО "Синтол", РФ). Молекулярно-генетическое тестирование осуществляли до начала ХТ. Аллельную дискриминацию проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием флуоресцентно-меченых зондов на оборудовании CFX Connect (Bio Rad, США). Результаты генотипирования выборочно подтверждали методом Сенгера на базе центра коллективного пользования "Геном" (ИГЦ НАН Беларуси). Дизайн олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов, а также все манипуляции с нуклеотидными последовательностями проводили с использованием Ugene v.47.0 (Unipro, РФ) и встроенного алгоритма Primer3. Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице 2.

ПЦР-РВ проводили с использованием реагентов ОДО Праймтех, Беларусь. Конечный объем реакционной смеси (в пробирке) включающей все компоненты для проведения ПЦР-РВ, а также ДНК-матрицу — 25 мкл; концентрация ионов магния в реакционной смеси 2 мМ (2 миллимоль/литр); концентрация дНТФ (дезоксинуклеотидтрифосфатов) в реакционной смеси

0,2 мМ (миллимоль/литр) каждого (дА, дТ, дЦ и дГ); количество термостабильной Taq ДНК-полимеразы 1,25 единицы активности (1,25 ед.); количество ДНК-матрицы 50-500 нг; количество каждого олигонуклеотида, включая зонды для ПЦР-РВ 10 пикомоль (концентрация 400 наномоль/литр). Программа термоциклирования: денатурация первичная +95° С 5 мин;

Таблица 2

Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов, используемые для генотипирования rs2232228 (ген *HAS3*), rs1056892 (ген *CBR3*), rs1695 (ген *GSTP1*), rs8187710 (ген *ABCC2*), rs243866 (ген *MMP-2*), rs35068180 (ген *MMP-3*), rs522616 (ген *MMP-3*), rs679620 (ген *MMP-3*), rs17576 (ген *MMP-9*), rs3918242 (ген *MMP-9*), rs7853758 (ген *SLC28A3*), rs2229774 (ген *RARG*), rs1786814 (ген *CELF4*)

Код	Последовательность	Мод.5'	Мод.3'
rs2228_F	TCGGTGGCACTGTGCAT		
rs2228_R	TGAGGTCAGGGAAGGAGATG		
rs2228_Ref	TGCCGCATACCAGGAGACC	FAM	BHQ1
rs2228_Alt	TGCCGCGTACCAGGAGGAC	HEX	BHQ1
rs6892_F	GACAGACATGGATGGGAAAGA		
rs6892_R	GCAAGAGGGCCAAGTAGACA		
rs6892_Ref	AGCATCAGGACTGTGGAGGAG	FAM	BHQ1
rs6892_Alt	GACAGCATCAGGACTATGGAGGAG	HEX	BHQ1
rs1695_F	TGGTGGACATGGTGAATGAC		
rs1695_R	TGCAGATGCTCACATAGTTGG		
rs1695_Ref	GCTGCAAATACATCTCCCTCATCTACA	FAM	BHQ1
rs1695_Alt	GCTGCAAATACGTCTCCCTCATCTAC	HEX	BHQ1
rs7710_F	TTCCTTGTTCAGGGTAATGG		
rs7710_R	AGGGTCCAGGGATTGTAGC		
rs7710_Ref	GAAGATTATAGAGTGCGGCAGCC	FAM	BHQ1
rs7710_Alt	GGAAGATTATAGAGTACGGCAGCC	HEX	BHQ1
rs3866_F	GTCTGAAGCCCACTGAGACC		
rs3866_R	GTCAGGGGCTGAAAGAATCA		
rs3866_Ref	CAAGACATAATCGTGACCTCCAAT	FAM	BHQ1
rs3866_Alt	ACAAGACATAATCATGACCTCCAATG	HEX	BHQ1
rs8180_F	ACTAGTATTCTATGGTTCTCCATTCTTTGA		
rs8180_R	TCAATGTGGCCAAATATTTCCCTGTA		
rs8180_Ref	A[LNA+C][LNA+A][LNA+T][LNA+G][LNA+G]TTTTTCCCC	FAM	BHQ1
rs8180_Alt	A[LNA+C][LNA+A][LNA+T][LNA+G][LNA+G]TTTTTCCCC	HEX	BHQ1
rs2616_F	CCACGTAGCTGCTCCATA		
rs2616_R	GAATTCAGTCCGGTAAGCA		
rs2616_Ref	A[LNA+T][LNA+A][LNA+G]TTGTAGAAITGAAATGAATTA	FAM	BHQ1
rs2616_Alt	A[LNA+T][LNA+A]GTTGTAGAAcTGAAATGAATTA	HEX	BHQ1
rs9620_F	CAGGACCACTGTCCTTTCTC		
rs9620_R	AAAAATTGTAAGAGTGACCTAAAACTA		
rs9620_Ref	GTTTCACATCTTTTTGAGGTCGTAG	FAM	BHQ1
rs9620_Alt	GTTTCACATCTTTTTCGAGGTCGTA	HEX	BHQ1
rs7576_F	CCTTTCCACATCCTCCTC		
rs7576_R	GATTGGCCTTGGAAGATGAA		
rs7576_Ref	CTCTACACCCAGGACGGCAATGC	FAM	BHQ1
rs7576_Alt	CTCTACACCCGGGACGGCAAT	HEX	BHQ1
rs8242_F	TCAACGTAGTGAAACCCCATC		
rs8242_R	CTCAGCCTCCCGAGTAGC		
rs8242_Ref	GGTGGCGCACGCCTATAATA	FAM	BHQ1
rs8242_Alt	GGTGGCGCATGCCTATAATACC	HEX	BHQ1
rs53758_F	CATGTTTCCAAACCAGGACA		

Таблица 2. Продолжение

Код	Последовательность	Мод.5'	Мод.3'
rs53758_R	CCAACATCGCTGTGAATCTG		
rs53758_Ref	GACAGCAGGGCCAGGAAG	FAM	BHQ1
rs53758_Alt	GACAACAGGGCCAGGAAGG	HEX	BHQ1
rs29774_F	TCATCCTCGCTAGAGGCATT		
rs29774_R	AATCCGAGAGATGCTGGAGA		
rs29774_Ref	GACCAGGCTGCGAGGAGTCAT	FAM	BHQ1
rs29774_Alt	GACCAGGCTGCAAGGAGTCATCC	HEX	BHQ1
rs86814_F	TCCAAGTCATCCTGCAATCA		
rs86814_R	AGGCTCCCCATTACCAACT		
rs86814_Ref	GAGTGCCCAAGGTGGGTGAGA	FAM	BHQ1
rs86814_Alt	GAGTGCCCAAGGTGGATGAGAGG	HEX	BHQ1

циклирование +95° С 5 сек, отжиг rs2232228 (ген *HAS3*) +64° С, rs1056892 (ген *CBR3*) +64° С, rs1695 (ген *GSTP1*) +66° С, rs8187710 (ген *ABCC2*) +64° С, rs243866 (ген *MMP-2*) +64° С, rs35068180 (ген *MMP-3*) +58° С, rs522616 (ген *MMP-3*) +58° С, rs679620 (ген *MMP-3*) +64° С, rs17576 (ген *MMP-9*) +66° С; rs3918242 (ген *MMP-9*) +55° С, rs7853758 (ген *SLC28A3*) +62° С, rs2229774 (ген *RARG*) +66° С, rs1786814 (ген *CELF4*) +62° С, элонгация +72° С 20 сек. Детекция в конце каждого цикла по каналам FAM и HEX. Генотипирование rs243865 (ген *MMP-2*) проводили ПЦР-РВ с использованием набора реагентов ЗАО Синтол, РФ, согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.0.1 IF026 (IBM, США). Для сравнения частот встречаемости генотипов и аллельных вариантов в подгруппах КТ+ и КТ- применяли точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Уравнения бинарной регрессии с логит-функцией связи строили в программе Rstudio 1.1.183. Определение точки отсечения проводили на основании данных ROC-кривых. Точность модели определяли методом кросс-валидации.

Результаты

Относительное снижение GLS, %, определено для всех 100 пациентов, включенных в исследование непосредственно после окончания ХТ доксорубицином. У 19 человек выявили снижение GLS >12% — подгруппа КТ+ (после). Через 12 мес. с момента окончания ХТ доксорубицином трое из них были исключены из исследования в связи с их отказом от дальнейшего наблюдения. Также выбыли 7 человек из подгруппы КТ-. У 11 из 16 пациентов подгруппы КТ+ через 12 мес. показатель GLS повысился до первоначальных значений. При этом у оставшихся 5 человек диагностирована пролонгация процесса (относительное снижение GLS >12%). У ряда пациентов ранние признаки дисфункции миокарда впервые выявлены

только через 12 мес. с момента окончания ХТ: 19 пациентов — подгруппа КТ+ (через).

Таким образом мы выявили две категории пациентов в подгруппе КТ+:

А) пациенты, у которых ранние признаки дисфункции миокарда могут быть диагностированы после окончания ХТ;

Б) пациенты, у которых ранние признаки дисфункции миокарда выявляются впервые только через 12 мес. с момента завершения ХТ доксорубицином.

На основании этого наблюдения мы сравнили распределение генотипов и аллельных вариантов генов-мишеней, включенных в исследование отдельно для пациентов, указанных выше категорий. В таблице 3 представлено распределение частот генотипов и аллелей исследуемых вариантов генов-мишеней, пациенты категории А. В анализ включены данные о генотипах и аллельных вариантах 11 пациентов. Генотипирование оставшихся 5 образцов показало, что профиль аллельных вариантов отличается от основной группы КТ+ после ХТ, в связи с этим их анализ проводили отдельно и ввиду малочисленности группы данные не представлены в рамках настоящей работы.

У пациентов, отнесенных к категории А, выявлен ряд аллельных вариантов и генотипов, обладающих потенциалом в качестве независимых факторов прогнозирования развития ранних признаков дисфункции миокарда с акцентом на мишени, вовлекаемые в процессы метаболизма и детоксификации доксорубицина и его производных.

В таблице 4 представлено распределение частот генотипов и аллелей исследуемых вариантов генов-мишеней, пациенты категории Б.

У пациентов, относящихся к категории Б, наибольшие различия в частотах встречаемости аллельных вариантов и генотипов выявлены среди генов-мишеней, кодирующих матриксные металлопротеиназы, вовлекаемые в процессы ответа на интенсификацию окислительного стресса, вызываемую доксорубицином и его производными.

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых вариантов генов-мишеней.
Категория А — ранние признаки дисфункции миокарда могут быть диагностированы после окончания ХТ

Показатель	Частота				Точный критерий Фишера р (двухсторонняя)	Критерий углового преобразования Фишера р
	КТ+		КТ-			
	Абс.	%	Абс.	%		
rs2232228 (ген HAS3), n=83; КТ+ =10, КТ- =73						
AA	7	63,6	29	39,7	0,093	<0,05*
AG	2	18,2	20	27,4	0,724	>0,05
GG	1	9,1	24	32,9	0,169	<0,05*
A	16	72,7	78	53,4	0,169	<0,01**
G	4	18,2	68	46,6	0,093	<0,01**
rs1056892 (ген CBR3), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
GG	7	63,6	25	33,3	0,091	<0,05*
GA	3	27,3	31	41,3	0,515	>0,05
AA	1	9,1	19	25,3	0,291	>0,05
G	17	77,3	81	54,0	0,291	<0,01**
A	5	22,7	69	46,0	0,091	<0,01**
rs1695 (ген GSTP1), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
AA	3	27,3	27	36,0	0,740	>0,05
AG	3	27,3	35	46,7	0,333	>0,05
GG	5	45,5	13	17,3	0,047*	<0,05*
A	9	40,9	89	59,3	0,047*	>0,05
G	13	59,1	61	40,7	0,740	>0,05
rs8187710 (ген ABCC2), n=84; КТ+ =11, КТ- =73						
GG	11	100,0	66	90,4	0,587	>0,05
GA	0	0,0	5	6,8	0,612	>0,05
AA	0	0,0	2	2,7	1,000	>0,05
G	22	100,0	137	93,8	1,000	>0,05
A	0	0,0	9	6,2	0,587	>0,05
rs243865 (ген MMP-2), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
TT	1	9,1	13	17,3	0,683	>0,05
TC	2	18,2	26	34,7	0,329	>0,05
CC	8	72,7	36	48,0	0,197	>0,05
T	4	18,2	52	34,7	0,197	<0,05*
C	18	81,8	98	65,3	0,683	>0,05
rs243866 (ген MMP-2), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
GG	6	54,5	34	45,3	0,748	>0,05
GA	4	36,4	38	50,7	0,522	>0,05
AA	1	9,1	3	4,0	1,000	>0,05
G	16	72,7	106	70,7	1,000	>0,05
A	6	27,3	44	29,3	0,748	>0,05
rs35068180 (ген MMP-3), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
5A/5A	5	45,5	35	46,7	1,000	>0,05
5A/6A	4	36,4	31	41,3	1,000	>0,05
6A/6A	2	18,2	9	12,0	0,627	>0,05
5A	14	63,6	101	67,3	1,000	>0,05
6A	8	36,4	49	32,7	0,627	>0,05
rs522616 (ген MMP-3), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
TT	9	81,8	52	69,3	0,498	>0,05
TC	2	18,2	22	29,3	0,507	>0,05
CC	0	0,0	1	1,3	1,000	>0,05
T	20	90,9	126	84,0	1,000	>0,05
C	2	9,1	24	16,0	0,498	>0,05

Таблица 3. Продолжение

Показатель	Частота				Точный критерий Фишера	Критерий углового преобразования Фишера
	КТ+		КТ-			
	Абс.	%	Абс.	%	p (двухсторонняя)	p
rs679620 (ген MMP-3), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
ТТ	1	9,1	9	12,0	1,000	>0,05
ТС	7	63,6	45	60,0	1,000	>0,05
СС	3	27,3	21	28,0	1,000	>0,05
Т	9	40,9	63	42,0	1,000	>0,05
С	13	59,1	87	58,0	1,000	>0,05
rs17576 (ген MMP-9), n=85; КТ+ =11, КТ- =74						
АА	3	27,3	26	35,1	0,742	>0,05
АG	7	63,6	38	51,4	0,333	>0,05
GG	1	9,1	10	13,5	1,000	>0,05
A	13	59,1	90	60,8	1,000	>0,05
G	9	40,9	58	39,2	0,742	>0,05
rs3918242 (ген MMP-9), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
CC	9	81,8	53	70,7	0,507	>0,05
CT	2	18,2	22	29,3	0,507	>0,05
TT	0	0,0	0	0,0	1,000	>0,05
C	20	90,9	128	85,3	1,000	>0,05
T	2	9,1	22	14,7	0,507	>0,05
rs7853758 (ген SLC28A3), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
GG	9	81,8	57	76,0	0,732	>0,05
GA	1	9,1	9	12,0	1,000	>0,05
AA	1	9,1	9	12,0	1,000	>0,05
G	19	86,4	123	82,0	1,000	>0,05
A	3	13,6	27	18,0	1,000	>0,05
rs2229774 (ген RARG), n=84; КТ+ =10, КТ- =74						
GG	9	90,0	62	83,8	0,699	>0,05
GA	1	10,0	12	16,2	0,699	>0,05
AA	0	0,0	0	0,0	1,000	>0,05
G	19	95,0	136	91,9	1,000	>0,05
A	1	5,0	12	8,1	0,690	>0,05
rs1786814 (ген CELF4), n=86; КТ+ =11, КТ- =75						
GG	7	63,6	59	78,7	0,445	>0,05
GA	4	36,4	15	20,0	0,250	>0,05
AA	0	0,0	1	1,3	1,000	>0,05
G	18	81,8	133	88,7	1,000	>0,05
A	4	18,2	17	11,3	0,445	>0,05

Примечание: КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, р — уровень значимости, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Оценка связи аллельных вариантов генов-мишеней исследования с вероятностью развития ранних признаков дисфункции миокарда проводилась с использованием регрессионного анализа. Для пациентов, отнесенных к категории А, линейный предиктор (z) находится согласно формуле 1:

$$z = -0,2323 - 2,2205 \cdot x_1 - 2,2779 \cdot x_2 + 1,5341 \cdot x_3 + 3,0256 \cdot x_4 - 2,2443 \cdot x_5, (1)$$

где: x_1 — полиморфный статус rs2232228 (ген *HAS3*), А — значение 0, G — значение 1, x_2 — полиморфный статус rs243865 (ген *MMP-2*), Т — значение 1, С — значение 0, x_3 — полиморфный статус rs35068180

(ген *MMP-3*), 5А — значение 0, 6А — значение 1, x_4 — полиморфный статус rs1056892 (ген *CBR3*), G — значение 1, А — значение 0, x_5 — полиморфный статус rs1695 (ген *GSTP1*), А — значение 1, G — значение 0.

Для расчета значения обратного логит-преобразования z в вероятность Р используется формула 2.

$$P = \frac{1}{[1 + \exp(-z)]} \cdot (2)$$

В качестве порогового уровня принимается значение $P_0 = 0,6261$. Чувствительность — 70,0%, специ-

Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых вариантов генов-мишеней. Категория Б — ранние признаки дисфункции миокарда выявляются впервые только через 12 мес. с момента завершения ХТ доксорубицином

Показатель	Частота				Точный критерий Фишера	Критерий углового преобразования Фишера
	КТ+		КТ-			
	Абс.	%	Абс.	%	р (двухсторонняя)	р
rs2232228 (ген HAS3), n=83; КТ+ =15, КТ- =68						
AA	5	33,3	31	45,6	0,410	>0,05
AG	5	33,3	17	25,0	0,528	>0,05
GG	5	33,3	20	29,4	1,000	>0,05
A	15	50,0	79	58,1	1,000	>0,05
G	15	50,0	57	41,9	0,410	>0,05
rs1056892 (ген CBR3), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
GG	6	40,0	26	36,6	1,000	>0,05
GA	7	46,7	27	38,0	0,571	>0,05
AA	2	13,3	18	25,4	0,503	>0,05
G	19	63,3	79	55,6	0,503	>0,05
A	11	36,7	63	44,4	1,000	>0,05
rs1695 (ген GSTP1), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
AA	8	53,3	22	31,0	0,136	>0,05
AG	7	46,7	31	43,7	1,000	>0,05
GG	0	0,0	18	25,4	0,033*	—
A	23	76,7	75	52,8	0,033*	<0,01**
G	7	23,3	67	47,2	0,136	<0,01**
rs18187710 (ген ABCC2), n=84; КТ+ =15, КТ- =69						
GG	14	93,3	63	91,3	1,000	>0,05
GA	1	6,7	4	5,8	1,000	>0,05
AA	0	0,0	2	2,9	1,000	>0,05
G	29	96,7	130	94,2	1,000	>0,05
A	1	3,3	8	5,8	1,000	>0,05
rs243865 (ген MMP-2), n=86; КТ+ =5, КТ- =81						
TT	1	6,7	13	18,3	0,473	>0,05
TC	5	33,3	23	32,4	1,000	>0,05
CC	9	60,0	35	49,3	0,573	>0,05
T	7	23,3	49	34,5	0,573	>0,05
C	23	76,7	93	65,5	0,473	>0,05
rs243866 (ген MMP-2), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
GG	9	60,0	31	43,7	0,270	>0,05
GA	5	33,3	37	52,1	0,258	>0,05
AA	1	6,7	3	4,2	1,000	>0,05
G	23	76,7	99	69,7	1,000	>0,05
A	7	23,3	43	30,3	0,270	>0,05
rs35068180 (ген MMP-3), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
5A/5A	7	46,7	33	46,5	1,000	>0,05
5A/6A	7	46,7	28	39,4	0,773	>0,05
6A/6A	1	6,7	10	14,1	0,680	>0,05
5A	21	70,0	94	66,2	0,680	>0,05
6A	9	30,0	48	33,8	1,000	>0,05
rs522616 (ген MMP-3), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
TT	10	66,7	51	71,8	0,757	>0,05
TC	4	26,7	20	28,2	1,000	>0,05
CC	1	6,7	0	0,0	0,174	>0,05
T	24	80,0	122	85,9	0,174	>0,05
C	6	20,0	20	14,1	0,757	>0,05

Таблица 4. Продолжение

Показатель	Частота				Точный критерий Фишера	Критерий углового преобразования Фишера
	КТ+		КТ-			
	Абс.	%	Абс.	%	р (двухсторонняя)	р
rs679620 (ген <i>MMP-3</i>), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
ТТ	4	26,7	6	8,5	0,068	<0,05*
ТС	8	53,3	44	62,0	0,571	>0,05
СС	3	20,0	21	29,6	0,542	>0,05
Т	16	53,3	56	39,4	0,542	>0,05
С	14	46,7	86	60,6	0,068	>0,05
rs17576 (ген <i>MMP-9</i>), n=85; КТ+ =15, КТ- =70						
АА	5	33,3	24	34,3	1,000	>0,05
АГ	9	60,0	36	51,4	0,582	>0,05
ГГ	1	6,7	10	14,3	1,000	>0,05
А	19	63,3	84	60,0	1,000	>0,05
Г	11	36,7	56	40,0	1,000	>0,05
rs3918242 (ген <i>MMP-9</i>), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
СС	6	40,0	56	78,9	0,004**	<0,01**
СТ	9	60,0	15	21,1	0,004**	<0,01**
ТТ	0	0,0	0	0,0	1,000	>0,05
С	21	70,0	127	89,4	1,000	<0,01**
Т	9	30,0	15	10,6	0,004**	<0,01**
rs7853758 (ген <i>SLC28A3</i>), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
ГГ	13	86,7	53	74,6	0,503	>0,05
ГА	0	0,0	10	14,1	0,198	>0,05
АА	2	13,3	8	11,3	1,000	>0,05
Г	26	86,7	116	81,7	1,000	>0,05
А	4	13,3	26	18,3	0,505	>0,05
rs2229774 (ген <i>RARG</i>), n=84; КТ+ =14, КТ- =70						
ГГ	11	78,6	60	85,7	0,685	>0,05
ГА	3	21,4	10	14,3	0,685	>0,05
АА	0	0,0	0	0,0	1,000	>0,05
Г	25	89,3	130	92,9	1,000	>0,05
А	3	10,7	10	7,1	0,691	>0,05
rs1786814 (ген <i>CELF4</i>), n=86; КТ+ =15, КТ- =71						
ГГ	14	93,3	62	87,3	0,175	>0,05
ГА	1	6,7	8	11,3	0,173	>0,05
АА	0	0,0	1	1,4	1,000	>0,05
Г	29	96,7	132	93,0	1,000	>0,05
А	1	3,3	10	8,2	0,175	>0,05

Примечание: КТ+ — подгруппа с кардиотоксичностью, КТ- — подгруппа без кардиотоксичности, р — уровень значимости, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

фичность — 78,08%. При значениях $P \geq P_0$ вероятность развития ранних признаков дисфункции миокарда у пациента считается высокой.

Для пациентов, отнесенных к категории Б, линейный предиктор (z) находится согласно формуле 3: $z = -2,6776 + 0,943 \cdot x_1 + 2,096 \cdot x_2 - 1,9597 \cdot x_3 + 3,0309 \cdot x_4$, (3) где: z — линейный предиктор в уравнении логистической регрессии, x_1 — полиморфный статус rs2232228 (ген *HAS3*), А — значение 0, Г — значение 1, x_2 — полиморфный статус rs35068180 (ген *MMP-3*), 5А — значение 1, 6А — значение 0, x_3 —

полиморфный статус rs243866 (ген *MMP-2*), Г — значение 0, А — значение 1, x_4 — полиморфный rs3918242 (ген *MMP-9*), С — значение 0, Т — значение 1.

Расчет значения обратного логит-преобразования z в вероятность Р проводится согласно формуле 2. В качестве порогового уровня принимается значение $P_0 = 0,5874$. Чувствительность — 93,3%, специфичность — 69,1%. При значениях $P \geq P_0$ вероятность развития ранних признаков дисфункции миокарда у пациента считается высокой.

Обсуждение

В настоящее время доксорубин включают в большинство схем лечения злокачественных новообразований молочной железы. Этот препарат рекомендовал себя и при лечении злокачественных новообразований яичников, лимфоидной ткани и пр. [9]. Известно, что антрациклины обладают кардиотоксическим эффектом, однако этого недостатка не лишены и другие группы препаратов. Число онкологических пациентов, которые живут ≥ 5 лет, из года в год увеличивается. Вне зависимости от используемой схемы ХТ у 1-5% выявляют признаки дисфункции миокарда в виде снижения ФВ ЛЖ на фоне жалоб на ухудшение состояния здоровья. У 20% наблюдается бессимптомное снижение ФВ ЛЖ. В том случае, когда возраст пациента превышает 50 лет, частота сердечно-сосудистых событий составляет $\geq 50\%$, в то время как у не онкологических пациентов порядка 15% [10]. Доксорубин чаще других препаратов назначается в качестве первой линии ХТ [11]. В зависимости от используемой суммарной дозы доксорубина у 5-48% пациентов в течение жизни развивается связанная с лечением ХСН [6].

