



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Использование генетических маркеров ИБС в клинической практике: реальность или отдаленная перспектива?

Исследование полиморфизма гена *TNF* у больных ИМ с подъёмом сегмента ST

Генетические маркеры неблагоприятных исходов ОКС

Развитие гипертрофии ЛЖ, ассоциированное с генетическим полиморфизмом медиаторов системы воспаления

Генетические предикторы кардиоэмболического инсульта у больных с ФП

Комбинированные генотипы полиморфных участков генов цитокинов, фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ и развитие ИМ у мужчин

Генетические маркеры ССЗ и ВСС у мужчин

В ФОКУСЕ:

Кардиогенетика

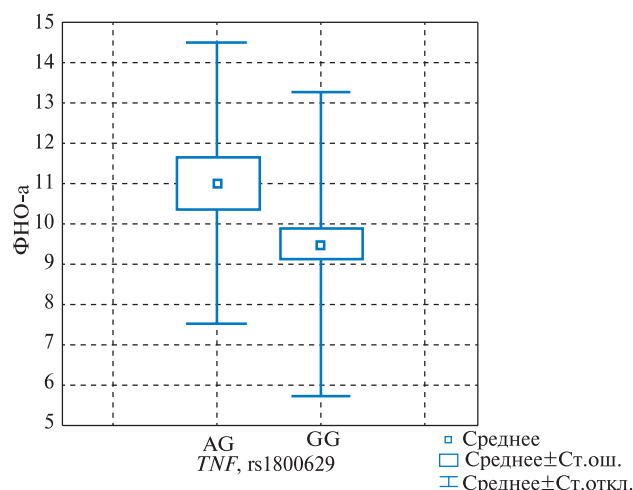


Рисунок 1. Уровень ФНО-α в сыворотке крови у пациентов с ИМ в зависимости от генотипа по rs1800629 гена *TNF*.

Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) — провоспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологических эффектов на организм. Многообразные эффекты ФНО-α обуславливают его участие в формировании различных патологических состояний, таких как аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые и другие заболевания. Проведены ассоциативные исследования полиморфных вариантов гена *TNF* с более чем с семью патологическими состояниями. См. на стр. 15.

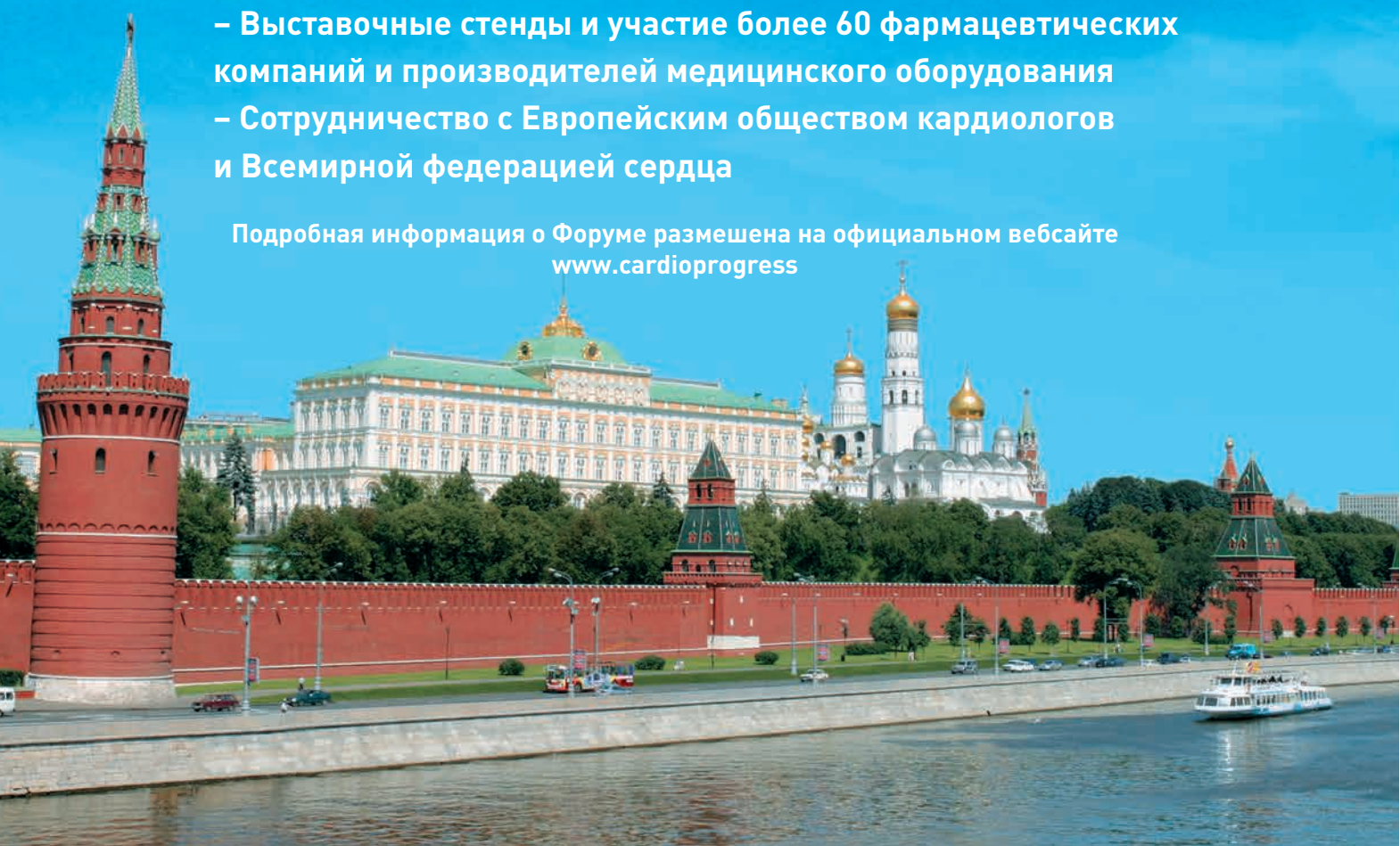
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

24–26 марта 2015 г.
г. Москва

- Участие около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о Форуме размешена на официальном вебсайте
www.cardioprogress





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Российский индекс научного цитирования:
импакт-фактор (РИНЦ 2012) 0,502

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

Архив номеров: www.rosocardio.ru, www.cardio.medi.ru

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru, www.cardio.medi.ru

Информация о подписке: www.rosocardio.ru,
www.cardio.medi.ru/6603.htm

Каталог "Роспечать":

79210 — для индивидуальных подписчиков,

81196 — для предприятий и организаций

Объединенный каталог "Пресса России":

42432 — для индивидуальных подписчиков,

42433 — для предприятий и организаций

Зарубежная подписка:

To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "МК-Periodica"
in your country or to JSC "МК-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.

Отпечатано: ИПК ИТАР-ТАСС
129085, г. Москва, Звездный бульвар, 17

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 10 (114) 2014

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Козилова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Искендеров Б. Г. (Пенза)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Колтаков Е. В. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревизишвили А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Шульман В. А. (Красноярск)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Периуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7000 copies

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

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX):
Impact-factor (RCI-2012) 0,502

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

Archive: www.roscardio.ru, www.cardio.medi.ru

Instructions for authors: www.roscardio.ru,
www.cardio.medi.ru

Subscription: www.roscardio.ru/en/subscription.ru
Catalog *ROSPECHAT*:

79210 — Personal, 81196 — Corporate

Catalog *PRESSA ROSSII*:

42432 — Personal, 42433 — Corporate

Catalog *MK-Periodica*:

To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC “MK-Periodica” in your country or to JSC “MK-Periodica” directly: www.periodicals.ru

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

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

Advertising department Leontieva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva Vladislava

Printed: IPK ITAR-TASS
129085, Moscow, Zvezdnyi bulvar, 17

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 10 (114) 2014

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekjan B. G. (Moscow)

Ar'kov O. Yu. (Moscow)

Belenkov Yu. N. (Moscow)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Vojevoda M. I. (Novosibirsk)

Galjavich A. S. (Kazan')

Karpov R. S. (Toms)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)

Arutyunov G. P. (Moscow)

Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)

Gafarov V. V. (Novosibirsk)

Govorin A. V. (Chita)

Dzemeshekevich S. L. (Moscow)

Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)

Dupljakov D. V. (Samara)

Iskenderov B. G. (Moscow)

Karaskov A. M. (Novosibirsk)

Kolpakov E. V. (Moscow)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)

Stefan Anker (Germany)

Salim Berkinbajev (Kazakhstan)

Vladimir Gabinskiy (USA)

Richard Ceska (Czech Republic)

Roberto Ferrari (Italy)

Jean Charles Fruchart (France)

Vladimir Kovalenko (Ukraine)

Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mareev V. Yu. (Moscow)

Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)

Oganov R. G. (Moscow)

Revishvili A. Sh. (Moscow)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Taratukhin E. O. (Moscow)

Chazova I. E. (Moscow)

Chumakova G. A. (Barnaul)

Shalnova S. A. (Moscow)

Jakushin S. S. (Rjazan)

Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)

Libis R. A. (Orenburg)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Nedbaikin A. M. (Brjansk)

Paleev F. N. (Moscow)

Pokrovskiy S. N. (Moscow)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Protasov K. V. (Irkutsk)

Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)

Khludeeva E. A. (Vladivostok)

Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

КАРДИОГЕНЕТИКА

CARDIOGENETIC

Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю.,
Сергеева А. С., Демкина А. И., Максимов В. Н.,
Воевода М. И.

7 *Shesternya P. A., Nikulina S. Yu., Shulman V. A.,
Sergeeva A. S., Demkina A. I., Maksimov V. N., Voevoda M. I.*
Clinical significance of coronary artery disease genetic
markers: reality or far future?

Использование генетических маркеров ишемической
болезни сердца в клинической практике: реальность
или отдаленная перспектива?

Зыков М. В., Макеева О. А., Голубенко М. В.,
Кашталап В. В., Каретникова В. Н., Гончарова И. А.,
Кулиш Е. В., Барбараш Л. С., Барбараш О. Л.,
Пузырёв В. П.

13 *Zykov M. V., Makeeva O. A., Golubenko M. V.,
Kashtalap V. V., Karetnikova V. N., Goncharova I. A.,
Kulish E. V., Barbarash L. S., Barbarash O. L.,
Puzyrev V. P.*
The study of rs1800629 (g-308a) polymorphism of the *TNF*
gene in patients with myocardial infarction with elevated ST
segment

Исследование полиморфизма rs1800629 (g-308a)
гена *TNF* у больных инфарктом миокарда с подъемом
сегмента ST

Ложкина Н. Г., Максимов В. Н., Орлов П. С., Куимов А. Д.,
Воевода М. И.

19 *Lozhkina N. G., Maksimov V. N., Orlov P. S., Kuimov A. D.,
Voevoda M. I.*
Genetic markers of negative outcomes of the acute coronary
syndrome

Генетические маркеры неблагоприятных исходов острого
коронарного синдрома

Минушкина Л. О., Чумакова О. С., Селезнева Н. Д.,
Евдокимова М. А., Осмоловская В. С., Благодатских К. А.,
Носиков В. В., Затеишников Д. А.

23 *Minushkina L. O., Chumakova O. S., Selezneva N. D.,
Evdokimova M. A., Osmolovskaya V. S., Blagodatskikh K. A.,
Nosikov V. V., Zateyshnikov D. A.*
Left ventricular hypertrophy development, associated with
genetic polymorphism of inflammatory mediators

Развитие гипертрофии левого желудочка,
ассоциированное с генетическим полиморфизмом
медиаторов системы воспаления

Шульман В. А., Аксютин Н. В., Никулина С. Ю.,
Назаров Б. В., Дудкина К. В., Максимов В. Н., Козлов В. В.,
Котловский М. Ю., Синяпко С. Ф., Платунова И. М.

29 *Shulman V. A., Aksyutina N. V., Nikulina S. Yu., Nazarov B. V.,
Dudkina K. V., Maksimov V. N., Kozlov V. V., Kotlovsky M. Yu.,
Sinyapko S. F., Platonova I. M.*
Genetic predictors for cardioembolic stroke in patients with
atrial fibrillation

Генетические предикторы кардиоэмболического инсульта
у больных с фибрилляцией предсердий

Коненков В. И., Прокофьев В. Ф., Шевченко А. В.,
Покушалов Е. А., Караськов А. М.

34 *Konenkov V. I., Prokofiev V. F., Shevchenko A. V.,
Pokushalov E. A., Karaskov A. M.*
Association of combined genotype of polymorphic cytokine
genes sites, endothelial growth factor and metalloproteases
with myocardial infarction development in men

Ассоциированность комбинированных генотипов
полиморфных участков генов цитокинов, фактора роста
сосудистого эндотелия и металлопротеиназ с развитием
инфаркта миокарда у мужчин

Иванова А. А., Максимов В. Н., Орлов П. С.,
Иванов Д. Е., Савченко С. В., Воевода М. И.

40 *Ivanova A. A., Maksimov V. N., Orlov P. S., Ivanoschuk D. E.,
Savchenko S. V., Voevoda M. I.*
Association of various genetic markers of cardiovascular
diseases and sudden cardiac death in men

Ассоциация некоторых генетических маркеров сердечно-
сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью
у мужчин

Никулина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А.,
Верещагина Т. Д., Чернов В. Н.

46 *Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Shulman V. A.,
Vereshchagina T. D., Chernov V. N.*
Forecasting of CCD in families by means of a method
of logistic regression in Krasnoyarsk

Модель логистической регрессии как дополнительный
математический метод прогнозирования нарушений
сердечной проводимости в семьях г. Красноярск

Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н.
Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза

Татаринова Т. Н., Фрейлихман О. А., Костарева А. А., Грехов Е. В., Моисеева О. М.
Современные представления и роль мутаций гена *NOTCH1* в развитии коарктации аорты

Киреева В. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Апарцин К. А.
Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярно- и фармакогенетические аспекты

Петров В. И., Смусева О. Н., Соловкина Ю. В., Шаталова О. В.
Полиморфизм гена *SLCO1B1* и статин-ассоциированная миопатия у российских пациентов

Максимов В. Н., Орлов П. С., Малютин С. К., Маздорова Е. В., Никитин Ю. П., Воевода М. И.
Ассоциация генетических маркеров с артериальной гипертензией в сибирской популяции

Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Панова Н. В., Серебрякова В. Н., Комарова Е. Е., Афанасьев С. А., Гарганеева А. А., Трубачева И. А.
I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста

Третьякова С. С., Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Максимов В. Н., Воевода М. И., Чернов В. Н.
Генетическая обусловленность идиопатических нарушений сердечной проводимости

53 Koch N. V., Lifschitz G. I., Voronina E. N.
Approaches to the lipid metabolism genes polymorphism analysis in screening for atherosclerosis risk factors

58 Tatarinova T. N., Freilichman O. A., Kostareva A. A., Grekhov E. V., Moiseeva O. M.
Modern views on the gene *NOTCH1* mutations role for aortic coarctation

64 Kireeva V. V., Koch N. V., Lifschitz G. I., Apartsin K. A.
Endothelial dysfunction as cornerstone of cardiovascular events: molecular and pharmaceutic aspects

69 Petrov V. I., Smuseva O. N., Solovkina Yu. V., Shatalova O. V.
The *SLCO1B1* gene polymorphism and statin-induced myopathy in russian patients

73 Maximov V. N., Orlov P. S., Malyutina S. K., Mazdorova E. V., Nikitin Yu. P., Voevoda M. I.
Association of genetic markers in hypertensive disease in siberian population

77 Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Panova N. V., Serebryakova V. N., Komarova E. E., Afanasieva S. A., Garganeeva A. A., Trubacheva I. A.
I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme in CHD patients of different age and gender

82 Tretyakova S. S., Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Maksimov V. N., Voevoda M. I., Chernov V. N.
An inheritance of idiopathic cardiac conduction disorders

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Кузнецов В. А., Шебеко П. В., Енина Т. Н., Мельников Н. Н.
Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных с хронической сердечной недостаточностью

ORIGINAL ARTICLE

87 Kuznetsov V. A., Shebeko P. V., Enina T. N., Melnikov N. N.
The influence of cardiac resynchronizing therapy on vegetative heart rhythm regulation in individuals with congestive heart failure

Уважаемые читатели!

Использование данных молекулярных генетических исследований становится необходимым звеном индивидуализации профилактических и терапевтических мероприятий. Геномика и эпигеномика фактически стирает грань между фундаментальными и практическими исследованиями. Именно поэтому изучение генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний становится одним из приоритетных направлений в кардиологии. Определенный переворот в генетике сердечно-сосудистых заболеваний произошел благодаря секвенированию 3,2 биллионов пар человеческого генома и созданию каталога однонуклеотидных полиморфизмов человека. Это послужило основанием для проведения полногеномных ассоциативных исследований (Genome-Wide Association Study – GWAS).

Учитывая вышеизложенное, редакция Российского кардиологического журнала приняла решение посвятить один из номеров журнала проблемам генетики сердечно-сосудистых заболеваний.

Одним из наиболее значимых открытий современной кардиогенетики является ассоциация локуса 9p21.3 с ишемической болезнью сердца. В статье П.А. Шестерни и соавт. показано, что носители полиморфного варианта аллеля С rs1333049 этого локуса имели более высокий риск повторного инфаркта миокарда в отдаленном периоде. Предложено практическое использование генотипирования локуса 9p21.3 для стратификации риска неблагоприятных исходов в течение длительного периода после инфаркта миокарда. С этой точки зрения перспективным является их интегральное использование наряду с клиническим калькулятором риска GRACE.

Особого внимания заслуживает статья В.Н. Максимова с соавт. Авторы на большом материале (274 внезапно умерших мужчин) изучили возможные генетические предикторы внезапной смерти. Показано, что целый ряд генотипов (СС rs 2228314 гена *SREBF-2*, генотип GG rs10757278, уже упомянутый



выше генотип СС rs1333049, генотип GA rs1799864 гена *CCR2*) связаны с повышенным риском развития внезапной сердечной смерти.

М.В. Зыков с соавт. изучали ассоциацию полиморфного варианта rs 1899629 гена *TNF* с концентрацией фактора некроза опухоли в крови у больных острым инфарктом миокарда. Зафиксирован более высокий уровень ФНО- α на 10-14 сутки инфаркта миокарда у носителей аллеля А рассматриваемого гена.

Представляет определенный интерес статья А.А. Черновой с соавт. Авторы предложили математический метод логистической регрессии для прогнозирования вероятности возникновения различных вариантов патологии проводящей системы сердца у родственников пациентов с этой патологией.

В целом, представленные материалы свидетельствуют о широкой географии кардиогенетических исследований в Российской Федерации. Поэтому возникает необходимость в дальнейшем планировании и координации таких исследований с целью скорейшего внедрения результатов этих исследований в клинику.

Ответственный редактор номера
д.м.н., профессор
Шульман В.А.

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Голландские авторы обращаются к вопросу о балансе липопротеидов в развитии атеросклероза. Rader et al. приводят обзор литературы, который позволяет заключить, что важность липопротеидов высокой плотности в предотвращении атеросклероза переоценена. Они обращаются также к разрабатываемым сегодня препаратам, которые способны повышать уровень ЛПВП, и их потенциальным возможностям в лечении и профилактике ИБС. Таких возможностей может оказаться меньше, чем ожидается.

(По данным: *The Lancet*, 2014)

Сообщаются результаты крупного международного исследования соотношения рисков сердечно-сосудистых заболеваний в странах с разным уровнем жизни. Yusuf et al. включили 156 тысяч пациентов из 17 разных стран, оценив их исходный сердечно-сосудистый риск по шкале INTERHEART. Период наблюдения составил 4,1 года. По результатам исследования сделаны следующие выводы. Самая низкая доля факторов риска отмечена в бедных странах. Средняя оценка INTERHEART была самой высокой в странах с большим доходом. Напротив, сердечно-сосудистая смертность оказалась существенно выше в бедных странах и ниже — в богатых. Авторы делают вывод, что несмотря на факторы риска, большую роль в развитии и прогнозе играет оказание медицинской помощи. Одно лишь наличие или отсутствие факторов риска не говорит о возможности смерти от сердечно-сосудистых причин.

(По данным: *N England J Med*, 2014)

Приводятся данные поиска соотношений между выраженностью резидуальной элевации сегмента ST после инфаркта миокарда и реальной картиной в очаге некроза. Rommel et al. (Германия) проводили магнитно-резонансную визуализацию у пациентов в течение 1 недели после инфаркта. Для сопоставления использовалась ЭКГ, снятая через 90 минут после чрескожного вмешательства. Всего исследовано 763 пациента со STEMI (инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ). Показано, что отведение с худшей элевацией (worst lead ST elevation) достоверно и значительно связано с размером инфаркта, долей спасённого миокарда, микроваскулярной обструкции и серьёзными (major) сердечно-сосудистыми осложнениями.

(По данным: *Heart*, 2014)

Пациентов необходимо обучать самостоятельному контролю артериального давления и самостоятельной титрации доз препаратов. К такому выводу пришли McManus et al. (Великобритания) при исследо-

вании 552 пациентов с артериальной гипертензией. Сравнивались рандомизированные группы, в одной из которых критерием контроля считалось АД на визите у врача, а в другой — домашний уровень АД с возможностью изменять дозу препаратов. Спустя 12 месяцев, во второй группе среднее АД было достоверно ниже. Разница достигла 9,2/3,4 мм рт.ст.

(По данным: *JAMA*, 2014)

Кроме потребления и экскреции хлорида натрия, следует обращать внимание на выделение с мочой калия. O'Donnell et al. исследовали количество выделяемого в утренней моче калия у 102 тысяч пациентов. Как оказалось, выделение большего количества калия (более 1,5 г в сутки) связано с меньшим риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти.

(По данным: *N England J Med*, 2014)

Проведён мета-анализ исследований гепарина и бивалирудина при чрескожном вмешательстве. Cavender et al. (группа TIMI, США) объединили данные 16 протоколов с общим числом пациентов 34 тысячи. В результате обобщения данных по осложнениям, исходам и кровотечениям, показано следующее: по сравнению с гепарином, применение бивалирудина повышает риск тромбоза стента и инфаркта миокарда, но снижает риск кровотечений. В отношении кровотечений нужно учитывать также сопутствующее применение ингибиторов интегринов. Авторы отмечают, что выбор гепарина или бивалирудина должен определяться рисками конкретного пациента: склонностью к кровоточивости или тромбозам.

(По данным: *The Lancet*, 2014)

Авторы Kara et al. (Бельгия) обращают внимание на то, что для оценки вероятности тромбоэмболии лёгочной артерии более специфичным является соотношение Д-димер/фибриноген, нежели только Д-димер. В то же время, уровень Д-димера менее 0,35 мкг/мл, по их данным, может исключить ТЭЛА.

(По данным: *Acta Clin Belg*, 2014)

Применение статинов снижает риск развития пищевода Баррета. Об этом сообщают Nguyen et al. (США). В исследовании 909 пациентов, включая 303 с уже имеющимся пищеводом Баррета, с оценкой терапии, которую они получают, исследователи пришли к выводу, что приём статинов независимо снижает площадь поражения пищевода. Особенно выраженным профилактическим эффектом был для лиц с ожирением. Связь с нестатиновыми липид-снижающими средствами выявлена не была.

(По данным: *Gastroenterology*, 2014)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: РЕАЛЬНОСТЬ ИЛИ ОТДАЛЕННАЯ ПЕРСПЕКТИВА?

Шестерня П. А.¹, Шульман В. А.¹, Никулина С. Ю.¹, Сергеева А. С.¹, Демкина А. И.¹, Максимов В. Н.², Воевода М. И.²

Цель. Оценить возможность клинического применения данных генотипирования локуса 9p21.3 у больных ИМ.

Материал и методы. В исследование включено 500 больных ИМ в возрасте ≤65 лет [Me 54,0; Q₂₅ 48,0; Q₇₅ 59,0], в т.ч. 411 (82,2%) мужчин и 89 (17,8%) женщин, и данные 31 аутопсии — 24 мужчин и 7 женщин в возрасте ≤65 лет (57,87±5,92 лет) с верифицированным ИМ, как причиной смерти. Группа контроля состояла из 423 (79,1%) мужчин и 112 (20,9%) женщин в возрасте ≤65 лет [Me 55,0; Q₂₅ 48,0; Q₇₅ 61,0] с исключенной ИБС. Период проспективного наблюдения после ИМ составил 2 года. Выделение ДНК проводилось методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови или ткани миокарда. Для генотипирования были выбраны два однонуклеотидных полиморфизма (ОНП) rs1333049 и rs10757278 локуса 9p21.3.

Результаты. В логистической регрессионной модели продемонстрировано самостоятельное предикторное значение генотипа CC rs1333049 в развитии ИМ — ОШ=1,71 [95% ДИ: 1,16-2,52], p=0,006. Выявлена ассоциация аллеля C rs1333049 с частотой повторного острого коронарного синдрома (ОКС) в отдаленный период наблюдения (6, 12, 24 месяцев) у больных ИМ, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) в стационаре. В течение первого года после выписки из стационара носители аллеля риска C rs1333049 имели риск повторного ОКС — ОШ=4,91 [95% ДИ: 1,45-16,66], через два года наблюдения — ОШ=3,77 [95% ДИ: 1,50-9,52].

Заключение. Предложено практическое использование генотипа rs1333049 для прогнозирования развития ИМ и отдаленных исходов заболевания.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-7-12>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, однонуклеотидный полиморфизм, rs10757278, rs1333049, локус 9p21.3, прогноз, исходы.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ, Красноярск; ²ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Шестерня П. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, проректор по УР, Сергеева А. С. — ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО, Демкина А. И. — аспирант кафедры внутренних болезней №1, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shesternya75@mail.ru

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбезST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМсST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КрасГМУ — Красноярский государственный медицинский университет, НИИ — научно-исследовательский институт, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, GRACE — Global Registry of Acute Coronary Events, GWAS — Genome-Wide Association Study, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe, MONICA — Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease, NRI — Net Re-classification Improvement.

Рукопись получена 30.06.2014

Рецензия получена 24.07.2014

Принята к публикации 31.07.2014

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CORONARY ARTERY DISEASE GENETIC MARKERS: REALITY OR FAR FUTURE?

Shesternya P. A.¹, Nikulina S. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Sergeeva A. S.¹, Demkina A. I.¹, Maksimov V. N.², Voevoda M. I.²

Aim. The purpose of this study was to assess clinical application of the 9p21.3 locus genotype in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally 500 (411 male, 89 female) patients with MI younger than 65 years old [Me 54,0; Q₂₅ 48,0; Q₇₅ 59,0] and 31 autopsy data (24 male, 7 female) in case of fatal MI were collected. All participants were included in the study after written informed consent form. Control group consisted of 535 participants (423 male, 112 female) without coronary artery disease [Me 42,6; Q₂₅ 39,0; Q₇₅ 44,3]. Genome DNA was extracted from venous blood or myocardial tissue using the phenol-chloroform extraction method. Two SNPs rs10757278 and rs1333049 (locus 9p21.3) were tested. Prospective follow-up period lasted 2 years.

Results. We revealed a direct strong association of the locus 9p21.3 (rs1333049) with MI. Logistic regression odds ratio (OR) of MI for homozygous genotype CC rs1333049 was 1,71 [95% CI: 1,16-2,52], p=0,006. In patient who didn't underwent PCI and carried of risk allele C rs1333049 had significant higher risk of recurrent

acute coronary syndrome (ACS): during 1 year after MI — OR=4,91 [95% CI: 1,45-16,66]; during 2 year after MI — OR=3,77 [95% CI: 1,50-9,52].

Conclusion. We suppose these data might be effectively utilized for improvement of onset of MI and long-term outcome prognosis.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-7-12>

Key words: myocardial infarction, single nucleotide polymorphism, rs10757278, rs1333049, locus 9p21.3, outcome.

¹Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk;

²Scientific Research Institute for Therapy and Preventive Medicine of the SB RAMS, Novosibirsk; Russia.

Одним из наиболее значимых открытий современной кардиогенетики явилась ассоциация локуса 9p21.3 с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и, в частности, инфаркта миокарда (ИМ) [1-3]. Ассоциация этой “горячей точки” генома с ИБС/ИМ доказана в различных популяциях, мета-анализах и не вызывает сомнений [4, 5]. Однако до настоящего времени остается неясным механизм реализации данного генетического феномена. Содержащаяся в локусе 9p21.3 некодирующая регуляторная рибонуклеиновая кислота (нкРНК) не входит в состав ни одного из известных генов.

Вместе с тем, в настоящее время накоплены данные, подтверждающие, что в основе взаимосвязи локуса 9p21.3 с различными клиническими формами ИБС находится ассоциация с тяжестью коронарного атеросклероза [6]. Кроме поражения коронарных сосудов, выявлены также ассоциации локуса 9p21.3 с другой сосудистой патологией (абдоминальными и интракраниальными аневризмами, атеросклерозом различной локализации), сахарным диабетом, эндометриозом и другими заболеваниями, ассоциированными с возрастом [7-9].

Логичным продолжением научного поиска стало изучение возможности клинического применения генетических предикторов как в стратификации риска развития ИБС/ИМ, так и прогнозировании исходов заболевания. Идентификация новых маркеров риска поставила перед статистиками новую задачу для оценки статистической значимости генетических маркеров, добавляемых к уже имеющимся калькуляторам риска. В частности, предложен метод NRI (Net Re-classification Improvement), своего рода пере-классификации существующей шкалы. В настоящее время известны результаты нескольких крупных проектов по интеграции геномной информации в существующие шкалы риска, однако полученные в них результаты во многом противоречивы [10-12].

Более обнадеживающим выглядит предложение клинического использования генотипов локуса 9p21.3 для прогнозирования исходов у больных, перенесших ИМ [13, 14]. Однако этот вопрос также требует дальнейшего изучения, что и предопределило цель нашего исследования — оценить возможность клинического применения данных генотипирования локуса 9p21.3 у больных ИМ.

Материал и методы

Набор участников проводился на базе двух ведущих кардиологических клиник г. Красноярск: Краевой клинической больницы и Городской клинической больницы №20 имени И. С. Берзона и ограничивался следующими критериями включения: 1) диагноз ИМ, верифицированный на основании клинической картины, данных ЭКГ и исследования маркеров некроза миокарда; 2) мужчины и женщины

в возрасте ≤ 65 лет; 3) европеоидная раса; 4) наличие подписанного информированного согласия. Научное исследование было одобрено этическим комитетом КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Всего в исследование с 01.01.2009 по 30.06.2010 гг. было включено 500 больных ИМ в возрасте от 22 до 65 лет [Me 54,0; Q₂₅ 48,0; Q₇₅ 59,0], в том числе 411 (82,2%) мужчин и 89 (17,8%) женщин. В течение того же периода в Краевом бюро судебно-медицинской экспертизы производился анализ летальных исходов вне стационара. Всего в исследование были включены данные 31 аутопсии — 24 мужчин и 7 женщин в возрасте от 44 до 65 лет ($57,87 \pm 5,92$ лет) с верифицированным ИМ, как причины смерти.

Контрольная группа была сформирована на основе случайной выборки из базы данных двух крупномасштабных эпидемиологических исследований по изучению тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и определяющих их факторов — MONICA и HAPIEE, выполненных в НИИ Терапии и профилактической медицины (г. Новосибирск). Из общей когорты участников обеих программ было отобрано 535 человек без ИБС, исключенной на основании стандартного вопросника Rose. Группа контроля состояла из 423 (79,1%) мужчин и 112 (20,9%) женщин в возрасте до 65 лет [Me 55,0; Q₂₅ 48,0; Q₇₅ 61,0]. Группа контроля и группа больных ИМ были сопоставимы по возрасту ($p=0,351$) и полу ($p=0,239$).

По результатам обследования и данным анамнеза документировались: наличие гипертонической болезни, сахарного диабета, статус курения, гиперхолестеринемия, ожирение и избыточная масса тела, абдоминальный тип ожирения, отягощенный семейный анамнез. Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего холестерина более 5,0 ммоль/л. При определении избыточной массы тела и ожирения использовалась классификация ВОЗ, основанная на вычислении индекса Кетле (ИМТ) — масса(кг)/рост(м)². Нормальной принималась масса тела при ИМТ от 18,5 до 24,9; избыточная масса тела — при ИМТ от 25,0 до 29,9; ожирение — при ИМТ ≥ 30 . Абдоминальный тип ожирения определялся при окружности талии (ОТ), превышающей 94 см у мужчин и 80 см у женщин. За отягощенную наследственность по ИБС принималось наличие ИМ, стенокардии, внезапной сердечной смерти у родителей.

По наличию избыточной массы тела и ожирения, в том числе абдоминальному типу ожирения, статистически значимых различий между группами не было выявлено. Так, в группе контроля был 181 (40,0%) участник с избыточной массой тела и 90 (20,0%) — с ожирением; в группе ИМ — 192 (39,6%) и 110 (22,7%), соответственно ($p=0,594$). В контрольной группе количество пациентов с абдоминальным типом ожирения составило 199 (52,5%) в сравнении

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемой группы и контроля

Критерии / факторы риска		Мужчины			Женщины		
		Группа ИМ абс. (%)	Контроль абс. (%)	p	Группа ИМ абс. (%)	Контроль абс. (%)	p
Анамнез курения	Нет	96 (23,9%)	111 (26,4%)	0,007	54 (64,3%)	93 (85,3%)	0,003
	Да	278 (69,3%)	257 (61,0%)		27 (32,1%)	14 (12,8%)	
	В прошлом	27 (6,7%)	53 (12,6%)		3 (3,6%)	2 (1,8%)	
Гипертоническая болезнь		272 (67,8%)	243 (57,4%)	0,002	62 (73,8%)	57 (50,9%)	0,001
Сахарный диабет		36 (9,0%)	22 (6,5%)	0,201	16 (19,0%)	8 (7,1%)	0,012
Отягощенная наследственность по ИБС		129 (34,3%)	80 (24,2%)	0,003	24 (30,4%)	27 (24,8%)	0,393

с 161 (48,8%) больным ИМ, $p=0,323$. При этом в контрольной группе по сравнению с больными ИМ ожидаемо было статистически значимо меньшее число лиц, имеющих гипертоническую болезнь — 300 (56,1%) против 334 (68,9%), $p<0,001$; сахарный диабет — 30 (6,6%) против 52 (10,7%), $p=0,026$; отягощенную наследственность по ИБС — 107 (24,4%) против 153 (33,6%), $p=0,002$. Среди лиц контрольной группы чаще выявлялась гиперхолестеринемия — 360 (79,5%) против 323 (72,3%) больных ИМ, $p=0,011$. Что, вероятно, объясняется широким использованием статинов в лечении ИМ и известным относительным снижением уровня общего холестерина в острый период ИМ. При этом по ряду факторов риска обращали на себя внимание гендерные различия среди больных ИМ (табл. 1).

При поступлении в стационар у больных ИМ рассчитывали индекс тяжести состояния по шкале GRACE. Индекс GRACE был рассчитан у 389 из 424 (91,7%) больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМсПST); среди больных ИМ без подъема сегмента ST (ИМбезПST) этот показатель был несколько выше — 70 (97,2%).

Интервенционная реперфузия проведена половине больных — 251 из 500 (50,2%). В подавляющем большинстве случаев чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) сопровождалось стентированием коронарных артерий (КА) — у 232 (92,4%) больных. Консервативную, в том числе тромболитическую, терапию в стационаре получили 249 (49,8%) больных.