В среднем 9% пациентов с РМЖ, получающих ХТ доксорубином, диагностируют снижение ФВ ЛЖ. При этом даже при низких дозах у порядка 60% пациентов выявляют нарушения функции миокарда, с сохранением ФВ ЛЖ. В связи с этим одним из важнейших направлений современных биомедицинских исследований является поиск и выявления факторов риска развития дисфункции миокарда на как можно более ранних этапах с целью своевременного лечения развивающейся кардиомиопатии и снижения вероятности смерти пациентов от сердечно-сосудистых событий. Выявление генетических вариантов и генов, связанных с вероятностью развития КТ доксорубина, обладает большим потенциалом как диагностический инструмент при разработке персонализированной терапии злокачественных новообразований, включая профилактику и лечение событий со стороны сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на то, что количество исследований, посвященных этой теме, постоянно растет, только единичные варианты были изучены в рамках независимых рандомизированных исследований и в настоящее время существует необходимость получения новых клинических данных для разработки по-настоящему эффективного инструмента. Имеющиеся данные часто противоречивы из-за несоответствий использования разных контрольных точек, небольших выборок пациентов, этнических особенностей групп и пр. Однако многие авторы сходятся во мнении, что вероятность проявления КТ носит полигенный характер и требует анализа не отдельно взятых полиморфных сайтов, но построения комплексных моделей, включающих ряд вариантов для разных

групп пациентов, включая группы низкого и среднего риска согласно калькулятору HFA-ICOS [12].

Из 14 вариантов, включенных в исследование на этапе после окончания ХТ, с помощью логистического регрессионного анализа для оценки вероятности развития ранней дисфункции миокарда (событие) были выбраны 5. В зависимости от вносимого вклада в предиктивную модель варианты разделяются на те, наличие которых повышает вероятность развития события (rs35068180 гена *MMP-3* — вариант 6A; rs1056892 гена *CBR3* — вариант G), и те, наличие которых снижает вероятность развития события (rs2232228 гена *HAS3* — вариант G; rs243865 гена *MMP-2* — вариант T; rs1695 гена *GSTP1* — вариант A). На этом этапе ключевую роль играет количество образующихся токсических метаболитов доксорубина и эффективность выведения из клеток как самого препарата, так и его производных, что, вероятно, объясняет роль варианта A rs1695 гена *GSTP1*, связанного с высоким уровнем наработки фермента, участвующего в обезвреживании токсических веществ. Romero A, et al. 2012 [13] обнаружили, что аллельный вариант G rs1695 гена *GSTP1* способствует снижению скорости выведения доксорубина и его метаболитов из клеток, что приводит к их накоплению и усугублению токсического эффекта, в то время как вариант A, наоборот, поддерживает нормальную функцию белка. Также вариант G rs1056892 гена *CBR3* усиливает функцию карбоамилсинтазы и повышает концентрацию доксорубинола в клетках. Gándara-Mireles JA, et al. 2021 [14] сообщают о том, что наличие аллельного варианта G rs1056892 гена *CBR3*, отвечающего за нормальную (не сниженную) функцию белка, у онкологических пациентов, получающих антрациклины, связано с более высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых событий после окончания лечения. Несколько сложнее обосновать роль остальных вариантов, поскольку участие металлопротеиназ в развитии кардиотоксического эффекта доксорубина изучено слабо. В рамках нашей модели на этапе после окончания ХТ доксорубином варианты *MMP-2* и *MMP-3* имеют разнонаправленные вектора. Известно, что белок MMP-2 преимущественно расщепляет молекулы коллагена IV и часто его активность связывают со сродством к базальной мембране. При высоких уровнях MMP-2 целостность структуры базальной мембраны нарушается, что может приводить к нарушению функции ткани. В то же время активность MMP-3 направлена на ряд других элементов внеклеточного матрикса, например, фибронектин, ламинин, коллагены типов II, IX и XI. Вероятно, это определяет потенциально разную направленность действия MMP-2 и MMP-3 в реализации патологического эффекта доксорубина [15, 16]. Немаловажную роль в компенсации токсического эффекта доксорубина играют такие полимеры,

как гетерополисахарид гиалуронан (гиалуроновая кислота). За счет своей структуры это вещество — важный компонент внеклеточного матрикса, обладает и антиоксидантными свойствами. Фермент, отвечающий за синтез гиалуроновой кислоты — гиалуронан синтаза (ген *HAS3*). Wang X, et al. 2014 [17] показали, что нормальная функция *HAS3* (генотип AA) связана с более высоким риском развития антрациклин-опосредованной кардиомиопатии у онкологических пациентов. Важно, что гиалуронан участвует также в процессах ремоделирования ткани в результате ее повреждения и высокая активность фермента, связанная с развитием профибротических изменений, также может повышать риск развития дисфункции миокарда [18, 19]. Согласно полученной нами модели на этапе после окончания ХТ высокий уровень гиалуроновой кислоты рассматривается как фактор повышающий вероятность развития ранних признаков дисфункции миокарда.

Через 12 мес. с момента окончания ХТ доксорубицином состав переменных в модели изменился. Если после окончания ХТ высокая вероятность развития события связана с вариантом, отвечающим за высокий уровень гиалуроновой кислоты, то через 12 мес. напротив этот вариант необходимо рассматривать как тот, который снижает вероятность наступления события. Аналогичная ситуация наблюдается и в случае металлопротеиназ. В качестве повышающих вероятность развития события в модель включили: вариант G rs2232228 (ген *HAS3*), вариант 5A rs35068180 (ген *MMP-3*), вариант T rs3918242 (ген *MMP-9*), а в качестве снижающего вероятность наступления события только вариант A rs243866 (ген *MMP-2*). Hua Y, et al. 2009 [20] показали, что у этнической группы Китая — ханьцев, аллельный вариант A rs243866 гена *MMP-2* связан с низким риском развития систолической СН. Далее Beber ARC, et al. 2016 [21] уточнили, что у европеоидов (Caucasian) прямая связь между вариантами rs243866 гена *MMP-2* и вероятностью развития систолической СН не выявлена. Однако при анализе сочетания генотипов установили, что генотип GG связан с благоприятным течением и прогнозом СН. Оба исследования не выделяли ХТ как этиологический фактор развития ХСН. Тепляков А. Т. и др. 2015 [22] выявили, что генотип 5A/5A и аллельный вариант 5A полиморфизма rs35068180 гена *MMP-3* связан с высоким риском развития ХСН. Lacchini R, et al. 2010 [23] показали, что вариант T чаще встречается у пациентов с АГ, у которых диагностирована гипертрофия ЛЖ. Weng Y, et al. 2020 [24] выявили связь между аллельным вариантом T rs3918242 и развитием ишемической болезни сердца.

В настоящее время молекулярно-генетические механизмы развития нарушений функции миокарда, связанные с КТ доксорубицина, изучены недостаточно для того, чтобы сделать однозначный вывод

о вкладе того или иного участника в общий процесс и выработать подходящую стратегию прогнозирования. Тем не менее уже накопленные экспериментальные и клинические данные позволяют выдвигать гипотезы и разрабатывать алгоритмы прогнозирования, которые на данный момент могут снизить вероятность развития тяжелых последствий КТ доксорубицина, что отражается в рекомендациях авторитетных клинических обществ.

В рамках настоящей работы мы изучали связь ряда полиморфных вариантов генов, вовлекаемых в развитие сердечно-сосудистых событий по различным причинам с вероятностью выявления ранних признаков дисфункции миокарда в следствие приема доксорубицина. Кроме этого, мы использовали данные о пациентах групп низкого и среднего риска развития таких событий согласно HFA-ICOS. В имеющейся литературе нам не удалось обнаружить экспериментальных и клинических работ, имеющих аналогичный дизайн и посвященных этим группам онкологических пациентов. Важно отметить, что большинство имеющихся исследований принимает во внимание не ранние признаки дисфункции миокарда, часто остающиеся бессимптомными, а поздние проявления КТ доксорубицина.

Анализ полученных нами данных показал, что пациенты с ранними признаками дисфункции миокарда, связанной с КТ доксорубицина, имеют разный генетический профиль. Пациенты, у которых зарегистрированы эти признаки, могут быть разделены на дополнительные категории с помощью молекулярно-генетических тестов. Такой подход позволяет повысить чувствительность и специфичность прогнозирования этих событий. С помощью регрессионного анализа выявлены полиморфные варианты генов, данные о статусе которых позволяют прогнозировать развитие ранних признаков дисфункции миокарда на этапе непосредственно после окончания ХТ доксорубицином (категория А), отдельно на этапе через 12 мес. после ХТ (категория Б).

Ограничения исследования: а) недостаточное количество контрольных точек исследования, необходимо учитывать относительное снижение GLS, % как в процессе ХТ, так и через 3, 6, 9 мес. после окончания ХТ; б) увеличение срока наблюдения до 5 лет; в) одновременный анализ пациентов групп среднего и низкого риска.

Перспективы дальнейших исследований: а) увеличение объема выборки пациентов; б) включение в исследование большего числа молекулярных мишеней, вариантов; в) кросс-валидация результатов моделирования на аналогичной независимой выборке пациентов в рамках другого проспективного исследования.

Заключение

Таким образом, мы установили, что у $\geq 19\%$ пациентов групп низкого и среднего риска согласно

HFA-ICOS могут быть диагностированы ранние признаки дисфункции миокарда (относительное снижение GLS, %) с сохранением ФВ ЛЖ >50% в абсолютных значениях и отсутствием симптомов сердечно-сосудистых событий непосредственно после окончания ХТ доксорубицином. У порядка 17% пациентов аналогичные ранние признаки нарушения функции миокарда впервые диагностируются только через 12 мес. с момента окончания ХТ доксорубицином. Суммарно пациенты групп низко-

го и среднего риска могут быть разделены как минимум на 2 категории на основании молекулярно-генетического тестирования. Для этих категорий может быть спрогнозировано развитие ранних признаков дисфункции миокарда, связанной с КТ доксорубицина до начала ХТ.

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

Литература/References

- Wang Z, Fan Z, Yang L, et al. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1014400. doi:10.3389/fcvm.2023.1014400.
- Song D, Shabani J, Jaiswal V, et al. Delayed doxorubicin induced cardiomyopathy in a breast cancer patient: A case report. *Radiol Case Rep*. 2023;18(3):1256-60. doi:10.1016/j.radcr.2022.12.048.
- Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):539-52. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.006.
- Planek MIC, Manshad A, Hein K, et al. Prediction of doxorubicin cardiotoxicity by early detection of subclinical right ventricular dysfunction. *CardioOncology*. 2020;6:10. doi:10.1186/s40959-020-00066-8.
- Al-Otaibi TK, Weitzman B, Tahir UA, et al. Genetics of Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:867873. doi:10.3389/fcvm.2022.867873.
- Matthews ER, Johnson OD, Horn KJ, et al. Anthracyclines induce cardiotoxicity through a shared gene expression response signature. *PLOS Genetics*. 2024;20(2):e1011164. doi:10.1371/journal.pgen.1011164.
- Yang X, Li G, Yang T, et al. Possible Susceptibility Genes for Intervention against Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4894625. doi:10.1155/2020/4894625.
8. patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Thonusin C, Osataphan N, Leemasawat K, et al. Changes in blood metabolomes as potential markers for severity and prognosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity: a study in HER2-positive and HER2-negative breast cancer patients. *J Transl Med*. 2024;22(1):398. doi:10.1186/s12967-024-05088-9.
- Linders AN, Dias IB, López Fernández T, et al. A review of the pathophysiological mechanisms of doxorubicin-induced cardiotoxicity and aging. *NPJ Aging*. 2024;10(1):9. doi:10.1038/s41514-024-00135-7.
- Díaz-Guerra A, Villena-Gutiérrez R, Clemente-Moragón A, et al. Anthracycline Cardiotoxicity Induces Progressive Changes in Myocardial Metabolism and Mitochondrial Quality Control: Novel Therapeutic Target. *JACC CardioOncol*. 2024;6(2):217-32. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.005.
- Cejas RB, Petrykey K, Sapkota Y, et al. Anthracycline Toxicity: Light at the End of the Tunnel? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64:115-34. doi:10.1146/annurev-pharmtox-022823-035521.
- Romero A, Martín M, Oliva B, et al. Glutathione S-transferase P1 c.313A >G polymorphism could be useful in the prediction of doxorubicin response in breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1750-6. doi:10.1093/annonc/mdr483.
- Gándara-Mireles JA, Lares-Asseff I, Reyes Espinoza EA, et al. Association of genetic polymorphisms NCF4 rs1883112, CBR3 rs1056892, and ABC1 rs3743527 with the cardiotoxic effects of doxorubicin in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2021;31(5):108-15. doi:10.1097/FPC.0000000000000428.
- Yarmolinskaya MI, Molotov AS, Denisova VM. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012;61(1):113-25. (In Russ.) Ярмолинская М.И., Молотов А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(1):113-25.
- Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, et al. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Journal of new medical technologies*. 2011;18(2):86-9. (In Russ.) Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011;18(2):86-9.
- Wang X, Liu W, Sun CL, et al. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2014;32(7):647-53. doi:10.1200/JCO.2013.50.3557.
- Liu Z, Hou P, Fang J, et al. Mesenchymal stromal cells confer breast cancer doxorubicin resistance by producing hyaluronan. *Oncogene*. 2023;42(44):3221-35. doi:10.1038/s41388-023-02837-w.
- Karput IA, Snezhitsky VA, Kurbat MN, et al. Allelic variant 6A (rs35068180) of the MMP-3 promoter region as a predictor of cardiotoxicity after the end of adjuvant chemotherapy with doxorubicin in patients with breast cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5579. (In Russ.) Карпут И.А., Снежицкий В.А., Курбат М.Н. и др. Аллельный вариант 6A (rs35068180) промоторной области гена MMP-3 как предиктор развития кардиотоксичности после окончания адъювантной химиотерапии доксорубицином у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5579. doi:10.15829/1560-4071-2024-5579.
- Hua Y, Song L, Wu N, et al. Polymorphisms of MMP-2 gene are associated with systolic heart failure risk in Han Chinese. *Am J Med Sci*. 2009;337(5):344-8. doi:10.1097/MAJ.0b013e31818eb2a2.
- Beber AR, Polina ER, Biolo A, et al. Matrix Metalloproteinase-2 Polymorphisms in Chronic Heart Failure: Relationship with Susceptibility and Long-Term Survival. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161666. doi:10.1371/journal.pone.0161666.
- Teplakov AT, Berezhikova EN, Shilov SN, et al. Assessment of the role of matrix metalloproteinase-2 gene polymorphism in the development of chronic heart failure. *Therapeutic archive*. 2015;87(4):8-12. (In Russ.) Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. и др. Оценка роли полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-2 в развитии хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 2015;87(4):8-12. doi:10.17116/terarkh20158748-12.
- Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luiz MR, et al. Matrix metalloproteinase 9 gene haplotypes affect left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Clin Chim Acta*. 2010;411(23-24):1940-4. doi:10.1016/j.cca.2010.08.008.
- Weng Y, Chen T, Ren J, et al. The Association Between Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer Polymorphisms and Coronary Heart Disease: A Potential Way to Predict Disease. *DNA Cell Biol*. 2020;39(2):244-54. doi:10.1089/dna.2019.5015.

Генетические предикторы развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов онкогематологического профиля

Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Милюткина Ю.С., Сустретов А.С., Германова О.А.

Цель. Выявить однонуклеотидные полиморфизмы, достоверно ассоциированные с кардиоваскулярной токсичностью у пациентов онкогематологического профиля, получающих противоопухолевую иммунохимиотерапию.

Материал и методы. Для проведения исследования на базе Клиники "Самарского государственного медицинского университета" проспективно было отобрано 34 пациента с установленным диагнозом неходжкинская в-клеточная фолликулярная лимфома, которым показано проведение противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP. В ходе наблюдения больные были разделены на 2 группы: основную группу составили 12 пациентов с кардиоваскулярной токсичностью (средний возраст 42,4 (2,8) лет, из них мужчин — $n=3$ (25%)), контрольную — 22 пациента, без нее (средний возраст 39,8 (1,7), из них мужчин — $n=8$ (36%)). Сердечно-сосудистая токсичность верифицировалась на основании сочетания специфических кардиологических жалоб со снижением фракции выброса левого желудочка $>10\%$ от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижением продольной систолической деформации левого желудочка $>12\%$ от исходного уровня и/или повышением N-концевого промозгового натрийуретического пептида >125 пг/мл.

Результаты. В исследовании представлены выявленные генетические особенности у пациентов онкогематологического профиля в контексте возникновения кардиоваскулярной токсичности в ходе лечения злокачественного новообразования. Варианты rs1879257 гена *ABCC5*, rs13224758 гена *PRKAG2*, rs10925391 гена *RYR2* и rs4149178 гена *SLC22A7* имели статистически значимую ассоциацию с повышением риска развития сердечно-сосудистой токсичности у целевой группы больных в 5-6 раз. В дополнении к этому, в ходе исследования зафиксировано, что вариант rs2032582 гена *ABCB1* проявлял обратный эффект и был связан со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, обладая протективным действием в отношении сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Несмотря на то, что необходимы дальнейшие исследования для подтверждения диагностической и прогностической значимости обнаруженных генетических вариантов, результаты настоящего исследования говорят о перспективах генетического скрининга перед проведением противоопухолевой иммунохимиотерапии в качестве будущего инструмента для стратификации пациентов онкогематологического профиля и минимизации кардиоваскулярной токсичности.

Ключевые слова: кардиоваскулярная токсичность, кардиотоксичность, генетика, полиморфизмы, ген, лимфома.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Гиматдинова Г.Р.* — очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии; врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии № 2 Клиники, ORCID: 0000-0002-7133-1689, Данилова О.Е. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, зав. отделением гематологии и химиотерапии № 2 Клиники, ORCID: 0000-0002-4322-0447, Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсами гематологии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0003-0645-7645, Милюткина Ю.С. — биолог лаборатории метагеномики человека НОПЦ ГЛТ, ORCID: 0000-0002-9258-9275, Сустретов А.С. — зав. лаборатории метагеномики человека НОПЦ ГЛТ, ORCID: 0000-0002-3021-2130, Германова О.А. — к.м.н., директор МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации, врач кардиолог, врач функциональной диагностики, доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4833-4563.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

g.r.gimatdinova@samsmu.ru

АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КТ — кардиоваскулярная токсичность, ЛЖ — левый желудочек, ОНВ — однонуклеотидные варианты, ОШ — отношение шансов, ПД — продольная деформация, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 06.08.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Милюткина Ю.С., Сустретов А.С., Германова О.А. Генетические предикторы развития кардиоваскулярной токсичности у пациентов онкогематологического профиля. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6081. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6081. EDN HIYWWU

Genetic predictors of cardiovascular toxicity in oncohematological patients

Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Milyutkina Yu. S., Sustretov A. S., Germanova O. A.

Aim. To identify single nucleotide polymorphisms reliably associated with cardiovascular toxicity in oncohematological patients receiving antitumor immunochemotherapy.

Material and methods. For the study, 34 patients with an established diagnosis of non-Hodgkin's B-cell follicular lymphoma were prospectively selected at the Clinic of the Samara State Medical University, who were indicated for antitumor immunochemotherapy according to the R-CHOP protocol. During the follow-up, the patients were divided into 2 following groups: the main group consisted of 12 patients with cardiovascular toxicity (mean age, 42.4 (2.8) years, including men — $n=3$ (25%)), the control group — 22 patients without cardiovascular toxicity (mean age, 39.8 (1.7), including men — $n=8$ (36%)). Cardiovascular toxicity was verified

on the basis of a combination of specific cardiological complaints with a decrease in the left ventricular ejection fraction $>10\%$ from the baseline or in absolute terms less than 53% and/or a decrease in the left ventricular longitudinal systolic strain $>12\%$ from the baseline and/or an increase in NT-proBNP >125 pg/ml.

Results. The study presents the identified genetic features in oncohematological patients in the context of cardiovascular toxicity. *ABCC5* rs1879257, *PRKAG2* rs13224758, *RYR2* rs10925391 and *SLC22A7* rs414917 variants had a significant association with an increased risk of cardiovascular toxicity in the target group of patients by 5-6 times. In addition, the *ABCB1* rs2032582 variant showed the opposite effect and was associated with a reduced risk of cardiovascular complications, having a protective effect on the cardiovascular system.

Conclusion. Although further studies are needed to confirm the diagnostic and prognostic significance of the detected genetic variants, the study results indicate the prospects of genetic screening before antitumor immunochemotherapy as a future tool for stratifying oncohematological patients and minimizing cardiovascular toxicity.

Keywords: cardiovascular toxicity, cardiotoxicity, genetics, polymorphisms, gene, lymphoma.

Relationships and Activities: none.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

Gimatdinova G. R.* ORCID: 0000-0002-7133-1689, Danilova O. E. ORCID: 0000-0002-4322-0447, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0003-0645-7645, Milyutkina Yu. S.

ORCID: 0000-0002-9258-9275, Sustretov A. S. ORCID: 0000-0002-3021-2130, Germanova O. A. ORCID: 0000-0003-4833-4563.

*Corresponding author:
g.r.gimatdinova@samsmu.ru

Received: 06.08.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Gimatdinova G. R., Danilova O. E., Davydkin I. L., Milyutkina Yu. S., Sustretov A. S., Germanova O. A. Genetic predictors of cardiovascular toxicity in oncohematological patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6081. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6081. EDN HMYWU

Ключевые моменты

- Генетические полиморфизмы способны обладать кардиотоксическим и кардиопротективным эффектом.
- Выявлено 8 вариантов генетических полиморфизмов, достоверно ассоциированных с модуляцией риска развития кардиоваскулярной токсичности.
- Исследование "генетической пластичности" пациентов перед проведением потенциально кардиотоксичных схем противоопухолевой терапии позволит максимально точно прогнозировать нежелательные явления, а также оптимизировать ведение пациентов целевой группы.

Key messages

- Genetic polymorphisms can have a cardiotoxic and cardioprotective effect.
- Eight variants of genetic polymorphisms were identified that were reliably associated with modulation of the cardiovascular toxicity risk.
- The study of genetic plasticity of patients before potentially cardiotoxic antitumor therapy regimens will allow for the most accurate prediction of adverse events, as well as optimize the management of patients in the target group.

Увеличение продолжительности жизни и улучшение качества проведения инструментальных и лабораторных методов диагностики привели к росту выявляемости злокачественных опухолей. Не стали исключением лимфопролиферативные заболевания, которые считаются группой злокачественных опухолей, в основе которых лежит клональная пролиферация лимфоидных клеток разной степени зрелости¹. Однозначные причины развития патологического процесса в настоящее время не установлены. Одной из нозологий, входящих в категорию лимфопролиферативных заболеваний, являются лимфомы, которые, в свою очередь, подразделяют на лимфому Ходжкина и неходжкинские лимфомы [1]. Между собой данные нозологические единицы отличаются вариативностью клинического течения и цитогистологическими особенностями опухоли. Фолликулярная лимфома является самым распространенным заболеванием среди всех вялотекущих (индолентных) неходжкин-

ских лимфом и, согласно статистическим данным, составляет от 3 до 5 случаев на 100 тыс. населения в Европе и США [2]. Несмотря на широкий спектр лекарственных препаратов, применение программной противоопухолевой иммунохимиотерапии остается наиболее частым способом лечения пациентов с фолликулярными лимфомами. Отсутствие неограниченного доступа к современным таргетным соединениям, возможностям проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, комплаентности со стороны пациентов в регионах России побуждает докторов в условиях реальной клинической практики в большей степени применять стандартную программную иммунохимиотерапию по схеме R-CHOP, зарегистрированную в качестве первой линии терапии в клинических рекомендациях, разработанных отечественными онкологами и онкогематологами². Широко известно, что лекарственные средства, используемые для лечения онкогематологических опухолей, обладают высокой токсичностью в отношении сердечно-сосудистой системы. С целью повышения эффективности своевременной верификации кардиоваскулярной токсичности (КТ) учеными предлагается

¹ Поддубная И. В., Савченко В. Г., Поспелова Т. И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: ООО "БукиВеди", 2018. 356с.

² Поддубная И. В., Паровичникова Е. Н., Каприн А. Д., Варфоломеева С. Р. Клинические рекомендации Фолликулярная лимфома. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/follikulyarnaya-limfoma.pdf>.



Рис. 1. Дизайн исследования.

использовать комплексный подход в отношении диагностики пациентов из группы риска [3]. Считается, что одномоментное применение лабораторных и инструментальных методов исследования поможет избежать ранние и отсроченные нежелательные явления среди онкогематологических больных. Учитывая это, поиск современной лабораторно-диагностической панели КТ как никогда актуален. В 2022г появилось первое расширенное руководство Европейской ассоциации кардиологов по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями, ассоциированными с проведением противоопухолевой терапии [4]. Однако независимо от установленного базового диагностического минимума спектр возможностей выявления КТ ежегодно расширяется.