Период проспективного отдаленного наблюдения пациентов составил 2 года. После выписки из стационара информация собиралась в три временных периода — через 6, 12 и 24 месяцев после ИМ. Оценивались следующие конечные точки: 1) повторный ИМ; 2) госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (НС); 3) повторный острый коронарный синдром (ОКС) — комбинированная конечная точка, объединявшая повторные ИМ и случаи госпитализации по поводу НС; 4) повторное ЧКВ. Из 476 выписанных из стационара больных контакт по различным причинам был утерян с 24 (5,0%) из них. Таким

образом, анализ исходов заболевания в отдаленный период наблюдения проведен у 452 больных ИМ.

Выделение ДНК проводилось методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови или ткани миокарда. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs1333049 и rs10757278 локуса 9p21.3 проводилось с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды и праймеры TaqMan, Applied Biosystems) на приборе AB 7900HT.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 20.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей и их стандартных ошибок (m), для количественных — в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ), медианы (Me) и квартилей (Q). Проверка нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Для оценки значимости статистических различий количественных признаков использовался ранговый критерий Манна-Уитни. Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p<0,05$. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического критерия Спирмена. Для оценки риска развития ИМ по конкретному аллелю или генотипу производили расчет отношения шансов (ОШ), а при невозможности — относительного риска (ОР) в таблицах сопряженности 2x2 и определением доверительных интервалов (ДИ).

Результаты

Первым этапом нашей работы была проверка ассоциации двух ОНП локуса 9p21.3 — rs1333049

Таблица 2

Ассоциация ОНП локуса 9p21.3 с инфарктом миокарда

ОНП, генотип/аллель	rs1333049		rs1075728	
	Генотип CC	Аллель C	Генотип GG	Аллель G
Мужчины				
Контроль, абс. (%±m)	77 (18,6±1,9)	302 (72,9±2,2)	60 (17,9±2,1)	246 (73,4±2,4)
Группа ИМ, абс. (%±m), p*	118 (27,8±2,2), 0,002	339 (80,0±1,9), 0,017	107 (25,8±2,1), 0,029	323 (77,8±2,0), 0,170
ОШ [95% ДИ]	1,69 [1,22-2,40]	1,48 [1,07-2,04]	1,59 [1,12-2,72]	1,27 [0,91-1,78]
Женщины				
Контроль, абс. (%±m)	20 (17,9±3,6)	77 (68,8±4,4)	20 (18,0±3,6)	77 (69,4±4,4)
Группа ИМ, абс. (%±m), p*	30 (32,3±4,8), 0,021	76 (81,7±4,0), 0,034	29 (33,0±5,0), 0,037	70 (79,5±4,3), 0,143
ОШ [95% ДИ]	2,19 [1,14-4,20]	2,03 [1,05-3,94]	2,34 [1,16-4,32]	1,72 [0,89-3,31]
Всего				
Контроль, абс. (%±m)	97 (18,4±1,7)	379 (72,1±2,0)	80 (17,9±1,8)	323 (72,4±2,1)
Группа ИМ, абс. (%±m), p*	148 (28,6±2,0), <0,001	415 (80,3±1,7), 0,002	136 (27,0±2,0), 0,002	393 (78,1±1,8), 0,041
ОШ [95% ДИ]	1,77 [1,36-2,37]	1,58 [1,18-2,11]	1,70 [1,24-2,32]	1,36 [1,01-1,83]

Примечание: * — коэффициент статистической значимости по χ^2 между исследуемой группой (больные ИМ) и группой контроля.

и rs1075728 с ИМ в российской популяции. При анализе распределения частот генотипов исследуемых ОНП между группами ИМ и контроля выявлены различия с высоким уровнем статистической значимости для обоих ОНП. В группе ИМ в сравнении с контрольной группой преобладали носители генотипа CC rs1333049 — 28,6±2,0% против 18,4±1,7% ($p<0,001$) и носители генотипа GG rs1075728 — 27,0±2,0% против 17,9±1,8% ($p=0,002$), соответственно. Носительство аллелей риска для ОНП локуса 9p21.3 также ассоциировалось с ИМ. Так, количество носителей аллеля C rs1333049 в группе ИМ в сравнении с группой контроля составило 80,3±1,7% и 72,1±2,0%, соответственно, ($p=0,002$). Для носителей аллеля риска G rs1075728 соотношение между группами было 78,1±1,8% и 72,4±2,1%, соответственно, ($p=0,041$). Наличие в геноме гомозиготных генотипов риска двух ОНП локуса 9p21.3 практически в равной степени повышало вероятность развития ИМ на основании расчета ОШ. Так, для гомозиготного генотипа CC rs1333049 риск развития ИМ был равен 1,77 [95% ДИ: 1,36-2,37], для генотипа GG rs1075728 — 1,70 [95% ДИ: 1,24-2,32]. Отношение шансов развития ИМ для носителей аллеля C rs1333049 составило 1,58 [95% ДИ: 1,18-2,11], для носителей аллеля G rs1075728 несколько ниже — 1,36 [95% ДИ: 1,01-1,83]. Результат гендерного анализа выявленных ассоциаций представлен в таблице 2.

В локусе 9p21.3 оба ОНП rs1333049 и rs1075728 расположены достаточно близко — на расстоянии 1025 пар нуклеотидов. Коэффициент корреляции между носителями гомозиготных генотипов риска CC rs1333049 и генотипа GG rs1075728 составил 0,943; а между носителями гетерозиготных генотипов — 0,954. Очевидно, что эти ОНП в нашей популяции входят в один блок сцепления. В логистической

регрессионной модели, включавшей все оценивавшиеся в нашей работе факторы риска, носительство генотипа CC rs1333049 имело самостоятельное предикторное значение ОШ=1,71 [95% ДИ: 1,16-2,52], $p=0,006$.

Нами была проведена также оценка взаимосвязи генотипов rs1333049 с тяжестью состояния больных ИМ по шкале GRACE. Установлено, что больные ИМсPST, имевшие гомозиготный генотип риска CC rs1333049, значительно чаще имели умеренный и высокий риск летального исхода в стационаре по шкале GRACE, в сравнении с носителями в генотипе аллеля G rs1333049. Носителей генотипа CC rs1333049 в группе низкого риска было 20,4±2,7%, а в группе среднего риска и высокого риска — 32,3±4,2% и 28,6±7,6%, соответственно, ($p=0,044$). Вероятность умеренного и высокого риска летального исхода в стационаре у носителей гомозиготного генотипа CC rs1333049 была существенно выше в сравнении с больными, имеющими в геноме как минимум один аллель G ОШ=1,79 [95% ДИ: 1,12-2,86], $p=0,014$. У больных ИМбезPST взаимосвязи между полиморфными вариантами rs1333049 и степенью тяжести больных по шкале GRACE выявлено не было.

Вторым этапом работы было изучение взаимосвязи генотипов риска с отдаленными исходами у больных ИМ. На протяжении всего периода наблюдения частота комбинированной конечной точки, объединявшей все случаи ОКС, была статистически значимо выше у носителей генотипов CC и CG в сравнении с больными, имевшими гомозиготный генотип GG rs1333049: 6 месяцев — 16,5±2,1% против 4,7±2,3% ($p=0,005$); 12 месяцев — 27,8±2,5% против 16,3±4,0% ($p=0,028$); 24 месяцев — 41,1±2,7% против 21,4±4,4% ($p=0,001$), соответственно, (рис. 1).

Учитывая, что субстратом ассоциации локуса 9p21.3 с различными клиническими проявлениями ИБС, в том числе и ИМ, является связь генетических маркеров с тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла, нами была сформулирована гипотеза о возможности использования генетических маркеров для оценки прогноза только у лиц, не подвергавшихся интервенционному вмешательству на КА. Согласно этому предположению, стентирование КА должно было оказывать значительное влияние на течение коронарного атеросклероза, в то время как у больных, получавших только консервативную терапию, можно было ожидать более “естественное” течение заболевания.

Именно поэтому в дальнейшем проводился дифференцированный анализ отдаленных исходов ИМ у носителей различных генотипов rs1333049 в зависимости от проведенной в стационаре терапии. По частоте полиморфных вариантов rs1333049 больные, получавшие консервативную терапию (группа 1), и больные, подвергшиеся ЧКВ (группа 2) статистически значимых различий не имели. Так, в группе 1 носителей генотипа CC было $31,8 \pm 3,0\%$, а в группе 2 — $27,0 \pm 2,9\%$ ($p=0,239$); носителей аллеля C — $79,2 \pm 2,6\%$ и $81,3 \pm 2,5\%$, соответственно, ($p=0,553$). Группы не имели статистически значимых различий и по количеству конечных точек: частота повторного ОКС в группе 2 в сравнении с группой 1 в течение 6 месяцев после перенесенного ИМ составила $12,7 \pm 2,2\%$ и $15,2 \pm 2,4\%$ ($p=0,428$); в течение 12 месяцев — $24,0 \pm 2,8\%$ и $26,5 \pm 3,0\%$ ($p=0,550$); в течение двух лет наблюдения — $35,7 \pm 3,2\%$ и $38,4 \pm 3,3\%$ ($p=0,559$), соответственно.

В группе 1 (консервативной стратегии) отмечена статистически значимая ассоциация носительства аллеля C rs1333049 с повторным ОКС и проведением ЧКВ (рис. 2). Вероятность развития повторного ОКС у этих лиц через год после ИМ составляла 4,91 [95% ДИ: 1,45-16,66], через два года — 3,77 [95% ДИ: 1,50-9,52].

Ярким подтверждением выдвинутой нами гипотезы явилось отсутствие статистически значимой ассоциации полиморфных вариантов rs1333049 с исходами ИМ в отдаленном периоде наблюдения у больных, подвергшихся в стационаре ЧКВ. Практически равной была частота повторного ИМ и всех случаев госпитализации по поводу ОКС у носителей аллеля C и гомозиготного генотипа GG rs1333049 в течение года после ИМ: $11,4 \pm 2,4\%$ против $11,6 \pm 4,9\%$ ($p=0,961$) и $24,4 \pm 3,2\%$ против $25,6 \pm 6,7\%$ ($p=0,875$), соответственно. В течение всего двухлетнего периода наблюдения у носителей аллеля риска C rs1333049 частота повторного ИМ ($15,4 \pm 2,7\%$) и случаев ОКС ($37,7 \pm 3,7\%$) превышала таковую у носителей гомозиготного генотипа GG: $11,9 \pm 4,9\%$ и $28,6 \pm 6,9\%$, соответственно, однако раз-

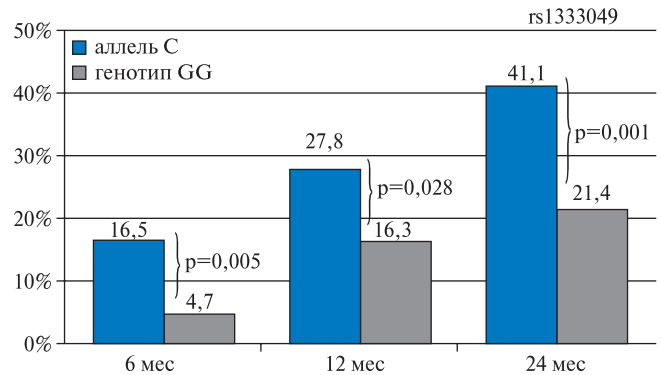


Рис. 1. Частота повторных случаев ОКС у носителей аллеля C rs1333049 в течение отдаленного периода наблюдения после ИМ.

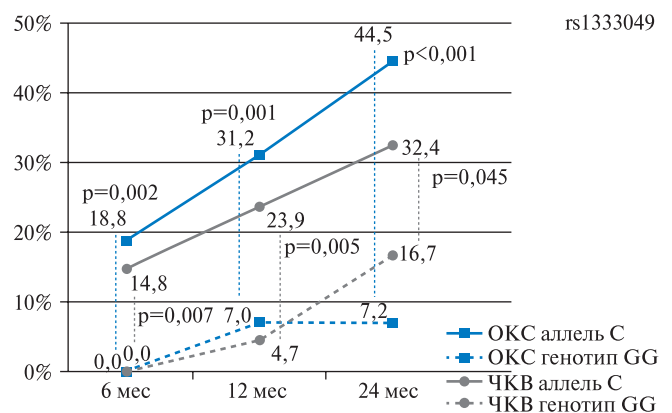


Рис. 2. Частота повторного ОКС и ЧКВ у носителей аллеля C rs1333049 в течение отдаленного периода наблюдения (группа консервативной терапии).

личия были статистически незначимы ($p=0,563$ и $0,267$).

Таким образом, ЧКВ проведенное в стационаре больным ИМ, нивелировало влияние генетического предиктора в пределах относительного непродолжительного двухлетнего периода наблюдения. В то время как у больных, не получавших интервенционную реперфузию, по всей видимости, наблюдалось более “естественное” течение ИБС.

Обсуждение

Традиционный подход, суммирующий число аллелей риска, подобно количественной оценке уровня холестерина, не приемлем в использовании генетических предикторов, поскольку он не учитывает тот факт, что биологические механизмы в различных локусах так же, как и в их воздействии на риск, будут различны. Очевидно, что генетический вклад, который, согласно проведенным исследованиям, доказан как независимый предиктор ИМ, испытывает определенное воздействие окружающей среды, чтобы реализоваться.

Другим лимитирующим фактором в применении геномной информации для стратификации риска является высокая встречаемость аллелей риска в целом в популяции. Более обоснованной в этой связи является использование генетических предикторов в прогнозировании течения и исходов заболевания у больных, уже перенесших ИМ. Полученные нами данные согласуются с результатами других работ [13, 14]. В частности, интеграция носительства аллеля риска C rs1333049 в шкалу риска GRACE улучшала прогнозирование сердечной смерти и повторного ИМ в течение полугода после перенесенного ОКС.

Одним из ограничений данного исследования была неоднородность когорты больных ОКС (доля больных ИМсPST составляла чуть более четверти — 26,1%, при этом 28,3% больных были с НС и 41,6% — ИМбезPST). Кроме того, более чем половине пациентов проведено в стационаре оперативное вмешательство — 47,2% больных подверглись ЧКВ и 3,8% больным проведено аорто-коронарное шунтирование (АКШ). При этом в ранее опубликованной работе Р. Норрманн et al. (2009) было показано отсутствие ассоциации генотипов риска rs1333049 и rs1333040 (9p21.3) с отдаленными в течение трех лет исходами больных ОКС, подвергшихся стентированию [15].

Очевидно, что для будущего клинического применения геномной информации необходимо четкое определение целевой группы пациентов, у которых они могут быть использованы. В частности, была продемонстрирована строгая связь генетических предикторов с отдаленными исходами у наиболее тяже-

лых больных ИМ — имевших многососудистое поражение КА или стратифицированных по шкале GRACE [16, 17].

Нами не найдено публикаций, посвященных разделному анализу связи генетических вариантов с исходами у больных, получавших только консервативную терапию ИМ в стационаре и их сравнению с больными, подвергшихся ЧКВ. Однако, по нашему мнению, проведенное в стационаре вмешательство на КА имеет принципиальное значение в оценке генетических маркеров как предикторов отдаленных исходов заболевания у больных ИМ.

Заключение

Данное исследование в России является пилотным. В нашей популяции реплицированы результаты международных полногеномных исследований (GWAS) по ассоциации локуса 9p21.3 с инфарктом миокарда. Предложено практическое использование генотипа rs1333049 для прогнозирования отдаленных исходов заболевания у больных, перенесших ИМ и не подвергавшихся интервенционному вмешательству в стационаре. Представленные результаты, несомненно, свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения прогностической роли геномной информации. Очевидна необходимость выделения немногочисленных, но крайне значимых генетических факторов. В перспективе необходимо проведение более масштабных, вероятно, многоцентровых исследований.

Литература

1. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature Genetics* 2012; 45: 25-33.
2. Prins BP, Lagou V, Asselbergs FW, et al. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond. *Atherosclerosis* 2012; 225: 1-10.
3. Roberts R, Stewart AF. Genetics of coronary artery disease in the 21st century. *Clin. Cardiol.* 2012; 35: 536-40.
4. Franceschini N, Carty C, Buzkova P, et al. Association of genetic variants and incident coronary heart disease in multiethnic cohorts: the PAGE study. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2011; 4: 661-72.
5. Guo J, Li W, Wu Z, et al. Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9813 cases and 10710 controls. *Mol. Biol. Rep.* 2013; 40: 337-43.
6. Chan K, Patel RS, Newcombe P, et al. Association between the chromosome 9p21 locus and angiographic coronary artery disease burden. A collaborative meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: 957-70.
7. Jeck WR, Siebold AP, Sharpless NE. Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases. *Aging Cell.* 2012; 11: 727-31.
8. Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2012; 32: 196-206.
9. Cugino D, Gianfagna F, Santimone I, et al. Type 2 diabetes and polymorphisms on chromosome 9p21.3: a meta-analysis. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012; 22: 619-25.
10. Ganna A, Magnusson PK, Pedersen NL, et al. Multilocus genetic risk scores for coronary heart disease prediction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33: 2267-72.
11. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al. Cardiovascular disease risk prediction with or without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150: 65-72.
12. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010; 9750: 1393-1400.
13. Adrissino D, Berzuini C, Merlini PA, et al. Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early-onset myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 426-34.
14. Buysschaert I, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. A variant at chromosome 9p21 is associated with recurrent myocardial infarction and cardiac death after acute coronary syndrome: the GRACE genetics study. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1132-41.
15. Hoppmann P, Erl A, Turk S, et al. No association of chromosome 9p21.3 variation with clinical and angiographic outcomes after placement of drug-eluting stents. *Cardiovasc. Intervention* 2009; 2: 1149-55.
16. Gioli-Pereira L, Santos PC, Ferreira NE, et al. Higher incidence of death in multi-vessel coronary artery disease patients associated with polymorphisms in chromosome 9p21.3. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12: URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/12/61>.
17. Szpakowicz A, Pepinski W, Waszkiewicz E, et al. Polymorphism of 9p21.3 locus is associated with high-risk patients with myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2012; 12: e72333.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА rs1800629 (G-308A) ГЕНА *TNF* У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Зыков М. В.¹, Макеева О. А.^{1,2}, Голубенко М. В.^{1,2}, Кашталап В. В.^{1,3}, Каретникова В. Н.^{1,3}, Гончарова И. А.^{1,2}, Кулиш Е. В.², Барбараш Л. С.^{1,3}, Барбараш О. Л.^{1,3}, Пузырёв В. П.²

Цель. Изучение клинической и прогностической значимости полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNF* у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST.

Материал и методы. В исследование включены пациенты (171 человек), госпитализированные в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST давностью до 24 часов и 188 индивидуумов без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. У всех пациентов был определен генотип по полиморфизму rs1800629 гена *TNF*. Генотипирование проводили с помощью оригинального ДНК-чипа.

Результаты. Изучена ассоциация полиморфного варианта rs1800629 (G-308A) гена *TNF* с концентрацией фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми осложнениями у больных с инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST (ИМнST). У больных ИМнST (n=171) частота аллеля A rs1800629 составила 11,7% и не отличалась от таковой у здоровых индивидуумов (n=188) — 12,2%. Носительство аллеля A ассоциировано с более высокими уровнями ФНО-α, измеренным на 10-14 сутки после ИМ: 11,02 пг/мл против 9,49 пг/мл у гомозигот по аллелю G (p=0,045). При анализе клинического статуса больных с ИМ через год наблюдения выявлено, что аллель A зафиксирован с частотой 19% у больных с прогрессирующей стенокардией против 10% без прогрессирующей стенокардии, с частотой 16% у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) в виде повторных инфарктов, инсультов, нестабильной стенокардии или смертности от сердечно-сосудистых причин (комплексная конечная точка) по сравнению с 9% без ССО, что не было статистически значимо. Ранее нами было показано, что высокий уровень ФНО-α у больных ИМ связан с риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в данном исследовании нами не выявлено ассоциации rs1800629 с прогрессированием стенокардии, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и наличием ССО или смертности от сердечно-сосудистых причин через один год после ИМ. Таким образом, аллель A rs1800629 *TNF* влияет на уровень концентрации ФНО-α, но данных за то, что он является самостоятельным фактором риска осложнений после ИМ, недостаточно.

Заключение. Полученные результаты указывают на возможную прогностическую ценность полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в возникновении повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после развившегося ИМ.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 13–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-13-18>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, прогноз, генетические маркеры, полиморфные варианты, фактор некроза опухоли-α, сердечно-сосудистые осложнения.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт медицинской генетики СО РАМН, Томск; ³ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия.

Зыков М. В. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, Макеева О. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории геномной медицины, рук. группы организации научных исследований и информации, Голубенко М. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории геномной медицины, с.н.с. лаборатории популяционной генетики, Кашталап В. В.* — к.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Каретникова В. Н. — д.м.н., доцент, зав. лабораторией патологии кровообращения, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Гончарова И. А. — к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики, Кулиш Е. В. — аспирант лаборатории популяционной генетики, Барбараш Л. С. — д.м.н., профессор, академик РАМН, главный научный сотрудник, Барбараш О. Л. — д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, Пузырёв В. П. — д.м.н., профессор, академик РАМН, директор.

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

AP — angina pectoris, CVC — cardiovascular complications, DNA — Deoxyribonucleic acid, dNTP — Deoxyribonucleotide triphosphate, Mean±SE — стандартная ошибка средней, Mean±SD — стандартное отклонение средней, OR — odds ratio, STEMI — ST segment elevation myocardial infarction, TNF — Tumor necrosis factors, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИМнST — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST, ИМ — инфаркт миокарда, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа, Эхо-КГ — эхо-кардиография.

Рукопись получена 08.04.2014

Рецензия получена 08.05.2014

Принята к публикации 15.05.2014

THE STUDY OF RS1800629 (G-308A) POLYMORPHISM OF THE *TNF* GENE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ELEVATED ST SEGMENT

Zykov M. V.¹, Makeeva O. A.^{1,2}, Golubenko M. V.^{1,2}, Kashtalap V. V.¹, Karetnikova V. N.¹, Goncharova I. A.^{1,2}, Kulish E. V.², Barbarash L. S.², Barbarash O. L.^{1,3}, Puzyrev V. P.²

Aim. To study the clinical and predictive importance of polymorphism of rs1800629 (G-308A) of *TNF* gene in patients with STEMI.

Material and methods. Research included patients (171 persons with STEMI), hospitalized to the Kemerovo cardiological center and 188 individuals without the diagnosed cardiovascular diseases. In all patients the genotype had the polymorphism of rs1800629 of *TNF* gene. Investigation was carried out with help the original DNA microarray.

Results. Associations of the rs1800629 (G-308A) polymorphic variant in the *TNF* gene with the concentration of the tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in the blood serum and cardiovascular complications in patients with myocardial infarction with the elevated ST segment (MI_{ST}) have been studied. Allele A

rs1800629 frequency in patients with MI_{ST} (n=171) was 11,7% which did not differ from the frequency in healthy controls (n=188) — 12,2%. Allele A carrier status was associated with the higher levels of the TNF-α concentration in the blood serum measured at the day 10th-14th after MI: 11,02 pg/ml compared to 9,49 in G homozygotes (p=0,045). While analyzing the clinical status of MI patients after one year follow up, it was revealed that A allele has the frequency 19% in patients with progressive angina pectoris (AP) compared to 10% in patients without progressive AP, and 16% in patients with cardiovascular complications (CVC) such as repeated MI, stroke, instable AP or death from cardiovascular reasons compared to 9% frequency in patients without CVC, which was not statistically significant. We had shown in earlier study that TNF-α

high level in patients with MI is related to the risk of CVC. Although, in current study we did not detect an association of the rs1800629 with progression of the AP, chronic heart failure decompensation, CVC or death from cardiovascular reasons in one year after IM. Thus, rs1800629 allele A does influence TNF- α concentrations, but there is no data supporting the fact that this variant is an independent risk factor for IM and its complications.

Conclusion. The results indicate possible predictive value of rs1800629 polymorphism of *TNF* gene to predict the cardiovascular events in patients with STEMI during 12 months of follow up.

Многочисленные данные о влиянии факторов воспаления на развитие и течение атеросклероза привлекли интерес ученых к изучению генов, кодирующих их структуру. Фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α) — провоспалительный цитокин, обладающий широким спектром биологических эффектов на организм. Многообразные эффекты ФНО- α

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 13–18

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-13-18>

Key words: myocardial infarction, prognosis, genetics factors, polymorphisms, TNF- α , cardiovascular complications.

¹FSBI Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, SD RAMS, Kemerovo; ²FSBI Research Institute of Medical Genetics, SD RAMS, Tomsk; ³SEI HPE Kemerovo State Medical Academy, MH RF, Kemerovo; Russia.

обуславливают его участие в формировании различных патологических состояний, таких как аутоиммунные, инфекционные, сердечно-сосудистые и другие заболевания. Проведены ассоциативные исследования полиморфных вариантов гена *TNF* с более чем с семьюстами патологическими состояниями (<http://www.hugenavigator.net>). Выявлены ассоциации с сердечно-сосудистыми [1], инфекционными [2], эндокринными [3], бронхо-легочными [4], онкологическими [5] и другими заболеваниями.

Ген *TNF*, кодирующий ФНО- α , расположен на коротком плече хромосомы 6 (6p21.16p21.3) внутри кластера генов III класса главного комплекса гистосовместимости. Одним из наиболее изученных полиморфных вариантов в этом гене является rs1800629 (G-308A), располагающийся в промоторе гена. В экспериментальных исследованиях *in vitro* была показана функциональная значимость этого однонуклеотидного полиморфизма: данный аллельный вариант влияет на уровень экспрессии гена и концентрации ФНО- α [6].

Известно, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уровень ФНО- α в сыворотке крови повышается, что, в свою очередь, модифицирует риск развития коронарных событий в дальнейшем. Таким образом, полиморфный вариант G-308A может рассматриваться как фактор риска ИБС, инфаркта миокарда и его осложнений.

Целью настоящего исследования являлось изучение клинической и прогностической значимости полиморфизма rs1800629 (G-308A) гена *TNF* у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В исследование включены пациенты (171 человек), госпитализированные в Кемеровский кардиологический диспансер по поводу инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST давностью до 24 часов и 188 индивидуумов без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Алгоритм обследования больных включал сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр врачом-кардиологом, запись электрокардиограммы, оценку уровня кардиоспецифических ферментов, контроль показателей системной гемодинамики, проведение Эхо-КГ. Всем пациентам в кратчайшие сроки определяли предпочтительный метод реперфузии миокарда — чрескожное коронарное

Таблица 1

Средние значения некоторых количественных показателей и расчет баллов риска по шкалам GRACE и TIMI в общей группе больных

Показатели	Среднее значение (границы 95% ДИ)
Возраст, лет	58,5 (57,2-59,8)
Балл по шкале GRACE	98,3 (94,6-102,0)
Клиренс креатинина, мл/мин	83,8 (79,9-87,6)
Балл по шкале TIMI	2,9 (2,6-3,2)
ИМТ кг/м ²	27,5 (26,7-28,4)
Максимальная активность МВ изоформы креатинкиназы, ЕД	82,7 (68,4-97,1)
ФВ ЛЖ, %	50,4 (49,0-51,8)

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

Характеристика изучаемой выборки по распространенности традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений

Показатели	Значения, n (%)
Мужчины	130 (78,8)
ПИКС в анамнезе	38 (23,0)
Стенокардия в анамнезе	74 (44,8)
Застойная СН в анамнезе	10 (6,1)
Инсульт в анамнезе	12 (7,2)
Курение	81 (49,1)
СД в анамнезе	21 (12,7)
ГБ в анамнезе	141 (85,5)
Класс СН по Killip ≥ II	27 (16,4)
Передний ИМ	93 (56,4)
Стенозы ПА более 50%	28 (17,0)
ЧКВ	8 (4,8)
ТЛТ	118 (71,5)

Сокращения: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СН — сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ГБ — гипертоническая болезнь, ПА — периферические артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ТЛТ — тромболитическая терапия.

вмешательство (ЧКВ) или проведение системной тромболитической терапии (ТЛТ). Реваскуляризация миокарда не проводилась в случае наличия технических ограничений вследствие коронарной анатомии, противопоказаний к ТЛТ или ЧКВ.

В таблице 1 представлены средние значения некоторых клинически значимых показателей и расчет баллов риска по шкалам GRACE и TIMI в обследованной выборке больных. В таблице 2 приведены данные о распространённости традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений в исследованной группе. Так, средний возраст больных составил 59 лет, средний балл по шкале GRACE — 98,3 и по шкале TIMI — 2,9.

У всех пациентов был определен генотип по полиморфизму rs1800629 гена *TNF*. Генотипирование проводили с помощью ДНК-чипа. Использованный метод основан на технологии минисеквенирования (однонуклеотидного удлинения иммобилизованных праймеров). Процесс определения генотипов включал предварительную ПЦР-амплификацию исследуемых локусов; обработку щелочной фосфатазой и урацил-гликозилазой с целью фрагментации и удаления неиспользованных dNTP; проведение гибридизации и реакции однонуклеотидного удлинения праймеров на чипе (инкубация с флуоресцентно-мечеными дидезоксинуклеозидтрифосфатами и ферментом секвеназой); отмывку реагентов с чипа; сканирование чипа в специальном сканере; анализ изображения и чтение результатов [1]. Чипы и реактивы для минисеквенирования, а также сканер чипов произведены компанией Genogama (Эстония). Приготовление смеси для реакции минисеквенирования осуществляли согласно протоколу производителя.

У 158 больных был определен уровень ФНО- α на 10-14 сутки после начала ИМ количественным методом твёрдофазного иммуно-ферментного анализа (реактивы фирмы Biosource International, Бельгия). Измерение проводили на иммуноферментном планшетном ридере “Униплан” производства отечественной фирмы “ПИКОН” (Москва).

Данные о статусе пациентов через год (жив или умер) были известны для 163 больных. За 12 месяцев зафиксировано 8 смертельных исходов, что составляет 5% от общего числа обследованных пациентов. Подробные клинические данные о наличии других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) атеросклероза: перенесенные в течение годичного наблюдения инсульт, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и объёме сопутствующей терапии были получены для 151 пациента. Общая частота событий, принятых за конечную точку (ССО), составила 23,2% (35 больных из 151).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программ SPSS вер-

Таблица 3

Сравнение частот аллелей и генотипов по полиморфному варианту rs1800629 гена *TNF* у больных с ИМ и в контрольной группе

	Частота генотипов n (%)			Частота аллелей n (%)	
	AA	AG	GG	A	G
Больные n=171	1 (0,58)	38 (22,22)	132 (77,19)	40 (11,70)	302 (88,30)
Контроль n=188	1 (0,53)	44 (23,40)	143 (76,06)	46 (12,23)	330 (87,77)
	p=0,901			p=0,908	

Примечание: n — численность генотипов, p — уровень статистической значимости отличий частот по точному тесту Фишера.

сии 16.0 (США) и STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc, США). Для анализа ассоциаций уровня ФНО- α с генотипом, с учетом большого (более 100) объема выборки, использовали однофакторный дисперсионный анализ. Для анализа различий частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 Пирсона или точный тест Фишера (при количестве наблюдений менее 5 в какой-либо из подгрупп). Различия в сравниваемых группах считали достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Частоты аллелей и генотипов у больных с ИМ и здоровых индивидуумов представлены в таблице 3. Редкий аллель А зафиксирован с частотой 11,7% у больных и 12,2% у здоровых индивидуумов, частоты генотипов отличались не более чем на 1% между группами (табл. 3). Распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. У больных и в контрольной выборке встре-

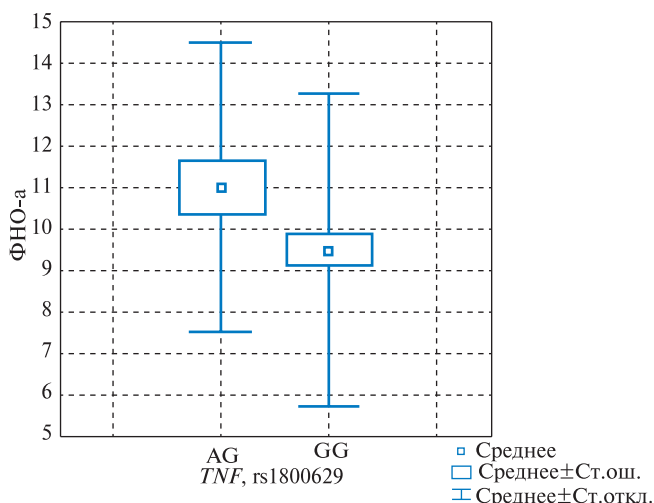


Рис. 1. Уровень ФНО- α в сыворотке крови у пациентов с ИМ в зависимости от генотипа по rs1800629 гена *TNF*.

Таблица 4

Анализ ассоциаций rs1800629 гена *TNF* с прогрессированием заболевания, сердечно-сосудистыми осложнениями и статусом пациентов через год после ИМ

Частоты генотипов/редкого аллеля/OR	Прогрессирующая стенокардия через год		Декомпенсация ХСН через год		Статус через год		Наличие каких-либо сердечно-сосудистых осложнений через год	
	Нет	Есть	Нет	Есть	Жив	Смертельный исход	Нет	Есть
GG	109 (80,74)	10 (62,50)	112 (77,78)	7 (100,00)	119 (76,77)	6 (75,00)	95 (81,90)	24 (68,57)
AG и AA	26 (19,25)	6 (37,50)	32 (22,22)	0	36 (23,23)	2 (25,00)	21 (18,10)	11 (31,43)
p	0,091		0,160		0,907		0,091	
A	0,10±0,018		0,11±0,018		0,12±0,018		0,09±0,019	
OR _A	2,077 (0,785-5,493); p=0,143		0,263 (0,015-4,511); p=0,544		1,054 (0,230-4,824); p=1,00		1,780 (0,816-3,879); p=0,142	

Примечание: данные приведены как абсолютное значение (%).

Сокращение: OR — отношение шансов.

лось только по одному пациенту с генотипом AA, поэтому при дальнейшем анализе группы пациентов-носителей аллеля A (генотипы AA и AG) сравнивали с гомозиготами по аллелю G.

При проведении анализа ассоциаций изученного полиморфного варианта гена *TNF* с уровнем ФНО-α в сыворотке крови из анализа исключили пациентов с наличием застойной сердечной недостаточности (10 человек), так как это состояние само по себе сопряжено с повышением уровня ФНО-α, а также данные четырех пациентов, у которых наблюдались необычно высокие значения уровня ФНО (все пациенты являлись носителями генотипа GG).

Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия уровня ФНО-α в сыворотке крови у носителей генотипов GG и AG: среднее значение в группе с генотипом GG составило 9,49 пг/мл (стандартное отклонение 3,78), тогда как среднее значение для генотипа AG было выше — 11,02 пг/мл (стандартное отклонение 3,49) (рис. 1). Значение F-критерия составило 4,11 при p=0,045.