В настоящее время в качестве наиболее чувствительных предикторов сердечно-сосудистых событий, ассоциированных с применением противоопухолевой терапии, считаются некоторые лабораторные (высокочувствительные тропонины, N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP)) и инструментальные показатели (фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), глобальная продольная си-

столическая деформация (ПД) ЛЖ) [5]. Однако нередко клинически и анамнестически сопоставимые между собой пациенты, получающие идентичную противоопухолевую терапию, по-разному проявляют нежелательные явления, в т.ч. со стороны сердечно-сосудистой системы. Во многом, согласно данным мировой медицинской литературы, такую вариабельность клинической выраженности определяет генетическая предрасположенность [6]. Изучение генетических особенностей у пациентов с тяжелой КТ позволит наиболее точно верифицировать больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и оптимизировать тактику ведения.

Материал и методы

Дизайн исследования. Для проведения исследования проспективно в период с января 2022г по сентябрь 2023г было отобрано 34 пациента с верифицированным (путем иммуногистохимического исследования биоптата) диагнозом неходжкинская в-клеточная фолликулярная лимфома, которым было показано проведение 6 курсов стандартной противоопухолевой иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP: ритуксимаб 375 мг/м² в/в капельно (день 0 или 1), доксорубин 50 мг/м² в/в капельно (день 1), циклофосфамид 750 мг/м² в/в капельно (день 1), винкристин 1,4 мг/м² суммарно не >2 мг (день 1), преднизолон 100 мг внутрь (дни 1-5); лечение возобновлялось на 22 день. Все отобранные больные проходили установленный исследованием диагностический минимум на базе Клиник ФГБОУ ВО "Самарского государственного медицинского университета" Минздрава России.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет; подтвержденный в ходе иммуногистохимического исследования диагноз неходжкинская В-клеточная фолликулярная лимфома; наличие показаний к терапии злокачественной гематологической опухоли; функциональный статус по шкале ECOG не >2 баллов; неотягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям; отрицательный результат стресс-эхокардиографического исследования (стресс-ЭхоКГ); подписанное добровольное информированное медицинское согласие.

Критерии не включения: возраст <18 лет; одномоментно существующее другое злокачественное новообразование; предшествующая противоопухолевая терапия в анамнезе; беременность; кормление грудью; низкая комплаентность пациента; тяжелые сопутствующие патологии в стадии декомпенсации; положительный результат стресс-ЭхоКГ.

Критерии исключения: отказ или невозможность пациента участвовать в исследовании; развитие у пациента заболеваний, относящихся к критериям не включения.

Диагностика нежелательных сердечно-сосудистых событий проводилась на трех этапах наблюдения:

точка 1 (T1) — до лечения, точка 2 (T2) — после 3 курсов и точка 3 (T3) — после 6 курсов противоопухолевой иммунохимиотерапии путем сбора жалоб со стороны пациента, анализированием сократительной способности миокарда (ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ), определением уровня NT-proBNP в сыворотке крови. Генетические особенности были исследованы однократно путем проведения полноэкзомного секвенирования до лечения онкогематологической опухоли. Больные были поделены на 2 группы: основную составили пациенты (n=12) с возникшей КТ (средний возраст 42,4 (2,8) лет, из них мужчин — n=3 (25%)), контрольную (n=22) — без нее (средний возраст 39,8 (1,7) лет, из них мужчин — n=8 (36%)). Сердечно-сосудистая токсичность верифицировалась на основании сочетания специфических кардиологических жалоб с утвержденными критериями дисфункции миокарда: снижением ФВ ЛЖ >10% от исходного уровня или в абсолютном выражении менее, чем 53% и/или снижением ПД ЛЖ >12% от исходного уровня и/или повышением NT-proBNP >125 пг/мл [7]. Дизайн исследования наглядно представлен на рисунке 1. Настоящая работа не предполагала проведения прямого корреляционного анализа детальной клинической характеристики пациентов и кумулятивной дозы отдельных лекарственных соединений с уровнем исследуемых биомаркеров. Учитывая внушительный объем полученных данных в процессе анализа больных, данный материал представляет собой ограниченную часть, отражающую в большей степени особенности генетического "статуса" включенных пациентов. Уникальностью настоящего исследования является отсутствие кардиопротективной стратегии в связи с включением больных из группы низкого риска, безотягощенного сердечно-сосудистого анамнеза, что позволило объективизировать оценку полученных результатов.

Этические аспекты. Данные, представленные в настоящем исследовании, являются частью материала, полученного в ходе проведения клинической апробации, одобренной к реализации Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2022г "Метод раннего выявления КТ у больных с индолентными неходжкинскими лимфомами". Все больные, включенные в исследование, были осведомлены о возможных рисках от участия (которые были одинаковы с невключенными пациентами), а также подписали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.

Методы исследования. Вся полученная о пациентах из обеих групп наблюдения информация была отражена в индивидуальной регистрационной карте. На этапе скрининга пациентам целевой группы проводился сбор анамнестических данных в отношении сердечно-сосудистой системы. Далее больным без

отягощенного анамнеза выполнялась стресс-ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой добутамином для выявления транзиторных нарушений локальной сократимости миокарда. Пациентам с отрицательной стресс-ЭхоКГ однократно проводился сбор периферической венозной крови для проведения исследования генетических особенностей больного, фиксировались антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела), а также проводился физикальный осмотр (уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), частота сердечных сокращений, наличие отеков, оценка признаков тромботических событий конечностей). Дальнейший анализ больных проходил в несколько этапов на каждой из трех заявленных контрольных точках. Выполнялся забор периферической венозной крови для оценки уровня NT-proBNP как маркера КТ с применением электрохемилюминесцентного иммуноанализа. В дополнение к этому, исследовалась сократительная способность миокарда путем оценки ФВ ЛЖ, а также ПД ЛЖ по спекл-трекинг технологии в состоянии покоя, в положении лежа на боку через левый парастеральный и апикальный доступы. Метод визуализации миокарда на всех контрольных точках проводился одним аккредитованным специалистом на ультразвуковом аппарате Mindray Resona I9 (Китай) в соответствии с российскими клиническими рекомендациями.

Выделение ДНК образцов периферической крови проводили с помощью набора для выделения ДНК из цельной крови "GM Blood Q" (Raissol, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Концентрацию ДНК определяли на флуориметре Qubit (ThermoFS, США), а чистоту — на микропланшетном ридере TecanInfinite® M200 PRO (Tecan, Швейцария).

Генотипирование было проведено с использованием секвенатора нового поколения NovaSeq 6000 (Illumina, США) на основе парных прочтений 2x100bp с минимальным покрытием 100x. Подготовка геномных библиотек проводилась с этапом ультразвуковой фрагментации на приборе Covaris S2 (США) с последующим преобразованием в ДНК-библиотеки с использованием набора "KAPA Hyper Prep Kit" (Roche, Швейцария). Концентрации ДНК-библиотек измеряли на флуориметре Quantus с комплектом реагентов "QuantiFluor® dsDNA System kit" (Promega, США). Для точного определения размера ДНК-библиотек и контроля качества был проведен высокочувствительный анализ ДНК с помощью гель-электрофореза с использованием системы биоанализатора 2100 (Agilent Technologies).

Отбор и анализ генов-кандидатов. В настоящем исследовании были отобраны и генотипированы однонуклеотидные варианты (ОНВ) (single nucleotide variant) в 347 генах. Критериями отбора генов-кандидатов

Таблица 1

Перечень генов-кандидатов, включенных в анализ на наличие ассоциаций генетических вариантов с риском развития КТ

ABCB1	ABCB4	ABCC1	ABCC2	ABCC3	ABCC5	ABCC6	ABCC9
ABCG2	ABL1	ACADVL	ACTA1	ACTA2	ACTC1	ACTN2	ACVR2B
ACVRL1	ADAMTS2	AGK	AGL	AGPAT2	AKAP9	AKR1A1	AKR1C3
ALK1	ALMS1	ALPK3	ANK2	ANKRD1	ANO5	AQP1	ATP13A3
BAG3	BAG5	BMPR1B	BMPR2	BRAF	CACNA1C	CACNA1D	CACNA2D1
CACNB2	CALM1	CALM2	CALM3	CALR3	CASQ2	CAT	CAV1
CAV3	CBL	CBR1	CBR3	CBS	CDH2	CDK13	CELF4
CFAP45	CFAP52	CFAP53	CFC1	CHAT	CHD7	CHRNA1	CHRNB1
CHRNA1	CHRNA2	CHST14	CITED2	CMYA5	COL1A1	COL1A2	COL3A1
COL5A1	COL5A2	COLQ	COX15	CPT1A	CPT2	CRELD1	CRYAB
CSRP3	CTNNA3	CYBA	CYP3A5	DCHS1	DES	DMD	DMPK
DNAAF1	DNAAF3	DNAJC19	DOLK	DPP6	DPYD	DSC2	DSG2
DSP	DTNA	DYSF	EDN	EDN1	EIF2AK4	ELAC2	ELN
EMD	ENG	EPHB4	ERCC2	EYA4	FBN1	FBN2	FHL1
FHL2	FHOD3	FKBP14	FKRP	FKTN	FLNA	FLNC	FLT4
FOXF1	FOXRED1	FXN	GAA	GATA4	GATA5	GATA6	GATAD1
GBE1	GDF1	GDF2	GJA1	GJA5	GLA	GLRA1	GNAI2
GNB5	GPD1L	GST	GSTP1	GYG1	HAND1	HAS3	HCN4
HER2	HFE	HRAS	ILK	ISPD	JAG1	JPH2	JUP
KCNA5	KCND3	KCNE1	KCNE1L	KCNE2	KCNE3	KCNE5	KCNH2
KCNJ2	KCNJ5	KCNJ8	KCNK3	KCNQ1	KCNQ3	KLF2	KRAS
LAMA4	LAMP2	LDB3	LEFTY2	LIPT1	LMNA	LMOD3	LOX
LRRRC10	LZTR1	MAP2K1	MAP2K2	MAPK1	MARS	MECP2	MED13L
MFAP5	MIB1	MMP21	MNS1	MRAS	MTO1	MYBPC3	MYBPHL
MYH11	MYH6	MYH7	MYL2	MYL3	MYL4	MYLK	MYLK2
MYOF	MYOM1	MYOT	MYOZ2	MYPN	MYRF	NCF4	NEBL
NEXN	NF1	NFU1	NKX2-5	NKX2-6	NODAL	NOS1AP	NOS3
NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOX1	NPPA	NQO1	NR2F2	NRAS
NUP155	PDLIM3	PHOX2B	PKD1L1	PKP2	PLD1	PLEC	PLEKHM2
PLN	PLOD1	POR	PPA2	PPCS	PPP1CB	PRDM16	PRDM6
PRKAG2	PRKD1	PRKG1	PSEN1	PSEN2	PTPN11	RAC2	RAF1
RANGRF	RAPSN	RARG	RASA1	RBM20	RET	RIT1	RPL3L
RRAS	RRAS2	RYR2	SALL4	SCL22A17	SCN10A	SCN1B	SCN2B
SCN3B	SCN4A	SCN4B	SCN5A	SCNN1G	SCO2	SDHA	SGCA
SGCB	SGCD	SGCG	SHOC2	SKI	SLC22A12	SLC22A17	SLC22A5
SLC22A6	SLC22A7	SLC25A20	SLC25A4	SLC28A3	SLC2A10	SLC39A13	SLC6A5
SLCO1B1	SLMAP	SMAD1	SMAD2	SMAD3	SMAD4	SMAD6	SMAD9
SNTA1	SOS1	SOS2	SOX17	SPEG	SPRED1	SPRED2	SULT2B1
SYNE1	SYNM	SYNPO2L	TAB2	TAFAZZIN	TAZ	TBX1	TBX20
TBX4	TBX5	TCAP	TECRL	TET2	TFAP2B	TGFB2	TGFB3
TGFB1	TGFB2	TLL1	TMEM43	TMEM70	TMPO	TNNC1	TNNI3
TNNI3K	TNNT2	TNXB	TOPBP1	TPM1	TRDN	TRIM63	TRPM4
TSC1	TSC2	TTN	TTR	TYMS	UGT1A6	VCL	XRCC1
ZEB2	ZFPM2	ZIC3					

являлась установленная ассоциация ОНВ данных генов с КТ противоопухолевой терапии, в ≥ 2 опубликованных ранее исследованиях, либо включение данных генов в крупномасштабные исследования с использованием метода полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Также в генетический анализ были включены гены с ранее не под-

твержденным участием в модификации рисков КТ, входящие в диагностические кардиопанели, при условии наличия ассоциаций ОНВ с различными вариантами сердечно-сосудистых событий. Полный перечень генов, вошедших в анализ, отображен в таблице 1.

Биоинформатическая обработка данных секвенирования. В процессе биоинформатического анали-

за данных секвенирования геномы образцов крови прошли процесс выравнивания на последовательность референсного генома GRCh38.p13 с помощью The Genome Analysis ToolKit (GATK)³ и The BWA MEM [8]. Далее с помощью GATK HaplotypeCaller версии 4.1.4 был выполнен поиск ОНВ. ОНВ с покрытием меньше 70х были исключены из финального анализа. Клиническая значимость выявленных вариантов оценивалась с использованием баз данных dbSNP, ClinVar, OMIM, HGMD, DMDM, LOVD и опубликованных литературных данных.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM Statistics SPSS 26 версия (USA). Оценка данных произведена методами параметрической и непараметрической статистики. Количественные переменные представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения при подчинении закону нормального распределения, медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля при отклонении признака от нормального распределения, качественные показатели —

³ <https://www.broadinstitute.org/gatk/>.

Таблица 2

Характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр/показатель	Основная группа, n=12	Контрольная группа, n=22	χ^2	p-значение
Возраст, лет, M (SD)	42,4 (2,8)	39,8 (1,7)	—	0,72
Мужчины, n (%)	3 (25)	8 (36)	0,08	0,77
ИМТ, кг/м ² , M (SD)	19,7 (1,1)	20,4 (1,4)	—	0,86
Факт табакокурения, n (%)	4 (33)	4 (18)	0,32	0,56
САД, мм рт.ст., M (SD)	114 (4)	112 (6,5)	—	0,93
ДАД, мм рт.ст., M (SD)	74 (2,5)	71 (7)	—	0,91
ЧСС, уд./мин, M (SD)	74 (11)	67 (9)	—	0,84

Примечание: количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M (SD), χ^2 — критерий согласия Пирсона, p — уровень значимости при сравнении признаков.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

в виде абсолютного числа больных и доли (%). Среди методов непараметрической статистики для двух несвязанных совокупностей использовался t критерий Стьюдента при нормальном распределении признака, критерий U Манна-Уитни для признаков с отличным от нормального распределением, для связанных переменных 2 групп — критерий Вилкоксона. Оценку достоверности различий качественных переменных проводили с помощью таблиц сопряженности, в случае если количество наблюдений в любой из ячеек данной таблицы было ≥ 10 , использовался хи-квадрат Пирсона, если количество наблюдений от 5 до 9, использовалась поправка Йейтса на непрерывность, при количестве наблюдений < 5 в любой из ячеек — точечный тест Фишера. В дополнение этому были рассчитаны отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для выявления ассоциаций между ОНВ и КТ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика исследуемых пациентов

Настоящее исследование посвящено поиску однонуклеотидных полиморфизмов, достоверно ассоциированных с КТ у пациентов онкогематологического профиля, получающих противоопухолевую иммунохимиотерапию. Из всех скринированных пациентов, которые прошли этап верификации злокачественной гематологической опухоли путем иммуногистохимического исследования биоптата, отобрано 34 пациента, которым показано лечение по схеме R-СНОР. Все включенные больные на этапе скрининга не имели отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза и получили отрицательный результат стресс-ЭхоКГ. Основные характеристики пациентов по группам на момент включения отражены в таблице 2.

Группы исследования были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, анамнезу табакокурения, некоторым данным физикального осмотра, схеме противоопухолевой иммунохимиотерапии. Это позволило наиболее точно оценивать взаимосвязь анализируемых параметров в группах. Предикторы

Таблица 3

Маркеры КТ у целевой группы пациентов

Параметр	Визит		V2		$P_{V1-2 (o/k)}$	V3		$P_{V1-3 (o/k)}$
	О	К	О	К		О	К	
ФВ ЛЖ, %, M (SD)	53,1 (1,09)	52,7 (2,14)	51,2 (1,92)	51,4 (1,71)	0,12/0,42	50,41 (0,78)	52,2 (0,43)	0,06/0,72
ПД ЛЖ, %, M (SD)	22,11 (1,07)	21,19 (1,14)	16,7 (0,94)	19,2 (1,14)	0,03/0,08	15,1 (1,57)	19,3 (1,57)	<0,001/0,24
NT-proBNP, пг/мл, M (SD)	98,7 (2,1)	101,14 (1,19)	247,15 (6,1)	102,1 (3,3)	<0,001/0,54	544,11 (9,7)	97,18 (7,2)	<0,001/0,69

Примечание: V1 — первый визит, V2 — второй визит, V3 — третий визит, О — основная группа, К — контрольная группа, $P_{V1-2 (o/k)}$ — уровень значимости при сравнении признаков между первым и вторым визитом основной и контрольной группы, $P_{V1-3 (o/k)}$ — уровень значимости при сравнении признаков между первым и третьим визитом контрольной группы.

Сокращения: ПД ЛЖ — продольная систолическая деформация левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 4

Частота аллелей генетических вариантов, ассоциированных с КТ

Ген	Вариант	Аллель	Основная группа, n=12			Контрольная группа, n=22		
			Частота	χ^2	p-значение	Частота	χ^2	p-значение
ABCB1	rs2032582 (2677T>G)	T	0,227	0,952	0,329	0,587	0,004	0,948
		G	0,773			0,413		
	rs2235013 (1725+38G>A)	G	0,364	3,592	0,058	0,609	0,209	0,648
		A	0,636			0,391		
ABCC5	rs1879257 (57902C>T)	T	0,364	3,592	0,058	0,609	0,209	0,648
		C	0,636			0,391		
ABCC5	rs1879257 (57902C>T)	C	0,682	0,571	0,450	0,848	2,396	0,122
		T	0,318			0,152		
PRKAG2	rs13224758 (74859C>T)	C	0,773	0,952	0,329	0,935	0,112	0,738
		T	0,227			0,065		
RYS2	rs10925391 (-19+7043A>C)	A	0,591	1,100	0,294	0,826	0,195	0,659
		C	0,409			0,174		
SCN5A	rs6797133 (612-708T>C)	T	0,273	3,227	0,072	0,435	1,308	0,253
		C	0,727			0,565		
SLC22A7	rs4149178 (1586+206A>G)	A	0,682	2,396	0,122	0,891	0,342	0,559
		G	0,318			0,109		

Примечание: χ^2 — критерий согласия Пирсона, p — уровень значимости при сравнении признаков.

Таблица 5

Ассоциация генетических вариантов с КТ

Ген	Вариант	Позиция	Аллель (1>2)	Risk allele 2		Risk allele 1		Risk allele 2	
				[1]<->[2]		[22]<->[12+11]		[11]<->[12+22]	
				ОШ (95% ДИ)	Fisher-test	ОШ (95% ДИ)	Fisher-test	ОШ (95% ДИ)	Fisher-test
ABCB1	rs2032582	2677	T>G	4,83 (1,52-15,37)	0,004	0,18 (0,04-0,87)	0,031	—	0,027
	rs2235013	1725+38	G>A	2,72 (0,95-7,79)	0,036	0,4	0,217	—	0,027
	rs2235033	1554+24	T>C	2,72 (0,95-7,79)	0,036	0,4	0,217	—	0,027
ABCC5	rs1879257	57902	C>T	2,6 (0,78-8,68)	0,074	—	0,676	4,96 (1,06-23,16)	0,036
PRKAG2	rs13224758	74859	C>T	4,22 (0,91-19,62)	0,054	—	1	5,56 (1,02-30,33)	0,045
RYS2	rs10925391	-19+7043	A>C	3,29 (1,05-10,30)	0,029	0,45	0,451	6,1 (1,24-30,09)	0,022
SCN5A	rs6797133	612-708	T>C	2,05 (0,68-6,19)	0,096	0,2 (0,04-0,94)	0,036	0,68 (0,1-4,77)	0,35
SLC22A7	rs4149178	1586+206	A>G	3,83 (1,05-13,92)	0,032	—	1	6,3 (1,3-30,53)	0,02

Примечание: p — уровень значимости при сравнении признаков.

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

КТ (уровень NT-proBNP, ФВ ЛЖ и ПД ЛЖ), полученные трехкратно, представлены в таблице 3.

Генотипирование

Из 347 отобранных генов-кандидатов статистически значимые ($p < 0,05$) ассоциации были выявлены для 8 ОНВ в генах *ABCB1*, *ABCC5*, *PRKAG2*, *RYS2*, *SLC22A7* и *SCN5A*. Статистически незначимые данные не представлены в настоящей работе. Для данных ОНВ была определена частота аллелей в основной и контрольной группах, данные приведены в таблице 4. Распределение соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Сравнительный анализ по аллелям показал, что носительство аллеля 2 для всех 8 ОНВ повышает вероятность развития КТ. Статистически значимые ассоциации выявлены для 3 ОНВ: носительство аллеля G варианта rs2032582 гена *ABCB1* (ОШ 4,83; 95% ДИ:

1,52-15,37; $p = 0,004$) аллеля C варианта rs10925391 гена *RYS2* (ОШ 3,29; 95% ДИ: 1,05-10,30; $p = 0,029$) и аллеля G варианта rs4149178 гена *SLC22A7* (ОШ 3,83; 95% ДИ: 1,05-13,92; $p = 0,032$) повышает риск КТ в 3,29-4,83 раза (табл. 5).

Согласно проведенному анализу по генотипам (аллель риска 1 — [22]<->[12+11] и аллель риска 2 — [11]<->[12+22]), обнаружено 4 ОНВ, увеличивающие вероятность развития КТ, индуцированной противоопухолевой иммунохимиотерапией. Аллель T (TT+CT) варианта rs1879257 гена *ABCC5* ассоциирована с увеличением развития КТ в 4,96 раза (ОШ 4,96; 95% ДИ: 1,06-23,16; $p = 0,036$). Носительство аллеля G (GG+AG) варианта rs4149178 гена *SLC22A7* повышает риск развития КТ в 6,3 раза (ОШ 6,3; 95% ДИ: 1,3-30,53; $p = 0,02$). Аллель T (TT+CT) варианта rs13224758

гена *PRKAG2* повышает риск развития КТ в 5,56 раза (ОШ 5,56; 95% ДИ: 1,02-30,33; $p=0,045$). Аллель С (СС+АС) варианта rs10925391 гена *RYR2* ассоциирована с повышением риска развития КТ в 6,1 раза (ОШ 6,01; 95% ДИ: 1,24-30,09; $p=0,022$).

Помимо этого, было идентифицировано 2 ОНВ, ассоциированных со снижением риска развития КТ. Носительство аллеля Т (ТТ+ТГ) варианта rs2032582 гена *ABCB1* снижает вероятность развития кардиотоксичности в 5,8 раза (ОШ 0,18; 95% ДИ: 0,04-0,87; $p=0,031$). Наличие аллеля Т (ТТ+ТС) варианта rs6797133 гена *SCN5A* снижает риск развития КТ в 5 раз (ОШ 0,2; 95% ДИ: 0,04-0,94, $p=0,036$).

Для гена *ABCB1* (*MDR1*) была обнаружена статистически значимая ассоциация 3 ОНВ (rs2032582, rs2235013, rs2235033) с развитием КТ ($p=0,027$), однако из-за небольшого числа пациентов, вошедших в настоящее исследование, ОШ для данных ОНВ не рассчитано.

Нами также была обнаружена комбинация носительства аллелей GAC вариантов rs2032582, rs3729856 и rs6797133 ассоциированная с повышенной вероятностью развития КТ (ОШ 10,29; 95% ДИ: 1,75-60,45, $p=0,009$). Носительство комбинации GAC наблюдалось у 82% пациентов в основной группе и у 30% в контрольной.

Обсуждение

В настоящее время активно обсуждаются вопросы ранней верификации КТ, опираясь на более информативные предикторы, включая генетические особенности пациента онкологического профиля. Благодаря исследованиям, направленным на поиск ОНВ, ассоциированных с риском развития сердечно-сосудистых событий в процессе проведения противоопухолевого лечения, на сегодняшний день идентифицированы >60 ОНВ в 40 генах, ассоциированных с повышением или снижением рисков развития КТ с разным уровнем статистической значимости [9]. В рекомендациях Европейской ассоциации кардиологов (ESC) по кардиоонкологии 2022г генетическое тестирование рассмотрено как один из возможных методов оценки индивидуального риска развития КТ у пациентов, получающих противоопухолевую терапию. В документе также представлен список ОНВ с наиболее убедительным уровнем значимости, включающий варианты rs1786814 (ген *CELF4*), rs2229774 (ген *RARG*), rs7853758 (ген *SLC28A3*), rs17863783 (ген *UGT1A6*), rs28714259, группа TTN (titin-truncating variants) [4]. Однако на сегодняшний день генотипирование не имеет подтверждения клинической значимости и не рекомендовано для рутинной диагностики рисков КТ.