Анализ связи полиморфизма rs1800629 с развитием сердечно-сосудистых осложнений через год после ИМ не показал статистически значимых различий для частот аллелей и генотипов в связи с развитием прогрессирующей стенокардии, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН), наличием ССО (перенесенные в течение годичного наблюдения инсульт, повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) и смертельными исходами (табл. 4). При анализе частоты полиморфизма в отношении прогрессирующей стенокардии и наличия комплексной конечной точки — ССО наблюдается увеличение частоты аллеля A в подгруппах с осложнениями до 19% и 16%, по сравнению с пациентами без осложнений, у которых частота аллеля составила 10% и 9%, соответственно (табл. 4), однако уровень статистической значимости отличий не достигал заданного значения.

Обсуждение

Для аллелей и генотипов полиморфизма G-308A гена *TNF* характерны некоторые различия частот между этническими группами. Согласно данным по различным популяциям мира, доступным онлайн, у европеоидов генотип GG встречается в 64-84% случаев, GA — в 14-31% случаев, AA — в 0,5-4,5% случаев. Для монголоидов характерно следующее распределение генотипов: частота гомозигот GG в пределах 77-100%, гетерозиготного варианта GA — 0-22%, гомозиготного варианта AA — 0-2% (базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) и Allele Frequencies in Worldwide populations (<http://www.allelefrequencies.net>)). Частота аллеля — 308*A *TNF* в Испании составляет 7%, в Южной Англии — 20%. У европеоидов Западной Сибири (обследованы 509 человек) частота аллеля A составила 10,2% [7]. Исследование этого полиморфизма в четырех этнических группах Западной Сибири также выявило близкие по значениям частоты аллеля A: 14,6% у русских, 17,2% у якутов, 8,3% у тувинцев и 9,9% у бурят. Таким образом, полученные нами оценки частот и генотипов rs1800629 (частота аллеля A 11-12%) находятся в границах размаха частот этого полиморфизма, выявляемых в популяциях Сибири.

Данные о связи полиморфизма G-308A с ИБС разноречивы: по результатам одних исследований, замена предкового аллельного варианта на мутантный ассоциирована с ИБС, по данным других — нет. Например, исследование данного полиморфизма в группах пациентов с инфарктом миокарда, проведенное в Италии, выявило повышенный риск инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у носителей аллеля A по сравнению с пациентами без подъема ST (OR=1,86) и контрольной группой (OR=1,64). По данным Коненкова В. И. и соавторов, носительство генотипа — 308AA достоверно возрастает (6,04%) у пациентов с ИМ относительно здоровых лиц (1,03%), тогда как для больных с нестабильной стено-

кардией значимых различий не получено. В том же исследовании было показано, что генотип GA имел протективную роль в отношении ИБС, а данные об ассоциации гомозигот по аллелю “дикого типа” G с развитием нестабильной стенокардии и ИМ были статистически незначимыми [8]. Положение о том, что аллель A полиморфизма G-308A увеличивает вероятность развития как ОКС, так и ИМ, находит подтверждение в нескольких других работах. Стоит также отметить, что у больных с атеросклерозом коронарных артерий (КА) и сахарным диабетом данный аллель встречался еще чаще. По результатам исследования Elahi, напротив, аллель G был ассоциирован с возрастанием риска атеросклеротического поражения КА ($OR=2,15$, $p=0,001$) [9]. В исследовании Wang XL, в которое были включены европейцы с наличием коронарного атеросклероза, выявленного при проведении коронароангиографии (641 чел.), связи полиморфизма G-308A с выраженностью коронарного атеросклероза выявлено не было, однако таковая была выявлена для уровня гомоцистеина и супероксид — дисмутаза крови [10]. В работе Padovani J. C. среди 148 пациентов с ИМ, имеющих доказанное атеросклеротическое поражение коронарного русла, также не было выявлено достоверных различий в частоте данного полиморфизма по сравнению с контрольной группой (148 чел.) [11]. В нашей работе не было установлено ассоциаций полиморфизма *TNF* как с тяжестью коронарного и периферического атеросклероза, так и с сахарным диабетом.

Данные о влиянии полиморфизма G-308A гена *TNF* на уровень выработки его белкового продукта также неоднозначны. С одной стороны, с аллелем A связывают повышение продукции ФНО- α [12]. С другой — показана ассоциация данного аллеля с пониженным уровнем ФНО- α в сыворотке крови больных хронической обструктивной болезнью легких, хроническим вирусным гепатитом. Показано, что влияние аллеля A на выработку ФНО- α зависит от характера сцепления этого полиморфного маркера с ближайшими участками генома: так, ген *TNF* локализован вблизи локуса HLA-DR, аллель HLA-DR2 которого ассоциирована с низким уровнем ФНО- α , HLA-DR3 — с его высоким уровнем [12].

В предыдущем исследовании нами было показано, что ФНО- α выше 14 пг/мл чаще выявляется у больных с неблагоприятным исходом [13]. Так уровень ФНО- α от 14 пг/мл и более у выживших через год больных исходно регистрировался в 23,0% случаев, тогда как у умерших больных — в 40% ($OR=1,74$, $p=0,19$). У больных без сердечно-сосудистых событий уровень ФНО- α превышал 14 пг/мл в лишь в 16,4% случаев, а с сердечно-сосудистыми осложнениями — в 41,7% ($OR = 2,58$, $p=0,0006$). Таким образом, ранее нами было показано, что высокий уровень ФНО- α связан с высоким риском развития

ССО. Безусловно, генетический полиморфизм является лишь одним из факторов, влияющих на уровень ФНО- α . Выявленная нами связь этого показателя с полиморфизмом rs1800629 (рис. 1) поддерживает гипотезу об ассоциации аллеля A с более высоким уровнем продукции ФНО- α и указывает на возможное значение этого аллеля как фактора риска осложнений атеросклероза. Однако, ассоциации носительства того или иного генотипа с осложнениями ИМ через год наблюдения в рамках данного исследования нами не выявлено.

Существует ряд исследований, посвященных изучению связи полиморфизма rs1800629 с сосудистыми осложнениями атеросклероза. Так, исследование 250 больных с диагностированным атеросклерозом и сосудистыми катастрофами в анамнезе (ИМ или острые нарушения мозгового кровообращения), разделенных в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета 2 типа, показало, что у пациентов с генотипом AA, в отличие от результатов настоящего исследования, инфаркты или инсульты развивались достоверно чаще, причем СД не вносил никаких существенных различий [14]. В нашем исследовании генотип AA был зарегистрирован только у одного пациента, что не позволяет провести анализ его ассоциаций с осложнениями ИБС.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об ассоциации аллеля A с более высокими значениями ФНО- α , что, как было показано нами ранее, связано с риском возникновения осложнений.

Ограничения исследования

Представленное исследование по выявлению ассоциаций генетических факторов с развитием отдаленных осложнений ИМ является “пилотным”, оно проводится в рамках научной темы, посвященной выявлению дополнительных (клинико-инструментальных, иммунохимических и генетических) факторов риска неблагоприятного течения ОКС [15]. В настоящее исследование включен 171 пациент, что требует продолжения работы в направлении увеличения выборки для получения более убедительных данных.

Заключение

Полученные результаты указывают на возможную прогностическую ценность полиморфизма rs1800629 гена *TNF* в возникновении повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов в течение 12 месяцев наблюдения после развившегося ИМ.

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 13-04-021620-А).

Литература

1. Golubenkov MV, Stepanov VA, Makeeva OA, et al. The DNA-micro array for research of structure of hereditary predisposition to cardiovascular diseases. In: Molecular and biological technologies in medical practice. Novosibirsk: Alpha Vista H. 2009; 13:42-9. Russian (Голубенко М. В., Степанов В. А., Макеева О. А. и др. ДНК-чип для исследования структуры наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям В кн: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Альфа Виста Н.; 2009. Вып. 13: 42-9).
2. Zheng MH, Xiao DD, Lin XF, et al. The tumour necrosis factor- α -238A allele increases the risk of chronic HBV infection in European populations. J Viral Hepat 2012; 19(2): 11-7.
3. Liu Z, Ding Y, Xiu L, et al. A meta-analysis of the association between TNF- α -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in Han Chinese population. PLoS One 2013; 8(3): 59421.
4. Zhu H, Zhang Z, Lei X, et al. Tumor necrosis factor alpha -308G>A, -863C>A, -857C>T gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. Gene 2012; 10(2): 206-14.
5. Wang J, Jin X, Wang H, et al. The -308G/A Polymorphism of the Tumor Necrosis Factor- α Gene Is Associated with the Risk of Upper Aerodigestive Tract Cancer: A Meta-analysis. Tohoku J Exp Med 2013; 229(4): 245-54.
6. Granja AG, Nogal ML, Hurtado C, et al. The Viral Protein A238L Inhibits TNF- α Expression through a CBP/p300 Transcriptional Coactivators Pathway1. The Journal of Immunology 2006; 176: 451-62.
7. Shevchenko AV, Golovanova OV, Kononkov VI. Features of polymorphism of promoter regions of genes cytokines IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 and TNF α at the European population of Western Siberia. Immunology 2010; 4: 176-81. Russian (Шевченко А. В., Голованова О. В., Коненков В. И. Особенности полиморфизма промоторных регионов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF α у европеоидного населения Западной Сибири. Иммунология 2010; 4: 176-81).
8. Kononkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Polymorphism of genes of proteins-regulators of an inflammation at the atherosclerosis complicated by development of an acute myocardial infarction. Atherosclerosis 2011; 7(1):5-18. Russian (Коненков В. И., Шевченко А. В., Прокофьев В. Ф. и др. Полиморфизм генов белков-регуляторов воспаления при атеросклерозе, осложненном развитием острого инфаркта миокарда. Атеросклероз 2011; 7(1): 5-18.).
9. Elahi MM, Gilmour A, Matata BM, et al. A variant of position -308 of the Tumour necrosis factor alpha gene promoter and the risk of coronary heart disease. Heart Lung Circ. 2008; 17(1): 14-8.
10. Wang XL, Oosterhof J. Tumour necrosis factor alpha G-308-A polymorphism and risk for coronary artery disease. Clin Sci. 2000; 98:435-7.
11. Padovani JC, Pazin-Filho A, Simoes MV, et al. Gene Polymorphisms in the TNF locus and the Risk of Myocardial Infarction. Thrombosis Research. 2000; 100: 263-9.
12. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 94: 3195.
13. Zykov MV, Kashtalap VV, Zyкова DS, et al. Predicting of myocardial infarction complications within one-year follow-up. Siberian medical journal 2011; 26(4), 1:41-6. Russian (Зыков М. В., Кашталеп В. В., Зыкова Д. С. и др.) Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдения. Сибирский медицинский журнал 2011; 26(4), 1: 41-6).
14. Szabó GV, Acsády Gy. Tumornecrosis-factor- α 308 GA Polymorphism in atherosclerotic patients. Pathol. Oncol. Res. 2011; 17(4): 853-7.
15. Barbarash OL, Kashtalap VV. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? Complex problems of cardiovascular diseases 2012; 1: 12-6. Russian (Барбараш О. Л., Кашталеп В. В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2012;1:12-6).

Уважаемые коллеги,
открыта подписка на журналы “Российский кардиологический журнал”
и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” на 2015 год

Вы можете оформить подписку на сайте издательства журналов:

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Стоимость годовой подписки на РКЖ (12 номеров) — 2160-00 руб.

Стоимость годовой подписки на КВТиП (6 номеров) — 890-00 руб.

Подписные каталоги

Пресса России (в почтовом отделении или on-line)	РКЖ – http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/	КВТиП – http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/
МК-ПЕРИОДИКА (on-line)	РКЖ – http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&theme=-1&words=%F0%E0%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%EE%EB%E%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9	КВТиП – http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&theme=-1&words=%EA%E0%F0%E4%E8%EE%E2%E0%F1%EA%F3%EB%FF%F0%ED%E0%FF

Руспресса: <http://www.abcpres.ru/default/Podpiska.html>

Доступ к электронной версии, отдельным статьям и архивам осуществляется:

Научная электронная библиотека	www. http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp	
Книга-Сервис (РУКОНТ)	РКЖ – http://rucont.ru/efd/242772?year=2014	КВТиП – http://rucont.ru/efd/242762?year=2014

С 2015 года вводятся изменения в условия публикации статей в журналах. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо предоставить электронную копию квитанции о подписке одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подтверждение подписки на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Ложкина Н. Г.¹, Максимов В. Н.^{1,2}, Орлов П. С.^{2,3}, Куимов А. Д.¹, Воевода М. И.^{2,3}

Цель. Оценить взаимосвязь 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с неблагоприятным отдаленным прогнозом острого коронарного синдрома.

Материалы и методы. В исследование было включено 280 больных острым коронарным синдромом (ОКС), у которых через один год были оценены «твердые конечные» точки заболевания (кардиоваскулярная смерть, госпитализация в связи с повторным ишемическим событием и повторная реваскуляризация).

Результаты. При анализе rs4804611 в группе с неблагоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип GG (9,1% vs 1,8%), отношение шансов 5,57 (95% ДИ 1,35-22,96); достоверность различий сохранилась у мужчин ($p=0,021$). При анализе rs2549513 в группе с благоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип AA (70,6% vs 53%), отношение шансов 0,47 (95% ДИ 0,26-0,85), а в группе с неблагоприятным прогнозом — генотип AC, отношение шансов 2,32 (95% ДИ 1,28-4,20; $p=0,007$). При разделении по полу достоверные различия наблюдались только у мужчин ($p=0,008$).

Заключение. Оценка генетических маркеров rs4804611 и rs2549513 может существенно повысить прогностическую ценность рискметрии исходов ОКС.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 19–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-19-22>

Ключевые слова: прогноз, острый коронарный синдром, генетические маркеры.

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск; ²ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск; ³ФГБУН Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г.* — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Орлов П. С. — м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, Куимов А. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор НИИ терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lozhkina.n@mail.ru

ОКС — острый коронарный синдром, ИМ — инфаркт миокарда, НС — нестабильная стенокардия, ОНП — однонуклеотидные полиморфизмы, GWAS — genome-wide association studies (международные полногеномные ассоциативные исследования).

Рукопись получена 10.02.2014

Рецензия получена 19.02.2014

Принята к публикации 26.02.2014

GENETIC MARKERS OF NEGATIVE OUTCOMES OF THE ACUTE CORONARY SYNDROME

Lozhkina N. G.¹, Maksimov V. N.^{1,2}, Orlov P. S.^{2,3}, Kuimov A. D.¹, Voevoda M. I.^{2,3}

Aim. To evaluate the relationship of 8 mononucleotide polymorphisms (MNP) with negative longterm prognosis of the acute coronary syndrome.

Material and methods. Totally 280 patients with acute coronary syndrome included (ACS), who during 1 year follow up were underwent the solid endpoints evaluation (cardiovascular death, hospitalization for recurrent ischemic event and repeated revascularization).

Results. In the analysis of rs4804611 in group with negative outcomes there is significantly more prevalent genotype GG (9,1% vs. 1,8%), chances relation 5,57 (95% CI 1,35-22,96); credibility of the differences kept in men ($p=0,021$). In the analysis rs2549513 in the group with positive prognosis the AA genotype was more prevalent (70,6% vs. 53%), hazard ratio 0,47 (95% CI 0,26-0,85), and in the group with negative prognosis genotype AC, chances relation 2,32 (95% CI 1,28-4,20; $p=0,007$). While separated by gender credible differences were shown only in men ($p=0,008$).

Conclusion. Evaluation of genetic markers rs4804611 and rs2549513 can significantly increase prognostic value in riskmetry of ACS outcomes.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 19–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-19-22>

Key words: prognosis, acute coronary syndrome, genetic markers.

¹SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of the MH RF, Novosibirsk; ²FSBI Scientific-Research Institute for Therapy and Prevention of the SD RAMS, Novosibirsk; ³FSBI Institute for Cytology and Genetics of SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

Острый коронарный синдром (ОКС) лидирует в структуре кардиоваскулярных причин смертности в России. В связи с этим проблема моделирования возможных неблагоприятных исходов ОКС чрезвычайно актуальна. Определение пациентов к высокому, умеренному и низкому уровням риска влияет на выбор технологии лечения — первично инвазивной, фармакоинвазивной или неинвазивной (только медикаментозной).

Впервые о прогнозировании думал еще Гиппократ, но долгое время оценка возможного исхода заболевания носила субъективный характер. Затем появились математические методы прогнозирования [1]. Наиболее достоверные прогностические модели были получены в рамках регистров ОКС, основанных на сплош-

ном исследовании всех больных, госпитализированных с подозрением на инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию (НС). Примером могут служить такие модели, как GRACE или TIMI, PURSUIT, PREDICT [2-4].

Из отдельных прогностических показателей, оцененных у больного с ОКС при поступлении в стационар, наиболее информативными оказались маркеры некроза миокарда, многососудистый характер поражения коронарного русла, стойкая элевация сегмента ST на ЭКГ, пожилой возраст, снижение функции левого желудочка, инфаркт миокарда в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, показатели активности воспалительного ответа, сниженная функция почек [5-7].

Давно известно, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является мультифакторным заболеванием и наследственность играет довольно существенную роль в исходах заболевания. Однако конкретные генетические факторы стали активно изучаться лишь в последние 20–30 лет. Помимо идентификации отдельных генов-кандидатов получили распространение полногеномные ассоциативные исследования. Преимуществом этих исследований является равномерное покрытие маркерами всего генома, анализ больших выборок пациентов и соответствующих контрольных групп (несколько тысяч индивидов), обязательное реплицирование анализа ассоциаций на независимо обследованных выборках. Так, по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований выявлены взаимосвязи целого ряда однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с острым инфарктом миокарда. Впоследствии результаты GWAS по 8 ОНП были реплицированы на российской популяции. Следующим этапом должна быть проверка ассоциации этих ОНП с прогнозом для жизни пациентов с острым коронарным синдромом.

Целью исследования явилось изучение ассоциации ОНП с неблагоприятным отдаленным прогнозом острого коронарного синдрома.

Материал и методы

Исследование проводилось в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН и ГБОУ ВПО НГМУ. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом (протокол № 12 от 19.03.2009). Всеми пациентами заполнялась форма Информированного согласия на участие в исследовании. В исследование были включены 280 больных ОКС, поступивших в блок интенсивной терапии городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска с 01 апреля 2009 по 30 марта 2010 года (средний возраст — $59,1 \pm 6,1$ года), в том числе с ОКС с подъемом сегмента ST 180 человек (117 мужчин и 63 женщины) и 100 человек с ОКС без подъема сегмента ST (58 мужчин и 42 женщины). Средний возраст мужчин был $56,2 \pm 5,2$ года, женщин — $62,1 \pm 5,3$ года. Диагноз ОКС устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ, б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR), в) динамические изменения в уровне ферментов (КФК, КК-МВ, ТнТ, ТнИ). При дифференциальной диагностике между инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией (НС) ори-

ентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. Q-позитивный ИМ диагностирован у 170 больных (61%), Q-негативный ИМ — у 31 больного (11%), НС — у 79 человек (28%). У мужчин Q-ИМ отмечался у 68,8% (80 человек), не Q-ИМ — у 10,3% (13 человек), НС — у 20,9% (24 человека). У женщин Q-ИМ отмечался у 33,9% (21 человек), не Q-ИМ — у 30,9% (20 человек), НС — у 35,2% (22 человека). В течение года велось наблюдение за этими пациентами. При анализе случаи повторных поступлений с острыми кардиоваскулярными событиями, смерть от сердечно-сосудистых причин или повторные реваскуляризации были отнесены в подгруппу неблагоприятного прогноза, остальные пациенты составили подгруппу с благоприятным прогнозом.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT в соответствии с протоколом фирмы-производителя. В исследование были взяты следующие ОНП: rs499818 (хр. 6), rs619203 гена *ROS1*, rs10757278 и rs1333049 (хр. 9), rs1376251 гена *TAS2R50*, rs2549513 (хр. 16), rs4804611 гена *ZNF627* и rs17465637 гена *MIAF3*. Они были отобраны по результатам международных полногеномных ассоциативных исследований, подтвердивших ассоциацию этих ОНП с ИБС.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ SPSS 11.5. Ассоциация ОНП с неблагоприятным отдаленным прогнозом проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц сравнения выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск формирования фенотипа по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты и обсуждение

Как уже говорилось, в конце XX века и, особенно, в начале нынешнего, предпринимались попытки поиска генетических маркеров, ассоциированных с неблагоприятным отдаленным прогнозом, данные которых достаточно противоречивы. В генетической части исследования GRACE показана независимая связь rs579459 с неблагоприятным исходом после ОКС острого коронарного синдрома [8]. При изучении полиморфизма генов PAI-1 4G/5G выявлена их ассоциация с синдромом отсутствия реперфузии после тромболизиса у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [9]. Российские ученые показали ассоциацию аллеля Т полиморфизма гена *C1444T* СРБ с неблагоприятным развитием событий после ОКС [10]. Аллель А полиморфизма A252G гена *LTA* также была связана с повышенным риском повторных фатальных и нефатальных ишемических эпизодов,

Таблица 1

Частоты генотипов rs4804611 в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Генотипы	Без разделения по полу				p	Женщины				p	Мужчины				p
	Благоприятный		Неблагоприятный			Благоприятный		Неблагоприятный			Благоприятный		Неблагоприятный		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
AA	106	62,4	38	57,6	0,031	27	55,1	7	38,9	0,298	78	65,5	31	64,6	0,021
AG	61	35,9	22	33,3		19	38,8	8	44,4		41	34,5	14	29,2	
GG	3	1.8	6	9.1		3	6.1	3	16.7		0	0	3	6.2	

Таблица 2

Частоты генотипов rs2549513 в группах с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Генотипы	Без разделения по полу				p	Женщины				p	Мужчины				p
	Благоприятный		Неблагоприятный			Благоприятный		Неблагоприятный			Благоприятный		Неблагоприятный		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
AA	120	70,6	35	53,0	0,020	37	75,5	11	61,1	0,228	81	68,1	24	50	0,008
AC	43	25,3	29	43,9		11	22,4	5	27,8		32	26,9	24	50	
CC	7	4,1	2	3,0		1	2,0	2	11,1		6	5,0	0	0	

что также подтверждается и в японском исследовании. Американские исследователи не обнаружили связи rs1333049, rs2383206, rs10757278, rs10757274 с риском повторного ИМ, реваскуляризации и смерти после ОКС или АКШ [11]. У пожилых пациентов с низким уровнем ЛПНП носители аллеля С гена *Paraoxonase2 C311S* имели повышенный риск повторных ишемических событий через 1 год [12]. В другом исследовании не выявлено ассоциации полиморфизма гена активатора ингибитора плазминогена 4G/5G с уменьшением зоны некроза миокарда ни в одной из подгрупп лечения (тромболитической терапии и первичной ангиопластики) у пациентов с элевацией сегмента ST [13].

Для нашей работы в качестве генетических маркеров мы выбрали 8 ОНП: rs17465637, rs4804611, rs2549513, rs1376251, rs619203, rs499818, rs1333049, rs10757278, которые по данным международных полногеномных исследований были ассоциированы с ИМ [14].

Из таблицы 1 видно, что в результате исследования получены достоверные различия по частотам генотипов rs4804611 между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом ($p=0,031$). В группе с неблагоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип GG (9,1% vs 1,8%), отношение шансов 5,57 (95% ДИ 1,35-22,96). При разделе-

нии по полу достоверность различий сохранилась у мужчин ($p=0,021$). В группе женщин тенденция имеет ту же направленность (генотип GG 6,1% vs 16,7%), но достоверность отсутствует, вероятно, из-за относительно небольшого размера групп.

При анализе частот генотипов rs2549513 (табл. 2) выявлены достоверные различия между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом ($p=0,02$). В группе с благоприятным прогнозом достоверно чаще встречался генотип AA (70,6% vs 53%), отношение шансов 0,47 (95% ДИ 0,26-0,85). В группе с неблагоприятным прогнозом достоверно чаще встречался гетерозиготный генотип AC, отношение шансов 2,32 (95% ДИ 1,28-4,20; $p=0,007$). При разделении по полу достоверность различий сохранилась только у мужчин ($p=0,008$).

Заключение

Впервые в российской популяции выявлены генетические маркеры — rs4804611 и rs2549513, ассоциированные с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острым коронарным синдромом. Дополнительное введение этих маркеров в прогностическую модель риска исходов ОКС может существенно повысить информативность модели, что в конечном итоге снизит смертность и число нефатальных серьезных осложнений ОКС.

Литература

- Bluzhas I, Buivydaite K, Domarkiene S, et al. Dynamics of acute myocardial infarction morbidity and risk of acute ischemic syndrome among population of Kaunas in 1986–2001. *Kardiologija* 2006; 46(4):52–3. Russian (Блужас И., Буйвидайте К., Домаркене С. и др. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. *Кардиология* 2006; 46(4):52–53).
- Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Cabanas-Grandio P, et al. Walking beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) model in the death risk stratification during hospitalization in patients with acute coronary syndrome: what do the AR-G (ACTION [Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network] Registry and GWTG [Get With the Guidelines] Database), NCDR (National Cardiovascular Data Registry), and EuroHeart Risk Scores Provide? *JACC Cardiovasc Interv* 2012; Nov; 5(11):1117–25.
- Carmo P, Ferreira J, Aguiar C, et al. Does continuous ST-segment monitoring add prognostic information to the TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; Jul; 16(3):239–49.

4. Damman P, Woudstra P, Kuijt WJ, et al. Short- and long-term prognostic value of the TIMI risk score after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2013; Feb; 26(1):8–13.
5. Schnur S. Mortality rates in acute myocardial infarction. The normal yearly variation, and the effect of hospital admission policy. *Ann Intern Med* 1953; Nov; 39(5):1014–7.
6. Fuente RL, Naesgaard PA, Nilsen ST, et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all cause mortality in chest pain patients: a prospective observational study from Salta, Argentina. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 57.
7. López-Cuenca A, Manzano-Fernandez S, Lip GY, et al. Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in non ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Rev Esp Cardiol* 2012; Dec. 7.
8. Wauters E, Carruthers KF, Buysschaert I, et al. Influence of 23 coronary artery disease variants on recurrent myocardial infarction or cardiac death: the GRACE Genetics Study. *Eur Heart J* 2013; Apr; 34(13):993–1001.
9. Ozkan B, Cagliyan CE, Elbasan Z, et al. PAI-1 4G/5G gene polymorphism is associated with angiographic patency in ST-elevation myocardial infarction patients treated with thrombolytic therapy. *Coron Artery Dis* 2012; Sep; 23(6):400–3.
10. Sukhina TS, Shakhovich RM, Barsova RM, et al. Value of allele gene polymorphism of the inflammation system for prognosis of patients with myocardial infarction. *Kardiologia* 2012; 52(3):15–21. Russian (Сухина Т.С., Шахнович Р.М., Барсова Р.М. и др. Значение аллеля полиморфизма гена системы воспаления для прогноза больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 2012, 52(3):15–21).
11. Virani SS, Brautbar A, Lee VV, et al. Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease. *Circ J* 2012; 76(4):950–6.
12. Marchegiani F, Spazzafumo L, Provinciali M, et al. Paraoxonase 2 C311S polymorphism and low levels of HDL contribute to a higher mortality risk after acute myocardial infarction in elderly patients. *Mol Genet Metab* 2009; Nov; 98(3):314–8.
13. Sibbing D, von Beckerath O, von Beckerath N, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and efficacy of reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; Oct; 16(7):511–5.
14. Maksimov VN, Kulikov IV, Orlov PS, et al. Checking the relationship between the eight SNPs and myocardial infarction in the Siberian population. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Scientists* 2012; 5: 24–29. Russian (Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С. и др. Проверка взаимосвязи между восемью однонуклеотидными полиморфизмами и инфарктом миокарда на сибирской популяции. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2012; 5: 24–29).

ИЩЕМ АВТОРОВ!

Ищем авторов для написания статей в журнал по определенной тематике.

Условия можно посмотреть на сайте <http://roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc.html>

Подписка на 2015г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)		1050-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2160-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1080-00 руб
Бумажная версия*** + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2940-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1530-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	6 номеров (годовая подписка)		600-00 руб
	6 номеров (годовая подписка)		890-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1700-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	850-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1800-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		950-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.roscardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном – МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – www.scardio.ru

*** Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННОЕ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ МЕДИАТОРОВ СИСТЕМЫ ВОСПАЛЕНИЯ

Минушкина Л. О.¹, Чумакова О. С.¹, Селезнева Н. Д.^{1,2}, Евдокимова М. А.¹, Осмоловская В. С.¹, Благодатских К. А.³, Носиков В. В.³, Затеищikov Д. А.^{1,2,3}

Цель. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов С-реактивного белка (*CRP*), интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-10 (*IL10*), лимфотоксина альфа (*LTA*) и фактора некроза опухоли альфа (*TNFA*) с ГМЛЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследовано 468 больных с ГБ (290 (62%) мужчин и 178 (38%) женщин). Средний возраст — 60,8±11,54 лет, 49 — с сахарным диабетом 2 типа (10,5%), 44 (9,4%) перенесли инсульт, 175 (37,3%) — курящие. ГМЛЖ отсутствовала у 111 и имела у 357.

Результаты. Не найдено ассоциации эхокардиографических параметров с генотипами C(-3014)T, A(-3872)G, G(-2667)C, A(-5237)G гена *CRP*, G(-1082) A гена *IL10*, C(252)T гена *LTA* и A(-308)G гена *TNFA*. Носители аллеля G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* имели достоверно большую ММЛЖ, по сравнению с носителями генотипа CC (267,29±4,137 г и 241,5±3,15 г, соответственно, $p=0,020$), ИММЛЖ (140,3±2,12 г/м² и 129,0±3,15 г/м², $p=0,037$), пиковую скорость А (69,6±2,41 м/с и 64,9±1,36 м/с, $p=0,007$) и соотношение Е/А (1,18±0,111 и 1,01±0,032, соответственно, $p=0,0001$). При многофакторном анализе оказалось, что с ГМЛЖ у больных с ГБ ассоциирован генотип G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* и уровень диастолического АД.

Заключение. В результате исследования удалось получить дополнительные доказательства вклада системного воспаления в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-23-28>

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, артериальная гипертензия, воспаление, ген.

¹ФГБУ Учебно-научный медицинский центр УД Президента РФ, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница №51 ДЗ г. Москвы; ³ФГБУ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов клинической помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия.

Минушкина Л. О.* — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Чумакова О. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Селезнева Н. Д. — к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики, ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Евдокимова М. А. — к.м.н., ассистент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Осмоловская В. С. — аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, Благодатских К. А. — к.б.н., н.с. лаборатории генетики, Носиков В. В. — д.б.н., профессор, зав. лабораторией генетики, Затеищikov Д. А. — д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики, в.н.с. лаборатории генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

minushkina@mail.ru

A_{max} — максимальная скорость позднего наполнения, *CRP* — ген С-реактивного белка, E_{max} — максимальная скорость раннего наполнения, E/A — соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения, *IL6* — ген интерлейкина-6, *IVRT* — время изоволюмического расслабления, *IL10* — ген интерлейкина-10, *LTA* — ген лимфотоксина альфа, *TNFA* — ген фактора некроза опухоли альфа, АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ГМЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ИЛ-6 — интерлейкин 6, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, СРБ — С-реактивный белок, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 13.05.2014

Рецензия получена 19.05.2014

Принята к публикации 26.05.2014

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY DEVELOPMENT, ASSOCIATED WITH GENETIC POLYMORPHISM OF INFLAMMATORY MEDIATORS

Minushkina L. O.¹, Chumakova O. S.¹, Selezneva N. D.^{1,2}, Evdokimova M. A.¹, Osmolovskaya V. S.¹, Blagodatskikh K. A.³, Nosikov V. V.³, Zateyshchikov D. A.^{1,2,3}

Aim. To study the association of polymorphic markers of C-reactive protein genes (*CRP*), interleukine-6 (*IL6*), interleukine-10 (*IL10*), lymphotoxine alpha (*LTA*) and tumor necrosis factor alpha (*TNFA*) with LVH in patients with hypertensive disease (AH).

Material and methods. Totally 468 patients studied with AH (290 – 62% of men, 178 – 38% of women). Mean age 60,8±11,54 y.o., 49 – with diabetes mellitus 2 type (10,5%), 44 (9,4%) had stroke, 175 (37,3%) – current smokers. LVH was absent in 111 and was found in 357.

Results. No any association found for echocardiographic parameters with genotypes C(-3014)T, A(-3872)G, G(-2667)C, A(-5237)G gene *CRP*, G(-1082) A gene *IL10*, C(252)T gene *LTA* and A(-308)G gene *TNFA*. Allele G carriers of polymorphic marker C(-174)G gene *IL6* had significantly more prominent LVMM, comparing to the CC genotype carriers (67,29±4,137 g and 241,5±3,15 g resp., $p=0,020$), LVMMI (140,3±2,12 g/m² and 129,0±3,15 g/m², $p=0,037$), peak velocity A (69,6±2,41 m/s and 64,9±1,36 m/s, $p=0,007$) and relation E/A (1,18±0,111 and 1,01±0,032 resp.,

$p=0,0001$). During multifactorial analysis it was found that LVH in those with AH there is association of G polymorphism C(-174)G gene *IL6* and diastolic BP level.

Conclusion. As the result of the study the new additional evidence was found for the impact of systemic inflammation on left ventricular myocardium hypertrophy.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 23–28

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-23-28>

Key words: myocardium hypertrophy, arterial hypertension, inflammation, gene.

¹FSBI Scientific-Teaching Medical Centre of the President of RF, Moscow; ²SBHI City Clinical Hospital №51 of HD of Moscow; ³FSBI Federal Scientific-Clinical Centre for Specialized Types of Clinical Care and Medical Technologies of FMBA RF, Moscow, Russia.

В настоящее время считается общепризнанным, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), ассоциированная с артериальной гипертензией, является самостоятельным фактором риска неблагоприятных исходов. Очевидным считается и то, что для ее формирования недостаточно наличия повышенного артериального давления и гемодинамической перегрузки. Попытка расшифровки механизмов ее развития, однако, до настоящего времени не увенчалась успехом. накопилось значительное число наблюдений, которые свидетельствуют в пользу участия факторов, традиционно относимых к системе воспаления, в развитии гипертрофии левого желудочка. В популяционных исследованиях выявлена ассоциация уровня С-реактивного белка (СРБ) и толщины стенки левого желудочка [1], механизм которой неясен — обнаружено, что ГМЛЖ может предсказывать при длительном наблюдении последующее повышение СРБ [2]. Найдены экспериментальные подтверждения участия интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа в развитии ГМЛЖ [3]. Есть серьезные основания полагать, что ассоциация ГМЛЖ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий является следствием участия в обоих случаях системы воспаления. Известно, что уровень экспрессии медиаторов воспаления во многом определяется генетическими особенностями. В связи с этим, целью нашего исследования было изучить ассоциацию полиморфных маркеров генов С-реактивного белка (*CRP*), интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-10 (*IL10*), лимфотоксина альфа (*LTA*) и фактора некроза опухоли альфа (*TNFA*) с ГМЛЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Характеристика больных и методы исследования. Обследовано 468 больных с ГБ (290 (62%) мужчин и 178 (38%) женщин). Средний возраст больных — $60,8 \pm 11,54$ лет. В обследованной группе было 49 больных, страдающих сахарным диабетом 2 типа (10,5%), 44 (9,4%) перенесли инсульт, 175 больных (37,3%)

были курящими (табл. 1). В исследование не включались больные, перенесшие крупноочаговый инфаркт миокарда и имеющие клапанные пороки сердца.

При эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании в М-режиме на уровне хорд митрального клапана из парастерального доступа по длинной оси сердца определяли конечный диастолический (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки (ТЗСЛЖ) левого желудочка (ЛЖ). Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek, 1977 [4]:

$$1,04 \times \{(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6.$$

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (Корнелльский критерий: верхней границей нормы считали 115 г/м^2 — для мужчин и 95 г/м^2 — для женщин).

Глобальную диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному кровотоку с применением импульсно-волновой доплер-эхокардиографии из апикального доступа на уровне четырехмерной позиции с положением контрольного объема на уровне концов створок митрального клапана. Определяли следующие показатели: максимальную скорость раннего наполнения ЛЖ ($E_{\max}$), максимальную скорость позднего наполнения ЛЖ ($A_{\max}$), их отношение — E/A , время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT).

Уровень креатинина измеряли кинетическим методом ("Biosystems", Испания), цистатина С — иммуноферментным методом ("BioVendor", Чехия). Клиренс креатинина рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта.

Для генотипирования использовали методики, описанные ранее [5], праймеры и рестриктазы суммированы в таблице 2.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программ SPSS 17.0.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Параметры	Вся группа (n=468)	Больные без ГМЛЖ (n=111)	Больные с ГМЛЖ (n=357)	p
Пол муж/жен	290/178	105/81	185/97	нд
Возраст, годы	$60,83 \pm 0,53$	$57,7 \pm 1,12$	$61,7 \pm 0,59$	0,001
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	49	7(6,3)	42(11,8)	нд
Длительность ГБ (годы)	$13,2 \pm 0,69$	$13,1 \pm 1,29$	$13,3 \pm 1,09$	нд
ИМТ, кг/м	$28,2 \pm 0,20$	$28,01 \pm 0,44$	$28,23 \pm 0,22$	нд
Максимальное САД, мм рт.ст.	$194,0 \pm 1,53$	$186,0 \pm 3,27$	$196,5 \pm 1,71$	0,004
Максимальное ДАД, мм рт.ст.	$108,2 \pm 0,79$	$105,0 \pm 1,84$	$109,2 \pm 0,86$	0,027
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	$76,5 \pm 1,43$	$80,5 \pm 2,63$	$75,1 \pm 1,69$	нд
Цистатин С	$1281 \pm 57,6$	$1114 \pm 80,04$	$1338 \pm 71,4$	0,039
Курение, n (%)	175(37,4)	55(49,5)	120(33,6)	0,001
Инсульт в анамнезе, n (%)	44(9,4)	11(9,9)	33(9,2)	нд

Таблица 2

Последовательности праймеров и рестриктазы полиморфных участков генов-кандидатов

Полиморфный маркер	Рестриктазы	Праймеры
G(-3872)A гена <i>CRP</i>	Bst4CI	CRP-3872-F — TCTTGGACAGGTAAAGTGC CRP-3872-R — TCTTCTTGCTGCTGGATTTC
G(-5237)A гена <i>CRP</i>	BstBAI	CRP-5237 — FGGCTAAATTGCTTAAATCTAAACATC CRP-5237-R — TCCATCCATCCTCACATTTCAG
C(-2667)G гена <i>CRP</i>	Bbv12I	CRP-2667-F — CAAGATAGATGGTGTAAATC CRP-2667-R — GGTCTAAGGATATAGGATAC
G(-174)C гена <i>IL-6</i>	BssT1I	IL6-174-F 5' — AAG GAA GAG TGG TTC TGC TTC TTA GCG-3' IL10-174-R 5' — ATC TTT GTT GGA GGG TGA GGG TGG G-3'
G(-1082)A гена <i>IL-10</i>	MnII	IL10-1082-F 5' — AGG TCC CTT ACT TTG CTC TTA CCT ATC CCT-3' IL10-1082-R 5' — CCC AAC TGG CTC CCC TTA CCT TCT A-3'
C(-252)T гена <i>LTA-C</i>	BslFI	LTA-252-F — AGACAGGAAGGGAACAGAGAGGGA LTA-252-R — GCCTGGGCCTTGGTGGGTTT
A(-308)G гена <i>TNFA</i>	BstDEI	TNF-308-F2 — GCAATAGGTTTGGAGGGCCTG TNF-308-R2 — GGGATTGGAAAGTTGGGGA

Для количественных переменных рассчитывали средние величины и их ошибки. Оценку достоверности их различия проводили с помощью теста Mann–Whitney. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Pearson. Когда ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности было менее 5, использовали точный критерий Fisher, указывали величину p для двухстороннего его варианта.

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора Hardy-Weinberg equilibrium calculator (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>).

Оценка независимости влияния клинических и генетических показателей на степень ГМЛЖ проводилась методом логистической регрессии. Клинические показатели, связь которых с ГМЛЖ носила достоверный характер в однофакторном регрессионном анализе, включали в многофакторный анализ. В качестве многофакторного анализа использовали бинарную логистическую регрессию, которая проводилась с использованием метода Wilks. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0,05$.

Результаты

В обследованной группе больных ГБ оказалось 111 больных без ГМЛЖ и 357 больных с ГМЛЖ (табл. 1). Оказалось, что больные с ГЛЖ старше, имеют более высокий уровень артериального давления (АД) и чаще имеют признаки нефропатии.

Распределение частот генотипов (табл. 3) соответствовало равновесию Харди-Вайнберга за исключением полиморфного маркера A(-308)G гена *TNFA*. Его частоты достоверно отличались от ожидаемого ($\chi^2 = 11,992$, $p < 0.001$).

При сравнении частот аллелей и генотипов, изученных нами генов-кандидатов в группах больных с наличием ГМЛЖ и без нее достоверных различий не выявлено (табл. 3).

Не выявлено ассоциации параметров ЭхоКГ и полиморфных маркеров C(-3014)T, A(-3872)G, G(-2667)C, A(-5237)G гена *CRP*, G(-1082)A гена *IL10*, C(252)T гена *LTA* и A(-308)G гена *TNFA*. У носителей разных генотипов полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* выраженность ГМЛЖ и параметры диастолической функции ЛЖ достоверно отличались (табл. 4). Носители аллеля G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* имели достоверно большую ММЛЖ, по сравнению с носителями генотипа CC ($267,29 \pm 4,137$ г и $241,5 \pm 3,15$ г, соответственно, $p = 0,020$), ИММЛЖ ($140,3 \pm 2,12$ г/м² и $129,0 \pm 3,15$ г/м², $p = 0,037$). Фракция выброса ЛЖ у носителей аллеля G оказалась меньшей ($56,5 \pm 1,55\%$ и $60,8 \pm 1,18\%$, соответственно, $p = 0,026$), пиковая скорость А ($69,6 \pm 2,41$ м/с и $64,9 \pm 1,36$ м/с, $p = 0,007$) и соотношение Е/А достоверно большим, чем у носителей генотипа CC ($1,18 \pm 0,111$ и $1,01 \pm 0,032$, соответственно, $p = 0,0001$).

По данным однофакторного регрессионного анализа, возраст, уровень систолического и диастолического АД, цистатина С крови, курение, а также носительство аллеля G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* оказались связанными с развитием ГМЛЖ. Факторы, достоверно связанные с ГМЛЖ при однофакторном анализе, включались в многофакторный анализ. Независимо ассоциированы с ГМЛЖ у больных с ГБ оказались генотип G полиморфного маркера C(-174)G гена *IL6* и уровень диастолического АД (табл. 5).

Таким образом, носители аллеля G имели более выраженную ГМЛЖ, а также признаки систолической и диастолической дисфункции миокарда.

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов изученных полиморфных маркеров у больных с ГМЛЖ и контрольной группы

	Вся группа (n=468)	Нет ГМЛЖ (n=111)	Есть ГМЛЖ (n=357)	p	OR
Полиморфный маркер C(-3014)T гена <i>CRP</i>					
Генотипы:					
CC	204 (45,3%)	48 (46,2%)	156 (45,1%)	НД	1,22 [0,67-2,38]
CT	205 (45,6%)	48 (46,2%)	157 (45,7%)	НД	0,74 [0,40-1,35]
TT	41 (9,1%)	8 (7,6%)	33 (9,5%)	НД	1,45 [0,44-4,77]
Аллели:					
C	613 (68,1%)	144 (69,2%)	469 (67,7%)	НД	1,03 [0,67-1,68]
T	287 (31,9%)	64 (30,8%)	223 (32,3%)	НД	0,94 [0,59-1,49]
Полиморфный маркер A(-3872)G гена <i>CPR</i>					
Генотипы:					
AA	91 (19,9%)	26 (24,5%)	65 (18,5%)	НД	1,07 [0,51-2,26]
AG	229 (50,0%)	49 (46,2%)	180 (51,1%)	НД	1,24 [0,68-2,25]
GG	138 (30,1%)	31 (29,3%)	107 (30,4%)	НД	0,70 [0,35-1,41]
Аллели:					
A	411 (44,9%)	101 (47,6%)	310 (44,0%)	НД	1,13 [0,76-1,77]
G	505 (55,1%)	111 (52,4%)	394 (56,0%)	НД	0,85 [0,56-1,31]
Полиморфный маркер A(-5237)G гена <i>CPR</i>					
Генотипы:					
AA	273 (60,7%)	63 (60,6%)	210 (60,7%)	НД	1,22 [0,65-2,29]
AG	155 (34,4%)	36 (34,6%)	119 (34,4%)	НД	1,14 [0,59-2,20]
GG	22 (4,9%)	5 (4,8%)	17 (4,9%)	НД	0,65 [0,27-1,56]
Аллели:					
A	701 (77,9%)	162 (77,8%)	539 (77,8%)	НД	1,45 [0,86-2,47]
G	199 (22,1%)	46 (22,2%)	153 (22,2%)	НД	0,68 [0,40-1,16]
Полиморфный маркер G(-2667)C гена <i>CPR</i>					
Генотипы:					
GG	383 (85,1%)	86 (82,7%)	297 (85,8%)	НД	1,04 [0,46-2,36]
GC	66 (14,7%)	18 (17,3%)	48 (13,9%)	НД	0,88 [0,38-2,03]
CC	1 (0,2%)	0 (0%)	1 (0,3%)	НД	5,6 [0,10-297,23]
Аллели:					
G	832 (92,4%)	190 (91,3%)	642 (92,7%)	НД	0,97 [0,45-2,10]
C	68 (7,6%)	18 (8,7%)	50 (7,3%)	НД	1,02 [0,47-2,21]
Полиморфный маркер C(-174)G гена <i>IL6</i>					
Генотипы:					
CC	82 (17,5%)	21 (18,9%)	61 (17,1%)	НД	1,07 [0,45-2,52]
CG	244 (52,1%)	61 (55,0%)	183 (51,3%)	НД	0,81 [0,45-1,47]
GG	142 (30,3%)	29 (26,1%)	113 (31,7%)	НД	1,21 [0,64-2,30]
Аллели:					
C	408 (43,6%)	103 (46,4%)	305 (42,7%)	НД	0,93 [0,61-1,42]
G	528 (56,4%)	119 (53,6%)	409 (57,3%)	НД	1,06 [0,70-1,62]
Полиморфный маркер G(-1082)A гена <i>IL10</i>					
Генотипы:					
GG	253 (53,4%)	62 (55,4%)	191 (52,8%)	НД	0,74 [0,51-1,08]
GA	181 (38,2%)	39 (34,8%)	142 (39,2%)	НД	1,42 [0,96-2,07]
AA	40 (8,4%)	11 (9,8%)	29 (8,0%)	НД	1,44 [0,44-4,72]
Аллели:					
G	687 (72,5%)	163 (72,8%)	524 (72,4%)	НД	0,86 [0,64-1,16]
A	261 (37,5%)	61 (27,2%)	200 (27,6%)	НД	1,15 [0,86-1,54]
Полиморфный маркер C(252)T гена <i>LTA</i>					
Генотипы:					
CC	39 (8,7%)	11 (10,6%)	28 (8,1%)	НД	0,51 [0,18-1,46]
CT	168 (37,3%)	39 (37,5%)	129 (37,3%)	НД	1,45 [0,76-2,74]
TT	243 (54,0%)	54 (51,9%)	189 (54,6%)	НД	0,88 [0,48-1,63]
Аллели:					
C	246 (29,3%)	61 (29,3%)	185 (26,7%)	НД	0,93 [0,57-1,51]
T	654 (70,7%)	147 (70,7%)	507 (73,3%)	НД	1,07 [0,65-1,73]
Полиморфный маркер A(-308)G гена <i>TNFA</i>					
Генотипы:					
AA	5 (1,1%)	2 (1,9%)	3 (0,9%)	НД	5,59 [0,33-93,8]
AG	166 (36,3%)	35 (33,0%)	131 (37,3%)	НД	1,66 [0,90-3,04]
GG	286 (62,6%)	69 (65,1%)	217 (61,8%)	НД	0,82 [0,55-1,21]
Аллели:					
A	176 (19,3%)	39 (18,4%)	137 (19,5%)	НД	1,15 [0,82-1,52]
G	738 (80,7%)	173 (71,6%)	565 (80,5%)	НД	0,85 [0,61-1,21]

Таблица 4

Эхокардиографические показатели у больных с различными генотипами полиморфного маркера G(-174)C гена IL-6

Параметры ЭхоКГ	Генотипы GG и GC (n=386)	Генотип CC (n=82)	p
ТЗСЛЖ, см	1,03±0,036	1,02±0,21	нд
ТМЖП, см	1,08±0,011	1,05±0,018	нд
КДР, см	5,24±0,36	5,02±0,72	нд
Фракция выброса, %	56,5±1,55%	60,8±1,18%	0,026
E _{max} , м/с	63,6±1,90	64,4±1,11	нд
A _{max} , м/с	69,6±2,41	64,9±1,36	0,007
E/A	1,18±0,111	1,01±0,032	0,0001
ММЛЖ, г	267,29±4,137	241,5±3,15	0,020
ИММЛЖ, г/м ²	140,3±2,12	129,0±3,15	0,037

Сокращения: E_{max} — максимальная скорость раннего наполнения, A_{max} — максимальная скорость позднего наполнения, E/A — соотношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки.

Таблица 5

Клинические и генетические факторы, независимо влияющие на риск развития ГМЛЖ

Фактор	OR (однофакторный анализ)	p	OR (многофакторный анализ)	p
Возраст	1,02 [1,01-1,05]	0,002		нд
Максимальный уровень САД	1,03 [1,01-1,05]	0,004		нд
Максимальный уровень ДАД	1,04 [1,02-1,07]	0,027	1,08 [1,01-1,15]	0,025
Курение	0,68 [0,49-0,87]	0,04		нд
Уровень цистатина С	1,04 [1,01-1,08]	0,034		нд
Носительство аллеля G полиморфного маркера G(-174)C гена IL-6	1,32 [1,04-2,11]	0,024	3,79 [1,02-14,35]	0,050

Обсуждение

Наибольшее число данных, касающихся участия факторов воспаления в развитии ГМЛЖ получено в отношении СРБ. Есть данные об ассоциации уровня СРБ с уровнем АД и развитием ГМЛЖ [1]. Биохимической основой для взаимосвязи между развитием ГМЛЖ и уровнем СРБ является то, что, стимулируя синтез адгезивных молекул и матриксных металлопротеиназ, СРБ активирует тучные клетки, которые могут синтезировать факторы роста и потенцировать развитие фиброза миокарда. Ген *CRP* картирован в хромосомном регионе 1q21-q23, он экспрессируется в ответ на повышение уровня интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа. Нами ранее было показано, что сочетание редких аллелей полиморфных маркеров G(3014)A, C(3872)T и A(5237)G гена *CRP* ассоциировано с развитием неблагоприятных исходов у больных с ИБС [5]. Имеется лишь одно наблюдение, где на здоровых спортсменах была показана ассоциация генотипа TT полиморфного маркера C(1444)T гена *CRP* с развитием спортивной ГМЛЖ. Этот же аллель ассоциировался с более высоким уровнем *CRP* [6]. У больных ГБ нам не удалось показать ассоциацию развития ГМЛЖ ни с одним из изученных полиморфных маркеров гена *CRP*, в то же время маркер C(1444)T нами не исследован. Вероятно, повышение СРБ при ГМЛЖ ассоциируется с изменениями других факто-

ров воспаления, одновременно увеличивающих массу миокарда.

ИЛ-6 относится к числу наиболее активных цитокинов и опосредует основные реакции иммунного ответа, продуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия. Он стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пирогенной реакции и стимулирует синтез белков острой фазы. ИЛ-6 является мощным индуктором факторов роста. Ген *IL6* картирован в хромосоме 7p21. Более всего изучен полиморфный маркер G(-174)C, который располагается в 5' регионе гена. Частота аллеля C в большинстве популяции составляет около 40% и его носительство ассоциируется с более низким уровнем экспрессии ИЛ-6 [7]. Выявлена ассоциация между экспрессией ИЛ-6 и активностью ангиотензина II. Значимое увеличение экспрессии ИЛ-6 в почках зарегистрировано при хронической болезни почек и ГБ. В эксперименте на обезьянах показано, что носители делеции гена *IL6* имеют более низкий уровень ангиотензина и артериального давления, а также менее выраженный нефроангиосклероз. Функционально ИЛ-6 может быть связующим звеном между ангиотензином и процессами, принимающими участие в развитии фиброза [8]. При этом в единственной клинической работе было показано, что генотип 174 CC достоверно реже встречался у больных ГБ, пере-

несших ишемический инсульт в белой популяции Ирландии, а носительство аллеля G было ассоциировано с развитием этого осложнения [9].

В нашем исследовании генотип GG оказался ассоциирован с увеличением ММЛЖ, развитием систолической и диастолической дисфункции миокарда. Это коррелирует с данными о повышенной экспрессии ИЛ-6 у носителей этого аллеля. Взаимодействуя с ангиотензином и вызывая экспрессию факторов роста, повышение уровня ИЛ-6 может приводить к развитию ГМЛЖ и сосудистых осложнений.

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) — противовоспалительный цитокин и участвует в основном в процессах дифференцировки и регуляции Т-клеточного иммунитета. Показано также, что у больных с метаболическим синдромом уровень ИЛ-10 снижен, что ассоциировано с повышением АД [10]. По-видимому, ассоциация уровня ИЛ-10 и регуляции сосудистого тонуса может быть связана с тем, что ИЛ-10 способствует экспрессии NO-синтетазы.

Ген *IL10* картирован между регионами 1q31 и 1q32. Известно, что генетический полиморфизм определяет до 70% вариаций его уровня. Данных об ассоциации его полиморфизма с развитием сердечно-сосудистых заболеваний немного. Была показана ассоциация аллеля A полиморфного маркера G(-1082)A с риском инсульта у больных индийской популяции [11]. Нам не удалось выявить ассоциацию полиморфизма гена *IL10* с развитием ГМЛЖ в нашем исследовании.

Фактор некроза опухоли альфа также является провоспалительным цитокином, который синтезируется преимущественно макрофагами. Известно, что этот фактор ассоциирован не только с формированием иммунного ответа, но и с развитием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, нарушений коагуляции.

Лимфотоксин альфа — растворимый протеин, секретирующийся активированными лимфоцитами и участвующий в регуляции иммунного ответа. Он способен связываться с рецепторами фактора некроза опухоли 1 и 2 типа. Этот протеин на 35-50% гомологичен фактору некроза опухоли альфа. Лимфотоксин альфа участвует в процессах противоопухолевой защиты. Он также является одним из важных регуляторов липидного обмена, и повышение его экспрессии вызывает развитие гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии. Ген *LTA* картирован в 6 хромосоме, его полиморфизм ассоциирован с ранним развитием инфаркта миокарда [12] и инсультом [13]. Нам не удалось найти ассоциацию полиморфизма гена *LTA* с развитием ГМЛЖ.

Ген *TNFA* картирован в хромосомном регионе 6p23-q12. Носительство редкого аллеля A полиморфного маркера G(-308)A гена *TNFA* ассоциировано с более частым развитием неблагоприятных исходов у перенесших обострение ИБС [14], с уровнем систолического артериального давления [15]. Продемонстрировать ассоциацию полиморфизма этого гена с ГМЛЖ нам не удалось.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу возможной вовлеченности системы провоспалительных цитокинов в регуляцию развития ГМЛЖ, с одной стороны, и говорят о возможности наследования предрасположенности к гипертрофии миокарда, с другой стороны. Предположительным механизмом этой связи можно считать разную степень активации ренин-ангиотензиновой системы, зависящей от интерлейкина 6. Дальнейшие специально спланированные исследования могут не только подтвердить или опровергнуть данное предположение, но и дать потенциальную цель для поиска фармакологических вмешательств.

Литература

- Mehta SK, Rame JE, Khera A, et al.: Left Ventricular Hypertrophy, Subclinical Atherosclerosis, and Inflammation. *Hypertension* 2007, 49(6): 1385-91.
- Bo S, Mandrile C, Milanesio N, et al.: Is left ventricular hypertrophy a low-level inflammatory state? A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012, 22(8): 668-76.
- Moubarak M, Jabbour H, Smayra V, et al.: Cardiorenal syndrome in hypertensive rats: microalbuminuria, inflammation and ventricular hypertrophy. *Physiol Res*. 2012; 61(1): 13-24.
- Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977, 55(4): 613-8.
- Blagodatskih KA, Nikitin AG, Pushkov AA, et al.: Polymorphic markers G2667C, G3014A, C3872T, A5237G *CRP* gene and genetic susceptibility to the adverse flow of coronary artery disease in patients undergoing coronary artery disease exacerbation. *Medicinskaja genetika* 2011, 10(4 (106)): 3-9. Russian (Благодатских К.А., Никитин А.Г., Пушков А.А., и др.: Полиморфные маркеры G2667C, G3014A, C3872T, A5237G гена *CRP* и генетическая предрасположенность к неблагоприятному течению ишемической болезни сердца у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Медицинская генетика* 2011, 10(4 (106)): 3-9).
- Mann JJ, Payne JR, Shah T, et al.: C-reactive protein gene variant and the human left ventricular growth response to exercise: data from The LARGE Heart Study. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2010, 55(1): 26-9.
- Sen A, Paine SK, Chowdhury IH, et al.: Impact of interleukin-6 promoter polymorphism and serum interleukin-6 level on the acute inflammation and neovascularization stages of patients with Eales' disease. *Mol Vis*. 2011; 17: 2552-63.
- Zhang W, Wang W, Yu H, et al.: Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage. *Hypertension* 2012, 59(1): 136-44.
- Balding J, Livingstone WJ, Pittcock SJ, et al.: The *IL-6* G-174C polymorphism may be associated with ischaemic stroke in patients without a history of hypertension. *Irish journal of medical science* 2004, 173(4): 200-3.
- Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al.: Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007 Feb;75(2): 235-40.
- Munshi A, Rajeshwar K, Kaul S, et al.: Interleukin-10-1082 promoter polymorphism and ischemic stroke risk in a South Indian population. *Cytokine* 2010, 52(3): 221-4.
- Koch W, Hoppmann P, Michou E, et al.: Association of variants in the BAT1-NFKBIL1-LTA genomic region with protection against myocardial infarction in Europeans. *Hum Mol Genet*. 2007 Aug 1; 16(15): 1821-7.
- Wang X, Cheng S, Brophy VH, et al.: A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009, 40(3): 683-95.
- Zateyshchikov DA, Blagodatskih KA, Pushkov AA, et al.: Association of *TNF* and *LTA* genes with complications of atherosclerosis in patients undergoing coronary artery disease exacerbation. *Klinicheskaja praktika* 2013 (1): 4-11. Russian (Затейщиков ДА, Благодатских К.А., Пушков А.А. и др.: Ассоциация генов *TNF* и *LTA* с осложнениями атеросклероза у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца. *Клиническая практика* 2013 (1): 4-11).
- Sookoian SC, Gonzalez C, Pirola CJ. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. *Obesity research* 2005, 13(12): 2122-31.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Шульман В.А.¹, Аксюткина Н.В.¹, Никулина С.Ю.¹, Назаров Б.В.¹, Дудкина К.В.², Максимов В.Н.³, Козлов В.В.¹, Котловский М.Ю.¹, Сinyaпко С.Ф.¹, Платунова И.М.²

Цель. Выявить генетические предикторы ишемического инсульта у больных с ФП.

Материал и методы. Обследован 121 пациент с ФП и 155 их родственников I-III степени родства. В первую группу вошло 43 пробанда с ФП и ОНМК в анамнезе и 54 их родственника, во вторую — 78 пробандов с ФП без ОНМК и 101 их родственник. Контрольная группа состоит из 188 человек. Обследуемым проводили ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, ВЭМ, ЧПСПП, молекулярно-генетическое исследование.

Результаты. Генотип AA полиморфизма -455 G>A гена *FGB* статистически значимо преобладал у пациентов с ФП и ОНМК при сравнении с пациентами с ФП без ОНМК (20,94% относительно 6,4%, $p=0,036$). Отношение шансов показывает, что вероятность возникновения ОНМК при наличии гомозиготного генотипа AA по редкому аллелю в 3,9 раза выше, чем при его отсутствии. Суммарно генотипы СТ и ТТ по редкому аллелю полиморфизма 807C>T гена *ITGA2* статистически значимо преобладали у пациентов с ФП и ОНМК при сравнении с группой контроля (76,7% относительно 56,9%, $p=0,026$). Вероятность возникновения ОНМК при наличии генотипов СТ и ТТ по редкому аллелю в 2,5 раза выше, чем при их отсутствии. Генотипы ТС и СС по редкому аллелю полиморфизма 5 T>C гена *GPIBA* статистически значимо чаще выявлялись у больных с ФП и ОНМК при сравнении с контролем (41,9% относительно 23,9%, $p=0,028$). Наличие генотипов ТС или СС повышает вероятность возникновения ОНМК при ФП в 2,3 раза. Аллель А полиморфизма 10976 G>A гена *F7* статистически значимо реже выявлен у пациентов с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (6,98% относительно 16,22%, $p=0,043$). Вероятность возникновения ОНМК при отсутствии аллеля А в 2,6 с раз выше, чем при его наличии.

Заключение. Таким образом, настоящее исследование показало, что гомозиготный генотип AA по редкому аллелю полиморфизма -455G>A гена *FBG*, гетерозиготный генотип СТ и гомозиготный генотип ТТ по редкому аллелю полиморфизма 807C>T гена *ITGA2*, гетерозиготный генотип ТС и гомозиготный генотип СС по редкому аллелю полиморфизма — 5 T>C гена *GPIAB* определены как генетические предикторы развития ишемического инсульта у больных с ФП. Аллель А полиморфизма 10976 G>A гена *F7* оказывает протективный эффект в развитии ишемического инсульта у больных с ФП. Зная показатели генетического исследования у больных с ФП, возможно рассчитать генетический риск развития ишемического инсульта при ФП. Оценка генетического риска может способствовать ранней профилактике ишемического инсульта при ФП.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 29–33

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-29-33>

Ключевые слова: генетический риск, кардиоэмболический инсульт, фибрилляция предсердий.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, МЗ РФ, Красноярск; ²Краевое ГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И. С. Берзона, Красноярск; ³ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Шульман В.А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Аксюткина Н.В.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, Никулина С.Ю. — д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №1, Назаров Б.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Дудкина К.В. — к.м.н., врач-кардиолог, Максимов В.Н. — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований, Козлов В.В. — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы, Котловский М.Ю. — к.м.н., врач-терапевт, Сinyaпко С.Ф. — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева, Платунова И.М. — врач-невролог.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zdrav_nva@list.ru

ФП — фибрилляция предсердий, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, FBG — β-цепь фибриногена, F7 — фактор VII свёртывания крови, ITGA2 — интегрин α-2, GPIAB — α-цепь тромбоцитарного гликопротеина 1-β, FV — фактор V свёртывания крови, MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза, КТ — компьютерная томография, А — аденин, Г — гуанин, С — цитозин, Т — тимин, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, ВЭМ — велоэргометрия, ЧПСПП — чреспищеводная стимуляция левого предсердия, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe.

Рукопись получена 29.07.2014

Рецензия получена 12.08.2014

Принята к публикации 19.08.2014

GENETIC PREDICTORS FOR CARDIOEMBOLIC STROKE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Shulman V.A.¹, Aksyutina N.V.¹, Nikulina S.Yu.¹, Nazarov B.V.¹, Dudkina K.V.², Maksimov V.N.³, Kozlov V.V.¹, Kotlovsky M.Yu.¹, Sinyapko S.F.¹, Platunova I.M.²

Aim. To reveal genetic predictors of the ischemic stroke in patients with AF.

Material and methods. Totally 121 patient studied with AF and 155 their relatives of I-III grade of relation. First group consisted of 43 probands with AF and stroke anamnesis and 54 their relatives, the second group – 78 probands with AF without stroke and 101 their relative. Control group consists of 188 subjects. The patients underwent ECG, EchoCG, Holter ECG-monitoring, VEM, TELAS, molecular-genetic investigation.

Results. Genotype AA of polymorphism -455 G>A of gene *FGB* statistically significantly predominated in subjects with AF and stroke comparing to those with AF without stroke (20,94% vs 6,4%; $p=0,036$). Risk relation shows that the chance of stroke development with AA homozygous genotype at rare allele is 3,9 times higher than in its absence. Overall the genotypes CT and TT by the rare allele 807C>T gene *ITGA2* statistically significantly predominated in the patients with AF and stroke comparing to controls (76,7% vs 56,9%, $p=0,026$). The chance of stroke development while carrying CT and TT by the rare allele is 2,5 times higher than in their absence. Genotypes TC and CC by the rare polymorphism 5 T>C gene *GPIBA* statistically more significantly were found in patients with AF and credibly increases

the chance for stroke 2,3 times. Allele A of polymorphism 10976 G>A gene *F7* statistically more significant rarer found in patients with AF and stroke comparing to controls (6,98% vs 16,22%; $p=0,043$). Chance of stroke in absence of allele A is 2,6 times higher, than in its presence.

Conclusion. The study revealed that homozygous genotype AA by the rare polymorphism -455G>A gene *FBG*, heterozygous CT and homozygous TT by the rare allele 807C>T gene *ITGA2*, heterozygous TC and homozygous CC by the rare – 5 T>C gene *GPIAB* are set as genetic predictors for ischemic stroke development in AF. Allele A of the polymorphism 10976 G>A gene *F7* show protective effect in the ischemic stroke development in AF. Genetic risk estimation might improve the primary ischemic stroke prevention in AF.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 29–33

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-29-33>

Key words: genetic risk, cardioembolic stroke, atrial fibrillation.

Фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется приблизительно у 1,0-2,0% населения, она не только ухудшает качество жизни, но и увеличивает показатели смертности практически в 2 раза. ФП является наиболее значимой причиной кардиоэмболического инсульта. По данным исследования ATRIA с ФП ассоциируется не менее 15% всех инсультов [1]. Формирование тромбов в предсердиях при их фибрилляции является следствием сложного взаимодействия различных факторов, включая увеличение размеров ушка левого предсердия, стаз крови, эндотелиальную дисфункцию, системную и, возможно, локальную гиперкоагуляцию. 20-25% случаев ишемических инсультов, развивающихся по механизму тромбоза, имеют кардиоэмболический генез. По данным Фрэмлингского исследования ежегодный риск инсультов, предположительно связанных с ФП, увеличивается с 1,5% в группе больных 50-59 лет до 23,5% в группе больных 80-89 лет [1]. Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, ишемического инсульта — важнейшая проблема современной кардиологии. В Европейских и Российских рекомендациях по ведению больных с ФП представлены шкалы для оценки риска развития ОНМК у пациентов с ФП — CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc [1]. Однако в этих шкалах не отражены генетические факторы риска развития инсульта вследствие их малой изученности.

В литературе представлен ряд исследований, направленных на выявление генетических предикторов развития кардиоэмболического инсульта при ФП [2-7]. Наиболее изученным генетическим предиктором тромбоза является лейденская мутация и полиморфный маркер 677C>T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) [3]. В целом, представленные данные о генетических предикторах тромбоэмболических осложнений при ФП единичны и в значительной мере противоречивы [7]. Поэтому дальнейшие исследования значимости полиморфных аллельных вариантов генов системы гемостаза, в особенности сочетаний аллелей этих генов, представляются весьма важной и актуальной задачей.

Таким образом, целью настоящего исследования было выявление генетических предикторов ишемического инсульта у больных с ФП.

Материал и методы

Было проведено семейное генетическое исследование, в которое включены 121 пациент с ФП и 155 их родственников I-III степени родства. Семьи пробандов с ФП были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ишемического инсульта у пробанда. В первую группу вошло 43 про-

банды с ФП и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе и 54 их родственника I-III степени родства, во вторую — 78 пробандов с ФП без ОНМК в анамнезе и 101 их родственник I-III степени родства. Для сравнения взята контрольная группа (188 человек), которая была отобрана на основе популяционной выборки жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска. Эта выборка включала 9400 человек и была сформирована НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту HAPIEE.

Медиана возраста пробандов с ФП и ОНМК (58 [52;65] лет) статистически значимо не отличается от медианы возраста пробандов с ФП без ОНМК (62 [44;75;71] год) и от медианы возраста лиц контрольной группы (59 [53;65;75] лет). Родственники были значительно моложе (35 [25;48] лет).

Всем пациентам проводили определенный спектр клинко-инструментальных и лабораторных методов исследования: ЭКГ, ЭхоЭКГ, холтеровское ЭКГ-мониторирование, пробандам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и всем родственникам — ВЭМ, ЧПСПП, молекулярно-генетическое исследование (генотипирование полиморфизма — 455G<A гена фибриногена (*FBG*), полиморфизма 10976G>A гена фактора VII свёртывания крови (*F7*), полиморфизма 807C>T гена интегрин α -2 (*ITGA2*), полиморфизмом — 5 T>C гена α -цепи тромбоцитарного гликопротеина 1- β (*GP1BA*), полиморфизма 1691 G>A гена фактора V свёртывания крови (*F5*) и полиморфизма 677C<T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*)). Для подтверждения ишемической природы ОНМК у обследуемых пробандов проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга. Пробандам с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и всем родственникам проводилось ВЭМ и ЧПСПП для выявления пароксизмальных нарушений ритма и наличия сопутствующей патологии.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “Excel”, и “SPSS 20”. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями Me(Q₂₅-Q₇₅). Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе оценивали по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора. Для определения характера распределения количественных переменных использовали критерий Шапиро-Уилка. Для определения значимости различий, в зависимости от характера распределения и количества сравниваемых групп, применяли критерий Крус-

скала-Уоллиса и критерий Манна-Уитни или дисперсионный анализ и критерий Стьюдента. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования у 9 родственников из 155 была диагностирована ФП. Семейное накопление ФП составило 5,81%, что свидетельствует о генетической детерминированности данного нарушения ритма, так как данный показатель значительно превышает популяционную частоту [1]. Аутосомно-доминантный тип наследования ФП был доказан нами ранее [8]. Двое из 155 обследуемых родственников с ФП в анамнезе (1,29%) имели ишемический инсульт, причем эти родственники были выявлены в семьях больных с ФП и ОНМК. Этот факт также может свидетельствовать о генетическом вкладе в данную патологию. В литературе имеются данные, что риск развития кардиоэмболических инсультов высок у пациентов с наследственными формами аритмий [9].

При анализе результатов генетического исследования получены статистически значимые различия по следующим полиморфизмам: полиморфизм -455G>A гена фибриногена (*FBG*), полиморфизм 807C>T гена *ITGA2*, полиморфизма — 5 T>C гена *GPIBA* и полиморфизма 10976 G >A гена *F7*.

Ген β -цепи фибриногена локализован на хромосоме 4q28. По данным литературы, носительство аллеля А полиморфизма -455 G>A гена *FBG* сопровождается повышенной экспрессией гена, что приводит к увеличению содержания фибриногена в крови и повышает вероятность образования тромба. За счёт этого носители аллеля А имеют больший риск заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта [10].

В соответствии с полученными нами данными, генотип АА полиморфизма -455 G>A гена *FBG* статистически значимо преобладал у пациентов с ФП и ОНМК при сравнении с пациентами с ФП без ОНМК (20,94% относительно 6,4%, $p=0,036$). Вероятность возникновения ОНМК при наличии гомозиготного генотипа АА по редкому аллелю в 3,9 раза выше, чем при его отсутствии (рис. 1).

Гликопротеин интегрин α -2 является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Ген *ITGA2* локализован на хромосоме 5q11.2. Кодирован аминокислотную последовательность α -2-субъединицы интегринов. По данным литературы, полиморфизм 807C>T гена *ITGA2* ассоциирован с повышением плотности рецепторов на тромбоцитах и увеличением индуцируемой коллагеном агрегации тромбоцитов. Механизм этой ассоциации остается пока не ясным [11].

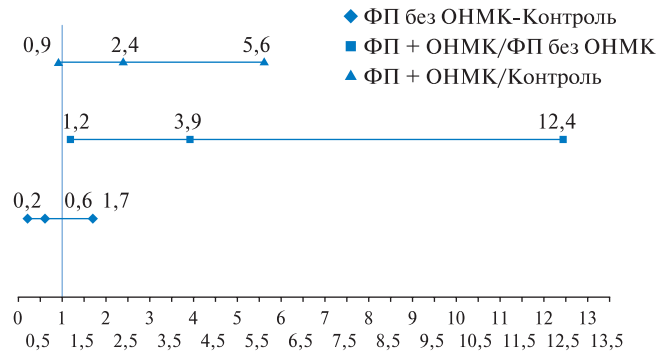


Рис. 1. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма -455G>A гена *FBG* (АА относительно GG+GA).

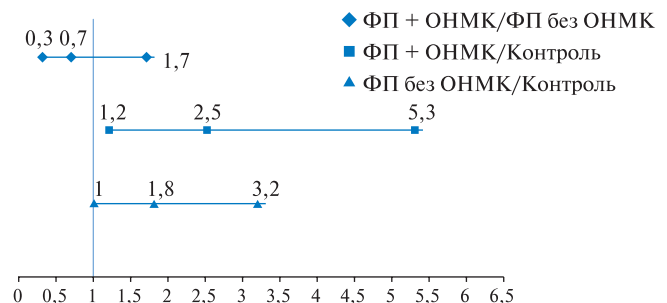


Рис. 2. Отношение шансов частоты генотипов полиморфизма 807C>T гена *GPIa* (CC относительно CT+TT).

По данным, полученным в нашем исследовании, генотипы СТ и ТТ полиморфизма 807C>T гена *ITGA2* статистически значимо преобладали у пациентов с ФП и ОНМК при сравнении с группой контроля (76,7% относительно 56,9%, $p=0,026$). Отношение шансов показывает, что вероятность возникновения ОНМК при наличии генотипов СТ и ТТ в 2,5 раза выше, чем при их отсутствии (рис. 2).

Ген *GPIBA* локализован на хромосоме 17p12. По данным литературы, у носителей аллеля С полиморфизма — 5 T>C в гене *GPIBA* уровень синтезируемого GpIb α , а также его плотность на тромбоцитарной мембране оказываются выше, чем у лиц, не содержащих в генотипе данного аллеля. В некоторых исследованиях показано, что этот полиморфный аллельный вариант ассоциирован с риском развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта, особенно у лиц молодого возраста и/или с положительным семейным анамнезом артериальной тромбоза [12].

По нашим данным, генотипы ТС и СС по редкому аллелю полиморфизма 5 T>C гена *GPIBA* статистически значимо чаще выявлялись у больных с ФП и ОНМК при сравнении с контролем (41,9% относительно 23,9%, $p=0,028$). Отношение шансов показывает, что наличие генотипов ТС или СС повышает

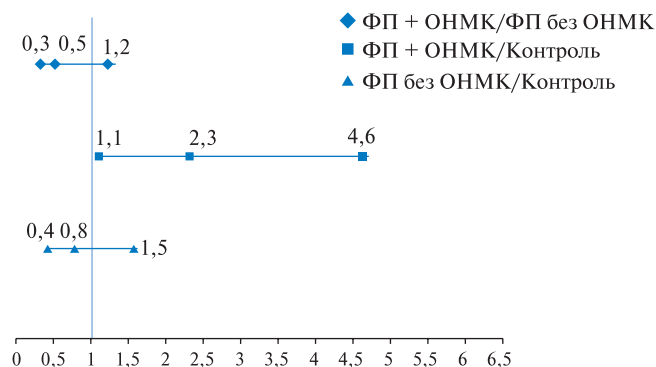


Рис. 3. Отношение шансов частоты встречаемости генотипов полиморфизма — 5 T>C гена *GPIBA*.

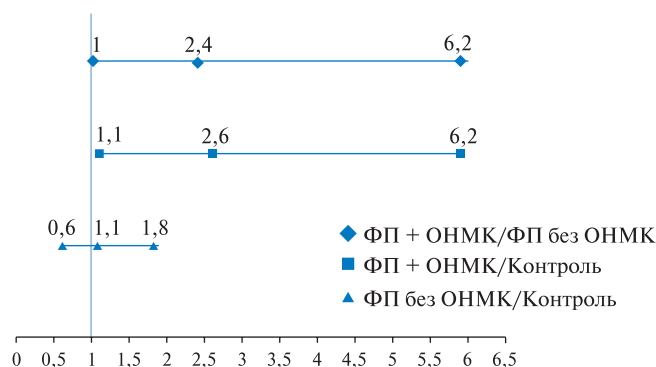


Рис. 4. Отношение шансов частоты встречаемости аллелей G/A полиморфизма 10976 G>A гена *F7*.

вероятность возникновения ОНМК при ФП в 2,3 раза (рис. 3).

Фактор VII стоит в самом начале цепочки реакций, приводящих к образованию сгустка фибрина. Ген VII фактора системы гемостаза локализован на хромосоме 13q34. По литературным данным, замена азотистого основания гуанин на аденин в позиции 10976 приводит к понижению уровня фактора VII в крови на 30% и двукратному понижению риска инфаркта миокарда при наличии коронарного атеросклероза, а также снижению риска фатального исхода при инфаркте миокарда [13].

В нашем исследовании аллель А полиморфизма 10976 G>A гена *F7* статистически значимо реже выявлен у пациентов с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (6,98% относительно 16,22%, $p=0,043$). Отношение шансов показывает, что вероят-

ность возникновения ОНМК при отсутствии аллеля А в 2,6 с раз выше, чем при его наличии (рис. 4).

В соответствии с вышеизложенным, гомозиготный генотип AA по редкому аллелю полиморфизма -455G>A гена *FBG*, гетерозиготный генотип СТ и гомозиготный генотип ТТ по редкому аллелю полиморфизма 807C>T гена *ITGA2*, гетерозиготный генотип ТС и гомозиготный генотип СС по редкому аллелю полиморфизма — 5 T>C гена *GPIBA* были определены нами как генетические предикторы развития ишемического инсульта у больных с ФП. Аллель А полиморфизма 10976 G>A гена *F7*, по-видимому, обладает протективным эффектом в развитии ишемического инсульта у больных с ФП.

Как уже упоминалось выше, в литературе представлены единичные исследования, как отечественные, так и зарубежные, посвященные изучению генетических предикторов возникновения ишемических инсультов у больных с ФП [2-4, 13]. При этом данные о роли генов тромбофилий в патогенезе тромбоэмболических осложнений при ФП остаются противоречивыми. В дизайн исследования включались определение одного, реже — двух-трех полиморфизмов, ассоциированных с системой гемостаза у пациентов с ФП. Комплексное исследование связи изученных нами полиморфизмов генов системы гемостаза с развитием ишемического инсульта у больных с ФП ранее не проводилось. Полученные нами результаты по полиморфизму -455G>A гена *FBG* подтверждают полученные ранее данные Bozdemir et al. [10]. Литературных данных о связи изучаемого нами полиморфизма 10976 G>A гена *F7*, полиморфизма 807C>T гена *ITGA2*, полиморфизма — 5 T>C гена *GPIBA* с развитием ишемического инсульта при ФП при изучении русскоязычных и иностранных источников нам не встретилось.

Нами определены генотипы, использование которых возможно в стратификации риска развития ишемического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Зная показатели генетического исследования у больных с ФП, возможно рассчитать генетический риск развития ишемического инсульта при ФП. Оценка генетического риска может способствовать ранней профилактике ишемического инсульта при ФП. Наличие достаточных знаний о генетических предикторах позволит расширить перечень факторов риска тромбоэмболий при ФП в шкалах CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc посредством включения в них генетических факторов риска.

Литература

1. Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. RCS, ARSA and ACVS recommendations. Russ J Cardiol. 2013; 4: App. 3. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал 2013, 4: приложение 3).
2. Zotova I, Brovkin A, Isaeva M, et al. Factor V polymorphism associated with left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Atherosclerosis thrombosis and vascular biology annual conference. Atlanta 2008: 125.
3. Berge E, Haug K, Sandset EC, et al. The factor V Leiden, prothrombin gene 20210GA, methylenetetrahydrofolate reductase 677CT and platelet glycoprotein IIIa 1565TC mutations in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation. Stroke 2007; 38: 1069—71.
4. Roldan V, Marin F, Gonzalez-Conejero R, et al. Factor VII-323 decanucleotide D/I polymorphism in atrial fibrillation: Implications for the prothrombotic state and stroke risk. Ann. Med. 2008; 40: Iss. 7: 553—9.

5. Bozdemir V, Kirimli O, Akdeniz B, et al. Beta-fibrinogen 455 G/A gene polymorphism is associated with the left atrial thrombus and severe spontaneous echo contrast in atrial fibrillation. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010; 10: 209–15.
6. Zateyshchikov DA, Brovkin AN, Chistiakov DA, et al. Advanced age, low left atrial appendage velocity, and Factor V promoter sequence variation as predictors of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J. Thromb. Thrombolysis* 2010; 30: Iss. 2: 192–9.
7. Ritchie MD, Rowan S, Kucera G, et al. Chromosome 4q25 variants are genetic modifiers of rare ion channel mutations associated with familial atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60; 13: 1173–81.
8. Nikulina SYu, Shulman VA, Aksyutina NV, et al. Idiopathic fibrillation of auricles. *Russ. cardiology: from the center to regions, congress materials.* Tomsk 2004; 353. Russian (Никилина С.Ю., Шульман В.А., Аксютин Н.В. и др. Идиопатическая фибрилляция предсердий. Росс. кардиология: от центра к регионам, материалы конгресса. Томск.: 2004; 353).
9. Illarionovskiy SN. Genetics of vascular diseases of the brain. *Essay angioneurology.* Edited by Z. A. Suslina. M.: Atmosphere; 2005. Russian (Илларионовский, С.Н. Генетика сосудистых заболеваний мозга. Очерк ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. М.: Атмосфера; 2005).
10. Bozdemir V, Kirimli O, Akdeniz B, et al. Beta-fibrinogen 455 G/A gene polymorphism is associated with the left atrial thrombus and severe spontaneous echo contrast in atrial fibrillation. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2010; 10: 209–15.
11. Kritzik M, Savage B, Nugent DJ, et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha 2 gene define multiple alleles which are associated with differences in platelet alpha 2 beta 1. *Blood.* 1998; 92: 2382-8.
12. Voronina EN, Filipenko ML, Sergeevichev DS, et al. Membrane receptors platelets: functions and polymorphism. *Messenger VMGS.* 2006, Volume 10, 3: 553-64. Russian (Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм. Вестник ВОГиС. 2006, Том 10, 3: 553-64).
13. Staikov DA, Zotova IV, Dankowtsewa EN, et al. Thrombosis and antithrombotic therapy in adults. Moscow, 2011. Russian (Затейщиков Д.А., Зотова И.В., Данковцева Е.Н. и др. Тромбозы и антитромботическая терапия при аритмиях. Москва, 2011).

**Уважаемые коллеги,
открыта подписка на журналы “Российский кардиологический журнал”
и “Кардиоваскулярная терапия и профилактика” на 2015 год**

Вы можете оформить подписку на сайте издательства журналов:

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Стоимость годовой подписки на РКЖ (12 номеров) – 2160-00 руб.

Стоимость годовой подписки на КВТиП (6 номеров) – 890-00 руб.

Подписные каталоги

Пресса России (в почтовом отделении или on-line)

РКЖ – <http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2033/>

КВТиП – <http://www.pressa-rf.ru/cat/1/publ/2034/>

МК-ПЕРИОДИКА (on-line)

РКЖ – http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&theme=-1&words=%F0%E0%F1%F1%E8%E9%F1%EA%E8%E9+%EA%E0%F0%E4%E8%E8%EB%E3%E8%F7%E5%F1%EA%E8%E9

КВТиП – http://www.periodicals.ru/export/list.phtml?column=name_rus&theme=-1&words=%EA%E0%F0%E4%E8%E8%E2%F1%EA%F3%EB%FF%F0%ED%E0%FF

Руспресса:

<http://www.abcpres.ru/default/Подписка.html>

Доступ к электронной версии, отдельным статьям и архивам осуществляется:

Научная электронная библиотека

[www. http://elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp](http://www.elibrary.ru/projects/subscription/subscription2011.asp)

Книга-Сервис (РУКОНТ)

РКЖ – <http://rucont.ru/efd/242772?year=2014>

КВТиП – <http://rucont.ru/efd/242762?year=2014>

С 2015 года вводятся изменения в условия публикации статей в журналах. При получении положительного ответа от редакции журнала о том, что статья принята в редакционный портфель, авторам необходимо предоставить электронную копию квитанции о подписке одного (любого) из членов авторского коллектива на бумажное издание журнала. Авторам или авторским коллективам из стран СНГ требуется подтверждение подписки на электронную версию журнала. Данное требование не распространяется на статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы.

АССОЦИИРОВАННОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ УЧАСТКОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРА РОСТА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С РАЗВИТИЕМ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН

Коненков В. И.¹, Прокофьев В. Ф.¹, Шевченко А. В.¹, Покушалов Е. А.², Караськов А. М.²

Цель. Изучить ассоциации комбинированных генетических признаков, включающих варианты генов семейства цитокинов, ростовых факторов и матричных металлопротеиназ с провоспалительной и проангиогенной активностью у больных с инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 363 мужчины европеоидного происхождения в возрасте от 33 до 84 лет (в среднем — 55,3±0,5 лет), в том числе 268 с перенесенным ИМ и 95 здоровых лиц. Исследовался однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона генов цитокинов (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) и матричных металлопротеиназ (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*). Генотипирование осуществляли методом рестриктного анализа продуктов амплификации (RFLP).

Результаты. Выделено 30 генетических комбинаций, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ИМ, и 37 комбинаций, ассоциированных с формированием устойчивости к нему с уровнем статистической значимости $p < 0,005$. Комбинации, позитивно ассоциированные с развитием ИМ, включали генотипы *VEGF*, содержащие в гетерозиготном или гомозиготном вариантах аллель С, ассоциированную с высоким уровнем продукции фактора роста сосудистого эндотелия. Среди полиморфизмов генов, негативно ассоциированных с развитием ИМ, в отличие от группы позитивно ассоциированных комбинаций генотипов, преобладают генотипы *MMP*. Среди них доминирующим является гомозиготный вариант СС гена *MMP9* в полиморфной позиции С1562Т, обеспечивающий высокий уровень продукции этого фермента.

Заключение. Высокая специфичность выявленных при ИМ ансамблей генов с провоспалительной и проангиогенной активностью позволит использовать эти комплексные признаки в качестве персонализированных биологических маркеров для прогнозирования развития ИМ в группе пациентов с коронарными нарушениями и для выделения лиц, нуждающихся в проведении профилактических мероприятий, снижающих риск развития заболевания.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 34–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-34-39>

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм генов, цитокины, факторы роста сосудистого эндотелия, матричные металлопротеиназы.

¹ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии ФАНО России, Новосибирск; ²ФГБУ НИИ патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск, Россия.

Коненков В. И. — академик РАН, профессор, д.м.н., заведующий лабораторией клинической иммуногенетики, директор, Прокофьев В. Ф.* — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Шевченко А. В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Покушалов Е. А. — профессор, д.м.н., заместитель директора, Караськов А. М. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор.

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

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ИМ — инфаркт миокарда, IL — интерлейкины, IL — гены интерлейкинов, $TNF\alpha$ — фактор некроза опухолей альфа, *TNF* — ген *TNF*, *MMP* — металлопротеиназы, *MMP* — ген металлопротеиназ, *VEGF* — фактор роста эндотелия сосудов, *VEGF* — ген фактора роста эндотелия сосудов.

Рукопись получена 28.05.2014

Рецензия получена 23.06.2014

Принята к публикации 30.06.2014

ASSOCIATION OF COMBINED GENOTYPE OF POLYMORPHIC CYTOKINE GENES SITES, ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND METALLOPROTEASES WITH MYOCARDIAL INFARCTION DEVELOPMENT IN MEN

Konenkov V. I.¹, Prokofiev V. F.¹, Shevchenko A. V.¹, Pokushalov E. A.², Karaskov A. M.²

Aim. To study the relationship of combined genetic signs that include the genes from the cytokine, growth factors and matrix metalloproteases families with proinflammatory and proangiogenic activity in patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. Totally 363 europeoid men studied at the age of 33 to 84 y.o. (mean age 55,3±0,5 y.o.), including 268 after MI and 95 healthy individuals. The mononucleotide polymorphism of promotor region of cytokine genes (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), endothelial growth factor (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) and matrix metalloproteases (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*) studied. Genotyping was performed by the restrict analysis method of amplification products (RFLP).

Results. In general 30 genetic combination found, associated with predisposition to MI, and 37 combinations, associated with endurance to it with the level of statistical significance at $p < 0,005$. Combinations, that were actively associated with the MI development, included *VEGF*, containing in their homo- and heterozygous variants allele C, associated with high level of endothelial growth factor production. Among gene polymorphisms, negatively associated with MI, that differs from positively associated genotype combinations, the *MMP* genotypes predominate. Among the

latter the homozygous CC gene *MMP9* in polymorphic position C1562T, that provides high level of this enzyme synthesis.

Conclusion. High specificity of gene groups in MI with proinflammatory and proangiogenic activity makes possible to use these complex signs as personified biological markers for MI prognosis in group of patients with coronary disorders and to find out the subjects required preventive activities, that decrease the risk of the disease.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 34–39

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-34-39>

Key words: myocardial infarction, gene polymorphism, cytokines, endothelial growth factors, matrix metalloproteases.

¹FSBI SRI of Clinical and Experimental Lymphology of FANO Russia, Novosibirsk;

²FSBI SRI of Circulation Pathology n.a. acad. E. N. Meshalkin MH RF, Novosibirsk; Russia.

Основные успехи в борьбе с острым инфарктом миокарда (ИМ) связаны с экстренной доставкой пациентов в специализированные кардиологические стационары, с проведением раннего тромболизиса и интервенционных методов терапии [1]. Однако причины развития самого ИМ по-прежнему слабо поддаются контролю, несмотря на то, что, казалось бы, основные факторы возникновения заболевания хорошо известны. Такие факторы, как курение, абдоминальное ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена, депрессия, повышение артериального давления и т.п. широко распространены среди мужского населения России, однако далеко не всегда фатально приводят к развитию ИМ. Широкое обсуждение и исследование воспалительных аспектов атерогенеза и нестабильности атеросклеротических бляшек пока не привело к разработке новых эффективных методов лечения и профилактики ИМ [2, 3].

Вместе с тем хорошо известно, что активность воспаления регулируется целым семейством цитокинов, ростовых факторов ангиогенеза и металлопротеиназ, зачастую оказывающих разнонаправленное воздействие на ишемизированные ткани миокарда, состояние сосудистого эндотелия и экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани [4]. Проявление активности этих регуляторных факторов во многом связано со структурой некодирующих промоторных участков их генов, оказывающих определяющее влияние на количественные аспекты экспрессии генов и активность клеток продуцентов. Наличие определенных комбинаций таких регуляторных участков генов в геноме индивида может оказывать существенное влияние на предрасположенность или устойчивость человека к разрешающему воздействию факторов риска развития как ишемической болезни сердца, так и самого ИМ.

С целью клинической проверки данной гипотезы нами проведен анализ ассоциированности развития ИМ с наличием тех или иных комбинаций генов в соответствующих полиморфных позициях: цитокинов (*TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082*), фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF+936*, *VEGF-2578*) и матричных металлопротеиназ (*MMP2-1306*, *MMP3-1171*, *MMP9-1562*). Эта комбинация подобрана с тем расчетом, чтобы отразить полиморфизмы генов цитокинов с провоспалительной, проангиогенной активностью, а также с противовоспалительной и антиангиогенной активностью. Ранее нами показано, что комбинированные генетические показатели генов цитокинов обладают достаточно высокой прогностической значимостью для развития ИМ у мужчин [5]. В настоящем исследовании представлены новые данные о расширенном генетическом анализе, включающем в себя анализ полиморфных структур регулятор-

ных областей генов *VEGF* в двух позициях и *MMP* в трех позициях. Необходимо отметить, что в результате применения программного обсчета данных, нами получены результаты частот встречаемости всех как отдельных аллельных вариантов генов, так и их комбинаций в парах, триплетах и т.п. до частот встречаемости всех 14 анализируемых признаков как единого генотипа. Затем было проведено сопоставление частот встречаемости всех этих признаков в альтернативных группах мужчин сходного возраста и образа жизни, с наличием в анамнезе ИМ и с его отсутствием. Программа провела оценку достоверности различий в частоте встречаемости признаков и отобрала в итоговую таблицу 2 825 признака с уровнем значимости различий по двустороннему точному методу Фишера менее 0,05.

Материал и методы

Группу обследованных лиц составили 363 жителя Российской Федерации европеоидного фенотипа, мужского пола в возрасте от 33 до 84 лет (в среднем — $55,3 \pm 0,5$ лет), считающих себя и своих родителей русскими. Основную группу составили 268 мужчин в возрасте $56,5 \pm 0,6$ лет с подтвержденным в медицинской документации перенесенным ранее ИМ. Средний возраст развития инфаркта миокарда у пациентов составлял $54,4 \pm 0,6$ лет. Диагноз ИМ ставился в клинике Института патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина МЗ РФ и в 3-х кардиологических отделениях больниц г. Новокузнецка. Все обследованные (здоровые и больные лица) являлись работниками металлургических комбинатов — трудились в неблагоприятных условиях труда. Диагноз устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2000), включающих: а) типичный болевой приступ, б) изменения ЭКГ в 2-х и более последовательных отведениях (высокоамплитудный Т, отрицательный Т, подъем сегмента ST, патологический Q, депрессия сегмента ST, наличие QR), в) динамические изменения в уровне ферментов (креатинфосфокиназа, ее фракция MB, тропонины Т и I). При дифференциальной диагностике между инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией ориентировались на уровень кардиоспецифических маркеров. В исследование включены все пациенты с подтвержденным диагнозом, подписавшие информированное согласие. В группе больных оказалось 218 пациента с инфарктом миокарда с зубцом Q и 50 пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q. Контрольную рандомизированную группу из 95 человек составили мужчины, не отмечающие при сборе анамнеза перенесенного ИМ и не предъявляющие жалобы на патологию со стороны сердечно-сосудистой системы. Исследование было выполнено

Таблица 1

**Комбинированные генотипы промоторных участков генов цитокинов,
фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ,
позитивно ассоциированных с развитием ИМ**

Комбинации полиморфизмов генов	Генотипы	Частота в группе больных, %	Частота в группе здоровых, %	OR	OR95%CI	Sp	DK
TNF-863:IL1B-31:VEGF2578	CA-TC-CA	8,72	0,00	16,96	1,01-285,3	100,00	11,9
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:MMP2-1306:MMP9-1562	GG-TC-TC-CA-CC-CC	11,49	1,19	10,78	1,42-81,75	98,81	9,8
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	GG-TC-TC-CC-CA-CC	11,24	1,19	10,51	1,38-79,95	98,81	9,8
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	GG-TC-TC-CT-CA-CC	11,24	1,19	10,51	1,38-79,95	98,81	9,8
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP2-1306	GG-TC-TC-CA-CC-CC	10,78	1,19	10,03	1,31-76,46	98,81	9,6
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	GG-GG-TC-TC-CC-CA-CC	10,65	1,19	9,89	1,30-75,44	98,81	9,5
IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936	AA-CA-CC	16,93	2,38	8,36	1,95-35,74	97,62	8,5
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	GG-TC-TC-CA-CC	22,35	3,57	7,77	2,32-26,00	96,43	8,0
TNF-308:IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	15,87	2,38	7,74	1,80-33,18	97,62	8,2
TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936	GG-AA-CA-CC	15,34	2,38	7,43	1,73-31,92	97,62	8,1
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	GG-GG-TC-TC-CA-CC	20,59	3,57	7,00	2,09-23,49	96,43	7,6
TNF-308:TNF-238:IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936	GG-GG-AA-CA-CC	14,29	2,38	6,83	1,59-29,44	97,62	7,8
IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	TC-CC-CA-CC	13,98	2,35	6,74	1,56-29,11	97,65	7,7
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	TC-TC-CC-CA-CC	13,61	2,38	6,46	1,49-28,09	97,62	7,6
IL10-1082:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562	AA-CA-CC-CC	13,23	2,41	6,17	1,43-26,71	97,59	7,4
IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	TC-TC-CA-CC	25,88	5,95	5,52	2,10-14,51	94,05	6,4
TNF-308:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	GG-TC-CA-CC	21,39	4,71	5,51	1,90-15,95	95,29	6,6
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-TC-TC-CA-CC-CC	17,06	3,61	5,48	1,62-18,58	96,39	6,7
TNF-308:TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562	GG-GG-TC-TC-CA-CC-CC	16,47	3,61	5,26	1,55-17,84	96,39	6,6
TNF-308:TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	GG-GG-CC-CA-CC	15,79	3,49	5,19	1,54-17,50	96,51	6,6
TNF-238:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	GG-TC-TC-CA-CC	24,12	5,95	5,02	1,90-13,24	94,05	6,1
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	GG-GG-TC-CA-CC	18,72	4,71	4,66	1,60-13,58	95,29	6,0
TNF-308:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	GG-CC-CA-CC	17,89	4,65	4,47	1,53-13,03	95,35	5,9
TNF-238:IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	GG-CC-CA-CC	21,05	5,81	4,32	1,64-11,38	94,19	5,6
IL4-590:VEGF2578:VEGF+936	CC-CA-CC	23,16	6,98	4,02	1,64-9,84	93,02	5,2
IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	TC-CA-CC	25,67	8,24	3,85	1,66-8,91	91,76	4,9
IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936:MMP9-1562	TC-TC-CA-CC-CC	19,41	6,02	3,76	1,41-10,02	93,98	5,1
TNF-238:IL1B-31:VEGF2578:VEGF+936	GG-TC-CA-CC	22,99	8,24	3,33	1,43-7,75	91,76	4,5
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:VEGF2578	GG-TC-TC-CA	25,28	9,41	3,26	1,46-7,27	90,59	4,3

Примечание: приведены значения частот комбинированных генотипов в сравниваемых группах, для которых уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию точного метода Фишера соответствовал $p < 0,005$.

Сокращения: OR — отношение шансов, OR95%CI — 95 % доверительный интервал для OR, Sp — специфичность, DK — диагностический коэффициент.

в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Генотипирование. Исследовался однонуклеотидный полиморфизм (SNP — single nucleotide polymorphism) промоторного региона генов цитокинов *TNF α* -863 C→A, *TNF α* -308 G→A, *TNF α* -238 G→A, *IL1 β* -511 T→C, *IL1 β* -31 C→T, *IL-4* -590 C→T, *IL-6* -174 G→C, *IL-10* -1082 G→A и *IL-10* -592 A→C; генов матричных металлопротеиназ *MMP2*-1306

C→T, *MMP3*-11715A→6A, *MMP 9* -1562 C→T; гена фактора роста эндотелия сосудов *VEGF*+936 C→T, *VEGF* -2578 C→A. Генотипирование осуществляли методом рестриктивного анализа продуктов амплификации (RFLP — restriction fragment length polymorphism). Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров, как описано нами ранее [4, 5], затем продукты амплификации подвергали гидролизу эндонуклеазами рестрикции (“СибЭнзим”, г. Новосибирск). Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле.

Статистика. При статистическом анализе результатов использовали такие показатели, как частота

встречаемости генов, генотипов и их комбинаций [6], отношение шансов (odds ratio, OR) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval — 95% CI). Расчет величины OR проводили по методу Вульфа-Холдейна [7]. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга [6].

Для оценки диагностической ценности комбинированных генетических признаков вычисляли для них значения специфичности (Sp) и диагностический коэффициент (DK) [8].

Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков при сравнении в группах обследованных определяли по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [9]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования, включение в обработку данных о полиморфизме генов *VEGF* и *MMP*, привело к значительному повышению информативности рассматриваемых прогностических признаков предрасположенности мужчин к возникновению ИМ. Так, при использовании в предыдущем исследовании [4] комплекса исключительно генов цитокинов *TNF-308*, *TNF-238*, *TNF-863*, *IL1B-511*, *IL1B-31*, *IL4-590*, *IL6-174*, *IL10-592*, *IL10-1082* нами получено лишь 17 позитивно ассоциированных с ИМ комбинированных генетических признаков с уровнем значимости различий менее 0,05. В настоящем исследовании количество таких, достоверно различающихся по частоте в опытной и контрольной группах признаков, составило уже 241 показатель. Это позволило ужесточить предложение для использования в клинике лишь 30 показателей из них, уровень статистической значимости для которых составляет менее 0,005. Эти данные, представленные в таблице 1, показывают, что с вовлечением в анализ данных о генах, контролирующих ангиогенез и состояние экстрацеллюлярного матрикса, значительно возрастают абсолютные значения показателей отношения шансов и связанные с ними значения показателей т.н. диагностического коэффициента, позволяющего суммировать их значения при одновременном выявлении в геноме пациента в процессе проведения прогностических и диагностических процедур. Значения показателя отношения шансов, позволяющего судить о степени предрасположенности пациента к развитию ИМ, колеблются от величины 3,26 до 16,96, чего достаточно редко удается достичь в исследованиях по медицинской генетике в кардиологии.

Необходимо отметить, что практически во все, позитивно ассоциированные с развитием ИМ, комбинированные генотипы вошли генотипы *VEGF*,

содержащие в исследованных позициях в гетерозиготном или гомозиготном вариантах аллель С, ассоциированную с высоким уровнем продукции фактора роста сосудистого эндотелия [10]. Плазменные уровни VEGF не только увеличены у пациентов с множественными поражениями сосудов [11], но и независимо ассоциированы с риском смерти при ССЗ, как показал проспективный популяционный анализ в когортных исследованиях [12]. Полиморфизм генов *MMP2* и *MMP9* в исследованных позициях также определяют высокий или низкий уровень продукции металлопротеиназ, ассоциированность которых с развитием сердечно-сосудистых заболеваний описана нами ранее [13].

Значительно повысилась информативность и негативного прогноза развития ИМ у пожилых мужчин. Если при использовании в анализе только данных по полиморфизмам генов цитокинов нами были получены результаты о 53 нулевых значениях частоты встречаемости комбинированных генетических признаков у пациентов, в отличие от группы здоровых лиц при $p < 0,05$, то в настоящем исследовании, с дополнительным использованием данных о полиморфизме генов *VEGF* и *MMP*, таких значений выявляется уже 791. Здесь также для повышения клинической значимости анализируемых признаков, проведена процедура ужесточения требований к уровню доказательности путем повышения порога достоверности различий до 0,0025. Таких признаков выделено 37, параметры статистического анализа которых представлены в таблице 2. Еще раз подчеркнем, что эти признаки с различной частотой встречаются среди относительно здоровых пожилых мужчин, не переносивших ИМ, но полностью отсутствуют в достаточно представительной группе из 268 мужчин, в анамнезе которых документально подтверждено наличие ИМ. Тот факт, что данные признаки ни в одном случае не встретились среди пациентов с ИМ, обусловил и 100% специфичность выявленных признаков и необычайно высокие значения отрицательных величин диагностических коэффициентов, каждый из которых согласно алгоритму анализа Вальда обеспечивает достоверный прогноз с вероятностью 95% и более [8].

Среди полиморфизмов генов, негативно ассоциированных с развитием ИМ, в отличие от группы позитивно ассоциированных комбинаций генотипов, обращает на себя внимание редкое присутствие генотипов *VEGF* и преобладание генотипов *MMP*. Среди них лидирующие позиции занимает гомозиготный вариант СС гена *MMP9* в полиморфной позиции С1562Т, обеспечивающий высокий уровень продукции этого фермента. Известно, что матричная металлопротеиназа 9 секретируется эндотелиальными клетками и играет ключевую роль в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса и миг-

Таблица 2

**Комбинированные генотипы промоторных участков генов цитокинов,
фактора роста сосудистого эндотелия и металлопротеиназ,
негативно ассоциированных с развитием ИМ**

Комбинации полиморфизмов генов	Генотипы	Частота в группе больных, %	Частота в группе здоровых, %	OR	OR95%CI	Sp	DK
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	TT-AG-CC-56	0,00	8,96	0,03	0,00-0,45	100,00	-15,6
TNF-863:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-AG-CC-56	0,00	8,82	0,03	0,00-0,48	100,00	-15,3
TNF-863:TNF-308:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-GG-AG-CC-56	0,00	8,82	0,03	0,00-0,48	100,00	-15,3
IL1B-511:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	CC-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-511:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	GG-CC-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
IL1B-511:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	CC-TT-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	GG-CC-TT-AG-CC-56	0,00	7,58	0,03	0,00-0,60	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:MMP3-1171	GG-TT-AG-CC-56	0,00	7,46	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,9
IL1B-31:IL10-1082:IL10-592:VEGF+936:MMP3-1171	TT-AG-CC-CC-56	0,00	7,46	0,03	0,00-0,58	100,00	-14,7
TNF-863:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-GG-AG-CC-56	0,00	7,35	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,6
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL6-174:IL10-1082:VEGF+936:MMP3-1171	CC-GG-GG-GG-AG-CC-56	0,00	7,35	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,6
IL4-590:IL10-1082:VEGF+936:MMP9-1562	TT-AG-CC-CC	0,00	6,90	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,5
IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	TT-AG-CC	0,00	6,82	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,8
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TC-TT-CC	0,00	6,82	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TC-TT-CC	0,00	6,82	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	TC-TC-TT	0,00	6,74	0,03	0,00-0,62	100,00	-14,3
IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	0,00	6,74	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,7
TNF-863:IL4-590:VEGF+936:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC	0,00	6,74	0,03	0,00-0,59	100,00	-14,5
TNF-308:IL1B-511:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TC-TT	0,00	6,74	0,03	0,00-0,62	100,00	-14,3
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	0,00	6,74	0,03	0,00-0,56	100,00	-14,7
IL1B-31:IL4-590	TC-TT	0,00	6,67	0,03	0,00-0,57	100,00	-14,7
TNF-308:IL1B-31:IL4-590	GG-TC-TT	0,00	6,67	0,03	0,00-0,57	100,00	-14,7
IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	TC-TT-CC	0,00	6,59	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
TNF-308:IL1B-511:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	0,00	6,59	0,03	0,00-0,61	100,00	-14,4
TNF-308:IL1B-511:IL4-590	GG-TC-TT	0,00	6,45	0,03	0,00-0,63	100,00	-14,3
TNF-863:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	CC-TT-AG-CC	0,00	5,68	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,1
TNF-308:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-AG-CC	0,00	5,68	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,1
TNF-238:IL4-590:IL10-1082:MMP9-1562	GG-TT-AG-CC	0,00	5,68	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,1
TNF-863:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	CC-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	TC-TT-GC-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-863:TNF-308:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	CC-GG-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-308:TNF-238:IL1B-31:IL4-590:MMP9-1562	GG-GG-TC-TT-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-308:IL1B-31:IL4-590:IL6-174:MMP9-1562	GG-TC-TT-GC-CC	0,00	5,62	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-863:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-TT-CC-CC	0,00	5,56	0,04	0,00-0,68	100,00	-14,0
TNF-863:TNF-238:IL4-590:MMP2-1306:MMP9-1562	CC-GG-TT-CC-CC	0,00	5,56	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0
TNF-863:TNF-308:TNF-238:IL4-590:IL10-592:MMP9-1562	CC-GA-GG-CT-CC-CC	0,00	5,43	0,04	0,00-0,69	100,00	-14,0

Примечание: приведены значения частот комбинированных генотипов в сравниваемых группах, для которых уровень статистической значимости различий по двустороннему критерию точного метода Фишера соответствовал $p < 0,005$.