В настоящей работе исследованы 34 пациента с диагнозом В-клеточная фолликулярная лимфома, которым была проведена противоопухолевая имму-

нохимиотерапия по схеме R-CHOP. В ходе анализа полученных данных установлено, что наиболее вариабельными и статистически значимыми ($p<0,05$) среди основной группы больных оказались изменения ПД ЛЖ и концентрации NT-proBNP, что соответствует данным мировой медицинской литературы [10-12]. Важно дополнить, что предикторы были диагностически весомыми после 3 курсов противоопухолевого лечения и не теряли актуальности до окончания всего исследования. Одновременно с этим, определение ПД ЛЖ не всегда может быть основательно точным. Поскольку показатель напрямую зависит от нагрузки на сердечно-сосудистую систему, различия в результатах могут быть вызваны изменением уровня АД; более низкие значения могут быть связаны с более высокими значениями АД во время измерения [13].

ФВ ЛЖ среди онкогематологических больных не демонстрировала критически важных общепопуляционных изменений. Такой результат, вероятнее всего, связан с "запаздыванием" процессов ремоделирования клеточных структур миокарда. Именно поэтому в настоящее время учеными всего мира обсуждается вопрос ценности анализа ФВ ЛЖ в рамках диагностики КТ [14]. К тому же, снижение ФВ ЛЖ представляет собой относительно позднюю стадию нарушения систолической функции ЛЖ, что обеспечивает несвоевременную верификацию субклинической КТ [15]. С результатами углубленного анализа сократительной способности миокарда, фенотипов КТ, оптимальной комбинации исследования предикторов сердечно-сосудистой токсичности среди пациентов онкогематологического профиля можно ознакомиться в ряде других публикаций авторов [16-19].

В настоящем исследовании основная часть выявленных ОНВ, достоверно ассоциированных с развитием КТ, обнаружены в генах, кодирующих трансмембранные белки, которые участвуют в транспорте лекарственных средств. Несмотря на убедительные данные о том, что экспрессия генов, обеспечивающих адекватный метаболизм лекарственных соединений, поступивших в организм, является прогностическим фактором прогрессирования опухоли и лекарственной устойчивости, не исключается их роль в длительном повреждающем действии на кардиомиоциты. Так, например, в ряде литературных работ, посвященных изучению генетических особенностей у больных со злокачественными новообразованиями, подтверждается роль АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC-транспортеры) в развитии нежелательных явлений со стороны сердца [20]. Известно, что ABC-транспортеры экспортируют многочисленные химиотерапевтические препараты, включая антрациклиновые соединения, из кардиомиоцитов, поэтому нарушение их функции может приводить к повышению риска развития сердечно-сосудистой недостаточности

на фоне или после химиотерапии [21]. На сегодняшний день обнаружены ОНВ генов *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5* и *ABCB1*, которые в основном ассоциировались с повышением риска КТ [22–25]. В настоящем исследовании идентифицировано 3 ОНВ гена *ABCB1*, ассоциированных с риском возникновения КТ, при этом носительство аллеля *T* варианта rs2032582 идентифицировано как фактор, снижающий вероятность развития нежелательных сердечно-сосудистых событий в процессе лечения. Также обнаружен вариант rs1879257 гена *ABCC5*, ассоциированный с 5-кратным увеличением риска развития КТ.

Транспортеры семейства переносчиков растворенных веществ (SLC) также описаны как возможные участники в патогенезе формирования нежелательных сердечно-сосудистых событий в ходе терапии онкологического больного [26]. В ряде исследований выявлено несколько вариантов генов SLC, которые, в основном, снижали риск развития КТ. Так, например, в работе Visscher H, et al. у пациентов обнаружен протективный эффект носительства минорного аллеля *G* варианта rs4149178 гена *SLC22A7* против антрациклин-индуцированной сердечно-сосудистой токсичности [27]. Нами был выявлен вариант rs4149178 гена *SLC22A7*, ассоциированный с повышением риска возникновения КТ.

Среди изученных пациентов были обнаружены ассоциации для вариантов генов с неописанной ранее ролью в развитии КТ. Ген *SCN5A* кодирует сердечный натриевый канал, генерирующий быстрый натриевый ток [28]. Мутации в гене *SCN5A* как правило приводят к синдрому удлиненного интервала QT, вызывая фатальные клинические исходы у пациентов [29]. К тому же, в мировом научном сообществе установлена связь полиморфизмов гена с различными вариантами кардиомиопатий [30]. В настоящей работе при изучении пациентов с фолликулярными лимфомами обнаружен вариант rs6797133 гена *SCN5A*, для которого носительство аллеля *T* определено как протективный фактор.

Ген *RYR2* кодирует одноименный белок, который образует каналы, транспортирующие положительно заряженные ионы кальция в клетке, обеспечивающие адекватное мышечное сокращение кардиомиоцитов [31]. Мутации в гене способны приводить к избыточному выходу кальция из внутриклеточных структур, вызывая нарушение сердечного ритма и силы сокращения миокарда [32]. В работе Desai VG, et al. у онкологических больных, которым была проведена противоопухолевая терапия с доксорубицином, наблюдалось дозозависимое снижение экспрессии генов и белков, участвующих в гомеостазе кальция саркоплазматического ретикула, включая *RYR2* [33]. Подобное исследование было проведено уже в 2014г, в котором описано влияние лекарственного соединения на активность *RYR2* путем связывания

с белками и через окисление тиолов, нарушая усвоение ионов кальция, что влияет на сократительную функцию кардиомиоцитов и способствует развитию аритмического или застойного варианта КТ [34]. Эти данные наряду с результатами настоящего исследования позволяют предположить о возможной роли *RYR2* в модуляции КТ. В основной группе пациентов с носительством аллеля *C* варианта rs10925391 наблюдалось повышение риска развития КТ.

Ген *PRKAG2* кодирует субъединицу 5'АМФ-активируемой протеинкиназы, которая, в свою очередь, осуществляет контроль над энергетическим гомеостазом клетки. Считается, что мутации гена *PRKAG2* вызывают дисфункцию АМФ-активируемой протеинкиназы, которая изменяет поглощение глюкозы, вызывает отложение гликогена и амилопектина и как следствие формирует гипертрофическую кардиомиопатию, приводя к предсердно-желудочковой аритмии [35]. Некоторые недавние исследования демонстрировали, что аналогичные мутации способны нарушать процессы фосфорилирования сердечного тропонина и сократимости миокарда, тем самым способствуя развитию сердечной недостаточности [36]. В настоящем исследовании носительство аллеля *T* варианта rs13224758 гена *PRKAG2* повышало риск развития КТ в 5,5 раза.

Ограничения исследования. Ограничениями настоящего исследования можно считать небольшую выборку пациентов, отсутствие прямого корреляционного анализа кумулятивной дозы отдельных лекарственных соединений с уровнем лабораторных и инструментальных предикторов, а также отсутствие кардиопротективной стратегии среди включенных пациентов.

Заключение

Развитие кардиоонкологической службы существенно повлияло на изменение подхода к верификации КТ. Совершенствование методов диагностики нежелательных явлений со стороны сердца в процессе терапии противоопухолевыми препаратами привело к исследованию генетических особенностей целевой группы пациентов. В настоящем исследовании было выявлено 8 генетических вариантов, достоверно ассоциированных с модуляцией риска развития КТ. Учитывая небольшую выборку пациентов, полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения диагностической и прогностической роли в модуляции КТ. Несмотря на это, настоящее исследование указывает на перспективы проведения генетического скрининга перед проведением противоопухолевой иммунотерапии в качестве будущего инструмента для стратификации пациентов онкогематологического профиля для минимизации КТ.

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

Литература/References

- Bessmeltsev SS. Malignant lymphomas: history, prevalence, etiology and pathogenesis (lecture). *Bulletin of Hematology*. 2023;(1):64-80. (In Russ.) Бессмельцев С.С. Злокачественные лимфомы: история, распространенность, этиология и патогенез (лекция). *Вестник гематологии*. 2023;(1):64-80.
- Cerhan JR. Epidemiology of Follicular Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2020; 34(4):631-46. doi:10.1016/j.hoc.2020.02.001.
- Busygina SA, Danilenko SA, Zaikova-Khelimskaya IV. Cardiovascular complications of modern antitumor drugs (literature review). *Zabaikal medical bulletin*. 2023;(1):122-36. (In Russ.) Бусыгин В.В., Даниленко С.А., Зайкова-Хелимская И.В. Кардиоваскулярные осложнения современных противоопухолевых препаратов (обзор литературы). *Забайкальский медицинский вестник*. 2023;(1):122-36. doi:10.52485/19986173_2023_1_122.
- Lyon A, López-Fernández T, Couch L, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(10):e333-e465. doi:10.1093/ehjci/jeac106.
- Belenkov YuN, Ilgisonis IS, Kirichenko YuY, et al. Cardioncology today: an analysis of the first European clinical guidelines in 2022. *Kardiologia*. 2023;63(7):3-15. (In Russ.) Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю. и др. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023;63(7):3-15. doi:10.18087/cardio.2023.7.n2445.
- Ding Y, Du K, Niu Y, et al. Genetic Susceptibility and Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Anthracycline-Associated Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;5818612. doi:10.1155/2022/5818612.
- Dobson R, Ghosh AK, Ky B, et al. BSE and BCOS guideline for transthoracic echocardiographic assessment of adult cancer patients receiving anthracyclines and/or trastuzumab. *JACC CardioOncology*. 2021;3(1):1-16. doi:10.1016/J.JACCAO.2021.01.011.
- Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-60. doi:10.1093/bioinformatics/btp324.
- Bhatia S. Genetics of anthracycline cardiomyopathy in cancer survivors: JACC: cardio-oncology state-of-the-art review. *Cardio Oncology*. 2020;2(4):539-52. doi:10.1016/j.jacc.2020.09.006.
- Vasyuk YA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. Methodical letter for cardiologists of oncological institutions on the prevention of cardiovascular complications of antitumor therapy. Interdisciplinary Council on Cardiology, Russian Society of Cardiology. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(7):3685. (In Russ.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Методическое письмо для кардиологов учреждений онкологического профиля по профилактике сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Междисциплинарный совет по кардионкологии, Российское кардиологическое общество. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22(7):3685. doi:10.15829/1728-8800-2023-3685.
- Kang Y, Scherrer-Crosbie M. Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):419-27. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.006.
- Sulaiman S, Hesham D, Hamid MA, et al. The combined role of NT-proBNP and LV-GLS in the detection of early subtle chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer female patients. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):20. doi:10.1186/s43044-021-00142-z.
- Stawinski G, Hawryszko M, Lizewska-Springer A, et al. Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):986. doi:10.3390/cancers15030986.
- Medvedofsky D, Maffessanti F, Weinert L, et al. 2D and 3D Echocardiography-Derived Indices of Left Ventricular Function and Shape: Relationship with Mortality. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018;11:1569-79. doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.023.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2014;27:911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
- Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydin IL, et al. Modern aspects of early diagnosis of cardiotoxic complications of drug therapy in oncology (literature review). *Clinical hematology. Basic research and clinical practice*. 2022;15(1):107-13. (In Russ.) Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Современные аспекты ранней диагностики кардиотоксических осложнений лекарственной терапии в онкологии (обзор литературы). *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2022;15(1):107-13. doi:10.21320/2500-2139-2022-15-1-107-113.
- Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydin IL, et al. Features of microcirculation in patients with newly diagnosed indolent non-Hodgkin's lymphomas with a burdened cardiovascular history. *Bulletin of Medical Science*. 2022;(2):37-42. (In Russ.) Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Особенности микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;(2):37-42. doi:10.31684/25418475_2022_2_37.
- Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydin IL, et al. Association of clinical and diagnostic indicators of cardiovascular toxicity in patients with non-Hodgkin's lymphomas in the course of programmatic antitumor therapy. *Archive of Internal Medicine*. 2024;(2):144-53. (In Russ.) Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Ассоциация клинико-диагностических показателей кардиоваскулярной токсичности у пациентов с неходжкинскими лимфомами в процессе программной противоопухолевой терапии. *Архив внутренней медицины*. 2024;(2):144-53. doi:10.20514/2226-6704-2024-14-2-144-153.
- Gimatdinova GR, Danilova OE, Davydin IL, et al. Diagnostic capabilities of instrumental methods for the study of early cardiovascular adverse events in patients with lymphoproliferative diseases, quality and safety issues. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3784. (In Russ.) Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л. и др. Диагностические возможности инструментальных методов исследования ранних сердечно-сосудистых нежелательных явлений у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, вопросы качества и безопасности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3784. doi:10.15829/1728-8800-2024-3784.
- Gandara-Mireles JA, Lares-Asseff I, Reyes Espinoza EA, et al. Association of genetic polymorphisms NCF4 rs1883112, CBR3 rs1056892, and ABCC1 rs3743527 with the cardiotoxic effects of doxorubicin in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2021;31(5):108-15. doi:10.1097/FPC.0000000000000428.
- Armenian SH, Ding Y, Mills G, et al. Genetic susceptibility to anthracycline-related congestive heart failure in survivors of haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Haematology*. 2013;163(2):205-13.
- Yunis LK, Linares-Ballesteros A, Aponte N, et al. Pharmacogenetics of ABCB1, CDA, DCK, GSTT1, GSTM1 and outcomes in a cohort of pediatric acute myeloid leukemia patients from Colombia. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2023;6(3):e1744. doi:10.1002/cnr.21744.
- Serie DJ, Crook JE, Necela BM, et al. Genome-wide association study of cardiotoxicity in the NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(10):378-85. doi:10.1097/FPC.0000000000000302.
- Jansen RS, Mahakena S, Haas M, et al. ATP-binding Cassette Subfamily C Member 5 (ABCC5) Functions as an Efflux Transporter of Glutamate Conjugates and Analogs. *J Biol Chem*. 2015;290(51):30429-40. doi:10.1074/jbc.M115.692103.
- Petryk K, Rezgui AM, Guern ML, et al. Genetic factors in treatment-related cardiovascular complications in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2021;22(14):885-901. doi:10.2217/pgs-2021-0067.
- Liu X. SLC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1141:101-202. doi:10.1007/978-981-13-7647-4_3.
- Visscher H, Rassekh SR, Sandor GS, et al. Genetic variants in SLC22A17 and SLC22A7 are associated with anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Pharmacogenomics*. 2015;16(10):1065-76. doi:10.2217/pgs.15.61.
- Remme CA. SCN5A channelopathy: arrhythmia, cardiomyopathy, epilepsy and beyond. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2023;378(1879):20220164. doi:10.1098/rstb.2022.0164.
- Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J*. 2014;78(12):2827-33. doi:10.1253/circ.14-0905.
- Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;144(1):7-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053033.
- Dridi H, Liu Y, Reiken S, et al. Heart failure-induced cognitive dysfunction is mediated by intracellular Ca²⁺ leak through ryanodine receptor type 2. *Nat Neurosci*. 2023; 26(8):1365-78. doi:10.1038/s41593-023-01377-6.
- Gillis AM, Dobrev D. Targeting the RyR2 to Prevent Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(10):e011514. doi:10.1161/CIRCEP.122.011514.
- Desai VG, Vijay V, Han T, et al. Doxorubicin-induced delayed-onset subclinical cardiotoxicity in mice. *J Appl Toxicol*. 2022;42(5):778-92. doi:10.1002/jat.4256.
- Hanna AD, Lam A, Tham S, et al. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Mol Pharmacol*. 2014;86(4):438-49. doi:10.1124/mol.114.093849.
- Ahmad F, Arad M, Musi N, et al. Increased alpha2 subunit-associated AMPK activity and PRKAG2 cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112(20):3140-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.550806.
- 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(5):e64603. doi:10.1371/journal.pone.0064603.



Соматометрическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Толстокорова Ю. А.¹, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,2}

Цель. Изучение особенностей распределения соматометрических показателей и индексов пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ).

Материал и методы. Всем пациентам были проведены клинические, лабораторные, инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, а также соматометрическое исследование, которое было проведено с использованием набора инструментов по стандартной методике В. В. Бунака. Основную группу составили 200 пациентов с синдромом ВПУ, среди них мужчин $n=97$ ($32,6 \pm 9,4$ лет); женщин $n=103$ ($47,92 \pm 11,6$ лет).

Результаты. При проведении антропометрии по Джеймсу Таннеру было установлено: в общей группе лиц, страдающих синдромом ВПУ, преобладали мезоморфы (57%), аналогичная закономерность наблюдалась как в группе женщин (25,5%), так и в группе мужчин (31,5%). По индексу Rees-Eysenck установлено: в общей группе лиц, страдающих синдромом ВПУ, преобладали нормостеники (37%) и пикники (38%), однако в группе женщин преобладали нормостеники (24%), а в группе мужчин — пикники (23,5%). При оценке силы взаимосвязи антропометрических показателей с синдромом ВПУ, с учетом критерия согласия Пирсона, были получены следующие данные: в группе женщин средней силы связь синдрома ВПУ коррелировала с жировой складкой бедра (0,52), а в группе мужчин — с жировой складкой живота (0,56).

Заключение. Проведение соматометрического исследования, с учетом индексов (Дж. Таннера, Rees-Eysenck) подтверждает тенденцию связи риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы со склонностью к избыточной массе тела, что может быть полезно для принятия превентивных мер в отношении групп лиц с определенными антропометрическими особенностями, при разработке рискометра нарушений сердечного ритма, отвечающего принципам персонализированной медицины.

Ключевые слова: синдром ВПУ, соматометрические показатели, тип телосложения.

Отношения и деятельность. Финансирование исследования осуществляет за счёт государственного задания Минздрава России "Создание предик-

тивной модели для оценки риска развития нарушений сердечного ритма при синдроме WPW" с 2023-2025гг, № 123022800056-9.

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

²ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск, Россия.

Толстокорова Ю. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2261-0868, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yuliyatolstokorova@mail.ru

ВПУ — синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Рукопись получена 18.08.2024

Рецензия получена 09.09.2024

Принята к публикации 03.10.2024



Для цитирования: Толстокорова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А. Соматометрическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6097. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6097. EDN ODDQXQ

Somatometric characteristics of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome

Tolstokorova Yu. A.¹, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,2}

Aim. To study the distribution of somatometric indicators and indices of patients with Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome.

Material and methods. All patients underwent following clinical and paraclinical investigations: electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, echocardiography. In addition, we performed somatometric study according to the standard method of V.V. Bunak. The main group consisted of 200 patients with WPW syndrome (men, $n=97$ ($32,6 \pm 9,4$ years); women, $n=103$ ($47,92 \pm 11,6$ years)).

Results. Anthropometry performed according to James Tanner revealed that in the general group of WPW syndrome individuals, mesomorphs prevailed (57%). A similar pattern was observed both in the groups of women (25,5%) and men (31,5%). According to the Rees-Eysenck index, the general group of WPW syndrome individuals, normosthenics (37%) and pyknics (38%) prevailed. However, in the group of women, normosthenics prevailed (24%), and in the group of men, pyknics (23,5%). The relationship analysis using Pearson's chi-squared test revealed the following: in the group of women, the WPW syndrome was moderately correlated with the thigh fat fold (0,52), and in the group of men — with the abdominal fat fold (0,56).

Conclusion. Somatometric study, taking into account the indices (J. Tanner, Rees-Eysenck), confirms the relationship between the risk of cardiovascular diseases and overweight. This can be useful for taking preventive measures in relation to groups of people with certain anthropometric features, when assessing the risk of arrhythmias within the concept of personalized medicine.

Keywords: WPW syndrome, somatometric indicators, body type.

Relationships and Activities. The research is financed by the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation "Creation of a predictive model for cardiac arrhythmias in WPW syndrome" from 2023-2025, № 123022800056-9.

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

Tolstokorova Yu. A.* ORCID: 0000-0002-2261-0868, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792.

*Corresponding author:

yuliyatolstokorova@mail.ru

Received: 18.08.2024 **Revision Received:** 09.09.2024 **Accepted:** 03.10.2024

For citation: Tolstokorova Yu. A., Nikulina S. Yu., Chernova A. A. Somatometric characteristics of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6097. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6097. EDN ODDQXQ

Ключевые моменты**Что уже известно о предмете?**

- Кроме генетических предикторов при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) могут быть выявлены и фенотипические признаки, которые в сочетании друг с другом дадут более полную информацию для профилактики манифестации нарушений ритма при данном заболевании.

Что нового?

- По результатам соматометрического исследования выявлены определенные соматотипы, которые могут быть ассоциированы с риском развития синдрома ВПУ.

Возможный вклад в клиническую практику

- Проведение соматометрического исследования может быть полезно для принятия превентивных мер, рекомендаций, плановых наблюдений особых групп лиц с определенными антропометрическими особенностями, что может позволить в дальнейшем разработать рискметр нарушений сердечного ритма, отвечающий принципам персонифицированной медицины.

Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) — синдром с ранним возбуждением желудочков сердца, возникающий вследствие проведения электрического импульса по дополнительному предсердно-желудочковому пути. Данный механизм, как правило, сопровождается наджелудочковыми тахикардиями [1].

В основе данного синдрома лежит генетический компонент, который ранее неоднократно был доказан [2-5]. Помимо генетических предикторов, при синдроме ВПУ могут быть выявлены и фенотипические признаки, которые в комбинации друг с другом создают более полную информацию для профилактики манифестации нарушений ритма при данной патологии.

Доказано, что синдром ВПУ не связан со структурной патологией сердца [6]. Отношения размеров тела к массе, и друг другу позволяют более достоверно выявить особенности строения организма человека, и, в свою очередь, установить связи с возникновением и клиническими проявлениями данной патологии. Доказано, что такие фенотипические признаки, как астенический тип конституции, сколиоз, гипермобильность суставов, сочетание пролапса митрального клапана и аномально расположенных хорд, являются маркерами аритмического синдрома у молодых пациентов. Пациентов с такими фено-

Key messages**What is already known about the subject?**

- In addition to genetic predictors for Wolff-Parkinson-White syndrome (WPW), phenotypic features can also be identified, which in combination with each other will provide more complete information for the prevention of arrhythmias.

What might this study add?

- Based on the somatometric study, certain somatotypes were identified that may be associated with the risk of WPW syndrome.

How might this impact on clinical practice?

- Somatometric study can be useful for taking preventive measures, developing guidelines, and planned observations of special groups of people with certain anthropometric features, which may allow for the further development of a tool for risk assessment of arrhythmias within the concept of personalized medicine.

типическими признаками следует целенаправленно обследовать [7].

Определение фенотипических сочетаний путем проведения соматометрического исследования в ходе жизни человека, когда еще нет проявлений заболевания, является весьма актуальным методом раннего выявления групп пациентов с риском развития синдрома ВПУ. Исходя из этого, целью нашего исследования является изучение особенностей распределения соматометрических показателей и индексов пациентов с синдромом ВПУ.

Материал и методы

В течение 5 лет проводился набор пациентов с синдромом ВПУ различных клинических форм, в т.ч. и с феноменом ВПУ, на клинических базах Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого. 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.

Всем пациентам были проведены клинические, лабораторные, инструментальные исследования: электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиографии, эхокардиография, а также соматометрическое исследование, которое было

Таблица 1

Количественные признаки обследованных лиц

Корреляция с основной группой пациентов	r_s	p	ДИ 95%
Пол	0	1	[-0,10;0,10]
Возраст	0,17	<0,001	[0,07;0,27]
1 — Плечо спереди (жировая складка)	0,003	0,958	[-0,098;0,104]
2 — Плечо сзади (жировая складка)	0,025	0,622	[-0,076;0,125]
3 — Предплечье спереди (жировая складка)	0,038	0,447	[-0,063;0,138]
4 — Спина (жировая складка)	-0,15	0,764	[-0,116;0,086]
5 — Грудная клетка (жировая складка)	-0,012	0,818	[-0,112;0,090]
6 — Живот (жировая складка)	-0,018	0,713	[-0,119;0,083]
7 — Бедро (жировая складка)	-0,003	0,948	[-0,104;0,098]
8 — Голень (жировая складка)	0,013	0,793	[-0,088;0,114]
1 — Плеча (обхват)	0,099	0,047	[-0,002;0,198]
2 — Предплечья (обхват)	0,102	0,042	[0,001;0,201]
3 — Запястья (обхват)	0,124	0,013	[0,023;0,222]
4 — Бедр (обхват)	0,033	0,514	[-0,068;0,133]
5 — Голени (обхват)	0,072	0,153	[-0,030;0,171]
6 — Грудной клетки (обхват)	0,072	0,151	[-0,029;0,172]
7 — Ягодиц (обхват)	0,046	0,354	[-0,055;0,147]
8 — Лодыжек (обхват)	0,043	0,389	[-0,058;0,143]
9 — Талии (обхват)	0,045	0,367	[-0,056;0,146]
10 — Живота (обхват)	0,046	0,362	[-0,055;0,146]
1 — Дистальный диаметр плеча (костная масса)	0,068	0,172	[-0,033;0,168]
2 — Дистальный диаметр запястья (костная масса)	0,058	0,251	[-0,044;0,158]
3 — Дистальный диаметр бедра (костная масса)	0,013	0,791	[-0,088;0,114]
4 — Дистальный диаметр лодыжки (костная масса)	0,085	0,088	[-0,016;0,185]
5 — Поперечный диаметр грудной клетки в мм (костная масса)	0,082	0,103	[-0,020;0,181]
6 — Передне-задний диаметр грудной клетки (костная масса)	0,034	0,503	[-0,068;0,134]
7 — Диаметр плеч в мм (костная масса)	0,050	0,314	[-0,051;0,151]
8 — Диаметр таза в мм (костная масса)	0,019	0,705	[-0,082;0,120]
1 — Правая кисть (динамометрия)	0,040	0,426	[-0,061;0,140]
2 — Левая кисть (динамометрия)	0,028	0,583	[-0,074;0,128]
3 — Становая (динамометрия)	0,055	0,269	[-0,046;0,155]
Диаметр таза в см	0,009	0,850	[-0,092;0,110]
Поперечный диаметр грудной клетки в см	0,059	0,240	[-0,042;0,159]

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

проведено с использованием набора инструментов по стандартной методике В. В. Бунака.

В ходе работы было проанализировано 17 абсолютных антропометрических величин, проведены антропометрические измерения тотальных размеров: длина и масса тела, длина тела сидя, высота вертела, длина руки, окружность грудной клетки в покое, поперечный и переднезадний размеры грудной клетки, ширина плеч, дистальные диаметры конечностей, размеры таза — межосный, межребневый, межвертельный диаметры; необходимых для расчета индексов.

Соматометрическая половая дифференцировка проведена по двум индексам.

По индексу Джеймса Таннера [8] с помощью формулы:

$$I = 3 \times Dп - Dт,$$

где $Dп$ — акромиальный диаметр (ширина плеч), $Dт$ — межребневый диаметр (ширина таза).

Интерпретация индекса Джеймса Таннера: гинеморфный тип определяется <83,7; от 83,7 до 93,1 — как мезоморфный тип; при значениях >93,1 — андоморфный соматотический тип.

Индекс Rees-Eysenck = длина тела $\times$ 100/поперечный диаметр грудной клетки $\times$ 6.

Интерпретация индекса Rees-Eysenck: пикнический тип определяется <96; от 96 до 106 — нормостенический тип; свыше 106 — астенический тип [9, 10].

Полученный материал обрабатывался методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 10.0, IBM SPSS 20. Тип распределения исследуемых показателей определяли с помощью критерия

Таблица 2

**Сила взаимосвязи антропометрических показателей
у женщин с синдромом ВПУ**

Показатель	Критерий Пирсона, Rxy	p
1 — Плечо спереди (жировая складка)	0,44	<0,005
2 — Плечо сзади (жировая складка)	0,44	<0,001
3 — Предплечье спереди (жировая складка)	0,36	<0,001
4 — Спина (жировая складка)	0,23	<0,001
5 — Грудная клетка (жировая складка)	0,46	<0,001
6 — Живот (жировая складка)	0,17	<0,005
7 — Бедро (жировая складка)	0,23	<0,001
8 — Голень (жировая складка)	0,50	<0,001
1 — Плеча (обхват)	0,46	<0,001
2 — Предплечья (обхват)	0,32	<0,001
3 — Запястья (обхват)	0,32	<0,001
4 — Бедра (обхват)	0,52	<0,001
5 — Голени (обхват)	0,46	<0,001
6 — Грудной клетки (обхват)	0,23	<0,001
7 — Ягодиц (обхват)	0,21	<0,001
8 — Лодыжек (обхват)	0,32	<0,001
9 — Талии (обхват)	0,23	<0,001
10 — Живота (обхват)	0,21	<0,001
1 — Дистальный диаметр плеча (костная масса)	0,22	<0,001
2 — Дистальный диаметр запястья (костная масса)	0,33	<0,001
3 — Дистальный диаметр бедра (костная масса)	0,31	<0,001
4 — Дистальный диаметр лодыжки (костная масса)	0,24	<0,001
5 — Поперечный диаметр грудной клетки в мм (костная масса)	0,44	<0,005
6 — Передне-задний диаметр грудной клетки (костная масса)	0,41	<0,001
7 — Диаметр плеч в мм (костная масса)	0,42	<0,001
8 — Диаметр таза в мм (костная масса)	0,43	<0,001
1 — Правая кисть (динамометрия)	0,34	<0,001
2 — Левая кисть (динамометрия)	0,32	<0,001
3 — Становая (динамометрия)	0,42	<0,001
Диаметр таза в см	0,44	<0,005
Поперечный диаметр грудной клетки в см	0,42	<0,001

Таблица 3

**Сила взаимосвязи антропометрических показателей
у мужчин с синдромом ВПУ**

Показатель	Критерий Пирсона, Rxy	p
1 — Плечо спереди (жировая складка)	0,31	<0,001
2 — Плечо сзади (жировая складка)	0,24	<0,001
3 — Предплечье спереди (жировая складка)	0,32	<0,001
4 — Спина (жировая складка)	0,23	<0,001
5 — Грудная клетка (жировая складка)	0,23	<0,001
6 — Живот (жировая складка)	0,56	<0,001
7 — Бедро (жировая складка)	0,22	<0,001
8 — Голень (жировая складка)	0,44	<0,001
1 — Плеча (обхват)	0,41	<0,001
2 — Предплечья (обхват)	0,42	<0,001
3 — Запястья (обхват)	0,31	<0,001
4 — Бедра (обхват)	0,24	<0,001
5 — Голени (обхват)	0,44	<0,001
6 — Грудной клетки (обхват)	0,33	<0,001
7 — Ягодиц (обхват)	0,31	<0,001
8 — Лодыжек (обхват)	0,24	<0,001
9 — Талии (обхват)	0,32	<0,001
10 — Живота (обхват)	0,23	<0,001
1 — Дистальный диаметр плеча (костная масса)	0,50	<0,001
2 — Дистальный диаметр запястья (костная масса)	0,33	<0,001
3 — Дистальный диаметр бедра (костная масса)	0,31	<0,001
4 — Дистальный диаметр лодыжки (костная масса)	0,24	<0,001
5 — Поперечный диаметр грудной клетки в мм (костная масса)	0,23	<0,001
6 — Передне-задний диаметр грудной клетки (костная масса)	0,50	<0,001
7 — Диаметр плеч в мм (костная масса)	0,46	<0,001
8 — Диаметр таза в мм (костная масса)	0,32	<0,001
1 — Правая кисть (динамометрия)	0,23	<0,001
2 — Левая кисть (динамометрия)	0,50	<0,001
3 — Становая (динамометрия)	0,46	<0,001
Диаметр таза в см	0,32	<0,001
Поперечный диаметр грудной клетки в см	0,23	<0,001

Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий вычисляли с помощью критерия Краскела-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни, т.к. распределение исследуемых признаков отличалось от нормального. Функциональные связи между параметрами были определены с помощью критерия согласия Пирсона, который считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Было обследовано 200 пациентов с синдромом ВПУ, среди них мужчин $n=97$ ($32,6 \pm 9,4$ лет); женщин $n=103$ ($47,92 \pm 11,6$ лет).

По результатам проверки на нормальность критерием Колмогорова-Смирнова можно сделать вывод, что все количественные показатели обследованных

пациентов отличаются от закона нормального распределения ($p < 0,05$) (табл. 1).

При оценке силы взаимосвязи антропометрических показателей с синдромом ВПУ (табл. 2, 3), с учетом критерия согласия Пирсона, были получены следующие данные: в группе женщин средней силы связь синдрома ВПУ коррелировала с жировой складкой бедра (0,52), а в группе мужчин — с жировой складкой живота (0,56).

При проведении антропометрии по Дж.Таннеру было установлено: в общей группе лиц, страдающих синдромом ВПУ, преобладали мезоморфы (57%) (табл. 4), эта же закономерность наблюдалась как в группе женщин (25,5%), так и в группе мужчин (31,5%).

Таблица 4

**Антропометрия по индексу полового диморфизма
Джеймса Таннера (1968г)**

Основная группа		
	Абс.	%
Андроморфы	62	31
Гинекоморфы	24	12
Мезоморфы	114	57
Женщины с синдромом ВПУ		
	Абс.	%
Андроморфы	32	16
Гинекоморфы	20	10
Мезоморфы	51	25,5
Мужчины с синдромом ВПУ		
	Абс.	%
Андроморфы	30	15
Гинекоморфы	4	2
Мезоморфы	63	31,5

Таблица 5

**Антропометрия по индексу полового диморфизма
(по индексу Rees-Eisenck) (1945г)**

Основная группа		
	Абс.	%
Астеники	50	25
Нормостеники	74	37
Пикники	76	38
Женщины с синдромом WPW		
	Абс.	%
Астеники	28	14
Нормостеники	48	24
Пикники	27	13,5
Мужчины с синдромом WPW		
	Абс.	%
Астеники	22	11
Нормостеники	28	14
Пикники	47	23,5

При проведении антропометрии по индексу Rees-Eysenck установлено: в общей группе лиц, страдающих синдромом ВПУ, преобладали нормостеники (37%) и пикники (38%) (табл. 5), однако в группе женщин преобладали нормостеники (24%), а в группе мужчин — пикники (23,5%).

Заключение

Таким образом, проведение соматометрического исследования, с учетом индексов (Дж. Таннера,

Rees-Eysenck) подтверждает тенденцию связи риска развития синдрома ВПУ и склонность к избыточной массе тела.

Отношения и деятельность. Финансирование исследования осуществляется за счёт государственного задания Минздрава России "Создание предиктивной модели для оценки риска развития нарушений сердечного ритма при синдроме WPW" с 2023-2025гг, № 123022800056-9.

Литература/References

1. Tolstokorova YA, Nikulina SYu, Chernova AA. Clinical, electrophysiological, molecular genetic characteristics of patients with Wolf-Parkinson-White syndrome: literature review. CardioСоматика. 2023;(1):59-66. (In Russ.) Толстокурова Ю. А., Никулина С. Ю., Чернова А. А. Клиническая, электрофизиологическая, молекулярно-генетическая характеристика пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта: Обзор литературы. CardioСоматика. 2023;(1):59-66. doi:10.17816/CS134114.
2. Bokeria LA, Pronicheva IV. The modern status of the genetic validity of arrhythmias. Annals of Arrhythmology. 2018;15:142-56. (In Russ.) Бокерия Л. А., Пронищева И. В. Современный статус генетической обоснованности аритмий. Анналы аритмологии. 2018;15:142-56. doi:10.15275/annaritm.2018.3.2.
3. Ayabakan C, Sahin M, Celiker A. Radiofrequency catheter ablation of left-sided accessory pathways via retrograde aortic approach in children. J. Arrhythm. 2016;32:176-80. doi:10.1016/j.joa.2015.12.007.
4. Roden DM, Pulley JM, Basford MA, et al. Development of a large-scale de-identified DNA biobank to enable personalized medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2008;84:362-9. doi:10.1038/clpt.2008.89.
5. Fowler SJ, Napolitano C, Priori SG. When is genetic testing useful in patients suspected to have inherited cardiac arrhythmias? Current Opinion in Cardiology. 2010;25:37-45. doi:10.1097/HCO.0b013e3283335901.
6. Ardashov VN, Steklov VI. Treatment of cardiac arrhythmias. M.: Medpraktika-M, 2005, p. 240. (In Russ.) Ардашев В. Н., Стеклов В. И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика-М, 2005, p. 227. ISBN: 5-901654-80-3.
7. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, et al. The human genome and the genes of "predisposition": (Introduction. in the predictive. medicine). St. Petersburg: Intermedica, 2000, p. 270. (In Russ.) Баранов В. С., Баранова Е. В., Тарасенко Т. Э и др. Геном человека и гены "предрасположенности" (введение в предиктивную медицину). Санкт-Петербург: Интермедика, 2000, p. 271. ISBN: 5-89720-030-0.
8. Lopatina LA, Seryozhenko NP, Anokhina J. Anthropometric characteristics of girls according to the classification of J. Tanner's. Fundamental research. 2013;12:504-8. (In Russ.) Лопатина Л. А., Сереженко Н. П., Анохина Ж. А. Антропометрическая характеристика девушек по классификации Дж. Таннера. Фундаментальные исследования. 2013; 12:504-8.
9. Romanenko AA. The use of the W. L. Rees — N. J. Eysenck index in assessing the physical status of adolescent men. Fundamental Research. 2015;1:1671-5. (In Russ.) Романенко А. А. Использование индекса W. L. Rees — Н. J. Eysenck в оценке физического статуса мужчин юношеского возраста. Фундаментальные исследования. 2015;1:1671-5.
10. Alekseeva VA, Guryeva AB. Somatometric data on the citizenship of a Yakut man according to the Ris-Aizenku Index. Siberian Journal of Natural Sciences and Agriculture. 2022;14:91-103. (In Russ.) Алексеева В. А., Гурьева А. Б. Соматометрические особенности физического развития мужчин якутов по индексу Rees-Eisenck. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022;14:91-103. doi:10.12731/2658-6649-2022-14-2-91-103.



Факторы риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами и возможности их коррекции у пациентов с фибрилляцией предсердий (нарративный обзор литературы)

Феликов И. М.¹, Кашталап В. В.²

Приверженность лечению является ключевым условием эффективности профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих терапию оральными антикоагулянтами. При этом с течением времени комплаентность пациентов может значительно снижаться, что приводит к повышению риска тромбозомболических осложнений. В ряде исследований показано, что большое количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, недостаточно ей привержены (по данным различных источников от 30 до 50% пациентов не соблюдают предписанный режим лечения, либо прерывают терапию). Независимыми факторами риска некомплаентности являются более молодой возраст, старческий возраст, перенесенный инсульт, мужской пол, полиморбидность, полифармация. Отдельно отмечается риск снижения комплаентности при двукратном применении препарата в сравнении с однократным. Целью данного литературного обзора является изучение факторов риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами у пациентов с фибрилляцией предсердий и возможные меры её профилактики.

Ключевые слова: приверженность, методы диагностики, шкалы, опросники, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО "Байер".

¹АО "Байер", Москва; ²ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Феликов И. М.* — региональный медицинский советник, ORCID 0000-0003-4400-0814, Кашталап В. В. — д. м. н., профессор, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ignat.felikov@bayer.com

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, НОДФ — национальное общество доказательной фармакотерапии, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭО — тромбозомболические осложнения, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, MMAS-4 — опросник лекарственной приверженности MMAS-4, MMAS-8 — опросник лекарственной приверженности MMAS-8, PDC — proportion of days covered.

Рукопись получена 24.09.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 23.10.2024



Для цитирования: Феликов И. М., Кашталап В. В. Факторы риска неприверженности терапии пероральными антикоагулянтами и возможности их коррекции у пациентов с фибрилляцией предсердий (нарративный обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6140. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6140. EDN WVECZM

Risk factors for non-adherence to oral anticoagulant therapy and the potential of their modification in patients with atrial fibrillation: a narrative literature review

Felikov I. M.¹, Kashtalap V. V.²

Medication adherence is a key factor of effective stroke prevention in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulant therapy. At the same time, patient compliance can significantly decrease over time, which leads to an increased thromboembolism risk. A number of studies have shown that a large number of patients receiving anticoagulant therapy are insufficiently adherent to therapy (according to various sources, from 30 to 50% of patients do not comply with the prescribed treatment regimen or interrupt therapy). Independent risk factors for non-compliance include younger age, old age, prior stroke, male sex, multimorbidity, polypharmacy. The risk of decreased compliance with double drug intake compared to single one is noted separately. The review aim is to study the risk factors for non-adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and possible measures for its prevention.

Keywords: adherence, diagnostic methods, scales, questionnaires, clinical practice.

Relationships and Activities. The publication was prepared with the support of Bayer.

¹AO Bayer, Moscow; ²Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Felikov I. M.* ORCID: 0000-0003-4400-0814, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

*Corresponding author:
ignat.felikov@bayer.com

Received: 24.09.2024 Revision Received: 10.10.2024 Accepted: 23.10.2024

For citation: Felikov I. M., Kashtalap V. V. Risk factors for non-adherence to oral anticoagulant therapy and the potential of their modification in patients with atrial fibrillation: a narrative literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6140. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6140. EDN WVECZM

Высокая приверженность лечению (комплаентность) является одним из ключевых условий эффективности профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получающих терапию оральными антикоагулянтами. При этом с течением времени комплаентность пациентов может значительно снижаться, что приводит к повышению риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО). В ряде исследований показано, что большое количество пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, недостаточно привержены ей (по данным различных источников до 50% пациентов не соблюдают предписанный режим лечения, либо прерывают терапию), что может приводить к возрастающему риску тромбоэмболических событий [1, 2].

Отдельные исследования показали, что телемониторинг, обучение пациентов и календарь напоминаний могут улучшать приверженность пациентов назначенной врачом терапии оральными антикоагулянтами [3, 4].

Данный литературный обзор описывает факторы риска (ФР) неприверженности терапии пациентов с ФП, получающих прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК), что может помочь выявлению потенциально некомплаентных пациентов и коррекции модифицируемых ФР. Это может повысить приверженность этих пациентов и снизить у них риски ТЭО.

Актуальность проблемы

Исследований, изучающих приверженность пациентов назначенной терапии оральными антикоагулянтами, в т.ч. её количественное измерение, выполняется недостаточно. Для изучения приверженности используются различные, часто плохо сопоставимые способы, инструменты и шкалы, которые обладают разной чувствительностью, специфичностью и валидностью для конкретных когорт пациентов.

До настоящего времени отсутствуют общемировые рекомендации по изучению комплаентности, её классификация и общепринятые способы валидации. При этом появляется всё больше данных, что приверженность является ключевым фактором эффективности терапии и профилактики кардиоваскулярных заболеваний [5-10].

Среди пациентов с ФП, получающих ПОАК, по данным разных исследований оптимальная приверженность встречается лишь в 47-77% случаев [1, 11]. При этом было показано, что недостаточная приверженность увеличивает риск ТЭО и связана с неблагоприятным прогнозом [1]. Так, риск инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) при низкой комплаентности возрастает в 2-6 раз [12, 13]. Также было показано увеличение стоимости лечения ТЭО у неприверженных терапии ПОАК пациентов с ФП [12].

Целью данного литературного обзора является изучение ФР неприверженности терапии пероральными

антикоагулянтами у пациентов с ФП и возможные меры её профилактики.

Терминология, классификация

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, под приверженностью (комплаентностью) лечению принято понимать степень соответствия поведения пациента относительно рекомендаций, полученных от врача в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты, осуществления других мер изменения образа жизни, а также медицинского сопровождения [14].

Также под приверженностью лекарственной терапии понимается способность пациента к неопределённо долгому приёму лекарственных препаратов в соответствии с рекомендациями врача.

Авторы проекта методического руководства по приверженности лечению Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) оценивают уровень приверженности как "высокий" при значении показателя приверженности $\geq 75\%$ (уровень убедительности рекомендаций (УУР) А, уровень достоверности доказательств (УДД) 2), как "средний" при показателях приверженности от 50 до 75% (УУР В, УДД 2), как "низкий" при показателях приверженности $< 50\%$ (УУР В, УДД 2)¹. При этом принято считать, что при оценке приверженности лекарственной терапии оптимальным может считаться уровень не менее 80% [15].

Выделяют два варианта приверженности лекарственной терапии: adherence — отражает точность, аккуратность и своевременность приёма лекарственных средств и persistence — соблюдение рекомендаций о продолжении лечения в течение предписанного периода времени. При длительной терапии ПОАК у пациентов с ФП со временем приверженность может снижаться (non-persistence) [12, 16].

Методы оценки приверженности лечению

В настоящее время принято разделять методы оценки комплаентности на прямые и непрямые.

К прямым методам относятся определение концентраций препаратов и их метаболитов в биологических жидкостях и контроль за приёмом препарата медперсоналом. Прямые методы достаточно объективны, более чувствительны и специфичны, чем непрямые, однако применение их в реальной клинической практике затруднено в связи с их сложностью и дороговизной.

К непрямым методам относятся опрос пациентов, ведение дневника самоконтроля пациента, подсчёт использованных препаратов, оценка клинических показателей, которые могут изменяться в связи с приёмом препарата (уровень артериального давле-

¹ Агеев Ф.Т., Андреев К.А., Анисимов В.Н. и соавт. Методическое руководство "Приверженность лечению".

ния, биохимические показатели крови и пр.), телемониторинговые системы. Также к косвенным методам относится учёт выписанных и реализованных препаратов (proportion of days covered (PDC); medication possession ratio (MPR)), однако эти методы трудно реализовать в условиях российской практики, поскольку страховые компании не отслеживают полученную пациентом на амбулаторном этапе терапию.

Наиболее распространённым методом оценки приверженности в исследованиях является анкетирование пациентов с использованием различных опросников и шкал. Известными и чаще всего используемыми являются 4- и 8-вопросные шкалы Мориски (Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-4 и MMAS-8), BMQ, ARMS. Все эти методы обладают в определённой мере субъективизмом и могут завышать показатели приверженности. Так, даже валидированные шкалы в разных странах демонстрируют различные показатели чувствительности, специфичности и надёжности, в связи с чем к результатам, полученным при помощи данных шкал, необходимо относиться с известной степенью осторожности [17].

MMAS-4 включает в себя четыре вопроса с вариантами ответов "да" или "нет". Вопросы касаются пропуска приёма препаратов в связи с улучшением/ухудшением самочувствия, забывчивости либо небрежности. Изначально она была разработана для англоязычных пациентов с артериальной гипертензией (АГ), однако в дальнейшем была переведена на множество языков, включая русский, и валидирована для различных нозологий. Несомненными достоинствами шкалы являются простота и универсальность. К недостаткам стоит отнести низкую чувствительность (44%) и специфичность (47%), а также относительно невысокую внутреннюю согласованность теста (альфа Кронбаха 0,61) по данным авторов шкалы, что может приводить к завышению показателей комплаентности [18].

В связи с этим в 2008г шкала была дополнена четырьмя вопросами относительно осведомлённости о заболевании и лечении, удовлетворённости лечением, соблюдения режима лечения. MMAS-8 также была валидирована для различных нозологий и переведена, по заявлению авторов, на 80 языков. Авторами было заявлено, что шкала обладает высокими показателями чувствительности (93%) и специфичности (53%). Однако результаты ряда исследований показали, что показатели чувствительности могут быть не столь велики (43–51%). Показатели внутренней согласованности также были умеренными (альфа Кронбаха 0,61–0,77) [19, 20].

Отдельно стоит отметить, что применение шкал Мориски является платным и компания, разработавшая шкалы, тщательно отслеживает публикации, в которых были использованы шкалы.

Краткий лекарственный опросник BMQ (Brief Medication Questionnaire) был разработан для оценки

приверженности приёма конкретных лекарственных препаратов. Он позволяет оценить как потенциальные, так и фактические причины неприверженности. Важно отметить, что данный тест позволяет оценить не только пропуск назначенных препаратов, но и чрезмерный их приём (приверженность >100%). Изначально опросник был разработан для пациентов с АГ, а затем валидирован для других хронических заболеваний.

Опросник состоит из 11 вопросов: 5 вопросов о режиме приёма препарата, 2 вопроса об удовлетворённости лечением, 2 вопроса о необходимости помнить о регулярном приёме препаратов, 2 вопроса о сложности получения рецептов и покупки препаратов. Авторами отмечается высокая чувствительность теста (80–100%) в отношении повторяющихся эпизодов неприверженности, что подтверждено исследованием с использованием таблеток с электронными чипами, которые позволяют независимо и объективно оценить истинную комплаентность [21].

Недостатком данного опросника является большое количество вопросов, что может вызывать затруднения в реальной клинической практике, особенно, в амбулаторном звене, поскольку заполнение анкеты отнимает большое количество времени.

ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale), опросник восполнения лекарств и приверженности к ним, состоит из 12 вопросов, разделённых на два блока: приверженность терапии и часть, относящаяся к восполнению лекарств. Опросник показал высокие результаты внутренней согласованности (альфа Кронбаха 0,814). При сопоставлении со шкалой были получены высокие показатели корреляционного анализа Спирмена (коэффициент корреляции 0,61, $p < 0,01$) и превосходящая согласованность результатов с эффективностью контроля артериального давления в сравнении со шкалой Мориски. Изначально тест был разработан для пациентов с ишемической болезнью сердца, однако в дальнейшем был валидирован для различных хронических заболеваний [22].

Из российских шкал в контексте обсуждаемой темы наибольший интерес представляют опросник КОП-25 (количественной оценки приверженности) и шкала НОДФ (Национального общества доказательной фармакотерапии под руководством проф. С. Ю. Марцевича).

Опросник КОП-25 одобрен Российским научным медицинским обществом терапевтов [23]. Он состоит из 25 вопросов, на которые предусмотрено три типа ответов: 1) ранжирующиеся по важности — от "совершенно не важно" до "очень важно"; 2) ранжирующиеся по сложности — от "очень сложно" до "совершенно не сложно"; 3) ранжирующиеся по намерению пациента соблюдать рекомендации — от "ни за что не буду" до "обязательно буду". Все ответы оцениваются от 1 до 6 баллов. Опросник позволяет оценить привержен-

ность к лекарственной терапии, изменению образа жизни, медицинскому сопровождению и лечению в целом. Следует отметить, что применение данного опросника в реальной клинической практике может быть затруднено в связи с большой затратностью времени. Помимо этого, авторы не приводят показатели валидности, надёжности и универсальности теста.