Сокращения: OR — отношение шансов, OR95%CI — 95 % доверительный интервал для OR, Sp — специфичность, DK — диагностический коэффициент.

рации клеток сосудистого эндотелия в процессах ангиогенеза [14].

Преобладание количества и значимости негативных ассоциаций анализируемых комбинированных генетических признаков над позитивно ассоциированных с развитием ИМ показателей,

отражает на наш взгляд преобладание резистентных устойчивых генотипов над генотипами предрасположенности, что и обеспечивает относительно невысокую частоту реального развития ИМ среди русских мужчин в Сибири, которая, по эпидемиологическим данным, за последние 25 лет

составляет 2,76-3,99 на 1000 человек, т.е. примерно 0,3%-0,4% [15].

Заключение

Проведенное исследование показало, что особенности структуры генных сетей семейства цитокинов с провоспалительной и проангиогенной активностью, ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ с их активным влиянием на интенсивность ангиогенеза, оказывают существенное влияние на предрасположенность или устойчивость человека к разрешающему воздействию факторов риска развития как ишемической болезни сердца, так и самого

ИМ. Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что использование комплексных генетических факторов, продукты которых принимают участие в патологическом процессе, с одной стороны, и являются регуляторами продукции в отношении друг друга, с другой стороны, обладают высокой информативностью и позволяют использовать их в качестве дополнительных способов прогнозирования развития ИМ в группе пациентов с коронарными нарушениями. Выявление таких пациентов может способствовать формированию групп высокого риска развития ИМ для проведения профилактических мероприятий.

Литература

1. Bojcov SA, Oganov RG. Of preventive cardiology to noncommunicable diseases in Russia. Russ J Cardiol 2013; 4: 6-13. Russian (Бойцов С.А., Оганов Р.Г. От профилактической кардиологии к профилактике неинфекционных заболеваний в России. Российский кардиологический журнал 2013; 4: 6-13).
2. Libby P, Ridker MP, Hansson KG. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 21-9.
3. Liaudet L, Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction. Front. Biosci. (Schol. Ed.) 2013; 5: 86-104.
4. Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Cytokine gene networks in a personalized prediction of human health and the formation of groups at high risk for disease prevention. Preventive Medicine 2013; 4: 19-26. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Цитокиновые генные сети в персонализированном прогнозе состояния здоровья человека и формирования групп высокого риска развития заболеваний для проведения профилактических мероприятий. Профилактическая медицина 2013; 4: 19-26).
5. Konenkov VI, Shevchenko AV, Prokofiev VF, et al. Complex cytokine genotypes as a genetic risk factor for myocardial infarction in men Caucasoid population in Russia. Kardiologiya 2012; 7: 22-9. Russian (Коненков В.И., Шевченко А.В., Прокофьев В.Ф. и др. Комплекс генотипов цитокинов как генетический фактор риска развития инфаркта миокарда у мужчин европеоидного населения России. Кардиология 2012; 7: 22-9).
6. Weir B. Genetic Data Analysis: Discrete genetic traits. Translation from English. M.: Mir; 1995. Russian (Вейр Б. Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки. Пер. с англ. М.: Мир; 1995).
7. Babich PN, Chubenko AV, Lapach SN. Application of modern statistical methods in the practice of clinical research. Third message. Odds ratio: concepts, calculation and interpretation. Ukrainian Medical Journal 2005; 2 (46): 113-9. Russian (Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация. Украинский медицинский журнал 2005; 2 (46): 113-9).
8. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. L.: Medicina; 1983. Russian (Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1983).
9. Glantz S. Biomedical Statistics. Translation from English. M.: Praktika; 1998. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика; 1998).
10. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res 2000; 37: 443-8.
11. Banyasz I, Szabo S, Bokodi G, et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia. Mol Hum Reprod 2006; 12: 233-6.
12. Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability. Circulation 2004; 110: 2032-8.
13. Shevchenko AV, Golovanova OV, Konenkov VI, et al. Analysis of gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2 and -9 in patients with coronary heart disease. Terapevticheskii Arkhiv 2010; 1: 31-5. Russian (Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив 2010; 1: 31-5).
14. Genersch E, Hayess K, Neuenfeld Y, et al. Sustained ERK phosphorylation is necessary but not sufficient for MMP-9 regulation in endothelial cells: involvement of Ras-dependent and -independent pathways. J Cell Sci 2000; 113(23): 4319-30.
15. Garganeva AA, Okrugin SA, Zjablov Jul. WHO program "Register of acute myocardial infarction" 25-year epidemiological study of acute myocardial infarction in the city sredneurbanizirovannom Western Siberia. Siberian Journal of Medicine 2010; 2 (1): 44-8. Russian (Гаграниева А.А., Округин С.А., Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ "Регистр острого инфаркта миокарда" 25-летнее эпидемиологическое изучение острого инфаркта миокарда в среднеурбанизированном городе Западной Сибири. Сибирский медицинский журнал 2010; 2(1): 44-8).

АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ У МУЖЧИН

Иванова А. А.¹, Максимов В. Н.^{1,3}, Орлов П. С.^{1,2}, Иванощук Д. Е.^{1,2}, Савченко С. В.^{3,4}, Воевода М. И.^{1,2}

Цель. Поиск и изучение ассоциации полиморфизмов некоторых генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний с внезапной сердечной смертью у мужчин.

Материал и методы. Группа внезапной сердечной смерти (ВСС) сформирована по критериям ВОЗ из внезапно умерших мужчин, подвергнутых судебно-медицинской экспертизе (n=274). Контрольная группа подобрана по полу и возрасту из банка ДНК исследований HAPIEE и MONICA. Генотипирование групп выполнено по полиморфизмам: rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, rs10757278, rs1333049 методами ПДРФ-анализа и ПЦР в реальном времени.

Результаты. Не было найдено достоверных различий между группой внезапной сердечной смерти и контрольной группой по частотам генотипов полиморфизмов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs1800588 гена *HL*.

В группе ВСС обнаружено увеличение доли гомозигот CC полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* и уменьшение доли гетерозигот GC по сравнению с контрольной группой (ОШ=4,074, 95% ДИ 1,843-9,002, p=0,0002; ОШ=0,442, 95% ДИ 0,302-0,647, p=0,0001, соответственно). В группе ВСС доля носителей генотипа GG полиморфизма rs10757278 и генотипа CC полиморфизма rs1333049 значимо больше, чем в контрольной группе (ОШ=1,814, 95% ДИ 1,159-2,839, p=0,011; ОШ=1,744, 95% ДИ 1,104-2,754, p=0,019, соответственно). Доля носителей генотипа GA полиморфизма rs1799864 гена *CCR2* значимо больше в группе ВСС по сравнению с контрольной группой (ОШ=1,558, 95% ДИ 1,051-2,308, p=0,029).

Заключение. Полиморфизмы rs10757278, rs1333049, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1799864 гена *CCR2* ассоциированы с внезапной сердечной смертью у мужчин.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, ген, ишемическая болезнь сердца, генотип.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск; ²Учреждение РАН Институт Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск; ³ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск; ⁴ГУЗ Новосибирское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Новосибирск, Россия.

Иванова А. А. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Максимов В. Н.* — д.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Орлов П. С. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Иванощук Д. Е. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Савченко С. В. — д.м.н., профессор кафедры судебной медицины, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medik11@mail.ru

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ВСС — внезапная сердечная смерть, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм.

Рукопись получена 19.06.2014

Рецензия получена 17.07.2014

Принята к публикации 24.07.2014

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 40–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-40-45>

ASSOCIATION OF VARIOUS GENETIC MARKERS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AND SUDDEN CARDIAC DEATH IN MEN

Ivanova A. A.¹, Maksimov V. N.^{1,3}, Orlov P. S.^{1,2}, Ivanoschuk D. E.^{1,2}, Savchenko S. V.^{3,4}, Voevoda M. I.^{1,2}

Aim. To search and study the association of some candidate genes polymorphisms of various cardiovascular diseases and sudden cardiac death in men.

Material and methods. The sudden cardiac death group (SCD) is collected by the WHO criteria with suddenly died men underwent court-medicine expertise (n=274). Control group was matched by the age and gender from the DNA bank of HAPIEE and MONICA trials. Genotyping of groups was done according to polymorphisms *SCN5A*, rs187238 gene *IL-18*, rs1799864 gene *CCR2*, rs3864180 gene *GPC5*, rs1799983 gene *eNOS*, rs2228314 gene *SREBF-2*, rs1800588 gene *HL*, rs10757278, rs1333049 with methods of PDRF and realtime PCR.

Results. No significant differences found between the SCD group and control group by the prevalence of genotypes *SCN5A*, rs187238 gene *IL-18*, rs3864180 gene *GPC5*, rs1799983 gene *eNOS*, rs1800588 gene *HL*.

In SCD group the decrease of homozygotes by CC polymorphism rs2228314 found in gene *SREBF-2* and the decrease of heterozygotes GC comparing to control group (HR=4,074, 95% CI 1,843-9,002, p=0,0002; HR=0,442, 95% CI 0,302-0,647, p=0,0001, resp.). In SCD group carriers of GG genotype polymorphism rs10757278 and CC polymorphism rs1333049 are significantly more prevalent than in control group (HR=1,814,

95% CI 1,159-2,839, p=0,011; HR=1,744, 95% CI 1,104-2,754, p=0,019, resp.). The part of GA carriers of polymorphism rs1799864 gene *CCR2* is more prevalent in SCD group comparing to control (HR=1,558, 95% CI 1,051-2,308, p=0,029).

Conclusion. Polymorphisms rs10757278, rs1333049, rs2228314 gene *SREBF-2*, rs1799864 gene *CCR2* are associated with sudden cardiac death in men.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 40–45

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-40-45>

Key words: sudden cardiac death, mononucleotide polymorphism, gene ischemic heart disease, genotype.

¹FSBI Scientific-Research Institute for Therapy and Prevention of the SD RAMS, Novosibirsk; ²Affiliation of the RAS the Institute for Cytology and Genetics of SD RAMS, Novosibirsk; ³SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of MH RF, Novosibirsk; ⁴SHI Novosibirsk Region Bureau of Court-Medicine Expertise, Novosibirsk, Russia.

Внезапная сердечная смерть, по определению ВОЗ, — это прекращение сердечной деятельности вследствие сердечно-сосудистых причин у лиц с известной или неизвестной ранее кардиальной патологией, наступившее в течение одного часа с момента возникновения первых угрожающих симптомов.

Внезапная сердечная смерть является одной из важнейших нерешенных кардиологических проблем во всем мире. По статистике в Новосибирской области в 2013г лидирующей причиной смерти населения продолжают оставаться болезни системы кровообращения (796,8 человек на 100 тыс. населения в период с января по июль 2013г). Около 10% из них, по данным ВОЗ, умирают ВСС. В 3 раза чаще ВСС умирают мужчины, 90% которых находится в трудоспособном возрасте, что является важной социально-экономической проблемой. В настоящее время приоритетным направлением медицины является персонализированная предиктивная медицина, позволяющая предсказать развитие и исход заболевания задолго до его наступления. Но на сегодняшний день не существует надежных информативных методов диагностики предрасположенности к ВСС. Исследование генов-кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний, лежащих в основе ВСС, является приоритетным направлением поиска генетических маркеров предрасположенности к внезапной сердечной смерти. Во взрослой популяции наиболее частой причиной ВСС является ишемическая болезнь сердца (ИБС), поэтому на первый план выходит проверка на наличие ассоциации с ВСС генетических полиморфизмов и мутаций, лежащих в основе развития ИБС.

Наиболее часто субстратом развития ИБС является атеросклеротическая бляшка, возникающая в результате нарушений липидного гомеостаза. За нарушения липидного обмена ответственны полиморфизмы и мутации многих генов, в том числе полиморфизмы генов *SREBF-2* и *HL*.

SREBF-2 (Sterol regulatory element binding factor) — транскрипционный фактор для целого ряда генов, участвующих в холестеринном обмене. На функцию *SREBF-2* (22q13) оказывает наиболее сильное влияние полиморфизм 1784G>C (rs2228314), который приводит к замене G [Gly] на A [Ala] в 595-й аминокислотной позиции. Полиморфизм связан с уровнем общего холестерина в крови, изменением толщины слоя интимы меди в сосудах [1].

Печеночная липаза — внеклеточный протеин с А1-фосфолипазной и триацилглицеролгидролазной активностью, синтезирующийся и секретирующийся клетками печени. Осуществляет гидролиз триглицеридов, фосфолипидов циркулирующей плазмы, а также является вспомогательным лигандом для взаимодействия липопротеинов с клеточными рецепторами и протеогликанами, помогая доставке холесте-

рина в клетки печени. Полиморфизм гена *HL* (15q21.3), кодирующего печеночную липазу, rs1800588 локализован в промоторном регионе гена. По данным ряда исследований, полиморфизм ассоциирован с активностью печеночной липазы и уровнем ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов в крови [2, 3].

В ряде исследований показана связь возникновения ИБС, ВСС с повышенной концентрацией маркеров воспалительных реакций. В качестве генетических маркеров риска ИБС и ВСС интересны полиморфизмы генов *IL-18* и *CCR2*.

Со сниженной концентрацией ИЛ-18 в периферической крови ассоциирован промоторный полиморфизм -137G>C (rs187238). В финском популяционном исследовании была показана ассоциация гомозиготного генотипа GG полиморфизма с повышенной частотой артериальной гипертензии как фактора риска ВСС при ИБС [4].

Ген *CCR2* (3p21.31) кодирует рецептор для MCP1, который представляет собой протеин, продуцируемый эндотелиальными клетками, макрофагами, играет роль в развитии воспалительного процесса. Показано, что полиморфизм rs2857656 гена *MCP-1* в ассоциации с полиморфизмом rs1799864 гена *CCR2* связаны с развитием атеросклероза сонных артерий [5].

Большую роль в развитии острого коронарного синдрома играет эндотелиальная дисфункция, ведущая к вазоспазму, которая является причиной развития особых форм стенокардии — микро- и макроваскулярной, которые могут привести к развитию ВСС. В основе эндотелиальной дисфункции лежит оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой, кодируемой геном *eNOS* (7q36). Наиболее изучаемым на сегодняшний день является полиморфизм гена 894G>T. В ряде исследований описана его связь с развитием ИБС [6].

Кроме оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза участвуют множество факторов. К ним относится и глипикан 5, член гепарансульфатных протеогликанов, локализован на тринадцатой хромосоме 13q31.3. На группе лиц с ИБС без и с историей ВСС была показана протективная функция rs3864180 гена *GPC5* от ВСС. Кроме того, было отмечено влияние ОНП на длину интервала QT, его незначительное уменьшение также играет протективную роль в отношении развития ВСС [7].

Помимо ОНП с известной функцией и влиянием на развитие ИБС, существует ряд ОНП, которые были найдены в ходе полногеномных исследований, связанных с развитием ИБС, инфарктом миокарда, и функциональная роль которых пока не известна. Одними из таковых являются ОНП, локализованные на коротком плече 9-ой хромосомы 9p21, в том числе rs10757278 и rs1333049 [8]. Показана связь этих полиморфизмов с ИБС, инфарктом миокарда [9].

Таблица 1
Частоты генотипов полиморфизмов генов
в исследуемых группах

Ген	ОНП	Генотип	ВСС %	Контрольная группа %
SCN5A	rs1805124	AA	59,3	67,6
		AG	36,3	27,9
		GG	4,4	4,5
IL-18	rs187238	GG	46,2	53,0
		GC	43,1	41,0
		CC	10,7	6,0
GPC5	rs3864180	AA	11,5	15,8
		AG	53,2	48,2
		GG	35,3	36,0
eNOS	rs1799983	GG	54,4	56,0
		GT	37,8	36,2
		TT	7,9	7,8
SREBF-2	rs2228314	GG	65,3	56,9
		GC	22,6	39,8
		CC	12,0	3,3
	rs10757278	AA	24,2	26,5
		AG	48,5	56,3
		GG	27,3	17,2
	rs1333049	CC	26,2	16,9
		CG	52,4	56,8
		GG	21,4	26,3
CCR2	rs1799864	GG	72,8	65,9
		GA	26,7	15,8
		AA	0,5	1,8
HL	rs1800588	CC	50,4	61,3
		CT	43,0	33,9
		TT	6,6	4,8
ADRA2B	I/D	II	37,5	35,1
		ID	47,8	50,8
		DD	14,3	14,1

Из неишемических причин развития ВСС большую часть составляют различные нарушения ритма. Мутации в гене *SCN5A*, кодирующего α -субъединицу натриевого канала, связаны с рядом наследственных нарушений ритма сердца: long QT синдром 3, синдром Бругада 1, CCCU 1-го типа, семейная прогрессирующая сердечная блокада Ia, непрогрессирующая сердечная блокада, семейная пароксизмальная фибрилляция желудочков, непрогрессирующий дефект сердечной проводимости, дилатационная кардиомиопатия 1e. Как известно, синдром удлиненного интервала QT 3-го типа является фактором риска внезапной сердечной смерти [10]. Полиморфизм rs1805124 гена *SCN5A* (1673A>G) влияет на сердечную реполяризацию, удлинение интервала QT, связан с развитием синдрома слабости синусового узла, желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий [11].

Материал и методы

Группа ВСС была сформирована из внезапно умерших лиц мужского пола. Мужской пол был выбран в связи с большей частотой ВСС у мужчин. Аутопсийный материал (135 образцов) был набран у внезапно умерших мужчин — жителей Октябрьского района г. Новосибирска, подвергшихся патологоанатомическому вскрытию. С учётом ограниченной информации о времени развития летального исхода в исследуемую группу были включены случаи смерти, развившиеся в течение одного часа или при отсутствии свидетелей смерти в течение не более 24 часов и расценённых, по данным аутопсии, как смерть сердечного генеза. В группу не включались умершие с морфологическими изменениями характерными для инфаркта миокарда, кардиомиопатий.

Группа контроля была подобрана по полу и возрасту из банка ДНК здоровых лиц — жителей того же района города, сформированного во время проведения международных исследований HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease).

Выделение ДНК из ткани миокарда и крови осуществлялось методом фенол-хлороформной экстракции.

Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их полиморфизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, лежащими в основе внезапной сердечной смерти. В ходе работы были исследованы следующие полиморфизмы: rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, rs10757278, rs1333049. Генотипирование по полиморфизмам rs1799983 гена *eNOS*, rs10757278, rs1333049 проводилось с помощью метода ПЦР в режиме реального времени на приборе ABI 7900HT (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Генотипирование по полиморфизмам rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, проводилось с помощью ПЦР с последующим ПДРФ-анализом по оригинальным методикам.

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 . Достоверность различий частот генотипов между группой внезапно умерших мужчин и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты

Частоты генотипов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL* в контрольной группе находятся в равновесии Харди-Вайнберга (табл. 1). По частотам генотипов полиморфизмов rs10757278, rs1333049 выявлено отклонение от равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=5,01$, $p<0,005$; $\chi^2=5,63$, $p<0,005$, соответственно).

Не было найдено достоверных различий между группой внезапной сердечной смерти и контрольной группой по частотам генотипов полиморфизмов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs1800588 гена *HL* ($p>0,05$).

По частотам генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2*, rs10757278, rs1333049, rs1799864 гена *CCR2* найдены достоверные различия между группой внезапной сердечной смерти и контрольной группой.

По частотам генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* обнаружено достоверное увеличение доли гомозигот CC (12,0%) в группе внезапной сердечной смерти по сравнению с контрольной группой (3,3%) ОШ=4,074 (95% ДИ 1,843-9,002, $p=0,0002$); достоверное уменьшение доли гетерозигот GC в группе внезапной сердечной смерти (22,6%) по сравнению с контрольной группой (39,8%) ОШ=0,442 (95% ДИ 0,302-0,647, $p=0,0001$) (рис. 1).

В группе ВСС доля носителей генотипа GG полиморфизма rs10757278 значимо выше (27,3%), чем в контрольной группе (17,2%) ОШ=1,814 (95% ДИ 1,159-2,839, $p=0,011$) (рис. 2).

В группе ВСС доля носителей генотипа CC полиморфизма rs1333049 значимо выше (26,2%), чем в контрольной группе (16,9%) ОШ=1,744 (95% ДИ 1,104-2,754, $p=0,019$) (рис. 3).

Доля носителей генотипа GA полиморфизма rs1799864 гена *CCR2* значимо больше в группе ВСС (26,7%) по сравнению с контрольной группой (15,8%) ОШ=1,558 (95% ДИ 1,051-2,308, $p=0,029$) (рис. 4).

Обсуждение

Найденные в группе мужчин различия по частотам генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* свидетельствуют об условно протективном эффекте генотипа GC полиморфизма и повышенном риске развития ВСС у носителей генотипа CC. В зарубежном исследовании, проведенном в Китае на выборке мужчин в возрасте до 55 лет, умерших ВСС, ассоциация полиморфизма с ВСС найдена не была [12]. Однако в ходе Хельсинского популяционного исследования ВСС была найдена связь ОНП 1784G>C гена *SREBF-2* совместно с ОНП 2386A>G гена *SCAP* с ВСС у финских мужчин среднего возраста [1].

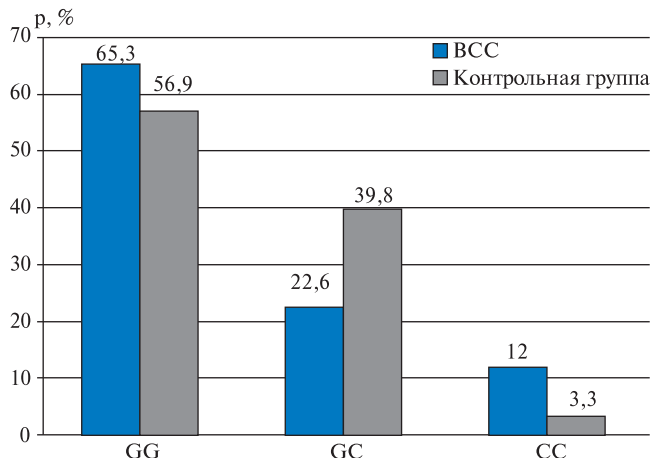


Рис. 1. Частоты генотипов полиморфизма rs2228314 гена *SREBF-2* в исследуемых группах.

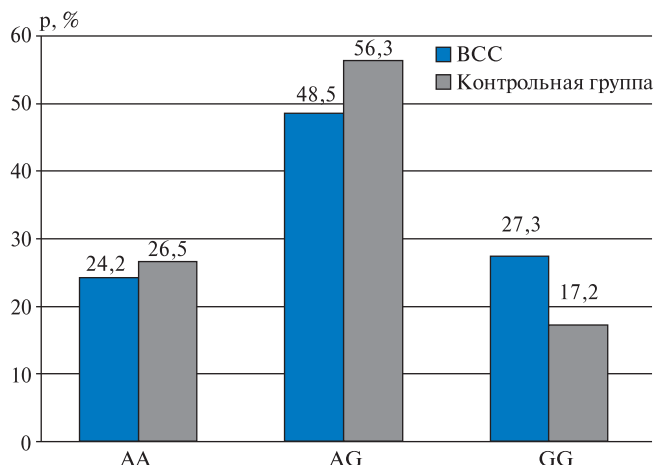


Рис. 2. Частоты генотипов полиморфизма rs10757278 в исследуемых группах.

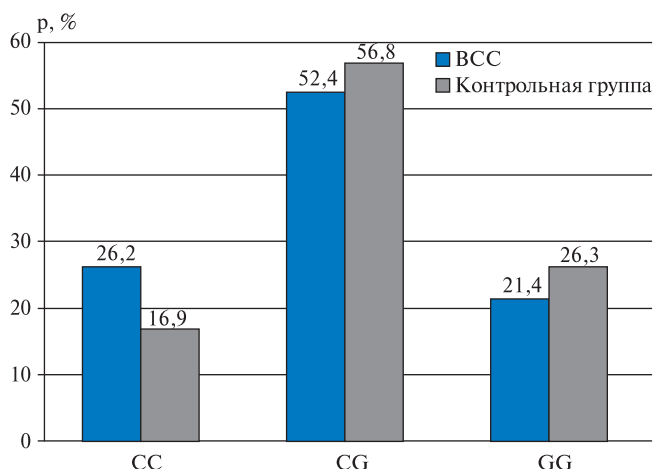


Рис. 3. Частоты генотипов полиморфизма rs1333049 в исследуемых группах.

По частотам генотипов rs1800588 гена *HL* не было найдено статистически значимых различий между группами. Исследований данного полиморфизма на предмет ассоциации с ВСС по данным доступной

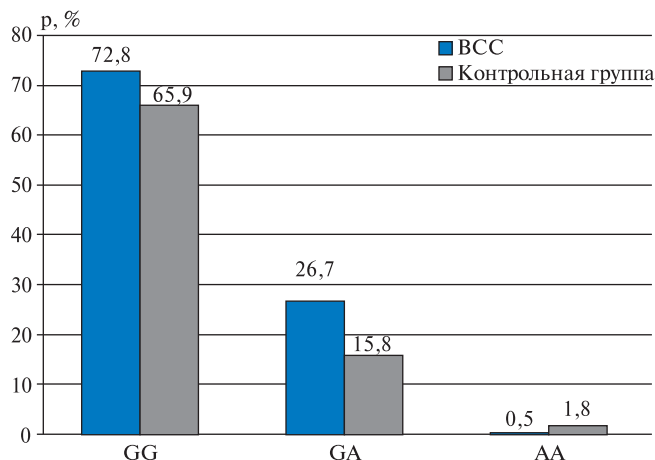


Рис. 4. Частоты генотипов полиморфизма rs1799864 гена *CCR2* в исследуемых группах.

литературы ранее проведено не было. В зарубежных исследованиях показана ассоциация полиморфизма с ИБС и нарушениями липидного обмена [2, 3].

По полиморфизмам генов воспаления найдены статистически значимые различия по частотам генотипов полиморфизма rs1799864 гена *CCR2*, GA генотип полиморфизма ассоциирован с повышенным риском развития ВСС. В одном из исследований показана ассоциация генотипа GA и генотипа CC гена *MCP-1* с риском развития атеросклероза сонных артерий [5]; rs187238 гена *IL-18* был исследован на наличие ассоциации с ВСС на зарубежной популяции. Так в финском популяционном исследовании была показана ассоциация полиморфизма rs187238 гена *IL-18* с риском развития ВСС у мужчин с ИБС и без нее, вне зависимости от возраста исследуемых [4]. Подтвердить данную ассоциацию нам не удалось.

Исследования по ассоциации rs1799983 гена *eNOS* с развитием сердечно-сосудистой патологии, лежащей в основе развития ВСС (коронарного вазоспазма, ИБС, ИМ, АГ), ведутся достаточно давно. Но в ходе этих исследований не было получено однозначных результатов. По данным, полученным на японской популяции, в группе с сердечной смертью была значимо повышена частота аллеля Т [6]. Ассоциация между rs3864180 гена *GPC5* и частотой ВСС была найдена в ходе полногеномного исследования по поиску генетических маркеров ВСС, проведенного на базе популяционного проекта Oregon-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). Полученная статистически значимая ассоциация ОНП с ВСС была более выражена у женщин [7]. По данным нашего исследования rs1799983 гена *eNOS* и rs3864180 гена *GPC5* не ассоциированы с ВСС. Возможно, на нашей популяции исследуемые полиморфизмы вносят существенно меньший вклад в развитие ВСС для

обнаружения которого необходимо исследование очень больших групп или в силу генетических особенностей русской популяции (например, могут входить в другие блоки сцепления). Поэтому, говорить однозначно об их непричастности к развитию ВСС в русской популяции представляется преждевременным.

По частотам генотипов rs10757278 и rs1333049, расположенных на 9-й хромосоме, найдены статистически значимые различия между группой ВСС и контрольной группой. Так, GG генотип rs10757278 и CC генотип rs1333049 являются генотипами риска развития ВСС.

До настоящего исследования изучение ассоциации ОНП rs10757278 с ВСС не проводилось. Единственное, что было найдено в ходе изучения данного полиморфизма — это его связь с ИБС и ИМ. А именно: повышенный риск развития ИБС, ИМ у носителей генотипа GG и в меньшей степени — у носителей генотипа AG [8, 9]. Во всех исследованиях в выборку были включены лица разной возрастной, половой принадлежности. Очевидно, что, так как ИБС является одной из наиболее частых причин ВСС, то, как и для ИБС, для ВСС генотипы GG, AG должны быть генотипами риска развития ВСС. Полученные в данном исследовании результаты частично подтверждают данную гипотезу.

Ассоциация с ИБС ранее была показана для rs1333049 в исследованиях в США и Португалии, где CC и CG генотипы полиморфизма rs1333049 были ассоциированы с повышенным риском ИБС [13]. С аллель полиморфизма rs1333049 ассоциирован с повышенным риском развития атеросклеротической бляшки, более ранним развитием и тяжелым течением инфаркта миокарда [14]. Полученные нами результаты не противоречат предыдущим мировым исследованиям.

В 2011г в исследовании PAGE (США) впервые за время исследования полиморфизмы rs1333049 и rs10757278 были проверены на корреляцию по неравновесному сцеплению в двух группах исследуемых, коэффициент корреляции составил 0,85 и более [15]. Полученные нами данные также свидетельствуют о наличии сцепления между этими полиморфизмами.

Для rs1805124 гена *SCN5A* выявлена связь с развитием некоторых нарушений ритма (LQTS, синдромом слабости синусового узла, фибрилляции предсердий), которые могут оказаться фатальными [10]. При анализе исследуемой группы не обнаружено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей. Хотя, согласно результатам зарубежных исследований, он ассоциирован с частотой сердечных сокращений в покое и целым рядом моногенных нарушений сердечного ритма [11].

Заключение

Впервые на русской популяции проведено исследование ассоциации полиморфизмов rs1805124 гена *SCN5A*, rs187238 гена *IL-18*, rs1799864 гена *CCR2*, rs3864180 гена *GPC5*, rs1799983 гена *eNOS*, rs2228314 гена *SREBF-2*, rs1800588 гена *HL*, rs10757278, rs1333049 с ВСС у мужчин. В данной группе показана ассоциация генотипа CC rs2228314 гена *SREBF-2*, генотипа GG rs10757278, генотипа CC rs1333049, генотипа GA rs1799864 гена *CCR2* с повышенным риском развития ВСС, тогда как гетерозиготный генотип GC rs2228314

гена *SREBF-2* обладает условно протективным эффектом в отношении развития ВСС.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину и профессору Софье Константиновне Малютиной за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт НАPIEE и MONICA.

Работа поддержана грантом РФФИ № 10-04-01448а.

Литература

1. Fan YM, Karhunen P, Levula M, et al. Expression of sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF) 2 and SREBF cleavage-activating protein (SCAP) in human atheroma and the association of their allelic variants with sudden cardiac death. *Thrombosis Journal* 2008; 6 (17): 1-8.
2. Ayyappa KA, Ghosh S, Mohan V, et al. Association of hepatic lipase gene polymorphisms with hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein-cholesterol levels among South Indian subjects without diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013; 15 (6): 503-12.
3. Todur SP, Ashavaid TF. Association of CETP and LIPC Gene Polymorphisms with HDL and LDL Sub-fraction Levels in a Group of Indian Subjects: A Cross-Sectional Study. *Indian J Clin Biochem*. 2013; 28 (2): 116-23.
4. Hernesniemi JA, Karhunen PJ, Oksala N, et al. Interleukin 18 gene promoter polymorphism: a link between hypertension and pre-hospital sudden cardiac death: the Helsinki Sudden Death Study. *European Heart Journal* 2009; 30: 2939-46.
5. Nyquist PA, Winkler CA, McKenzie LM, et al. Single nucleotide polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor act synergistically to increase the risk of carotid atherosclerosis. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28(2): 124-30.
6. Ameno K, Ameno S, Kinoshita H, et al. Autopsy and postmortem examination case study on genetic risk factors for cardiac death: polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp variant and T-786C mutation, human paraoxonase 1 (PON1) gene and alpha2beta-adrenergic receptor gene. *Vojnosanit Pregl*. 2006; 63(4): 357-61.
7. Arking DE, Reinier K, Post W, et al. Genome-wide association study identifies GPC5 as a novel genetic locus protective against sudden cardiac arrest. *Plos one* 2010; 5 (3): 1-7.
8. Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007; 316 (5830): 1491-3.
9. Bhanushali A, Parmar N, Contractor A, et al. Variant on 9p21 is strongly associated with coronary artery disease but lacks association with myocardial infarction and disease severity in a population in Western India. *Arch Med Res* 2011; 42 (6): 469-74.
10. George A, Varkony T, Drabkin H, et al. Assignment of the human heart tetrodotoxin-resistant voltage-gated Na(+) channel alpha-subunit gene (SCN5A) to band 3p21. *Cytogenet. Cell Genet* 1995; 68: 67-70.
11. Chen L, Ballew J, Herron K, et al. A Common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(1): 35-41.
12. Chen Z, Ding Z, Ma G, et al. Sterol regulatory element-binding transcription factor (SREBF)-2, SREBF cleavage-activating protein (SCAP), and premature coronary artery disease in a Chinese population. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 1-8.
13. Bressler J, Folsom AR, Couper DJ, et al. Genetic variants identified in a European genome-wide association study that were found to predict incident coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of Epidemiology* 2009; 171 (1): 14-23.
14. Virani SS, Brautbar A, Lee VV, et al. Chromosome 9p21 single nucleotide polymorphisms are not associated with recurrent myocardial infarction in patients with established coronary artery disease. *Circulation Journal* 2012; 76: 950-6.
15. Shiffman D, Ellis SG, Rowland CM, et al. Identification of four gene variants associated with myocardial infarction. *Am. J. Hum. Genet* 2005; 77: 596-605.