Шкала НОДФ была валидирована для приверженности пациентов с неклапанной ФП к приёму пероральных антикоагулянтов. Шкала включает в себя четыре вопроса и позволяет оценить несколько видов приверженности: потенциальной и фактической, преднамеренной и непреднамеренной, приверженности на различных фазах лечения (инициация терапии и длительное лечение). Также полуколичественная шкала НОДФ позволяет оценить степень приверженности — абсолютную, когда пациент принимает препарат в полном соответствии с назначением врача, частичную (изменение дозы, кратности и пр.) и абсолютную неприверженность (изначальный отказ в приёме препарата). Также есть возможность оценки причин неприверженности (забывчивость, возникновение побочных эффектов, отсутствие эффекта от лечения и пр.). Альфа Кронбаха шкалы составляет 0,77. Авторы отмечают, что результаты шкалы НОДФ у пациентов с ФП, принимающих пероральные антикоагулянты, полностью совпадают с прямым врачебным опросом [24].

Таким образом, все использующиеся в настоящее время шкалы оценки приверженности имеют ряд ограничений и их использование в реальной клинической практике может быть затруднительно.

Немодифицируемые и модифицируемые ФР, возможности коррекции

Все ФР неприверженности можно разделить на немодифицируемые, потенциально модифицируемые и модифицируемые.

Немодифицируемые

Мужской пол. Недавно опубликованное van der Horst SF, et al. когортное исследование, проведённое в Нидерландах и затронувшее 65% выписанных рецептов в период с 2014 по 2019 гг, показало, что мужской пол был независимым ФР некомплаентности (отношение рисков (ОР) 1,30, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,21-1,4), что подтверждается авторами других исследований [25, 26].

Молодой возраст. В том же исследовании было показано, что пациенты более молодых возрастных групп имели выше риск неприверженности: в группе 60-70 лет риск возрастал на 14% (ОР 1,14, 95% ДИ: 1,0-1,3), в группе моложе 60 лет риск неприверженности возрастал более, чем в 2 раза (ОР 2,20, 95% ДИ: 1,92-2,51) в сравнении с пациентами старше 85 лет, чья группа была определена как референсная. Различий в группах 70-85 лет и старше 85 лет получе-

но не было. Схожие данные представлены и в других исследованиях [25-28].

Высокий риск инсульта/инсульт в анамнезе. В публикации Perreault S, et al. было показано, что пациенты, которые перенесли инсульт или ТИА, имеют, в сравнении с пациентами без инсульта в анамнезе, меньший риск неприверженности на 21-45% в зависимости от препарата (45% для апиксабана, 42% для дабигатрана, 21% для ривароксабана) [26].

Пациенты более высокого риска тромбоэмболических событий (большее количество баллов по CHA₂DS₂-VASc) имеют меньший риск неприверженности, причём чем выше риск по этой шкале, тем меньший риск неприверженности. Так, для CHA₂DS₂-VASc 2-3 ОР неприверженности было 0,66 (95% ДИ: 0,56-0,79), для CHA₂DS₂-VASc 4 — 0,60 (95% ДИ: 0,50-0,72), для CHA₂DS₂-VASc ≥5 — 0,59 (95% ДИ: 0,50-0,71). За референсное значение была принята группа пациентов с CHA₂DS₂-VASc 0-1. Похожие данные были показаны в других публикациях [29].

Сопутствующие заболевания. Те пациенты, у которых диагностированы сопутствующие заболевания, имеют меньший риск некомплаентности в сравнении с пациентами без соответствующих патологий. Как уже было сказано выше, меньший риск неприверженности у пациентов с инсультом/ТИА в анамнезе, однако пациенты с АГ и сахарным диабетом также реже оказывались неприверженными. У пациентов без данных патологий ОР составило 1,19 (95% ДИ: 1,09-1,29) и 1,29 (95% ДИ: 1,15-1,45), соответственно, что подтверждалось и другими авторами. В другом исследовании показано снижение риска неприверженности у пациентов с сопутствующей анемией [26, 28, 29].

Очевидно, что пациенты пожилого возраста, с большим уровнем коморбидности и высоким риском ТЭО, а особенно пациенты с перенесённым инсультом требуют более пристального внимания со стороны медицинского персонала и своих родственников. Следует также предположить, что эти пациенты чаще попадают на приём врача, либо госпитализируются в связи с ухудшением течения хронических заболеваний, что в итоге может приводить к более высокому уровню приверженности.

Потенциально модифицируемые ФР низкой приверженности терапии ПОАК

Редуцированная доза ПОАК. Снижение дозы ПОАК было ещё одним предиктором несоблюдения режима лечения. Вероятно, это в т.ч. пациенты после кровотечений, которым доза была уменьшена. Разумно предположить, что такие пациенты лучше осведомлены о риске кровотечений, связанных с антикоагулянтной терапией, и даже незначительные кровотечения могут приводить к пропуску дозы или отмене ПОАК. Кроме того, пациенты, которым назначают уменьшенную или более низкую дозу, в основном из-за высокого

геморрагического риска, могут чаще подвергаться госпитализациям с отменой антикоагулянтной терапии, что может привести к перебоям в приеме лекарств и непреднамеренно более высокому несоблюдению режима лечения [25].

Важно отметить, что прерывание терапии ПОАК не приводит к снижению риска кровотечений, однако повышает риск инсульта/ТИА в 4,5 раза [1].

Депрессия. Ещё одним немаловажным фактором, влияющим на приверженность, является депрессия [30]. Несмотря на более тяжелую коморбидность и риски ТЭО, пациенты с депрессией оставались менее приверженными в сравнении с теми, кто не страдал депрессией — ОР 0,77 (95% ДИ: 0,74-0,80) для адекватной терапии, определяемую авторами как PDC 80-90, ОР 0,76 (95% ДИ: 0,73-0,80), для оптимальной терапии, PDC $\geq$ 90. После коррекции по коморбидностям сохранялись статистически достоверные различия: 0,89 (95% ДИ: 0,85-0,93) для адекватной терапии и 0,88 (95% ДИ: 0,84-0,92) для оптимальной терапии. Таким образом, было показано, что депрессия является независимым ФР некомплаентности. Без сомнения, необходимо уделять пристальное внимание своевременному выявлению и коррекции депрессивных расстройств у пациентов с ФП, особенно, пожилого возраста.

Выбор препарата ПОАК. Проведён ряд исследований, сравнивающих приверженность у пациентов, получающих различные ПОАК. Так, всё в том же исследовании, проведённом в Нидерландах, было показано, что пациенты принимавшие апиксабан и дабигатран, имели выше риск неприверженности в сравнении с ривароксабаном: ОР 1,25 (95% ДИ: 1,14-1,37) для дабигатрана, ОР 1,16 (95% ДИ: 1,06-1,36) для апиксабана [25]. Эти результаты подтверждаются данными ещё одного исследования, где была показана большая приверженность среди пациентов, получавших ривароксабан (приверженность $>80\%$ в течение 6 мес. — 80,1%), в сравнении с пациентами, получавшими апиксабан (75,8%) и дабигатран (69,2%) [31]. Авторы этих исследований предполагают, что более высокая приверженность пациентов, получавших ривароксабан, связана с однократным режимом дозирования препарата, что было показано в ранее опубликованных исследованиях [32-35]. Эти результаты могут быть важными для выбора конкретного препарата среди ПОАК у пациентов с наиболее высоким риском низкой комплаентности лечению антикоагулянтами.

Имеется исследование, показавшее преимущество апиксабана и ривароксабана перед дабигатраном: количество приверженных пациентов в течение 3, 6 и 9 мес. терапии составило 76%, 64% и 57% для дабигатрана, 83%, 73% и 66% для ривароксабана и 82%, 72% и 66% для апиксабана, соответственно [28]. Схожие данные были получены в ещё одном когортном исследовании: 65% пациентов, получавших дабигатран, были привер-

жены в течение первого года терапии. Для апиксабана и ривароксабана была показана высокая приверженность в первый год лечения у 75% пациентов [16].

Можно предположить, что это связано с размером капсулы дабигатрана, что могло приводить к затруднению глотания, особенно, у пациентов с дисфагией. Ещё одно предположение основано на том, что в состав капсулы дабигатрана входит винная кислота, что может приводить к диспепсическим явлениям у ряда пациентов и может вынудить прекратить терапию.

В исследовании Pham PN, et al. была продемонстрирована более высокая комплаентность среди пациентов, получавших апиксабан. Количество пациентов, сохранявших высокую приверженность в течение года, составило 56% для апиксабана, 50% для ривароксабана и 41% для дабигатрана. В данной публикации обращают на себя внимание меньшие, в сравнении с подобными исследованиями, показатели приверженности. Авторы отмечают, что причина этого неизвестна и делают предположение, что разница заключается в методологии проведения исследований [36].

Следует отметить, что все вышеописанные исследования, которые касаются выбора препарата, являются ретроспективными, что накладывает определённые ограничения для оформления выводов. Эти исследования основаны на анализе страховых заявок — финансовых документах, а не историях болезни, в них отсутствует оценка данных, способных повлиять на исход (например, кровотечение в анамнезе, сопутствующая терапия и пр.), также отсутствует независимая оценка клинических исходов, что может приводить к высокому риску систематической ошибки, а следовательно, требует более осторожной интерпретации.

Кратность приёма препарата. Преимущества в отношении приверженности однократного приёма препарата перед двукратным были продемонстрированы в различных терапевтических областях, включая кардиологию, что нашло отражение во многих рекомендательных документах [25, 32, 37-40]. Так, однократно принимаемая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора ренин-ангиотензиновых рецепторов с диуретиком или бета-адреноблокатором является терапией первой линии у пациентов с АГ во всех современных рекомендациях.

Это также может быть справедливым в отношении ПОАК у пациентов с ФП, однако такая точка зрения в настоящее время разделяется не всеми экспертами, которые отмечают, что ПОАК — особая группа лекарственных препаратов, мотивирующая пациентов вследствие возможных осложнений при нарушении режима приема к более высокой ответственности, независимо от частоты приема. Тем не менее исследование van der Horst SF, et al., упомянутое выше, показало, что двукратный режим приёма ПОАК повышает риск неприверженности в сравнении с одно-

кратным — ОР 1,21 (95% ДИ: 1,12-1,30). В другом исследовании было показано снижение риска инсульта при двукратном приёме ПОАК в сравнении с отсутствием лечения на 56,5% и дополнительное снижение риска инсульта на 34% при однократном приёме [41].

Опубликованы данные исследования, выполненного Туровым А. Н. и др., которое носило проспективный характер и в котором было показано, что нарушение режима приёма, дозы и схемы чаще происходило у пациентов с ФП старше 75 лет, получавших ПОАК с двукратным режимом дозирования (63,9% для дабигатрана и 59,8% для апиксабана) в сравнении с пациентами, получавшими ПОАК один раз в сутки (45,5% для ривароксабана). Лидирующими причинами нарушения приверженности приему являлись пропуск очередного планового приема (43,6%) и изменение кратности приема препарата (16,9%). Для ПОАК с двукратным приемом (дабигатран и апиксабан) частота приема нарушалась в 27,7% и 28,7%, соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) — в 1,1% [42]. В данном случае риск снижения комплаентности при приеме ПОАК реализовался у пациентов с ФП старшей возрастной группы для всех препаратов, независимо от частоты приема в сутки, но наименьшим он был при однократном приеме, что важно учитывать при ведении такой сложной категории пациентов.

Заключение

Приверженность является ключевым фактором в профилактике инсульта у пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК. Низкая комплаентность грозит увеличением риска ТЭО и инсульта. Современные шкалы, предназначенные для оценки истинной приверженности в клинической практике, не всегда находят широкое применение из-за значительных трудозатрат, сложности внедрения и зачастую высокой стоимости. Поэтому выявление ФР некомплаентности пациентов может помочь обратить особое внимание на уязвимых в плане неприверженности пациентов. К этим факторам относятся мужской пол, более молодой возраст, меньшая коморбидность, меньший риск ТЭО, отсутствие инсульта/ТИА в анамнезе. Потенциально модифицируемыми ФР неприверженности являются сниженная доза ПОАК и депрессия. Если пациент по какой-либо причине принимает ПОАК в уменьшенной дозе, необходимо выяснение причины и коррекция дозы при необходимости.

Назначение необоснованно низких доз ПОАК не способствует снижению риска кровотечений, однако может значительно повышать риск ТЭО. Для контроля геморрагических рисков необходимо тщательно диагностировать и корректировать модифицируемые ФР, а также устранять источники возможных кровотечений. Выбор дозы ПОАК должен производиться в соответствии с критериями, регламентированными инструкцией по применению соответствующего препарата. Также выявление и коррекция депрессивных состояний, в т.ч. с привлечением профильных специалистов, может снизить риск некомплаентности.

При выявлении высокого риска некомплаентности к лечению ПОАК у пациентов с ФП рекомендуется применять комплексный подход, включающий следующие меры:

1. Коррекция модифицируемых ФР низкой приверженности.
2. Образовательные интервенции:
 - детальное информирование пациента о механизме действия ПОАК;
 - разъяснение рисков ТЭО при нерегулярном приеме препарата.
3. Мотивационные стратегии:
 - акцентирование внимания на важности долгосрочной приверженности к терапии;
 - регулярная оценка и поддержка мотивации пациента.
4. Внедрение систем напоминаний:
 - использование бумажных календарей приема препаратов;
 - применение электронных приложений и устройств для напоминаний.
5. Оптимизация упаковки препарата:
 - маркировка упаковок ПОАК четкими указателями времени приема.
6. Назначение препаратов с наименьшей кратностью приема в сутки, как возможный вариант повышения их приверженности для профилактики осложнений ФП.

Данный многокомпонентный подход направлен на минимизацию риска некомплаентности и обеспечение оптимальной антикоагулянтной защиты пациентов с ФП, получающих терапию ПОАК.

Отношения и деятельность. Публикация подготовлена при поддержке АО "Байер". МА-M_RIV-RU-0530-1.

Литература/References

1. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2020;13(3):e005969. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005969.
2. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R, et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ open*. 2020;10(4):e034778. doi:10.1136/bmjopen-2019-034778.
3. Desteghe L, Vijgen J, Koopman P, et al. Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation. *European heart journal*. 2018;39(16):1394-403. doi:10.1093/eurheartj/ehx762.
4. Márquez-Contreras E, Martell-Claros N, Márquez-Rivero S, et al. Strategies for improving dabigatran adherence for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: education and drug intake reminders (FACILITA study). *Current medical research and opinion*. 2018;34(7):1301-8. doi:10.1080/03007995.2018.1435519.

5. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Management of treatment on the basis of adherence. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9-18. (In Russ.) Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П. и др. Управление лечением на основе приверженности. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):9-18. doi:10.26442/20751753.2020.5.200078.
6. De Geest S, Sabaté E. 2003 Adherence to long-term therapies: evidence for action. *European Journal of Cardiovascular Nursing*. 2003;2(4):323. doi:10.1016/S1474-5151(03)00091-4.
7. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Medical News of the North Caucasus*. 2018;13(1-2):259-71. (In Russ.) Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1-2):259-71. doi:10.14300/mnnc.2018.13039.
8. Maffoni M, Traversoni S, Costa E, et al. Medication adherence in the older adults with chronic multimorbidity: a systematic review of qualitative studies on patient's experience. *European geriatric medicine*. 2020;11:369-81. doi:10.1007/s41999-020-00313-2.
9. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
10. Chaudri NA. Adherence to Long-term Therapies Evidence for Action. *Ann Saudi Med*. 2004;24(3):221-2. doi:10.5144/0256-4947.2004.221.
11. Beyer-Westendorf J, Ehlen B, Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150-7. doi:10.1093/eurpace/euv421.
12. Deshpande CG, Kogut, S, Willey C. Real-world health care costs based on medication adherence and risk of stroke and bleeding in patients treated with novel anticoagulant therapy. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2018;24(5):430-9. doi:10.18553/jmcp.2018.24.5.430.
13. Jackevicius CA, Tsdok MA, Essebag V, et al. Early non-persistence with dabigatran and rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103(17):1331-8. doi:10.1136/heartjnl-2016-310672.
14. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2003:5-169. ISBN: 9241545992.
15. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
16. Komen JJ, Pottgert A, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Persistence and adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation across five Western European countries. *Europace*. 2021;23(11):1722-30. doi:10.1093/eurpace/euab091.
17. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Questionnaires and scores for assessing medication adherence — advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2562. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562. doi:10.15829/1728-8800-2020-2562.
18. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. doi:10.1097/00005650-198601000-00007.
19. Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, et al. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187139. doi:10.1371/journal.pone.0187139.
20. Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):950-7. doi:10.1345/aph.1L453.
21. Svarstad BL, Cheurning BA, Sleath BL, et al. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24. doi:10.1016/s0738-3991(98)00107-4.
22. Kripalani S, Rissler J, Gatti ME, et al. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
23. Nikolayev NA, Skirdenko YuP. Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2018;27(1):74-8. (In Russ.) Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(1):74-8.
24. Lukina YuV, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Main factors of adherence to new oral anticoagulants and its dynamics in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation: results of the ANTEY study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2680. (In Russ.) Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н. и др. Основные факторы приверженности к приему новых оральных антикоагулянтов и ее динамика у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в рамках амбулаторного регистра: результаты исследования АНТЕЙ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2680. doi:10.15829/1728-8800-2020-2680.
25. van der Horst SF, de Vries TA, Chu G, et al. Prevalence and predictors of nonadherence to direct oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. *TH Open*. 2023;7(03):e270-e279. doi:10.1055/a-2161-0928.
26. Perreault S, de Denus S, White-Guay B, et al. Oral Anticoagulant Prescription Trends, Profile Use, and Determinants of Adherence in Patients with Atrial Fibrillation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):40-54. doi:10.1002/phar.2350.
27. Zielinski GD, van Rein N, Teichert M, et al. Adherence to direct oral anticoagulant treatment for atrial fibrillation in the Netherlands: A surveillance study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(8):1027-36. doi:10.1002/pds.5242.
28. Brown JD, Shewale AR, Talbert JC. Adherence to Rivaroxaban, Dabigatran, and Apixaban for Stroke Prevention for Newly Diagnosed and Treatment-Naive Atrial Fibrillation Patients: An Update Using 2013-2014 Data. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):958-67. doi:10.18553/jmcp.2017.23.9.958.
29. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart*. 2020;106(2):119-26. doi:10.1136/heartjnl-2019-315307.
30. Lapa ME, Swabe GM, Magnani JW. Association of Depression and Adherence to Oral Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(22):e031281. doi:10.1161/JAHA.123.031281.
31. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, et al. Adherence to Rivaroxaban Compared with Other Oral Anticoagulant Agents Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017;23(9):980-8. doi:10.18553/jmcp.2017.23.9.980.
32. Jacobs MS, Schouten JF, de Boer PT, et al. Secondary adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Sweden and the Netherlands. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(10):1839-47. doi:10.1080/03007995.2018.1459528.
33. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):669-80. doi:10.1185/03007995.2012.677419.
34. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:419-34. doi:10.2147/PPA.S44646.
35. Weeda ER, Coleman CI, McHorney CA, et al. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: A meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2016;216:104-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.082.
36. Pham PN, Brown JD. Real-world adherence for direct oral anticoagulants in a newly diagnosed atrial fibrillation cohort: does the dosing interval matter? *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19:1-10. doi:10.1186/s12872-019-1033-3.
37. Godinas L, Dobbels F, Hulst L, et al. Once daily tacrolimus conversion in lung transplantation: A prospective study on safety and medication adherence. *J Heart Lung Transplant*. 2021;40(6):467-77. doi:10.1016/j.healun.2021.02.017.
38. de Llano LP, Sanmartín AP, González-Barcala FJ, et al. Assessing adherence to inhaled medication in asthma: Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency. *The ATAUD study. J Asthma*. 2018;55(9):933-8. doi:10.1080/02770903.2018.1426769.
39. Einaem MH, Irwan NA, Abubakar U, et al. Impact of Medication Regimen Simplification on Medication Adherence and Clinical Outcomes in Patients with Long-Term Medical Conditions. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:2135-45. doi:10.2147/PPA.S268499.
40. Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(2):219-30. doi:10.1007/s40256-022-00521-0.
41. McHorney CA, Peterson E, Ashton V, et al. Adherence to QD vs. BID Medications in NVA Patients is Associated With Reduced Risk of Ischemic Stroke: A Modeling Study Using RCT and Claims Data. *Circulation*. 2016;134(suppl_1):A15087-A15087. doi:10.1161/circ.134.suppl_1.15087.
42. Turov AN, Panfilov SV, Tschiglinzeva OV. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10-8. (In Russ.) Тупов А.Н., Панфилов С.В., Чиглицева О.В. Эффективность, безопасность и приверженность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(1):10-8. doi:10.20996/1819-6446-2020-20-07.



Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Панарина А. Я., Лифшиц Г. И.

В настоящее время в клинической практике широко используются натрийуретические пептиды (в т.ч. мозговой натрийуретический пептид (BNP)) в качестве биомаркеров различных сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование структуры и функции генетического локуса NPPA — NPPB может помочь лучше выявлять пациентов с риском будущих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, сердечной недостаточности.

Ключевые слова: генетические полиморфизмы, натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид, N-концевой промозговой натрийуретический пептид, генетические маркеры.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск, Россия.

Панарина А. Я.* — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, НУП — натрийуретический пептид, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ANP — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CNP — натрийуретический пептид С-типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SNP — однонуклеотидные полиморфизмы.

Рукопись получена 17.04.2024

Рецензия получена 31.05.2024

Принята к публикации 13.06.2024



Для цитирования: Панарина А. Я., Лифшиц Г. И. Ассоциация генетических полиморфизмов мозгового натрийуретического пептида с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):5906. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906. EDN UGAWRK

Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases

Panarina A. Ya., Lifshits G. I.

Currently, natriuretic peptides (including brain natriuretic peptide (BNP)) are widely used in clinical practice as biomarkers for various cardiovascular diseases. Study of the structure and function of NPPA-NPPB locus can help to better identify patients at risk of future cardiovascular diseases, in particular heart failure.

Keywords: genetic polymorphisms, natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, genetic markers.

Relationships and Activities: none.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia.

Panarina A. Ya.* ORCID: 0000-0002-7041-5071, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Corresponding author: a.kovaleva@inbox.ru

Received: 17.04.2024 **Revision Received:** 31.05.2024 **Accepted:** 13.06.2024

For citation: Panarina A. Ya., Lifshits G. I. Association of genetic polymorphisms of brain natriuretic peptide with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):5906. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5906. EDN UGAWRK

Генетика натрийуретического пептида (НУП) включает изучение генетических вариантов, ассоциированных с этим пептидом, его рецепторами и смежными молекулярными компонентами, которые участвуют в его синтезе, регуляции и метаболизме. Исследования в этой области могут раскрывать связи между генетическими полиморфизмами и риском развития различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) или других патологических состояний. Например, варианты генов, кодирующих мозговой НУП (brain natriuretic peptide, BNP) или его рецепторы, могут быть ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ), сердечной недостаточностью

(СН), фибрилляцией предсердий и другими заболеваниями сердца и сосудов. Однако механизмы, через которые эти генетические варианты могут влиять на развитие заболеваний, могут быть сложными и требуют дополнительного изучения.

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных генетике НУП (предсердного НУП (atrial natriuretic peptide, ANP), BNP, НУП С-типа (C-type natriuretic peptide, CNP) и N-концевого промозгового НУП (N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)). Анализ литературы проводил-

Ключевые моменты

- Использование маркеров натрийуретических пептидов (BNP и/или NT-proBNP) в сочетании с другими методами диагностики — электрокардиографией, рентгенографией грудной клетки и эхокардиографией, остается золотым стандартом диагностики сердечной недостаточности (СН).
- Генетическое исследование маркеров натрийуретических пептидов — важный шаг к персонализированной медицине в области СН.
- Будущие исследования необходимы для изучения важности вклада генетического тестирования BNP и терапии на основе BNP в лечение и профилактику СН.

Key messages

- The use of natriuretic peptide markers (BNP and/or NT-proBNP) in combination with other diagnostic methods — electrocardiography, chest radiography and echocardiography, remains the gold standard for the diagnosis of heart failure (HF).
- Genetic testing of natriuretic peptide markers is an important step towards personalized care for HF.
- Future studies are needed to study the importance of the contribution of BNP genetic testing and BNP-based therapy in the treatment and prevention of HF.

ся с использованием зарубежных и отечественных источников. Поиск проводился с помощью электронных библиографических баз данных — ScienceDirect, PubMed, MedLine, ClinicalTrials, eLIBRARY, РИНЦ. Для поиска литературных данных использовались следующие ключевые слова: генетические маркеры НУП, генетические полиморфизмы НУП, NT-proBNP, сердечная недостаточность, N terminal pro B type natriuretic peptide, genetic markers of natriuretic peptide, genetic polymorphisms, heart failure. Всего было проанализировано 163 источника литературы. Поиск включал систематические обзоры, опубликованные и неопубликованные рандомизированные контролируемые исследования и репрезентативные контролируемые наблюдательные исследования, в которых сообщалось о скорректированных оценках эффекта. В окончательный анализ публикаций не включались постерные доклады, диссертации и симпозиумы, были включены описания только крупномасштабных рандомизированных исследований, проведенных за последние 5 лет. Всего в окончательном анализе публикаций было рассмотрено 22 статьи.