МОДЕЛЬ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МАТЕМАТИЧЕСКИЙ МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ В СЕМЬЯХ Г. КРАСНОЯРСКА

Никулина С. Ю., Чернова А. А., Шульман В. А., Верещагина Т. Д., Чернов В. Н.

Цель. Прогнозирование возникновения нарушений внутрижелудочковой проводимости с помощью метода множественной логистической регрессии для осуществления ранней диагностики, первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению.

Материал и методы. Всем пробандам с нарушениями сердечной проводимости и их родственникам было проведено клиничко-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, велоэргометрия, генеалогические и молекулярно-генетические исследования. Для дифференциального диагноза между первичными и вторичными формами нарушений сердечного ритма и проводимости пробандам и их родственникам по показаниям проводилась КАГ (коронароангиография) и сцинтиграфия миокарда.

Результаты. Нами представлена инновационная методика оценки риска развития нарушений сердечной проводимости, таких как ПБПНПГ и ПБЛНПГ. Это — математическая модель прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярск. Для прогнозирования уровня детерминации ПБПНПГ получена логистическая регрессионная модель. Мера определенности ПБПНПГ — 28,0%

Для прогнозирования меры детерминации ПБЛНПГ получена логистическая регрессионная модель. Уровень детерминации для ПБЛНПГ — 29,0%.

Заключение. Логистическая регрессионная модель прогнозирования нарушений сердечной проводимости является дополнительным математическим методом прогноза уровня детерминации нарушений сердечной проводимости в семьях. В практическом плане, родственники больных с нарушениями сердечной проводимости являются опасными в отношении развития данных патологий проводящей системы сердца, т.к. данная патология имеет генетическую детерминированность и четко прослеживается в семьях с моногенным типом наследования. Прогнозирование этих заболеваний в семьях с помощью компьютерных технологий позволит осуществить ранний этап первичной профилактики для предотвращения заболеваемости.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 46–52
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-46-52

Ключевые слова: нарушения сердечной проводимости, уровень детерминации, полная блокада правой ножки пучка Гиса, полная блокада левой ножки пучка Гиса.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Чернова А. А.* — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, Верещагина Т. Д. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1, Чернов В. Н. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1.

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

ADRA2B — (alpha-2B adrenergic receptor) ген альфа2бета-адренорецептора, AG — (Adenin/Guanin) однонуклеотидный полиморфизм аденин/гуанин, Cx 40 — (Connexin 40) ген коннексина 40, MONICA — проект Всемирной Организации Здравоохранения "Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний", NOS3 — (nitric oxide synthase 3) ген эндотелиальной синтазы окиси азота, OR — odds ratio) относительный риск, SCN5A — (sodium channel N5A) ген натриевых сердечных каналов типа 5, ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 11.09.2014
Рецензия получена 15.09.2014
Принята к публикации 22.09.2014

FORECASTING OF CCD IN FAMILIES BY MEANS OF A METHOD OF LOGISTIC REGRESSION IN KRASNOYARSK

Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Shulman V. A., Vereshchagina T. D., Chernov V. N.

Aim. Forecasting of emergence of cardiac conduction defects (CCD) by means of a method of multiple logistic regression for implementation of early diagnostics, primary prevention and the personified approach to treatment.

Material and methods. To all probands with CCD and to their relatives clinic-instrumental research on the following program was conducted: clinical examination, electrocardiography, echocardiography, Holter monitoring, stress-test, genealogical and molecular and genetic researches. For the differential diagnosis between primary and secondary CCD to probands and their relatives according to indications coronarography and an isotope scanning was carried out. According to design of research, it was selected 81 probands with CCD (26 families with RBBB (right bundle branch block) and 55 families with LBBB (left bundle branch block). Patients were subdivided into 2 subgroups: 1 subgroup — 61 patients from idiopathic RBBB (26 probands and 35 sick relatives with RBBB); The 2nd subgroup — 121 patients with idiopathic LBBB (55 probands and 66 sick relatives with LBBB);

Results. We presented an innovative technique of an assessment of risk of development of CCD, such as RBBB and LBBB. This mathematical model of forecasting of CCD in families of Krasnoyarsk. For forecasting of level of determination of RBBB the logistic regression model expressed by the following equation was received. Measure of definiteness of RBBB — 28,0%.

For forecasting of a measure of determination of LBBB the logistic regression model expressed by the following equation was received. Determination level for LBBB — 29,0%.

Conclusion. The logistic regression model of forecasting of CCD is an additional mathematical method of the forecast of level of CCD in families. It is on the practical level important that relatives of patients with CCD are truly threatened concerning development of these pathologies of carrying-out system of heart since this pathology has genetic determinacy and is accurately traced in families with monogenic type of inheritance. It is necessary to emphasize that as emergence of a disease is caused by a complex of hereditary and environmental factors, existence of genetic predisposition at an individual isn't fatal inevitability of his incidence. Therefore forecasting of these diseases in families by means of computer technologies will allow to carry out an early stage of primary prevention for incidence prevention.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 46–52
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-46-52

Key words: CCD, determination level, RBBB, LBBB.

SBEI HPE Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk; Russia.

Проблема своевременного и адекватного лечения нарушений сердечного ритма и проводимости остро стоит не только в России, но и во всем мире, так как во многих случаях именно эта патология снижает качество жизни больных, а также становится одной из главных причин смерти страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, внезапная сердечная смерть в результате жизнеугрожающих аритмий уносит более 3 млн. жизней в год на нашей планете. Нарушения ритма и проводимости сердца занимают одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой патологии и проявляются как осложнения при структурно-функциональных нарушениях сердца, так и как самостоятельные нозологические формы. Поэтому изучение новых подходов к ранней диагностике нарушений сердечной проводимости с использованием генетических и компьютерных технологий является актуальным в современной аритмологии [1].

Одним из новых и перспективных подходов к диагностике и лечению больных с нарушениями сердечной проводимости является использование методов молекулярной генетики, ориентированных на выявление и оценку генетического риска, и прогнозирование их возникновения до их клинических проявлений. Однако изучение молекулярно-генетических нарушений при нарушениях сердечной проводимости стало возможным лишь в последние годы. Полученные результаты уже проведенных исследований в этой области свидетельствуют о многообразии полиморфных аллельных вариантов генов и их сочетаний у различных больных с нарушениями сердечной проводимости [2]. Это подтверждает мультифакторность патогенеза данных патологий с позиций генетической детерминированности и определяет необходимость дальнейшего изучения полиморфных аллельных вариантов генов-кандидатов, имеющих отношение к структурным и функциональным нарушениям в сердце и индуцирующих развитие и прогрессирование нарушений сердечной проводимости для выделения подгрупп больных, у которых вклад генетических нарушений в возникновение заболевания максимальный [3].

Понимание генетической природы и использование математических методов прогнозирования нарушений сердечной проводимости и факторов формирования данных патологий представляется актуальным для выделения среди больных групп высокого риска и осуществления мер целенаправленной профилактики и применения персонализированного лечения [4].

Прогнозирование возникновения нарушений внутрижелудочковой проводимости с помощью метода множественной логистической регрессии для осуществления ранней диагностики, первичной профилактики и персонализированного подхода к лечению является целью данного исследования.

Материал и методы

Проведено обследование 81 семьи с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости. Больные и их родственники активно посещались на дому с последующим вызовом в кардиологическое отделение №2 и отделение ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск. Основным критерием включения в основную группу являлся подтвержденный диагноз идиопатического нарушения сердечного ритма и проводимости и I-III степень родства по отношению к пробанду.

Критерии отбора в основную группу: 1) наличие подтвержденного диагноза идиопатических нарушений сердечной проводимости (полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) у пробанда; 2) родственники пробанда I-III степени родства с подтвержденным диагнозом нарушений сердечного ритма и проводимости (ПБПНПГ, ПБЛНПГ); 3) родственники пробанда I-III степени родства без нарушений сердечного ритма и проводимости; 4) место основного проживания — г. Красноярск; 5) способность больного выполнять необходимые процедуры; 6) подписание информированного согласия на исследование.

Критерии исключения: 1) больные с неуточненным диагнозом идиопатических нарушений сердечного ритма и проводимости у пробанда; 2) вторичный характер нарушений сердечного ритма и проводимости у пробанда; 3) жители, проживающие вне г. Красноярск; 4) пациенты, не способные выполнять необходимые процедуры; 5) отказ от включения в исследование.

Согласно критериям включения и исключения, был отобран 81 пробанд с различными внутрижелудочковыми нарушениями проводимости (26 семей с ПБПНПГ и 55 семей с ПБЛНПГ). Пробанды и их родственники активно посещались на дому с последующим комплексным обследованием в кардиологическом отделении №2 и отделении ультразвуковой и функциональной диагностики КГБУЗ КМКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярск.

Согласно цели и задачам исследования больные с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и проводимости были подразделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа — 61 больной с идиопатической ПБПНПГ (26 пробандов и 35 больных родственников с ПБПНПГ); 2 подгруппа — 121 больной с идиопатическими ПБЛНПГ (55 пробандов и 66 больных родственников с ПБЛНПГ);

В таблице 1 представлен возраст членов семей с пробандами, имеющими ПБПНПГ (1 подгруппа). Данные пробанды имеют как родственников с конкордантной патологией, так и здоровых родственников I-III степени родства. Количество больных род-

Таблица 1

Половозрастная характеристика семей с пробандами с ПБЛНПГ

Группы	Пол	Семьи с ПБЛНПГ (n=26)			
		Количество, n	M±σ	Min-max	[Me; Q ₂₅ -Q ₇₅]
Вся группа (больные и здоровые родственники)	Мужчины	n=47	31,06±17,49	5-72	25 [19; 40]
	Женщины	n=60	35,95±16,61	5-77	35 [22,25; 47]
	Суммарно	n=107	33,8±17,09	5-77	30 [21; 47]
Больные родственники	Мужчины	n=19	35,32±17,05	13-61	29 [21; 55]
	Женщины	n=16	27,69±13,07	5-48	25,5 [18,5; 38,75]
	Суммарно	n=35	31,83±15,62	5-61	27 [20; 47]
Здоровые родственники	Мужчины	n=28	28,18±17,49	5-72	24 [16,75; 37,5]
	Женщины	n=44	38,95±16,86	6-77	35,5 [24,75; 52,75]
	Суммарно	n=72	34,76±17,79	5-77	33,5 [21,25; 46,75]

Таблица 2

Половозрастная характеристика семей с пробандами с ПБЛНПГ

Группы	Пол	Семьи с ПБЛНПГ (n=55)			
		Количество, n	M±σ	Min-max	[Me; Q ₂₅ -Q ₇₅]
Вся группа (больные и здоровые родственники)	Мужчины	n=70	30,76±18,29	3-76	27,5 [15,75; 45]
	Женщины	n=81	35,96±18,53	3-82	33 [23; 46,5]
	Суммарно	n=151	33,55±18,54	3-82	37 [21; 54]
Больные родственники	Мужчины	n=33	35,79±17,51	7-76	34 [22; 44,5]
	Женщины	n=33	40,64±20,51	4-74	37 [27; 56,5]
	Суммарно	n=66	38,21±19,07	4-76	34,5 [22,75; 53,25]
Здоровые родственники	Мужчины	n=37	26,27±18,04	3-57	23 [10,5; 45]
	Женщины	n=48	32,85±16,49	3-82	33 [19,5; 43]
	Суммарно	n=85	29,93±17,83	3-82	28 [15; 44]

ственников составило 35 человек, из них 19 — мужчины, 16 — женщин. Количество здоровых родственников в данной подгруппе — 72 человека; из них мужчин — 28 человек, 44 — женщины.

В таблице 2 представлен возраст членов семей с пробандами, имеющими ПБЛНПГ (2-я подгруппа). Пробанды с ПБЛНПГ имеют как больных, так и здоровых родственников I-III степени родства. Количество больных родственников составило 66 человек, из них половина мужчины, половина — женщины. Количество здоровых родственников в данной подгруппе — 86 человек, из них мужчин — 37 человек, женщин — 49 человек.

Всем обследуемым был проведен молекулярно-генетический анализ. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (г. Новосибирск). При оценке полиморфных аллельных вариантов изучаемых генов у больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости, их родственников в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей Октябрьского района г. Новосибирска, n=1485, медиана возраста — 37,0 лет [17,0; 54,0],

обследованных в рамках международного проекта ВОЗ “MONICA” (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний). Основные скрининговые обследования по проекту MONICA проводили следующими методами выявления сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценка липидного состава крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), опрос для выявления стенокардии напряжения (по методике Rose), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду. Данные генотипирования предоставлены НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008г. Выделение ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови по стандартной методике. Изучение полиморфных вариантов исследуемых генов проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и пара-

метры температурных циклов, описанных в литературе [5, 6].

При статистической обработке материала использовали стандартный алгоритм статистических процедур [7], при этом методы статистической обработки применялись в зависимости от характера учетных признаков и числа групп сравнения. Для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентелей. Для определения значимости различий при множественном сравнении применяли критерий Крускала-Уоллиса, для попарного сравнения — критерий Манна-Уитни. При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t -критерия).

Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий хи-квадрат (χ^2). Если ожидаемые частоты были менее 5, то использовался точный критерий Фишера. Сила связи между изученными признаками определялась при помощи критерия корреляции Пирсона, а при непараметрическом распределении — Спирмена. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . Когда объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера. Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ — odd ratio). Подсчитывали ОШ по формуле: $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$, где a — частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b — частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, c — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных, d — сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (Confidence interval CI) [8]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ “Excel”, “Statistica for Windows 6.0” и “SPSS 13”.

Репрезентативность выборки: объем выборки определялся по стандартной формуле [9]:

$$n = \frac{t^2 \times p \times q}{\Delta^2},$$

где: p — величина показателя изучаемого признака; q — $(100 - p)$; t — доверительный коэффициент, показывающий, какова вероятность того, что раз-

меры показателя не будут выходить за границы предельной ошибки (обычно берется $t = 2$, что обеспечивает 95% вероятность безошибочного прогноза); Δ — предельная ошибка показателя.

Распространенность ПБПНПГ в Красноярске — 0,27%; ПБЛНПГ — 0,37%, доверительный коэффициент принят равным 2, что обеспечивало 95% вероятность безошибочного прогноза. Поскольку предельная ошибка показателя установлена в пределах 5%, то фактическая величина осмотренных лиц превышала расчетную.

В соответствии с Хельсинской декларацией, для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета при Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол № 16 от 22.06.2009г). Тема данной работы была включена в основной план научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, номер гос. регистрации 01200906998.

Результаты

Для прогнозирования возникновения нарушений внутрижелудочковой проводимости (ПБПНПГ, ПБЛНПГ) использовался метод множественного логистического регрессионного анализа. Факт наличия какого-либо нарушения сердечной проводимости представлен в виде бинарной переменной, где 0 — отсутствие нарушений сердечной проводимости, 1 — присутствие нарушений сердечной проводимости [10].

Среди исследуемых пациентов в качестве возможных предикторов оценивались следующие категориальные и количественные переменные:

— семья; — подгруппа (по отношению к пробанду: родственники пробандов с ПБПНПГ; родственники пробандов с ПБЛНПГ); — пол; — возраст; — возрастные группы (0-19 лет; 20-29 лет; 30-39 лет; 40-49 лет; 50-59 лет; 60-69 лет; более 70 лет); — пол пробанда; — степень родства; — конкордантность/дискордантность патологии по отношению к пробанду; — диагноз; — ген альфа2 бета-адренорецептора (*ADRA2B*); — ген эндотелиальной синтазы окиси азота (*NOS3*); — ген коннексина 40 (*Cx 40*); — ген натриевых сердечных каналов типа 5 (*SCN5A*); — ПБПНПГ; — ПБЛНПГ.

Математически модель логистической регрессии выражает зависимость логарифма шанса (логита) от линейной комбинации факторных переменных:

$$\ln \left(\frac{p}{1-p} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + \dots)}},$$

где p — вероятность прогнозируемого события, e — математическая константа 2,72, b_0 — константа модели, b_1 — коэффициент при предикторной переменной x_1 , показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных.

Предикторы, включенные в уравнения, прошли проверку на коллинеарность и автокорреляцию.

Построение логистических регрессионных моделей осуществлялось методом пошагового исключения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке квадрата Наделькеркса (приближения значения R^2 , показывающее долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной).

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины $\exp(b)$: если коэффициент b положительный, то $\exp(b)$ больше 1 и шансы возрастают, если коэффициент отрицательный — шансы снижаются.

Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешев. Проверка значимости модели осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат. При значении $p < 0,05$, гипотеза о незначимости модели отвергалась.

Для прогнозирования уровня детерминации ПБПНПГ получена логистическая регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1+e^{-(5,6-1,7x_1)}},$$

где p — мера определенности ПБПНПГ, x_1 — ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ($b_3=1,7$), константа $b_0=-5,6$.

Модель является статистически значимой. Значимость модели на втором шаге соответствовала $p < 0,001$.

Процент корректных предсказаний на 2 шаге для отсутствия ПБПНПГ составил 100%, а для его наличия — 0%. Общий процент корректных предсказаний — 86,5%.

Переменные, используемые в уравнении прогнозирования ПБПНПГ, представлены в таблицах 3 и 4.

Скорректированный коэффициент детерминации R^2 для данной модели на втором шаге построения составил 0,284. Уровень определенности ПБПНПГ, сложившийся под влиянием указанных признаков, — 28,0%.

Для прогнозирования меры детерминации ПБЛНПГ получена логистическая регрессионная модель, выраженная следующим уравнением:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \frac{1}{1+e^{-(2,9+0,2x_1-1,8x_2-1,1x_3)}},$$

где p — мера детерминации ПБЛНПГ, x_1 — возрастная группа ($b_1=0,2$), x_2 — конкордантность/дискордантность патологии ($b_2=-1,3$), x_3 — ген *SCN5A*, гетерозиготный генотип AG ($b_3=1,1$), константа $b_0=-2,9$. Модель является статистически значимой. Значимость модели на четвертом шаге соответствовала $p < 0,001$ (табл. 5).

Процент корректных предсказаний на 4 шаге для отсутствия ПБЛНПГ составил 99,7%, а для его наличия — 17,85. Общий процент корректных предсказаний — 90,7,5%.

Переменные, используемые в уравнении прогнозирования ПБЛНПГ, представлены в таблице 6.

Скорректированный коэффициент детерминации R^2 для данной модели на втором шаге построения составил 0,296. Мера определенности ПБЛНПГ, сложившаяся под влиянием указанных признаков — 29,0%.

Таблица 3

Модель построения уравнения логистической регрессии для больных с ПБПНПГ

Наблюдаемые			Предсказанные		
			ПБПНПГ	Процент корректных	
Шаг 1	ПБПНПГ	0,00	353	0	100,0
		1,00	55	0	0,0
	Общий процент				86,5
Шаг 2	ПБПНПГ	0,00	353	0	100,0
		1,00	55	0	0,0
	Общий процент				86,5

Обсуждение

На основе создания логистических регрессионных моделей нарушений сердечной проводимости для каждого из изученных заболеваний, возможностей идентификации в нем главных генов и генов-модификаторов, анализа ассоциаций их полиморфизмов с риском заболеваний могут быть созданы предпосылки для разработки комплекса профилактических мероприятий для конкретного индивидуума, что

Таблица 4

Алгоритм шага 2 у больных с ПБПНПГ

Шаг 2		В	Стд. ошибка	Вальд	Знч.	Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
1	ген <i>SCN5A</i> , AG	1,701	0,263	41,802	0,000	5,47	3,272	9,177
2	Константа	-5,603	0,685	66,891	0,000	0,004	-	-

составляет основу предсказательной медицины. В популяции больных с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости разработан системный подход к анализу с математическими средствами обработки данных и разработки системы индивидуального скрининга.

В практическом плане важно, что родственники больных с нарушениями сердечной проводимости являются истинно угрожаемыми в отношении развития данных патологий проводящей системы сердца, т.к. данная патология имеет генетическую детерминированность и четко прослеживается в семьях с моногенным типом наследования [11]. Следует подчеркнуть, что поскольку возникновение заболевания обусловлено комплексом наследственных и средовых факторов, наличие генетической предрасположенности у индивидуума не является роковой неизбежностью его заболеваемости. Поэтому прогнозирование этих заболеваний в семьях с помощью компьютерных технологий позволит осуществить ранний этап первичной профилактики для предотвращения заболеваемости.

Заключение

Согласно результатам нашего исследования, представлена инновационная методика оценки риска развития нарушений сердечной проводимости, таких как ПБПНПГ и ПБЛНПГ. Эта математическая модель пригодна для прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярск. Мера определенности ПБПНПГ, сложившаяся под влиянием изученных признаков – 28,0%, а для ПБЛНПГ – 29,0%. Данные логистические регрессионные модели рекомендуются как дополнительный метод диагностики и оценки риска развития данных нарушений сердечной проводимости. В практическом плане, данные логистических регрессионных моделей внедрены и используются в “Профессорской клинике” КрасГМУ г. Красноярск в рамках школ по нарушениям сердечного ритма и проводимости, где родственники таких пациентов могут пройти обследование в рамках программы и получить свой генетический риск развития нарушений сердечной проводимости и рекомендации по персонализированному лечению сопутствующих сердечно-сосудис-

Таблица 5

Модель построения уравнения логистической регрессии для больных с ПБЛНПГ

Наблюдаемые			Предсказанные		Процент корректных
			ПБЛНПГ	0,00	
Шаг 1	ПБЛНПГ	0,00	363	0	100,0
		1,00	45	0	0,0
	Общий процент				89,0
Шаг 2	ПБЛНПГ	0,00	363	0	100,0
		1,00	45	0	0,0
	Общий процент				89,0
Шаг 3	ПБЛНПГ	0,00	363	0	100,0
		1,00	45	6	0,0
	Общий процент				89,0
Шаг 4	ПБЛНПГ	0,00	362	0	99,7
		1,00	37	6	17,8
	Общий процент				90,7

тых заболеваний. Так, родственники больных, отягощенных по развитию нарушений сердечной проводимости, и имеющие гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, получают рекомендации по противопоказаниям о назначении препаратов, ухудшающих проведение сердечного импульса по кардиомиоцитам.

Резюмируя, можно подчеркнуть, что логистическая регрессионная модель прогнозирования нарушений сердечной проводимости является дополнительным математическим методом прогноза меры детерминации нарушений сердечной проводимости в семьях.

Благодарность. Работа поддержана 3 федеральными, 2 региональными грантами: грант конкурса индивидуальных проектов молодых ученых КГАУ, Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности “Инновационный метод диагностики и первичная профилактика фатальных нарушений сердечной проводимости”, № 14 от 18.07.2011 и “Первичная профилактика нарушений проводящей системы сердца с использованием клинко-генетического прогнозирования”, № 14 от 18.07.2011; грант фонда Содействия

Таблица 6

Алгоритм шага 4 у больных с ПБЛНПГ

Шаг 4		В	Стд. Ошибка	Вальд	Знч.	Exp(B)	95% Дов. интервал для EXP(B)	
							Нижняя	Верхняя
1	возрастная группа	0,209	0,098	4,518	0,034	1,23	1,016	1,495
2	конкордантность/ дискордантность	-1,349	0,389	12,006	0,001	0,259	0,121	0,557
3	ген SCN5A, AG	1,142	0,292	15,320	0,000	3,13	1,768	5,548
4	константа	-2,913	1,163	6,274	0,012	0,054	-	-

малых форм предприятий в научно-технической сфере “Исследование новых технологий диагностики и мер профилактики сердечных аритмий”, договор № 50-12 от 22.08.2012 г.; “создание “Генетического паспорта сердечных аритмий” для осуществления персонализированного подхода

к лечению”, договор № 75-12 от 28.12.2012 г.; грант в рамках государственного задания МЗ РФ по фундаментальным исследованиям в кардиологии: “Изучение полиморфизма генов, приводящих к развитию сердечных аритмий и инфаркта миокарда”, 2011-2014 гг.

Литература

1. Chernova AA, Nikulina SJu, Maljutkina II, et al. Analysis of a family aggregation of hereditary CCD. Vestn. SibGAU 2011; 7: 237-42. Russian (А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, И.И. Малюткина и др. Анализ семейной отягощенности наследственных нарушений сердечной проводимости. Вестн. СибГАУ 2011, 7: 237-42).
2. Nikulina SJu, Chernova AA, Maljutkina II. Gain of a family aggregation of hereditary cardiac conduction disease (10 years' supervision) (10-letnee nabljudenie). Kardiologija 2013; 1: 33-8. Russian (С.Ю. Никулина, А.А. Чернова, И.И. Малюткина. Прирост семейной отягощенности наследственных нарушений проводимости сердца (10-летнее наблюдение). Кардиология 2013, 1: 33-8).
3. Chernova AA, Nikulina SJu, Tret'jakova SS, et al. A family aggregation of hereditary cardiac conduction disease in the families of Krasnoyarsk (clinical case). Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2011; 7: 452-6. Russian (А.А. Чернова, С.Ю. Никулина, С.С. Третьякова и др. Наследственная отягощенность нарушений внутрижелудочковой проводимости в семье г. Красноярска (клинический случай) Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011, 7: 452-6).
4. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TJ, et al. Genome of the person and “predisposition” genes: (introduction in predictive medicine). SPb.: Intermedika; 2000. Russian (В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко и др. Геном человека и гены “предрасположенности”: (введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика; 2000).
5. Maniatis T, Frich Je, Sjembruk Dzh. Methods of genetic engineering. Molecular cloning: translation from English. M.: Mir; 1984. Russian (Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир; 1984).
6. Maniatis T, Frich Je, Sjembruk Dzh. Molecular cloning: translation from English. M.: Mir; 1984. Russian (Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир; 1984).
7. Pollard D. Reference book on computing methods of statistics : translation from English. M.: Finansy i statistika; 1982. Russian (Д. Поллард. Справочник по вычислительным методам статистики : пер. с англ. М.: Финансы и статистика; 1982).
8. Flejs Dzh. Statistical methods for studying of tables of shares and proportions : translation from English. M.: Finansy i statistika; 1989. Russian (Дж. Флейс. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. М.: Финансы и статистика; 1989).
9. Zajcev VM, Limfjanskij VG, Marinkin VI. Applied medical statistics. SPb.: FOLIANT; 2003. Russian (В.М. Зайцев, В.Г. Лимфлянский, В.И. Маринкин. Прикладная медицинская статистика : учеб. пособие. СПб.: ФОЛИАНТ; 2003).
10. Borovikov VP. STATISTICA: art of the analysis of data on the computer. (Dlja professionalov). SPb.: Piter; 2001. Russian (В.П. Боровиков. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. (Для профессионалов). СПб.: Питер; 2001).
11. Shabalin VN. Mathematical methods in studying of genetics of multifactorial diseases. M.: VUNMC; 1994. Russian (В.Н. Шабалин. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний : учеб.-метод. пособие для студентов мед. вузов и врачей. М.: ВУНМЦ; 1994).

ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кох Н. В., Лифшиц Г. И., Воронина Е. Н.

В обзоре обращено внимание этиологическим вопросам полигенных гиперлипидемий. Представлены наиболее значимые, распространенные >1% населения, генетические маркеры. Рассмотрены механизмы влияния минорных аллелей генов на развитие гиперхолестеринемии: *APOAI* 75G>A (rs670), *CETP* (rs5882), *LIPC* (rs1800588), *APOE* (E2/E3/E4), гипертриглицеридемии: *APOA5* (rs3135506), *FABP2* rs1799883, *LPL* rs328. Кроме того, приведены генетические маркеры, являющиеся факторами риска нарушения пищевого поведения которые разными способами влияют на употребление большего количества жиров в ежедневном рационе: *CD36* (rs1761667), *FTO* (rs8050136), *MC4R* (rs17782313). Носительство нескольких патологических аллелей у пациента значительно повышает риск первичных гиперлипидемий. Необходимы дальнейшие исследования эффекта сочетания нескольких генетических маркеров для трансляции данных тестов как инструмента персонализированной предиктивной медицины в клиническую практику.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 53–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-57>

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, генетические полиморфизмы.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Кох Н. В.* — н.с. лаборатории персонализированной медицины, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, Воронина Е. Н. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакогеномики.

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

APOAI — аполипопротеин А1, *APOA5* — аполипопротеин А5, *APOE* — аполипопротеин Е, *CD36* — кластер дифференцировки 36, рецептор длинноцепочечных жирных кислот, *CETP* — белок, транспортер эфиров холестерина, *FABP2* — белок, связывающий жирные кислоты, *FTO* — ген, связанный с жировой массой и ожирением, *GWA* — полногеномный анализ ассоциаций, *LDLR* — рецептор липопротеинов низкой плотности, *LIPC* — печеночная липаза, *LPL* — липопротеин липаза, *MC4R* — рецептор меланокортина 4, *ЛПВП* — липопротеины высокой плотности, *ЛПНП* — липопротеины низкой плотности, *ЛПОНП* — липопротеины очень низкой плотности, *ЛППП* — липопротеины промежуточной плотности, *ТГ* — триглицериды.

Рукопись получена 14.04.2014
 Рецензия получена 21.04.2014
 Принята к публикации 28.04.2014

APPROACHES TO THE LIPID METABOLISM GENES POLYMORPHISM ANALYSIS IN SCREENING FOR ATHEROSCLEROSIS RISK FACTORS

Koch N. V., Lifschitz G. I., Voronina E. N.

The review concerns the etiology of polygenic hyperlipidemias. The most prominent and prevalent in more than 1% of inhabitants genetic markers are discussed. The mechanisms of minor alleles influence on the hypercholesterolemia are shown: *APOAI* 75G>A (rs670), *CETP* (rs5882), *LIPC* (rs1800588), *APOE* (E2/E3/E4), hypertriglyceridemia: *APOA5* (rs3135506), *FABP2* rs1799883, *LPL* rs328. Also the genetic markers discussed that influence food-seeking behavior and by various ways do increase daily fat intake: *CD36* (rs1761667), *FTO* (rs8050136), *MC4R* (rs17782313). Carrying of several pathologic alleles in a patient does significantly increase the risk of primary hyperlipidemias. More studies needed to evaluate the effect of different genetic

markers combination to invent these tests as an instrument of personalized predictive medicine in clinical practice.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 53–57
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-53-57>

Key words: hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, genetic polymorphism.

Institute for biology and fundamental medicine of the SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

По данным ВОЗ, в структуре здоровья пациента до 30% занимают генетические факторы. Каждый человек имеет свой уникальный набор генетических вариаций, от которых зависит внешний вид, наши способности и даже, от части, характер и, конечно, предрасположенность к определенным болезням. Изучение данных молекулярно-генетического тестирования лежит в основе предиктивной персонализированной медицины будущего и отчасти уже настоящего. Определение и анализ генетических маркеров делает возможным формирование рекомендаций по коррекции образа жизни и питания, а также, при необходимости, выбора наиболее эффективного и безопасного препарата для конкретного пациента.

Сердечно-сосудистые заболевания, в патогенезе большинства из которых основную роль играет атеросклероз, остаются основной причиной смертности во всем мире. При этом ведущими факторами в этиологии атеросклероза признаны: повышение уровня общего холестерина крови; повышение уровня триглицеридов (ТГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Известны модифицируемые факторы риска нарушения обмена липидов: курение, избыточный вес, переедание, гиподинамия, неправильное питание с высоким содержанием транс-жиров (при гидрировании ненасыщенных жирных кислот для производства маргарина природные цис-изомеры частично переходят в транс-форму), высо-

ким содержанием в пище легко усваиваемых углеводов, недостаточным содержанием клетчатки и пектинов, полиненасыщенных жирных кислот, микроэлементов и витаминов. Кроме того, при ряде патологий развиваются вторичные гиперхолестеринемии (вызванные основным заболеванием) – сахарный диабет, гиперинсулинемия, гипотиреоз, недостаточность половых гормонов, различные заболевания печени, нарушения оттока желчи.

Широко изучаются изменения в генах кодирующих белки метаболизма липидов, которые также могут влиять на риск гиперлипидемий. Пока генотипирование не показано для рутинной диагностики, но в будущем методы оценки генотипа могут использоваться для выявления пациентов высокого риска и индивидуальной профилактики [1].

В данной обзорной работе суммированы данные о полиморфизмах генов, распространенных в европейской популяции >1%, влияющих на риск развития гиперлипидемий, которые могут быть рассмотрены как генетические маркеры для предиктивной персонализированной медицины.

Поиск информации осуществлялся по базе данных Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) по сочетанию следующих ключевых слов и аббревиатур: HDL, LDL, APO, cholesterol, hypertriglyceridemia, gene, polymorphism, atherosclerosis, coronary artery disease. Изучались статьи, в которых исследовалось влияние полиморфизма гена на уровень холестерина и ТГ или риск сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз. Не рассматривались орфанные заболевания, связанные с дислипидемиями.

По механизму влияния генетические маркеры подразделены на следующие группы: влияющие на уровни ЛПВП и ЛПНП, влияющие на уровень ТГ, а также маркеры, регулирующие пищевое поведение, которые косвенно могут влиять на уровень фракций липидов. В одном и том же гене, продукт которого участвует в метаболизме липидов, могут быть обнаружены мутации с высокой частотой встречаемости в популяции, приводящие к ослаблению его функции, а также могут быть выявлены мутации, приводящие к полной потере функции и значительным клиническим последствиям.

Например, для моногенной формы гиперхолестеринемии – “семейной гиперхолестеринемии”, в этиологии которой лежит нарушение работы рецептора липопротеинов низкой плотности, известен широкий спектр мутаций гена *LDLR*. Нередко определенная мутация уникальна для конкретной семьи, а также спектр мутаций различен между популяциями [2].

Индивидуальный вклад часто встречаемого генетического маркера (>1% популяции), может быть невелик, но сочетание нескольких неблагоприятных

маркеров могут значительно влиять на фенотип. Необходимо изучать сочетанное влияние широко распространенных полиморфных вариантов на развитие гиперлипидемии и возможность модификации образа жизни, диеты и липидснижающей терапии для профилактики и коррекции.

Генетические маркеры, ассоциированные с уровнем ЛПВП и ЛПНП

Доставку холестерина в не печеночные ткани, по мере потребности в нем, осуществляют ЛПНП, доставку холестерина в печень осуществляют ЛПВП, которые извлекают холестерин из мембран клеток. Таким способом поддерживается постоянство содержания холестерина в клетках.