Результаты

Биохимия НУП

Группа НУП состоит из трёх биологически активных пептидов: ANP, BNP и CNP [1]. ANP синтезируется и высвобождается главным образом предсердными миоцитами сердца, отсюда и название пептида. BNP синтезируется преимущественно в желудочках сердца, но также встречается в меньших количествах в предсердиях. CNP обычно вырабатывается в эндотелии кровеносных сосудов, хотя также может быть найден в других тканях, таких как мозг, почки и сердце. ANP и BNP представляют собой полипептиды, состоящие из 28 аминокислот, и име-

ют схожую структуру, но у них есть различия в последовательности аминокислот. ANP синтезируется и высвобождается предсердными миоцитами сердца, в ответ на увеличение объема крови в желудочках сердца. Оба пептида синтезируются в результате преобразования их предшественников (pro-ANP и pro-BNP) в биологически активную форму. ANP и BNP метаболизируются в основном в почках с помощью нейтральной эндопептидазы (NEP) и других протеаз [1, 2]. Это приводит к образованию меньших биологически неактивных фрагментов, которые выводятся из организма с мочой. CNP обладает разнообразными биологическими функциями, включая регуляцию артериального давления (АД), роста и развития сосудов, а также костного метаболизма. В отличие от ANP и BNP, CNP часто связан с развитием костных тканей и играет важную роль именно в регуляции роста костей. Хотя ANP и BNP выполняют схожие функции в регуляции гемодинамики и гомеостаза жидкости, их различная экспрессия, структура и места действия могут приводить к некоторым различиям в их биологических эффектах и физиологическом значении. BNP оказывает ряд физиологических эффектов, включая вазодилатацию, снижение АД, ингибирование реабсорбции натрия и воды в почках, а также стимуляцию диуреза и натрийуреза [2]. Он также оказывает ингибирующее воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что важно для поддержания гомеостаза АД [3]. Аномалии в гене *NPPA* и гене *NPPB* или изменения в экспрессии BNP могут привести к различным нарушениям сердечно-сосудистой системы, таким как АГ, СН и другие патологии.

Роль НУП в патогенезе ССЗ

BNP играет важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, особенно, в развитии и прогрессировании ССЗ. Пока вклад в патогенез ССЗ не

до конца изучен, но некоторые механизмы его действия можно предположить на основании имеющихся данных и исследований [1, 4]:

1. Вазорегуляция. В условиях ССЗ, таких как АГ или СН, этот эффект BNP может оказывать благоприятное воздействие на работу сердца и кровеносных сосудов.

2. Проплиферация и ремоделирование сосудов. BNP также может влиять на пролиферацию и ремоделирование сосудистой ткани. В физиологической норме эти функции обеспечивают адаптацию здорового организма к изменяющимся условиям, но в условиях ССЗ это повышает риск нежелательных эффектов: гипертрофии миокарда или гиперплазии сосудов.

3. Взаимодействие с другими регуляторами. BNP может взаимодействовать с другими регуляторами сердечно-сосудистой системы, такими как ангиотензин II и НУП ANP и CNP. Эти взаимодействия могут оказывать комплексное влияние на функции сердца и сосудов в условиях различных заболеваний.

4. Метаболические эффекты. Существуют данные, указывающие на то, что BNP может оказывать влияние на метаболические процессы, такие как глюкоза-инсулиновый метаболизм и липидный профиль. Эти эффекты могут быть важными в патогенезе метаболических нарушений, которые часто сопровождают ССЗ. Убедительные данные свидетельствуют о том, что и ANP, и BNP регулируют энергетический баланс путем повышения эффективности митохондрий и снижения липогенеза *in vitro* и у экспериментальных животных *in vivo* [5]. Это также согласуется и с тем, что как концентрация ANP, так и BNP у здоровых людей среднего возраста отрицательно связаны с уровнем липидов и другими маркерами метаболического синдрома [6, 7]. Предполагается, что эта обратная зависимость со временем будет усиливаться. Вероятно, уменьшая атеросклеротические изменения и снижая жесткость артерий, НУП улучшают снижение нагрузки на левый желудочек и помогают поддерживать высокую работоспособность миокарда на протяжении всей жизни.

Однако следует отметить, для полного понимания роли НУП в патогенезе различных ССЗ необходимы более крупные детальные исследования и длительные клинические наблюдения, на основе которых в дальнейшем должны проводиться разработки потенциальных терапевтических стратегий лечения ССЗ.

Роль BNP и NT-proBNP в диагностике ССЗ

Одним из основных применений BNP и NT-proBNP является выявление и оценка СН. Уровень BNP и NT-proBNP в крови обычно повышается при СН из-за дилатации желудочков, повышенного давления в сердце и ухудшения функции сердца. Измерение этих биомаркеров помогает в дифференциальной диагностике дыхательной недостаточно-

сти и других состояний, которые могут имитировать симптомы СН. Таким образом, уровень BNP и NT-proBNP может использоваться для оценки тяжести СН и прогнозирования риска неблагоприятных исходов у пациентов с СН. Уменьшение уровня этих биомаркеров может свидетельствовать об улучшении функции сердца и прогнозе. BNP и NT-proBNP считаются золотым стандартом биомаркеров при СН и получили рекомендацию класса IA в клинических руководствах, включая Американскую кардиологическую ассоциацию (АНА) и Европейское общество кардиологов (ESC) [8, 9]. Однако на клиническую интерпретацию влияют такие факторы, как ожирение, которое снижает уровни в сыворотке, и различные состояния, такие как возраст, заболевания сердца, нарушения клапанов, фибрилляция предсердий и почечная недостаточность, которые повышают концентрации в плазме. BNP и NT-proBNP имеют схожую клиническую ценность для оценки сердечной функции, хотя NT-proBNP более стабилен и, по-видимому, не зависит от изменений в антикоагулянтах, контейнерах для сбора, положении тела или циркадном ритме [10].

Синтез и метаболизм BNP

Синтез BNP начинается с транскрипции гена *NPPB* в прекурсорный протеин, известный как pro-BNP. Затем проходит посттрансляционную модификацию и обработку в различных органеллах клетки, в результате чего образуется активный BNP. Процесс синтеза и обработки BNP включает в себя следующие этапы:

1. Транскрипция гена *BNP*. Ген *NPPB*, кодирующий BNP, транскрибируется в мРНК под действием РНК-полимеразы.

2. Трансляция: мРНК BNP затем транслируется на рибосомах, где происходит синтез прекурсорного протеина — pro-BNP.

3. Посттрансляционная модификация: pro-BNP проходит посттрансляционную модификацию в эндоплазматическом ретикулуме и далее в аппарате Гольджи, где происходит удаление сигнального пептида и образование биологически активного BNP.

4. Секреция. Сформированный BNP экспортируется из клетки и высвобождается в окружающую среду, где он может оказывать свои биологические эффекты.

Метаболизм BNP происходит в основном в почках и других тканях с помощью различных протеолитических ферментов, таких как нейтральная эндопептидаза (NEP) и аминопептидаза N. Эти ферменты разрушают BNP на меньшие фрагменты, которые теряют свою биологическую активность. Эти фрагменты затем выводятся из организма через мочу. Метаболизм BNP является важным аспектом его регуляции в организме, обеспечивая контроль его уровня и длительности действия.

Генетические полиморфизмы BNP

Гены *NPPA* и *NPPB*, кодирующие ANP и BNP, соответственно. Оба гена обильно экспрессируются в миокарде предсердий и желудочков на эмбриональных и внутриутробных стадиях. После рождения оба гена продолжают экспрессироваться в сердце, однако постнатальная экспрессия *NPPA* сильно подавляется в желудочках [11, 12]. При стрессе про-пептиды высвобождаются сердцем, а желудочковая экспрессия как *NPPA*, так и *NPPB* сильно увеличивается в кардиомиоцитах [2]. Из-за этой особенности продукты гена, особенно NT-proBNP, который имеет более длительный период полураспада по сравнению с BNP и ANP, служат надежными молекулярными маркерами для оценки заболеваний сердца и прогрессирования хронической СН [3]. Патогенез СН, включающий в себя гемодинамическую перегрузку и повышенное растяжение стенок левого желудочка, а также повышенную нейрогормональную сигнализацию через ангиотензин II и эндотелин, все стимулы приводят к мощной транскрипционной активации локуса *NPPA/NPPB* как в ткани предсердий, так и желудочков. Было продемонстрировано, что связанная с СН активация экспрессии генов *NPPA/NPPB* частично осуществляется митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPKs), в частности, опосредованными через внеклеточную сигнальную киназу (ERK-). При этом GATA4, NFAT и миокардин являются примерами вовлеченных ключевых факторов транскрипции [3, 13]. Кроме того, *NPPA* также в настоящее время используется как маркер дифференцировки камер миокарда и врожденных пороков сердца [2, 13].

Таким образом, циркулирующий BNP служит компенсаторным механизмом, компенсирующим чрезмерную сосудистую вазоконстрикцию при снижении насосной способности сердца. Однако мало что известно о генетических детерминантах BNP. Хотя в небольшом количестве научных работ исследовались генетические факторы, участвующие в вариабельности НУП у здоровых пациентов без СН, их роль и функции конкретно в сердечно-сосудистой системе никогда не оценивалась [14, 15]. Лучшее понимание генетических факторов риска, связанных с изменчивостью НУП, может помочь лучше выявлять пациентов с риском развития ССЗ в будущем. Полногеномные ассоциативные исследования выявили корреляцию между генетическими вариантами, выявленными в локусе *NPPA-NPPB*, и уровнями НУП в крови пациентов с сердечной дисфункцией. Вариант (rs5065) в кодирующей области *NPPA* [16] и интронный вариант (rs1023252) в *CLCN6* [17] связаны с уровнями NT-proBNP у пациентов с тяжелой СН. В недавнем крупном исследовании STANISLAS (1555 человек) подтверждено, что генетические полиморфизмы связаны с уровнями НУП и диасто-

лической функцией [18]. В этом исследовании проводилось полногеномное исследование ассоциации (GWAS) и анализ генов-кандидатов, ориентированных на гены *NPPB-NPPA*, а также изучение их связи с ССЗ. Было получено семь однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые были расположены в одном и том же кластере генов, состоящем из *MTHFR* (метилентетрагидрофолатредуктаза), *CLCN6* (хлоридный потенциал-зависимый канал 6), *NPPA*, *NPPB* и *C1orf167* (хромосома 1, открытая рамка считывания 167). Результаты, показали, что экспрессия гена *NPPA* была прямо связана с уровнями циркулирующего NT-proBNP. Кроме того, шесть SNP из генетического локуса *NPPA-NPPB* были связаны с диастолической функцией (показатель E на эхокардиографии) и метаболическими особенностями (гликированный гемоглобин). Эти результаты позволяют предположить, что полиморфизмы НУП могут оказывать влияние на ранних стадиях ССЗ [18]. В другом крупном исследовании оценили наследуемость и изучили генетические ассоциации SNP в области гена *BNP* с циркулирующим NT-proBNP и распространенными ССЗ у 4331 участника семейного исследования долгой жизни [19]. Генотипы 10 SNP из областей *NPPB* и *NPPA* были протестированы на связь с NT-proBNP и распространенными сердечно-сосудистыми факторами риска. NT-proBNP был достоверно наследуемым ($h^2=0,21$; $p=4 \times 10^{-14}$), а минорные аллели rs632793 ($p<0,001$) и rs41300100 ($p=0,05$) ассоциировались с более высокими циркулирующими уровнями NT-proBNP. Таким образом, в этом семейном исследовании субъектов с исключительной продолжительностью жизни выявили несколько аллельных вариантов в области гена *BNP*, ассоциированных с уровнями NT-proBNP и распространенностью ССЗ [19]. В еще одном клиническом исследовании аллель rs198389 G в промоторе *NPPB* был связан с повышенным уровнем NT-proBNP на протяжении всей взрослой жизни, снижением систолического АД (1,6 мм рт.ст., $p=0,006$), диастолического АД (1 мм рт.ст., $P=0,003$), АГ (отношение шансов 0,81 [0,72-0,92], $p=0,002$) и смертности от ССЗ (отношение рисков 0,75 [0,61-0,92]), а также увеличением продолжительности жизни [20]. В исследовании STOP-HF минорный аллель C генетического варианта *BNP* rs198389 был связан с более высоким циркулирующим уровнем BNP и более низким риском гипертонии [21]. Кроме того, в 5-летнем последующем исследовании носители аллеля C также имели меньший риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Можно предположить, что т.к. физиологическое действие BNP — пролиферация и ремоделирование миоцитов вместе с подавлением РААС [1], то более высокие уровни BNP в плазме, связанные с аллелем C rs198389, могут со временем препятствовать пагубному ремоделированию струк-

туры сердца. В подтверждение этого заключения среди носителей минорного аллеля использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента было менее распространено, возможно, вследствие защитного действия BNP. Результаты этого исследования согласуются с данными о том, что хроническое повышение уровня BNP у крыс с гипертонией, вызванное генной терапией BNP, улучшает структуру и функцию сердечного миокарда [22]. Важно отметить, что в этой исследовательской работе носители аллеля C rs198389 также имели меньший риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что позволяет предположить, что более высокие уровни циркулирующего BNP в сыворотке крови действительно могут оказывать благоприятный плеiotропный эффект на клинические исходы ССЗ в долгосрочной перспективе. И наоборот, субъекты, у которых отсутствовал защитный аллель C rs198389, связанный с более высокими уровнями BNP, были идентифицированы как субъекты с повышенным сердечно-сосудистым риском [21]. Таким образом, актуальность генетического иссле-

дования биомаркеров НУП у пациентов с ССЗ как никогда значима. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут привести к ранней оценке риска и выбору соответствующей терапии, которая позволит снизить риск прогрессирования СН и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Изучение генетических полиморфизмов НУП важно, поскольку они могут влиять на риск развития и течение ССЗ, включая АГ и СН. Генетические полиморфизмы могут также помочь в определении прогноза заболевания и ответа на лечение, что делает их потенциально ценными маркерами для персонализированной медицины. Кроме того, понимание этих полиморфизмов может способствовать разработке новых терапевтических стратегий, направленных на улучшение исходов для пациентов с ССЗ.

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

Литература/References

- Nikolaev KYu, Shilova AV, Kovaleva AY, Lifshits GI. Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1): 5188. (In Russ.) Николаев К.Ю., Шилова А.В., Ковалева А.А., Лифшиц Г.И. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5188. doi:10.15829/1560-4071-2023-5188.
- Litvinukova M, Talavera-Lopez C, Maatz H, et al. Cells of the adult human heart. *Nature*. 2020;588:466-72. doi:10.1038/s41586-020-2797-4.
- Rubattu S, Stanzione R, Cotugno M, et al. Epigenetic control of natriuretic peptides: implications for health and disease. *Cell. Mol. Life Sci*. 2020;77:5121-30. doi:10.1007/s00018-020-03573-0.
- Slepukhina AA, Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic risk factors for vascular aging: molecular mechanisms, polymorphism of candidate genes and gene networks. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(10):78-85. (In Russ.) Лепухина 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;(10):78-85. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-78-85.
- Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. *Physiol Rev*. 2016;96(2):751-804. doi:10.1152/physrev.00022.2015.
- Qiao Z, Zheng KI, Zhu P, et al. Lower levels of plasma NT-proBNP are associated with higher prevalence of NASH in patients with biopsy-proven NAFLD. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(10):1820-25. doi:10.1016/j.numecd.2020.05.017.
- Okamoto C, Tsukamoto O, Hasegawa T, et al. Lower B-type natriuretic peptide levels predict left ventricular concentric remodeling and insulin resistance. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):636-47. doi:10.1002/ehf2.13700.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Kayani M, Fatima N, Yarra PC, et al. Novel Biomarkers in Early Detection of Heart Failure: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(2):e53445. doi:10.7759/cureus.53445.
- Man JCK, van Duijvenboden K, Krijger PHL, et al. Genetic Dissection of a Super Enhancer Controlling the Nppa-Nppb Cluster in the Heart. *Circ Res*. 2021;128(1): 115-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317045.
- Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hyper-
- tension in Russians and Buryats. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):103-13. (In Russ.) Ковалева А.А., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103-13. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113.
- Gidlöf O. Toward a New Paradigm for Targeted Natriuretic Peptide Enhancement in Heart Failure. *Front Physiol*. 2021;12:650124. doi:10.3389/fphys.2021.650124.
- Salo PP, Havulinna AS, Tukiainen T, et al. Genome-Wide Association Study Implicates Atrial Natriuretic Peptide Rather Than B-Type Natriuretic Peptide in the Regulation of Blood Pressure in the General Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6):e001713. doi:10.1161/CIRCGENETICS.117.001713.
- Johansson Å, Eriksson N, Lindholm D, et al. PLATO Investigators. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Hum Mol Genet*. 2016;25(7):1447-56. doi:10.1093/hmg/ddw012.
- Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):536-42. doi:10.1007/s11897-017-0365-5.
- Man J, Barnett P, Christoffels VM. Structure and function of the Nppa-Nppb cluster locus during heart development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(8):1435-44. doi:10.1007/s00018-017-2737-0.
- Xhaard C, Rouget R, Vodovar N, et al. Impact of natriuretic peptide polymorphisms on diastolic and metabolic function in a population cohort: insights from the STANISLAS cohort. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):729-39. doi:10.1002/ehf2.13674.
- Yang Y, Zmuda JM, Wojczynski MK, et al. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). *PLoS One*. 2021;16(3):e0248726. doi:10.1371/journal.pone.0248726.
- Seidemann SB, Vardeny O, Claggett B, et al. An NPPB Promoter Polymorphism Associated With Elevated N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Lower Blood Pressure, Hypertension, and Mortality. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):e005257. doi:10.1161/JAHA.116.005257.
- Cannone V, Ledwidge M, Watson C, et al. STOP-HF Trial: Higher Endogenous BNP and Cardiovascular Protection in Subjects at Risk for Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(6):497-504. doi:10.1016/j.jacbs.2021.05.001.
- Cataliotti A, Tonne JM, Bellavia D, et al. Long-term cardiac pro-B-type natriuretic peptide gene delivery prevents the development of hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2011;123(12):1297-305. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981720.



Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смертности в мире. Исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов, направленные на обнаружение патогенетически значимых молекулярных мишеней, а также поиск связанных с ними информативных биомаркеров течения и исхода ССЗ остаются актуальными. Одними из таких предиктивных/прогностических маркеров-кандидатов являются продукты гена *OLR1* и варианты генетического полиморфизма *OLR1*.

Ген *OLR1* кодирует белок-рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа 1 (LOX-1), экспрессия которого увеличивается в ответ на провоспалительные или проатеросклеротические факторы. LOX-1 играет важную патогенетическую роль в развитии ССЗ и сахарного диабета 2 типа. Однонуклеотидные полиморфизмы в гене *OLR1* могут использоваться в качестве генетического биомаркера, прогнозирующего развитие ССЗ, необходимого для стратификации пациентов по группам риска при реализации принципов персонализированной медицины, а возможно и как потенциальные терапевтические мишени для пациентов с определенными клиническими фенотипами. В данном обзоре рассмотрены основные генетико-эпидемиологические исследования связи гена *OLR1* с ССЗ и этиопатогенетические механизмы влияния гена *OLR1* на их развитие.

Ключевые слова: *OLR1*, генетический полиморфизм, Ох-LDL, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации, Москва, Россия.

Писарев В. М.* — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ORCID: 0000-0002-5729-9846, Фетлам Д. Л. — аспирант лаборатории моле-

кулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ORCID: 0000-0002-5477-4920, Чумаченко А. Г. — с.н.с. лаборатории молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, ORCID: 0000-0001-6279-2849, Гречко А. В. — директор, ORCID: 0000-0003-3318-796X.

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

АСБ — атеросклеротическая бляшка, АФК — активная форма кислорода, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, LOX-1 — рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа 1, OLR1 — oxidized low-density lipoprotein receptor 1, рецептор-1 окисленных липопротеинов низкой плотности, oxLDL — oxidized low density lipoprotein, окисленные липопротеины низкой плотности, SNP — single-nucleotide polymorphisms, однонуклеотидные полиморфизмы, SRSF — serine/arginine-rich splicing factor 1, обогащенный серином и аргинином фактор сплайсинга.

Рукопись получена 06.08.2024

Рецензия получена 28.08.2024

Принята к публикации 05.09.2024



Для цитирования: Писарев В. М., Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Гречко А. В. Вклад гена *OLR1* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(10):6080. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6080. EDN PZDKSK

Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases

Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V.

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death in the world. Studies on the molecular genetic mechanisms aimed at detecting pathogenetically significant molecular targets, as well as searching for informative biomarkers remain relevant. Some of these predictive/prognostic marker candidates are the *OLR1* gene products and polymorphisms.

The *OLR1* gene encodes the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), the expression of which increases in response to proinflammatory or proatherogenic factors. LOX-1 plays an important pathogenetic role in the development of CVD and type 2 diabetes. Single nucleotide polymorphisms in the *OLR1* gene can be used as a genetic biomarker predicting the CVDs, necessary for stratification of patients into risk groups within the concept of personalized medicine, as well as potential therapeutic targets for patients with certain clinical phenotypes. This review examines the main genetic and epidemiological studies of the *OLR1* gene association with CVDs and the etiopathogenetic mechanisms of the *OLR1* gene influence on their development.

Keywords: *OLR1*, genetic polymorphism, Ox-LDL, cardiovascular diseases.

Relationships and Activities: none.

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia.

Pisarev V. M.* ORCID: 0000-0002-5729-9846, Fetlam D. L. ORCID: 0000-0002-5477-4920, Chumachenko A. G. ORCID: 0000-0001-6279-2849, Grechko A. V. ORCID: 0000-0003-3318-796X.

*Corresponding author: vpisarev@gmail.com

Received: 06.08.2024 **Revision Received:** 28.08.2024 **Accepted:** 05.09.2024

For citation: Pisarev V. M., Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Grechko A. V. Contribution of the *OLR1* gene to the development of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(10):6080. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6080. EDN PZDKSK

Ключевые моменты

- Ген *OLR1* кодирует белок oxLDL лектинового типа 1, экспрессия которого увеличивается в ответ на провоспалительные или проатеросклеротические факторы.
- Генетический полиморфизм в гене *OLR1* выступает как фактор регуляции экспрессии рецептора, патогенетически значимого для развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний.
- Генетические полиморфизмы в гене *OLR1* могут использоваться в качестве биомаркеров в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и служить потенциальными мишенями для диагностического и терапевтического использования.

**Актуальность проблемы
сердечно-сосудистых заболеваний**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю заболеваний сердца приходится до 32% всех летальных исходов, что составило в 2021г 20,5 млн [2]. В России в структуре смертности ССЗ занимают первое место (удельная смертность составляет 57%, из которых почти 20% приходится на население трудоспособного возраста) [3]. По некоторым расчетам, проведенным в 12 регионах России, смертность от причин, связанных с ССЗ, составляет ~1 млн в год [4]. Однако риск развития ССЗ (а значит, и летальность, связанная с ССЗ) может значительно варьировать в зависимости от экономического развития региона [5]. Поэтому исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов ССЗ, направленных на обнаружение патогенетически значимых молекулярных мишеней, а также поиск связанных с ними информативных биомаркеров течения и исхода ССЗ, остаются актуальными.

Предполагается, что такие биомаркеры обладают высоким потенциалом применения с целью персонализированного лечения пациентов с ССЗ [6]. Перспективными биомаркерами могут явиться и полиморфные варианты генов, контролирующих жизненно важные процессы в клетках эндотелия, гладкомышечной стенки сосудов, клетках иммунной системы, поскольку механизмы многих заболеваний определяются состоянием сосудистой стенки. Такие биомаркеры могут найти применение в медицине критических и неотложных состояний для уточнения прогноза течения и исхода жизнеугрожающих со-

Key messages

- The *OLR1* gene encodes the lectin-like oxLDL receptor-1, the expression of which increases in response to proinflammatory or proatherogenic factors.
- Genetic polymorphism in the *OLR1* gene acts as a factor regulating the expression of the receptor, pathogenetically significant for the development of atherosclerosis and cardiovascular diseases.
- *OLR1* genetic polymorphisms can be used as biomarkers of cardiovascular diseases and serve as potential targets for diagnostic and therapeutic use.

стояний, таких как сосудистые катастрофы, и стратификации пациентов по преимущественным механизмам развития ССЗ с целью более прецизионного лечения [7].

Под ССЗ обычно понимают совокупность различных заболеваний, существенной причиной развития которых является атеросклероз. Поэтому именно атеросклероз служит первоочередной мишенью при решении диагностических и терапевтических задач [8].

Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание крупных и средних артерий с образованием атеросклеротических бляшек (АСБ), которые могут быть стабильными с развитием атеросклероза сонных артерий, атеросклероза коронарных артерий или заболеваний периферических артерий. С дальнейшим прогрессированием заболевания АСБ становятся нестабильными: разрываются или разрушаются, что может стать причиной инфаркта миокарда, ишемического инсульта, критической ишемии конечности [9-11].

Приведенные сведения подчеркивают актуальность проблемы поиска высокоинформативных и патогенетически значимых молекул, сочетающих признаки терапевтических мишеней и прогностических биомаркеров. К таким перспективным молекулам-кандидатам в последнее время относят полиморфные варианты гена *OLR1* и его белковые продукты [12-15]. Активное участие молекул *OLR1*, его лиганда — окисленного липопротеина низкой плотности (oxLDL) в развитии воспалительных реакций и патогенезе атеросклероза широко обсуждалось в последние годы [16-19]. Однако вклад генетического полиморфизма рецептора окисленных липопротеинов низкой плотности лектинового типа 1 (LOX-1) и сигнальных путей, инициируемых взаимодействием LOX-1-oxLDL на клеточной поверхности, в развитии ССЗ подробно не освещался. Обсуждение

имеющихся данных по этим вопросам явилось целью данного обзора.

Структура гена *OLR1*

Ген *OLR1* (Oxidized low-density lipoprotein receptor 1), также известный как *LOX-1*, *CLEC8A*, *SCARE1*, охватывает >7 тыс. пар оснований, состоит из 6 экзонов и 5 интронов и находится в области p12.3-p13 хромосомы 12 человека [13]. Данный ген кодирует белок, который содержит домен лектина С-типа [14]. *LOX-1* является основным рецептором молекул oxLDL на эндотелиальных клетках [20], макрофагах [21, 22], гладкомышечных клетках [22], кардиомиоцитах [23], эпителиальных клетках дыхательных путей [24] и адипоцитах [25]. Недавнее исследование установило относительный уровень экспрессии *LOX-1*-специфической мРНК в клетках разных тканей (количество молекул на 10⁶ клеток): трофобласты — 399-463, резидентные клетки иммунной системы — 80-202, циркулирующие клетки иммунной системы — 15-21; микроглиальные клетки — 40, клетки эпителия легких — 27-29; фибробласты и эндотелиальные клетки — 11 [19].

LOX-1 состоит из четырех доменов: внеклеточного лектиноподобного домена (С-концевой участок молекулы), соединительного домена NECK, трансмембранного домена и N-концевого цитоплазматического домена. Доменные участки образуют мембранный гликопротеин типа II, состоящий из 273 аминокислот [13]. Он синтезируется как белок-предшественник массой 40 кДа с N-связанным углеводом с высоким содержанием маннозы, который далее гликозилируется и превращается в зрелую форму массой 50 кДа [13, 26]. Каждый домен кодируется отдельным экзоном: экзон 1 кодирует 5'-нетранслируемую область (5'UTR) РНК и цитоплазматический домен, экзон 2 кодирует цитоплазматический и трансмембранный домен, экзон 3 кодирует домен NECK, а экзоны 4-6 кодируют лиганд-связывающий домен и 3'UTR РНК [13].

LOX-1 представляет собой мультилигандный рецептор-мусорщик (scavenger receptor, SR) класса E, экспрессия которого повышается в ответ на провоспалительные или проатеросклеротические факторы [27]. Рецепторы-мусорщики — рецепторы клеточной поверхности, которые связывают чужеродные или измененные собственные лиганды, способствуя их удалению посредством эндоцитоза, фагоцитоза, адгезии и иницируя сигнальные механизмы в клетке [28]. *LOX-1* опосредует спектр атерогенных клеточных реакций, включая дисфункцию эндотелия, фагоцитоз апоптотически погибших клеток, воспаление сосудов, образование пенистых клеток, отложение коллагена и метаболизм холестерина в адипоцитах [27]. *In vivo* *LOX-1* активируется при патологических состояниях, таких как гипертония, диабет, гиперлипидемия и ишемия/реперфузия [14, 29].

Роль полиморфизма гена *OLR1* при ССЗ

Ген *OLR1* кодирует изоформные белки в зависимости от альтернативного сплайсинга и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [30].

Альтернативный сплайсинг *OLR1* приводит к трем вариантам мРНК *LOX-1*: транскрипт 1 (*OLR1* NM 002543), транскрипт 2 (*OLR1D4* NM 001172632) и транскрипт 3 (*LOXIN* NM 001172633) [30]. Вариант 1 транскрипта содержит все 6 экзонов и приводит к синтезу полноразмерного белка *LOX-1*, с высокой аффинностью связывающего oxLDL. В *OLR1D4* отсутствует экзон 4, поэтому предполагаемый кодируемый белок короче [31]. В варианте 3 транскрипта, отсутствие экзона 5 в результате сплайсинга образует белок — *LOXIN*, в котором отсутствуют две трети лектиноподобного домена *LOX-1* — области, важной для связывания лиганда oxLDL. Существуют сведения о защитной роли третьей изоформы *LOXIN* при ССЗ, связанных с повышенной экспрессией *LOX-1* [30].

SNP в гене *OLR1* ассоциированы с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ОИМ) [32], атеросклероза сонных артерий [33], ишемического инсульта [34], атеросклеротического поражения бедренной и подколенной артерий [35], гипертонии [36].

К настоящему времени изучены ассоциации нескольких полиморфизмов в гене *OLR1* и развития ССЗ. Трансверсия с.501 G > C (rs11053646) в экзоне 4 приводит к аминокислотной замене лизина на аспарагин в положении 167 (p.K167N). Обнаружено, что наличие аллеля С *OLR1* rs11053646 изменяет связывание и утилизацию ox-LDL, что повышает риск ОИМ, ишемического инсульта, гипертонии [37]. У пациентов — носителей аллеля Т (генотипы СТ и ТТ) гена *OLR1* с SNP rs1050286, расположенным в 3'UTR нетранслируемой области — выявлен повышенный риск ОИМ [12]. Показана ассоциация еще двух полиморфизмов *OLR1* — rs1050283 (3'UTR 188 C > T) и rs3736235 (IVS4-14 A > G) — с риском развития ИБС [32]. Аллель G SNP rs1050286 значительно влияет на аффинность связывания микроРНК miR-24 с 3'UTR *OLR1*, определяя более эффективную посттранскрипционную репрессию гена, что может снизить риск развития ОИМ и ИБС [31].

Факторы сплайсинга SRSF1 (serine/arginine-rich splicing factor 1, обогащенный серином и аргинином фактор сплайсинга-1) и SRSF2 (в комплексе с белком HMGAl) (serine/arginine-rich splicing factor 2, обогащенный серином и аргинином фактор сплайсинга-2) участвуют в альтернативном сплайсинге *OLR1* [38]. Повышенный уровень SRSF1 может представлять собой дополнительный фактор риска ССЗ. Аллель Т rs3736234 связан с включением экзона 5 и высоким риском ИБС, в то время как аллель С rs3736234 связан с отсутствием экспрессии экзона 5 и низким

риском ИБС за счет различного связывания с участками SRSF1 и SRSF2/HMGA1. Интересно, что между факторами SRSF1 и SRSF2/HMGA1 существует антагонизм [38].

Таким образом, генетический полиморфизм *OLR1* выступает как фактор регуляции экспрессии рецептора, патогенетически значимого для развития атеросклероза и ССЗ.

Роль рецептора окисленных липопротеинов низкой плотности LOX-1 в развитии атеросклероза

Патогенез развития ССЗ связан с атеросклерозом. LOX-1 играет ключевую роль в образовании и дестабилизации АСБ [27].

Эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса. LOX-1 является основным рецептором для захвата oxLDL эндотелиальными клетками [39]. OxLDL через эндотелиальный рецептор LOX-1, малую ГТФазу RhoA (представитель семейства генов гомологов Ras A) и ROCK (Rho-ассоциированную спиральную протеинкиназу) активирует аргиназу II, подавляет продукцию NO и способствует сосудистой вазоконстрикции [14]. Аргиназа II — это фермент, ответственный за гидролиз аргинина в орнитин и мочевину, регулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), конкурируя за общий субстрат L-аргинин [40]. Также LOX-1 опосредует поглощение oxLDL эндотелиальными клетками, индуцируя активацию протеинкиназы C (PKC) $\beta 2$ и N-концевых киназ c-Jun (JNK) [41].

Связывание oxLDL с LOX-1 активирует NADPH-оксидазу на клеточной мембране, что приводит к быстрому увеличению образования внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Увеличение АФК активирует окислительно-восстановительный сигнальный путь NF- κ B [37], генерируя три ответа: (1) увеличивает связывание с промотором LOX-1, следовательно, увеличивает экспрессию LOX-1 и усиливает опосредованное LOX-1 поглощение oxLDL; (2) усиливает экспрессию рецептора Ang-II типа 1; (3) повышает экспрессию нижестоящих провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как Р-селектин, Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1 и моноцитарный хемоаттрактант белка-1 (MCP-1), что приводит к увеличению адгезии моноцитов в эндотелиальные клетки [27].

Опосредованная LOX-1 генерация АФК может индуцировать повреждение митохондриальной ДНК и усиливать экспрессию инфламмасомы NLRP3. Активация инфламмасомы NLRP3 в ответ на различные раздражители приводит к продукции воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины, которые участвуют в поддержании хронического воспалительного состояния при атеросклерозе [29].

Индуктируемая OxLDL активация рецепторов Ang II типа 1 (AT1) и ангиотензинпревращающего фермента, которая активирует ренин-ангиотензиновую систему, являясь мощным триггером развития артериальной гипертензии и атеросклероза. С другой стороны, Ang II через активацию рецептора AT1 транскрипционным образом повышает экспрессию LOX-1 и усиливает поглощение ox-LDL эндотелиальными клетками. Это привело к концепции положительной перекрестной связи между дислипидемией и ренин-ангиотензиновой системой [42].

LOX-1 опосредует индуцируемый oxLDL апоптоз эндотелиальных клеток. Связывание oxLDL с LOX-1 снижает экспрессию антиапоптотических белков, таких как Bcl-2 и c-IAP-1, и активирует апоптотические сигнальные пути с участием каспазы-9 и каспазы-3, что приводит к апоптозу эндотелиальных клеток [43].

Молекулы липопротеинов низкой плотности переносятся через эндотелиальные клетки в субэндотелиальное пространство путем экзоцитоза с помощью кавеол. Кавеолы представляют собой инвагинации мембраны размером 50-100 нм, моделируемые ее основным структурным белком, кавеолином-1 [44, 45]. Помимо кавеолина-1, кавеолы содержат различные рецепторы-мусорщики, например LOX-1, которые обеспечивают эндоцитоз липопротеинов низкой плотности [1].

Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция приводит к повышенной проницаемости, позволяющей прикрепленным моноцитам проникать в субэндотелиальное пространство [27]. OxLDL захватываются происходящими из моноцитов макрофагами и SMC через различные SR, такие как SR-AI/II, CD36, SR-BI, макросиалин/CD68 и LOX-1, что приводит к образованию пенных клеток, которые формируют некротическое ядро АСБ [27]. Повышенные уровни PCSK9 сильно стимулируют экспрессию SR (главным образом LOX-1) и поглощение ox-LDL в макрофагах и, таким образом, способствуют процессу атерогенеза [46].

В настоящее время стало известно, что макрофаги, несущие функциональный рецептор *OLR1* rs11053646 KK, демонстрируют более высокие уровни РНК *OLR1*, но более низкие уровни экспрессии РНК транскрипционного фактора иммунного ответа NF- κ B, это наводит на мысль, что в непатологических условиях вариант менее функционального рецептора *OLR1* rs11053646 NN может быть связан с усилением воспаления и дальнейшего развития атеросклероза [33].

Интенсивное воспаление и накопление oxLDL стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток посредством инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), PDGF и эпидермального фактора роста (EGF) [14]. Дальнейшая миграция гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство соз-

дает среду для их превращения в пенистые клетки через сигнальные пути NF- κ B и JNK и дальнейшем формировании неоинтимы после повреждения сосудов [47].

Присутствие LOX-1 на активированных тромбоцитах предполагает, что LOX-1 может играть решающую роль в образовании тромбов, активируя АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, опосредуя взаимодействие тромбоцитов с эндотелием [48]. Связывание активированных тромбоцитов с LOX-1 приводит к усиленному высвобождению эндотелина-1 за счет взаимодействия LOX-1 и CD40 [14] и инактивированию NO за счет увеличения внутриклеточной продукции супероксида из эндотелиальных клеток, тем самым непосредственно вызывая эндотелиальную дисфункцию [49].

Высокие концентрации oxLDL за счет увеличения экспрессии MMP-1 (коллагеназы) и MMP-3 (стромелизина-1) вызывают апоптоз гладкомышечных клеток, что приводит к нестабильности и разрыву АСБ, последующей тромбоэмболизации и развитию ССЗ [50].

Заключение

LOX-1 играет ключевую роль в атерогенезе и воспалении. Он влияет на несколько типов клеток: эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, фибробласты, макрофаги и тромбоциты, способствуя эндотелиальной дисфункции, апоптозу, миграции моноцитов и макрофагов, и нестабильности бляшек — основных событий атерогенеза. SNP в гене *OLR1* могут использоваться в качестве генетических биомаркеров в развитии ССЗ и служить потенциальными мишенями для диагностического и терапевтического использования. Однако необходимы дополнительные валидирующие исследования для клинической трансляции имеющихся знаний о вкладе циркулирующих продуктов *OLR1* и их лигандов, а также генетических биомаркеров *OLR1*, в клиническую практику с целью персонализации лечения ССЗ.

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

Литература/References

- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
- Rizwan A, Sadiq T. The Use of AI in Diagnosing Diseases and Providing Management Plans: A Consultation on Cardiovascular Disorders With ChatGPT. *Cureus*. 2023;15(8):e43106. doi:10.7759/cureus.43106.
- Ponosenko AV, Sinitsky MYu, Khutornaya MV, et al. Genetic Markers of Systemic Inflammatory Response in Cardiac Surgery (Review). *General Reanimatology*. 2017;13(6):48-59. (In Russ.) Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. и др. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). *Общая реаниматология*. 2017;13(6):48-59. doi:10.15360/1813-9779-2017-6-48-59.
- Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, et al. Cardiovascular Mortality in 12 Russian Federation Regions — participants of the "Cardiovascular Disease Epidemiology in Russian Regions" study. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;5(6):6-11. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России". *Российский кардиологический журнал*. 2012;5(6):6-11.
- Zelenina AA, Shalnova SA, Muromtseva GA, et al. Regional deprivation and risk of developing cardiovascular diseases (Framingham Risk Score): data from ESSE-RF. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):49-58. (In Russ.) Зеленина А.А., Шальнова С.А., Муромцева Г.А. и др. Региональная депривация и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по Фрамингемской шкале: данные ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):49-58. doi:10.17116/profmed20232601149.
- Pisarev VM, Chumachenko AG, Filev AD, et al. Combination of DNA Molecular Biomarkers in the Prediction of Critical Illness Outcome. *General Reanimatology*. 2019;15(3):31-47. (In Russ.) Писарев В.М., Чумаченко А.Г., Филев А.Д. и др. Комбинация молекулярных биомаркеров ДНК в прогнозе исхода критических состояний. *Общая реаниматология*. 2019;15(3):31-47. doi:10.15360/1813-9779-2019-3-31-47.
- Chumachenko AG, Grigoriev EK, Pisarev VM. Contribution of *AGTR* 1 Promoter Region Polymorphism to the Progression and Outcome of Sepsis in Patients with Various Comorbidities. *General Reanimatology*. 2021;17(5):35-51. (In Russ.) Чумаченко А.Г., Григорьев Е.К., Писарев В.М. Вклад полиморфизма промоторной области гена *AGTR* 1 в течение и исход сепсиса у пациентов с различной коморбидностью. *Общая реаниматология*. 2021;17(5):35-51. doi:10.15360/1813-9779-2021-5-35-51.
- Francula-Zaninovic S, Nola IA. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(3):153-63. doi:10.2174/1573403X14666180222102312.
- Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018;123(10):1118-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
- Gorgui J, Gasbarrino K, Georgakis MK, et al. Circulating adiponectin levels in relation to carotid atherosclerotic plaque presence, ischemic stroke risk, and mortality: A systematic review and meta-analyses. *Metabolism*. 2017;69:51-66. doi:10.1016/j.metabol.2017.01.002.
- Han J, Luo L, Marcelina O, et al. Therapeutic angiogenesis-based strategy for peripheral artery disease. *Theranostics*. 2022;12(11):5015-33. doi:10.7150/thno.74785.
- Mohammed HSE, Kamal MM, ElBadre HM, et al. Lectin-Like OLR1 3'UTR Rs1050286 Gene Polymorphism and Plasma Oxidized-LDL in Coronary Artery Disease and Their Relation to Cardiovascular Risk and Outcomes. *Rep Biochem Mol Biol*. 2022;10(4):537-53. doi:10.52547/rmb.10.4.537.
- Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, et al. Role of LOX-1 (Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1) as a Cardiovascular Risk Predictor: Mechanistic Insight and Potential Clinical Use. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):153-66. doi:10.1161/ATVBAHA.120.315421.
- Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. LOX-1: Regulation, Signaling and Its Role in Atherosclerosis. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(7):218. doi:10.3390/antiox8070218.
- Sánchez-León ME, Loeza-Reyes KJ, Matias-Cervantes CA, et al. LOX-1 in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Molecular and Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5276. doi:10.3390/ijms25105276.
- Kashirskikh DA, Khotina VA, Sukhorukov VN, et al. Cell and tissue markers of atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):102-13. (In Russ.) Каширских Д.А., Хотина В.А., Сухоруков В.Н. и др. Клеточные и тканевые маркеры атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):102-13. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-102-113.
- Volkova MV, Ragino YI. Modern biomarkers of oxidative stress estimated by immunoenzymal analysis. *Atherosclerosis*. 2021;17(4):79-92. (In Russ.) Волкова М.В., Рагино Ю.И. Современные биомаркеры окислительного стресса, оцениваемые методом иммуноферментного анализа. *Атеросклероз*. 2021;17(4):79-92. doi:10.52727/2078-256X-2021-17-4-79-92.
- Khotina VA, Sukhorukov VN, Kashirskikh DA, et al. Cholesterol metabolism in macrophages. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):91-101. (In Russ.) Хотина В.А., Сухоруков В.Н., Каширских Д.А. и др. Метаболизм холестерина в макрофагах. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):91-101. doi:10.17802/2306-1278-2020-9-2-91-101.
- Truthe S, Klassert TE, Schmelz S, et al. Role of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Inflammation and Pathogen-Associated Interactions. *J Innate Immun*. 2024;16(1):105-32. doi:10.1159/000535793.
- Tian K, Ogura S, Little PJ, et al. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: current knowledge and future perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1443(1):34-53. doi:10.1111/nyas.13984.
- Kimmel DW, Dole WP, Cliffl DE. Elucidation of the Role of Lectin-Like oxLDL Receptor-1 in the Metabolic Responses of Macrophages to Human oxLDL. *J Lipids*. 2017;2017:8479482. doi:10.1155/2017/8479482.
- Xiang P, Blanchard V, Francis GA. Smooth Muscle Cell-Macrophage Interactions Leading to Foam Cell Formation in Atherosclerosis: Location, Location, Location. *Front Physiol*. 2022;13:921597. doi:10.3389/fphys.2022.921597.

23. Cuthbert GA, Shaik F, Harrison MA, et al. Scavenger Receptors as Biomarkers and Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Cells*. 2020;9(11):2453. doi:10.3390/cells9112453.
24. Taban Q, Mumtaz PT, Masoodi KZ, et al. Scavenger receptors in host defense: from functional aspects to mode of action. *Cell Commun Signal*. 2022;20(1):2. doi:10.1186/s12964-021-00812-0.
25. De Fano M, Bartolini D, Tortolioli C, et al. Adipose Tissue Plasticity in Response to Pathophysiological Cues: A Connecting Link between Obesity and Its Associated Comorbidities. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5511. doi:10.3390/ijms23105511.
26. Cimmino G, Cirillo P, Conte S, et al. Oxidized low-density lipoproteins induce tissue factor expression in T-lymphocytes via activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1125-35. doi:10.1093/cvr/cvz230.
27. Orekhov AN. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*. 2018;29(4):279-84. doi:10.1097/MOL.0000000000000525.
28. PrabhuDas MR, Baldwin CL, Bollyky PL, et al. A Consensus Definitive Classification of Scavenger Receptors and Their Roles in Health and Disease. *J Immunol*. 2017;198(10):3775-89. doi:10.4049/jimmunol.1700373.
29. Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, et al. LOX-1 in Atherosclerosis and Myocardial Ischemia: Biology, Genetics, and Modulation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22):2759-68. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.010.
30. Rizzacasa B, Morini E, Pucci S, et al. LOX-1 and Its Splice Variants: A New Challenge for Atherosclerosis and Cancer-Targeted Therapies. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):290. doi:10.3390/ijms18020290.
31. Morini E, Rizzacasa B, Pucci S, et al. The human rs1050286 polymorphism alters LOX-1 expression through modifying miR-24 binding. *J Cell Mol Med*. 2016;20(1):181-7. doi:10.1111/jcmm.12716.
32. Salehipour P, Rezagholizadeh F, Mahdianasser M, et al. Association of OLR1 gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2021;50(2):334-43. doi:10.1016/j.hrtlung.2021.01.015.
33. Predazzi IM, Norata GD, Vecchione L, et al. Association between OLR1 K167N SNP and intima media thickness of the common carotid artery in the general population. *PLoS One*. 2012;7(2):e31086. doi:10.1371/journal.pone.0031086.
34. Alharbi KK, Ali Khan I, Alotaibi MA, et al. Molecular genetic studies in Saudi population; identified variants from GWAS and meta-analysis in stroke. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(1):83-9. doi:10.1016/j.sjbs.2017.08.014.
35. Arslan C, Bayoglu B, Cengiz M, et al. Upregulation of OLR1 and IL17A genes and their association with blood glucose and lipid levels in femoropopliteal artery disease. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):1160-8. doi:10.3892/etm.2017.4081.
36. Hou XW, Yang RQ, Zhong YG, et al. G501C polymorphism of the oxidized LDL receptor gene is associated with albuminuria in Chinese essential hypertension patients. *Genet Mol Res*. 2011;10(4). doi:10.4238/2011.October.3.2.
37. Mentrup T, Cabrera-Cabrera F, Schröder B. Proteolytic Regulation of the Lectin-Like Oxidized Lipoprotein Receptor LOX-1. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:594441. doi:10.3389/fcvm.2020.594441.
38. Tejedor JR, Tilgner H, Iannone C, et al. Role of six single nucleotide polymorphisms, risk factors in coronary disease, in OLR1 alternative splicing. *RNA*. 2015;21(6):1187-202. doi:10.1261/rna.049890.115.
39. Sharma T, Romeo F, Mehta JL. LOX-1: Implications in atherosclerosis and myocardial ischemia. *EXCLI J*. 2022;21:273-8. doi:10.17179/excli2021-4532.
40. Li M, Wu Y, Ye L. The Role of Amino Acids in Endothelial Biology and Function. *Cells*. 2022;11(8):1372. doi:10.3390/cells11081372.
41. Shi Y, Cosentino F, Camici GG, et al. Oxidized low-density lipoprotein activates p66Shc via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, protein kinase C-beta, and c-Jun N-terminal kinase kinase in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(9):2090-7. doi:10.1161/ATVBAHA.111.229260.
42. St Paul A, Corbett CB, Okune R, et al. Angiotensin II, Hypercholesterolemia, and Vascular Smooth Muscle Cells: A Perfect Trio for Vascular Pathology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4525. doi:10.3390/ijms21124525.
43. Hua Y, Zhang J, Liu Q, et al. The Induction of Endothelial Autophagy and Its Role in the Development of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:831847. doi:10.3389/fcvm.2022.831847.
44. Zhao Y, Yang Y, Xing R, et al. Hyperlipidemia induces typical atherosclerosis development in Ldlr and Apoe deficient rats. *Atherosclerosis*. 2018;271:26-35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.015.
45. Lu R, Yuan T, Wang Y, et al. Spontaneous severe hypercholesterolemia and atherosclerosis lesions in rabbits with deficiency of low-density lipoprotein receptor (LDLR) on exon 7. *EBioMedicine*. 2018;36:29-38. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.020.
46. Akhmedov A, Sawamura T, Chen CH, et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a crucial driver of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(18):1797-807. doi:10.1093/eurheartj/ehaa770.
47. Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56. doi:10.1038/s41572-019-0106-z.
48. von Hundelshausen P, Schmitt MM. Platelets and their chemokines in atherosclerosis-clinical applications. *Front Physiol*. 2014;5:294. doi:10.3389/fphys.2014.00294.
49. Gasecka A, Rogula S, Szarpak Ł, et al. LDL-Cholesterol and Platelets: Insights into Their Interactions in Atherosclerosis. *Life (Basel)*. 2021;11(1):39. doi:10.3390/life11010039.
50. Li L, Liu S, Tan J, et al. Recent advance in treatment of atherosclerosis: Key targets and plaque-positioned delivery strategies. *J Tissue Eng*. 2022;13:20417314221088509. doi:10.1177/20417314221088509.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru
для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



29–30 НОЯБРЯ 2024 | НОВОСИБИРСК