Ген *CETP* — кодирует транспортер (белок-переносчик) эфиров холестерина. Его работа заключается в переводе холестерина из ЛПВП в ЛПНП. Недавно был установлен точный механизм его работы. В ЛПВП и ЛПНП под действием белка *CETP* образуются поры, которые соединяются данным транспортером с образованием туннеля внутри него. По этому туннелю осуществляется движение холестерина в сторону ЛПНП, что приводит к уменьшению размера ЛПВП [3]. В настоящее время идет поиск эффективных и безопасных препаратов, блокирующих транспортер эфиров холестерина. Известен полиморфный локус G>C rs5882. Вариант G приводит к снижению активности *CETP*, при этом соотношение ЛПВП к ЛПНП выше. Аллель “G”, таким образом, является протективным по отношению к риску атеросклероза. Генотип AA связан с активной работой *CETP* и является фактором риска гиперлипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний. Генотип GG встречается в 13% случаев, является протективным и ассоциирован с более высоким уровнем ЛПВП и соответственно более низким атеросклеротическим индексом [4]. Генотип GG также ассоциирован с долгожительством, снижением риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [5, 6]. Было продемонстрировано повышение уровня ЛПВП при употреблении фруктов киви (2 плода в день в течение 3 месяцев) в дополнение к гипохолестериновой диете у пациентов с неблагоприятным генотипом [7].

Ген *APOA1* кодирует аминокислотную последовательность главного протеинового компонента ЛПВП. Это важный кофактор лецитин-холестерин-ацилтрансферазы (ЛХАТ) – фермента, который катализирует образование эфиров холестерина. Эфир холестерина погружается внутрь ЛПВП, освобождая место для новых молекул холестерина в поверхностном слое. В связи с тем, что *APOA1* играет важную роль в обратном захвате холестерина, низкий уровень APOA1/ЛПВП является известным фактором риска атеросклероза и стенокардии. Ген *APOA1* является частью кластера генов *APOA1/CIII/CV*, находится

на длинном плече 11 хромосомы [8]. Было показано, что различные однонуклеотидные полиморфизмы *APOA1* -75G>A (rs670), 83C>T (rs5069) и +84G>A (rs1799837) имеют отношение к дислипидемии, однако по многим из них существуют противоречивые публикации. В исследовании Angotti E et al. (1994) показан вероятный механизм действия замены -75G>A: вариант "А" приводит к снижению аффинности промотора к белку-ингибитору транскрипции гена *APOA1*. Генотип "А/А" локуса rs670, демонстрирует тенденцию к более высокому уровню АРОА1/ЛПВП, но также и к более высокому уровню ЛПНП, что может быть связано с неравновесием по сцеплению с другими однонуклеотидными полиморфизмами в соседних генах, которые также связаны с метаболизмом липидов [9].

Печеночная липаза - гликопротеин синтезируется в гепатоцитах, катализирует гидролиз ТГ и участвует в селективном поглощении эфиров холестерина из ЛПВП [10]. Ген печеночной липазы, *LIPC*, находится на хромосоме 15q21. Пациенты с полным дефицитом фермента, имеют повышенный уровень общего холестерина и триглицеридов. Мета-анализ, включающий 24 000 человек, для оценки вклада полиморфизма rs1800588 (также известный как С-514Т), показал, что носительство минорного аллеля, приводило к повышению ЛПВП на 1,5 мг/дл при генотипе СТ и 3,5 мг/дл при генотипе ТТ (норма — выше 50мг/дл). Таким образом, "Т" аллель являлся протективным в отношении риска развития атеросклероза [11].

Продукт гена *APOE* — аполипопротеин Е, участвует в производстве, транспорте и утилизации холестерина в организме. АроЕ является лигандом для LDLR и обладает антиатерогенным действием, непосредственно влияя на клиренс ремнантов ЛПОНП, богатых холестерином — ЛППП, тем самым уменьшая уровень холестерина в плазме [12]. АпоЕ представлен в трех изоформах: АроЕ2 (cys112, cys158), АроЕ3 (cys112, arg158), и АроЕ4 (arg112, arg158) [13]. Изоформы АРОЕ белка, соответствующие аллелям гена, имеют разную эффективность связывания с LDL, чем объясняют их вклад в развитие дислипидемий. АроЕ3 (rs429358) встречается у 70-80% людей и считается нейтральным типом. Вариант АроЕ4 имеет повышенную аффинность к LDLR, что повышает связывание ЛПОНП с рецептором, но при этом нарушается эндоцитоз внутри клетки. В исследовании такая повышенная аффинность приводила к усилению преобразования ЛПОНП в ремнантные, обогащенные холестерином, частицы у мышей с генотипом АроЕ4, и, возможно, в ЛПНП у людей с АроЕ4 [14]. Вариант АроЕ4 обнаруживается у 14% людей и рассматривается как фактор риска болезни Альцгеймера и ишемической болезни сердца [15]. АроЕ2 вариант имеет значительно меньшую связывающую

способность. Гомозиготное носительство Е2/Е2 приводит к значительно более длительному сохранению постпрандиальной липемии. С гомозиготным носительством Е2 связывают развитие гиперлипопротеинемии III типа [13].

Генетические маркеры, влияющие на уровень триацилглицеридов

Гипертриглицеридемия вызывается взаимодействием многих генетических и не генетических факторов и влияет на риск атеросклероза и ИБС. Гипертриглицеридемия часто обнаруживается на фоне ожирения, стеатогепатоза, инсулинорезистентности и сахарного диабета. Экстремально высокие уровни ТГ часто ассоциированы с редко встречаемыми мутациями гена липопротеин-липазы (*LPL*). Существуют исследования, посвященные вопросу генной терапии, приводящей к замещению патологического фермента LPL [16].

Вклад в развитие высокого уровня ТГ вносят также полиморфные локусы описанных ниже генов, особенно их сочетанное носительство пациентом.

Аполипопротеин А5 входит в состав ЛПВП и ЛПОНП и хиломикронов. Несмотря на более низкую концентрацию АРОА5 в плазме (в сравнении, например, с АРОА1), он оказывает значительный эффект на уровень ТГ, модулируя активность LPL [17]. По-видимому, АРОА5 является антагонистом АРОС-III, который имеет схожее распределение в липопротеинах и, как полагают, ингибирует активность LPL [18]. Уровень АРОА5 в крови снижается при резистентности к инсулину и гиперинсулинемии [19]. В гене *APOA5* известен полиморфный локус rs3135506, также описанный в литературе как -1131T>C, -3A>G, 56C>G, приводящий к аминокислотной замене S19W, влияющий на активность продуцированного белка и ассоциированного с тяжестью атеросклероза, распространенность минорного аллеля европейцев (4-6%) [20]. Во Фрамингемском исследовании минорный аллель *APOA5* был ассоциирован с атеросклерозом сонных артерий [21]. Риск атеросклероза, обусловленный присутствием минорного аллеля G rs3135506 гена *APOA5*, опосредован повышением уровня ТГ [20-22]. Кроме того, носительство минорного аллеля было ассоциировано с риском ожирения и метаболического синдрома [23].

Ген *FABP2* кодирует белок, который связывает жирные кислоты. Белок FABP2 содержится в эпителии тонкого кишечника, где с его помощью осуществляется связывание жиров для формирования хиломикрон. Вариация в гене приводит к замене аминокислот Ala54Thr и усилению связывания жирных кислот, получаемых с пищей, в эндотелии кишечника. Несколько клинических исследований показали, что полиморфизм Ala54Thr ассоциирован с ожирением. Носители варианта Thr54 в среднем

имеют более высокий ИМТ, чаще имеют абдоминальное ожирение и более высокий уровень лептина. Лица с гомозиготным вариантом 54Thr/Thr имеют более высокий уровень триглицеридов после приема пищи и 14-18-углеродных жирных кислот по сравнению с 54Ala/Ala [24-26].

В обеспечении потребления жиров тканями важную роль играет фермент липопротеинлипаза, которая локализована на поверхности эндотелиальных клеток кровеносных капилляров (особенно в жировой и мышечной ткани), и осуществляет гидролиз триглицеридов, отщепляя жирные кислоты, входящие в состав хиломикрон и ЛПОНП, регулируя, таким образом, уровень ТГ в крови и обеспечивая энергетические потребности тканей. В гене *LPL* имеется полиморфный локус rs328, приводящий к аминокислотной замене S447X, который приводит к появлению стоп кодона и синтезу укороченной и менее активной формы фермента. Во многих работах представлены доказательства ассоциации минорного аллеля 447X с гипертриглицеридемией [27-29].

Генетические маркеры, влияющие на пищевое поведение

В связи с высоким вкладом алиментарного фактора в развитие гиперлипидемий, мы считаем необходимым рассмотреть также генетические факторы риска нарушения пищевого поведения.

Ген *CD36* кодирует скавенджер-рецептор, взаимодействующий со многими лигандами. Выполняет функцию транслоказы длинноцепочечных жирных кислот, экспрессируется во многих клетках, в том числе клетках вкусовых рецепторов. Предполагается, что от аллельных вариантов данного гена зависит восприятие жиров в пищи и вкусовые предпочтения [30]. Полиморфный локус rs1761667 G/A фланкирует с 5'-конца последовательность экзона, влияет на экспрессию гена и ассоциирован с повышением уровня свободных жирных кислот [31]. Была получена позитивная корреляция между уровнем *CD36* и ЛПОНП [32]. Люди с менее выраженной чувствительностью к жирам rs1761667 (аллель А) склонны к потреблению большего количества жира, больше добавляют масла/и др. жирных заправок в салаты, больше потребляют животных жиров. Люди с генотипом GG в среднем потребляют меньше жиров, что является протективным фактором в отношении уровня липидов крови [30].

Ген *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated Gene) — это ген, связанный с жировой массой и ожирением, он кодирует фермент, который наиболее активен в гипоталамусе в центре энергетического баланса. Функция гена *FTO* — регуляция потребления энергии, он также влияет на мышечную массу и подавляет липолиз (разрушение жиров). Исследования мышцей, у которых ген *FTO* отсутствовал, показало,

что такие мышцы имели значительно сниженную жировую и мышечную массу вследствие повышенного расхода энергии из-за системной активации симпатической нервной системы. Предполагается, что сниженный ответ на инсулин головного мозга носителей мутаций в гене *FTO* может приводить к ожирению. В исследованиях выявлена ассоциация локуса rs8050136 гена *FTO* с ожирением, сахарным диабетом второго типа, синдромом поликистозных яичников и повышенным уровнем триглицеридов. Взрослые, имеющие генотип C/A и A/A, в среднем, употребляют на 125 и 280 ккал в день больше, чем носители протективного генотипа TT [33]. Носительство одного аллеля А гена *FTO* повышает риск ожирения на 20-30%, при этом физическая активность снижает его эффект на 27% [34]. Носители варианта A/A (и, в меньшей степени, A/C) имеют в среднем более высокий индекс массы тела по сравнению с носителями варианта C/C [35-37].

Рецептор меланокортина 4, кодируется геном *MC4R*, экспрессируется в гипоталамусе — в области, регулирующей аппетит и чувство насыщения, которая в нейрофизиологии называется “пищевым центром”. В исследованиях на моделях экспериментальных животных, было выявлено, что *MC4R* принимает участие в пищевом поведении и регулировании обмена веществ, применение антагонистов к рецептору приводило к снижению веса у крыс [38]. В 1998г появились первые сообщения о том, что мутации *MC4R* были связаны с моногенными формами ожирения у человека (Vaisse C.). В 2009г показана ассоциация локуса rs17782313 в гене *MC4R* с ожирением в двух больших консорциумах полногеномного анализа ассоциаций (GWA) с физическими признаками у человека [39]. Гомозиготный вариант CC rs17782313 встречается у 5% людей. Вариант “С” в позиции rs17782313 функционально приводил к потреблению большего количества калорий в день. В исследовании генотип СТ приводил, в среднем, к увеличению индекса массы тела на 0,22 пункта, генотип CC — на 0,44 (независимо от других генетических и не генетических параметров) [40]. Пациенты с генотипом CC и расстройствами, требующими назначения антипсихотиков, имеют повышенный риск увеличения веса на фоне приема антипсихотиков в сравнении с носителями варианта TT [41]. Было показано влияние полиморфизма в гене *MC4R* на постпрандиальный уровень липидов у здоровых европейцев [42].

Заключение

Наличие сочетания нескольких генетических маркеров со слабо выраженным патологическим эффектом в одном метаболическом пути могут приводить к нарушению его работы, что наблюдается

при полигенных формах гиперлипидемий. Для описанных в обзоре генетических маркеров авторским коллективом разработаны диагностические тест-системы (методом Real-time ПЦР), которые используются для генотипирования выборки пациентов с первичными дислипидемиями и без нарушений липидного обмена, в научных целях. Данные будут представлены после достижения выборкой необходимой статистической мощности. Необходимы

дальнейшие исследования значимости ассоциаций генетических маркеров с фенотипом для составления показаний к молекулярно-генетической диагностике и представления четкой клинической интерпретации результатов.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке проекта “Фундаментальные науки — медицине” — 2012-20.

Литература

- Drenos F, Whittaker JC, Humphries SE. The use of meta-analysis risk estimates for candidate genes in combination to predict coronary heart disease risk. *Ann Hum Genet*. 2007; 71: 611–9.
- The LDL receptor mutation database http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/index.php?select_db=LDLR.
- Lei Zhang, Feng Yan, Shengli Zhang, et al. Structural basis of transfer between lipoproteins by cholesteryl ester transfer protein *Nature Chemical Biology* 2012; 342–9.
- Ridker PM, Paré G, Parker AN. Polymorphism in the *CETP* gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2(1): 26–33.
- Sanders AE, Wang C, Katz M, et al. Association of a functional polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*) gene with memory decline and incidence of dementia. *JAMA*. 2010; 303(2): 150–8.
- Yu L, Shulman JM, Chibnik L. The *CETP* I405V polymorphism is associated with an increased risk of Alzheimer's disease. *Aging Cell*. 2012; 11(2): 228–33.
- Gammon CS, Minihane AM, Kruger R, et al. TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (*CETP*) gene influences lipid responses to the consumption of kiwifruit in hypercholesterolaemic men. *Br J Nutr*. 2013 Nov 1: 1–8.
- Yin RX, Li Y, Liu WY, et al. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 140.
- Al-Bustan SA, Al-Serri AE, Annice BG, et al. Re-sequencing of the *APOA1* promoter region and the genetic association of the -75G>A polymorphism with increased cholesterol and low density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population. *BMC Med Genet*. 2013; 14:90.
- van Haperen R, Samyn H, van Gent T, et al. Novel roles of hepatic lipase and phospholipid transfer protein in VLDL as well as HDL metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1791(10): 1031–6.
- Isaacs A, Aulchenko YS, Hofman A, et al. Epistatic effect of cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase on serum high-density lipoprotein cholesterol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2680–7.
- Hui Li, Padmaja Dhanasekaran, Alexander Eric T, et al. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein cholesterol levels. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 33 (2013), 687–93.
- Ghebranious N, Ivacic L, Mallum J, et al. Detection of ApoE E2, E3 and E4 alleles using MALDI-TOF mass spectrometry and the homogeneous mass-extend technology. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33 (17): e149.
- Altenburg M, Arbones-Mainar J, Johnson L, et al. Human LDL receptor enhances sequestration of ApoE4 and VLDL remnants on the surface of hepatocytes but not their internalization in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008; 28(6), 1104–10.
- Morgen K, Ramirez A, Frlich L, et al. Genetic interaction of *PICALM* and *APOE* is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014; pii: S1552-5260(13)02912-9.
- Gaudeta D, Me'thota J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol* 2012, V. 23, N. 4, 23: 310–20.
- Rensen PCN, van Dijk KW, Havekes LM. Apolipoprotein AV Low Concentration, High Impact. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 2445–7.
- Mahdi G, Lor K, Jin J, et al. The Paradox of ApoA5 Modulation of Triglycerides: Evidence from Clinical and Basic Research. *Clinical biochemistry*, 46 (2013), 12–9.
- Huang XS, Zhao SP, Hu M, et al. Decreased apolipoprotein A5 is implicated in insulin resistance-related hypertriglyceridemia in obesity. *Atherosclerosis*. 2010; 210: 563–8.
- Chen SN, Cililgiroglu M, Todd J, et al. Candidate genetic analysis of plasma high-density lipoprotein-cholesterol and severity of coronary atherosclerosis. *BMC Med Genet*. 2009; 10: 111.
- Elosua R, Ordovas JM, Cupples LA, et al. Variants at the *APOA5* locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study. *J Lipid Res*. 2006; 47: 990–6.
- Talmud PJ, Palmen J, Putt W, et al. Determination of the Functionality of Common *APOA5* Polymorphisms. *J Bio Chem*. 2005: 28215–20.
- Smith CE, Tucker KL. Apolipoprotein A5 and lipoprotein lipase interact to modulate anthropometric measures in Hispanics of Caribbean origin. *Obesity*. 2010; 18(2): 327–32.
- Cross DS, Ivacic LC. Population based allele frequencies of disease associated polymorphisms in the Personalized Medicine Research Project. *BMC Genet*. 2010; 11: 51.
- Mocking RJ, Lok A. Ala54Thr Fatty Acid-Binding Protein 2 (*FABP2*) Polymorphism in Recurrent Depression: Associations with Fatty Acid Concentrations and Waist Circumference. *PLoS One*. 2013; 8(12): e82980.
- Ishimura S, Furuhashi M, Watanabe Y. Circulating levels of Fatty Acid-binding protein family and metabolic phenotype in the general population. *PLoS One*. 2013; 8(11): e81318.
- Wang J, Ban MR, Zou GY, et al. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(18): 2894–9.
- Wittrup HH, Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, et al. Combined analysis of six lipoprotein lipase genetic variants on triglycerides, high-density lipoprotein, and ischemic heart disease: cross-sectional, prospective, and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4): 1438–45.
- Chen Q, Razzaghi H, Demirci FY, et al. Functional significance of lipoprotein lipase HindIII polymorphism associated with the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1): 102–8.
- Keller KL. Genetic influences on oral fat perception and preference: Presented at the symposium “The Taste for Fat: New Discoveries on the Role of Fat in Sensory Perception, Metabolism, Sensory Pleasure and Beyond” held at the Institute of Food Technologists 2011 An. *J Food Sci*. 2012; 77(3): S143–7.
- Love-Gregory L, Sherva R, Schappe T, et al. Common *CD36* SNPs reduce protein expression and may contribute to a protective atherogenic profile. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(1): 193–201.
- Rac ME, Safranow K, Poncyljusz W. Molecular basis of human *CD36* gene mutations. *Mol Med*. 13(5–6): 288–96.
- Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*. 2008; 16(8): 1961–5.
- Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLoS Med*. 2011; 8(11): e1001116.
- Yang J, Loos RJ, Powell JE, et al. *FTO* genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012; 490, 267–72.
- Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*. 2010; 467, 832–8.
- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009; 41(1): 18–24.
- Hsiung HM, Hertel J, Zhang XY, et al. A novel and selective beta-melanocyte-stimulating hormone-derived peptide agonist for melanocortin 4 receptor potentially decreased food intake and body weight gain in diet-induced obese rats. *Endocrinology*. 2005; 146(12): 5257–66.
- Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat. Genet*. 2009; 41(1): 18–24.
- Xi B, Chandak GR, Shen Y, et al. Association between common polymorphism near the *MC4R* gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7: e45731.
- Czerwinsky Fabian, et al. Association of the common *MC4R* rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2013; 33(1): 74–9.
- Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Delgado-Lista JA. Variant near the melanocortin-4 receptor gene regulates postprandial lipid metabolism in a healthy Caucasian population. *Br J Nutr*. 2011; 106(4): 468–71.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА *NOTCH1* В РАЗВИТИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

Татарина Т. Н., Фрейлихман О. А., Костарева А. А., Грехов Е. В., Моисеева О. М.

Цель. Путем обследования семей больных с коарктацией аорты выявить факторы, предрасполагающие к развитию заболевания, а также оценить частоту *NOTCH1* генных мутаций/замен у пациентов с данным пороком.

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов с коарктацией аорты. Всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование, непрямая и прямая манометрия, мультиспиральная компьютерная аортография, а также интраоперационная ревизия зоны коарктации. 51 пациенту проведен скрининг 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*. В контрольную группу вошли 200 человек без ВПС.

Результаты. В более чем половине случаев коарктация сочеталась с двустворчатым клапаном аорты, и примерно в половине случаев наблюдалось сочетание коарктации с гипоплазией дуги или нисходящей аорты. В общей сложности были идентифицированы 29 вариантов гена *NOTCH1*. Четыре из этих вариантов привели к замене аминокислот, из которых только один – R1279H – был выявлен как в группе пациентов, так и в контрольной группе. Данный вариант встречался значительно чаще у пациентов с коарктацией аорты по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Заключение. Наибольшее значение для развития коарктации аорты имели отягощенная наследственность (33,8%) и осложненное течение беременности (57,4%). Замена R1279H в гене *NOTCH1* значительно чаще встречается у пациентов с исследуемым пороком и может представлять собой ассоциированный с развитием заболевания аллель.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 58–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-58-63>

Ключевые слова: коарктация аорты, наследственность, кардиогенез, *NOTCH1*.

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Татарина Т. Н.* — детский кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей, с.н.с. НИО Некоронарогенных заболеваний миокарда, Фрейлихман О. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной кардиологии, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, зав. лабораторией молекулярной кардиологии, Грехов Е. В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель подразделения сердечно-сосудистой хирургии для детей, Моисеева О. М. — д.м.н., зам. директора, зав. НИО Некоронарогенных заболеваний миокарда.

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

ВПС — врожденные пороки сердца, ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, БАК — двустворчатый клапан аорты, КоА — коарктация аорты, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ТМС — транспозиция магистральных артерий сердца, ОАП — открытый артериальный проток, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

Рукопись получена 23.05.2014

Рецензия получена 23.06.2014

Принята к публикации 30.06.2014

MODERN VIEWS ON THE GENE *NOTCH1* MUTATIONS ROLE FOR AORTIC COARCTATION

Tatarinova T. N., Freilichman O. A., Kostareva A. A., Grekhov E. V., Moiseeva O. M.

Aim. By the observation of aortic coarctation victims families, to reveal factors predisposing to the disease development, and to evaluate the prevalence of *NOTCH1* genes mutation/replacements in patients with this kind of defect.

Material and methods. Totally 68 patients included with aortic coarctation. All patients underwent echocardiographic investigation, direct and indirect manometry, multispiral computed aortography and intraoperational revision of coarctation zone. 51 patient underwent screening of 10 from 34 exons of *NOTCH1* gene. Control group consisted 200 patients without IHD.

Results. In more than a half of the cases coarctation coexisted with bicuspid aortic valve and in circa a half of the cases there was combination of coarctation with arc or descending hypoplasia. Totally 29 *NOTCH1* gene types were found. Four from those led to aminoacids exchange, of those only one, R1279H, was revealed in patients group and control group either. This type was much more prevalent in patients with aortic coarctation comparing to control group ($p < 0,05$).

Conclusion. The most important factors in coarctation development are heredity (33,8%) and complicated pregnancy (57,4%). The exchange of R1279H in gene *NOTCH1* was much more prevalent in patients with the defect studied and might be an associated with the disease allele.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-58-63>

Key words: aortic coarctation, cardiogenesis, *NOTCH1*.

FSBI Federal Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint-Petersburg; Russia.

По данным мета-анализа D.van der Lide et al, за последние 15 лет в мире ежегодно появляется 1,35 миллионов новорожденных с пороками сердца и сосудов [1]. Рост числа пациентов с ВПС за последние десятилетия связан с появлением внутриутробной диагностики и высоким уровнем развития сердечно-сосудистой хирургии. Совершенствование методов хирургического лечения приводит к снижению летальности и, следовательно, к увеличению числа взрослого населения репродуктивного возраста с прооперированными пороками сердца. И неудивительно, что

у будущих родителей возникает вопрос, каков риск родить нездорового ребенка? Какие факторы могут этому способствовать? И существуют ли способы профилактики или выявления болезни на ранних этапах?

Благодаря бурному развитию молекулярной генетики, существенно изменилось представление о патогенезе ВПС. Помимо хорошо известных хромосомных аномалий, единичные генные мутации также могут вносить свой вклад в возникновение ВПС [2]. К данному списку относят не только гены, кодирующие факторы транскрипции, рецепторы и лиганды, участ-

вующие в эмбриогенезе сердца, но также гены, кодирующие структурные белки [3]. В настоящее время описаны мутации более 30 генов, приводящих к возникновению изолированных ВПС, однако эти знания не получили широкого практического применения.

Влияние генетических факторов на формирование ВПС, в том числе аномалий выходного отдела левого желудочка, подтверждается высокой частотой встречаемости этой патологии среди близких родственников. В ряде работ показано, что в семьях, дети которых имеют мальформации отводящего тракта левой половины сердца, повышается риск рождения ребенка с данной патологией, что свидетельствует о существенном вкладе генетического компонента в развитие ВПС [4-6]. Однако низкая пенетрантность и фенотипическая вариабельность значительно затрудняют изучение данной группы заболеваний с помощью классического Менделевского подхода. Согласно недавно проведенным исследованиям, семейные и спорадические случаи развития двусторчатого аортального клапана могут возникнуть в результате мутации гена *NOTCH1* [7]. Позднее были описаны мутации данного гена у пациентов, имеющих аневризму аорты в сочетании с аномалиями выходного отдела левого желудочка, такими как гипоплазия левых отделов сердца и коарктация аорты [8].

Коарктация аорты входит в шестерку наиболее часто встречающихся ВПС, а в периоде новорожденности по частоте уступает только ДМЖП и ТМС. Это объясняется ранним возникновением гемодинамических проблем при данном пороке. Причина возникно-

вения этого заболевания, по-прежнему, не ясна. С учетом особенностей кровообращения плода, визуализировать участок сужения удастся только в единичных случаях. Высокая частота критических состояний в постнатальном периоде и трудности внутриутробной диагностики коарктации аорты диктуют необходимость поиска альтернативных методов, позволяющих выявить группу лиц, имеющих высокий риск рождения ребенка с данной патологией, с целью ранней диагностики и своевременного оперативного лечения.

NOTCH1 является одним из ключевых генов, регулирующих такие важные процессы, как клеточная спецификация, внутриклеточные взаимодействия, регенерация и апоптоз [9]. Роль *NOTCH1* в эмбриогенезе сердца и сосудов подтверждается и тем фактом, что мутации некоторых компонентов его сигналинга ассоциированы с наличием ВПС и аномалий выходного отдела левого желудочка, включая коарктацию аорты [10].

Цель настоящего исследования — выявить факторы, предрасполагающие к развитию коарктации аорты, и оценить частоту встречаемости мутаций гена *NOTCH1* у больных с данной патологией.

Материал и методы

В исследование включено 68 пациентов с коарктацией аорты различной локализации, степени сужения и протяженности. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центра, и письменное информированное согласие было получено от родителей всех пациентов. Всем пациентам выполнялось стандартное эхокардиографическое исследование

Таблица 1

Характеристика пациентов с КоА

	КоА n=68		Подгруппы			
			изолированная КоА n ₁ =30		КоА с БАК n ₂ =38	
Возраст на момент обследования, лет	11,2±1,2		9,1±1,6		12,9±1,8	
Пол (м:ж)	47:21		17:13		30:8*	
	n	%	n	%	n	%
Локализация КоА						
Типичная	65	95,6	27	90	38	100
Атипичная	3	4,4	3	10	0	0
Гипоплазия дуги аорты	22	32,4	12	40	10	26,3
Гипоплазия нисходящей аорты	9	13,2	4	13,3	5	13,2
Гипоплазия левой подключичной артерии	8	11,8	2	6,7	6	15,8**
Перерыв дуги аорты	2	2,9	0	0	2	5,3
Средний градиент давления на КоАо	68	45,7±2,6	30	46,4±4,2	38	45,1±3,4
РеКоА	14	20,6	7	23,3	7	18,4
БАК	38	55,9	0	0	38	100
Субаортальный стеноз	2	2,9	0	0	2	5,26
Неполный комплекс Шона	2	2,9	0	0	2	5,26
Аномалия митрального клапана	9	13,2	1	3	8	21,05
Полный комплекс Шона	1	1,5	0	0	1	2,63
Другие ВПС	18	26,5	7	23,3	11	28,9

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

Таблица 2

Анамнез пациентов с КоА

	КоА n=68		Подгруппы			
			изолированная КоА n ₁ =30		КоА с БАК n ₂ =38	
Соотношение полов (м:ж)	47:21		17:13		30:8	
	n	%*	n	%**	n	%**
Отягощённая наследственность по ВПС	23	33,8	9	30	14	36,8
Отягощённый акушерский анамнез	7	10,3	5	16,7	2	5,3
Отягощённая беременность	39	57,4	18	60	21	55,3
Экстрагенитальная патология матери	12	17,6	5	16,7	7	18,4
Профессиональные вредности						0
матери	1	1,5	1	3,3	0	0
отцы	13	19,1	5	16,7	8	21,1
Обследованные родители						0
матери	56	82,4	25	83,3	31	81,6
отцы	21	30,9	6	20	15	39,5
БАК						0
матери	2	3,6	1	3,3	1	2,6
отцы	5	23,8	1	3,3	4	10,5
Всего ВПС у родителей	13	19,1	5	16,7	8	21,1

Примечание: * — процент указан от общего числа пациентов с КоА, n=68; * — процент указан от числа пациентов с изолированной КоА, n₁=30, и, соответственно, с БАК и с КоА n₂=38; ** — процент указан от количества обследованных родителей, соответственно: n_{матерей} = 56 и n_{отцов} = 21.

на аппарате Philips iE33 (США), непрямая манометрия на руках и ногах. Большинству пациентов выполнялась прямая манометрия в рамках диагностической или лечебной аортографии, мультиспиральная компьютерная аортография, а также интраоперационная ревизия зоны коарктации. Клиническая характеристика групп приведена в таблице 1.

С помощью стандартной эхокардиографии обследованы родители пациентов с коарктацией аорты. Собраны подробные данные анамнеза. Клиническая характеристика родителей пациентов представлена в таблице 2.

Молекулярно-генетическое исследование удалось выполнить у 51 пациента. В контрольную группу вошли 200 практически здоровых индивидуумов, не имеющих структурных внутрисердечных аномалий по данным эхокардиографического исследования.

Мы применили стратегию целевого скрининга мутаций, обследовав 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, ранее замешанных в развитии ВПС. Геномная ДНК была выделена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene DNA purification Kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Germany). Скрининг мутаций в исследуемой и контрольной группах был проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix. Полученные последовательности были проанализированы и приведены в соответствие с помощью программного обеспечения Geneious.

Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладных программ Statistica for

Windows ver 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического (m) и количества признаков в группе (n). Для анализа номинальных данных использовались различные варианты критерия хи-квадрат и критерий Фишера. Для проверки гипотез относительного различия двух независимых выборок порядковых переменных использовались критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) и метод ANOVA с последующими post hoc тестами. Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне p=0,05 (5%). Различия генотипов пациентов и контрольной группы были проанализированы с помощью критерия Фишера, значение p<0,05 считалось значимым.

Результаты

Среди пациентов с коарктацией аорты лица мужского пола встречались в 2 раза чаще: 2,2:1. В 55,9% случаев данный порок сочетался с двустворчатым аортальным клапаном. В 95,6% случаев наблюдалась типичная локализация сужения аорты. Сочетание коарктации с гипоплазией дуги встречалось в 32,4% случаев, с гипоплазией нисходящей аорты — в 13,2% случаев и с гипоплазией левой подключичной артерии — в 11,8% случаев; 2,9% пациентов имели перерыв дуги аорты. Средний пиковый градиент давления между зонами до и после сужения составил 45,7 мм рт.ст. Достоверных различий степени сужения аорты в подгруппах с изолированной коарктацией и в сочетании с двустворчатым клапаном аорты не выявлено. Доля пациентов с рекоарктацией в исследуемых подгруппах также была одинаковой. Число пациентов, имею-

ших аномалию митрального клапана, было выше в подгруппе лиц, имеющих коарктацию и двустворчатый клапан аорты, тогда как доля других ВПС в двух подгруппах оказалась примерно одинаковой.

На основании анамнеза, отягощенная наследственность по ВПС в общей группе встречалась в 33,8% случаев. Тогда как в группе больных, имеющих коарктацию и двустворчатый клапан аорты, данный показатель был в 1,5 раза выше. Высокий процент осложнений во время беременности зарегистрирован в общей группе пациентов (57,4%). Однако существенных различий между подгруппами в отношении осложненного течения беременности выявлено не было.

С профессиональными вредностями на производстве, в основном, сталкивались отцы (19,1% в общей группе). При этом достоверных различий между двумя подгруппами не получено. Выявлена тенденция к увеличению частоты экстрагенитальной патологии у матери в подгруппе пациентов, имеющих сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты (18,4%), по сравнению с подгруппой детей с изолированным пороком (16,7%). Наличие отягощенной беременности и экстрагенитальной патологии у матери было тесно связано с увеличением сочетанных врожденных аномалий выходного отдела левого желудочка ($\chi^2=6,95$; $p<0,01$).

Эхокардиографическое обследование прошли 77 родителей пациентов с коарктацией аорты, среди которых 56 матерей (82,4%). Несмотря на то, что доля обследованных отцов составила всего 30,9% в общей группе, 23,8% из них имели двустворчатый клапан аорты. Основной процент пришелся на подгруппу пациентов, имеющих сочетанную патологию. Двоим из обследованных родителей ранее выполнялось протезирование аортального клапана. Из обследованных матерей только 3,6% имели двустворчатый клапан аорты, что незначительно выше общепопуляционной встречаемости (1-2%). При этом частота выявления данного порока у матерей в двух исследуемых подгруппах не различалась. Процент всех ВПС у обследованных родителей составил 19,1%. В эту группу вошли двустворчатый аортальный клапан, ДМПП, ДМЖП, субаортальный стеноз, легочный стеноз и единственный левый желудочек.

В целом у пациентов с коарктацией аорты, родители которых имели ВПС, частота развития сочетанной врожденной патологии выходного отдела левого желудочка была значительно выше ($\chi^2=21,6$; $p<0,001$).

Секвенированные экзоны 29, 30 и 34, соответствующие внутриклеточному домену белка, были выбраны на основе ранее опубликованных отчетов об их причастности к развитию коарктации и двустворчатого клапана аорты [7, 8]. В общей сложности было выявлено 29 вариантов среди пациентов исследуемой и контрольной группы, из них 13 находилось в кодирующих областях. Вариант P2377L был обнару-

жен только один раз и только в контрольной группе. Из 29 выявленных вариантов 3 приводят к замене аминокислот, однако только вариант R1279N был обнаружен как в исследуемой, так и в контрольной группах. Тем не менее, данный вариант встречался значительно чаще у пациентов с коарктацией аорты по сравнению с контрольной группой лиц без структурных внутрисердечных аномалий (7 из 51 и 4 из 200, соответственно, $p<0,05$). Пациенты с коарктацией аорты, носители варианта R1279N, значительно чаще имели сочетанную гипоплазию дуги и нисходящей аорты ($p<0,05$). В соответствии с полученными данными существенных различий по другим клиническим характеристикам между двумя подгруппами выявлено не было.

Другие два варианта, кодирующие аминокислотные замены, были идентифицированы только в контрольной группе. Вариант F1259I наблюдался у 8 человек контрольной группы и поэтому может быть расценен как полиморфизм. Замена P2377L открыта недавно, и ее значение пока неизвестно.

Среди интронных вариантов три значительно чаще выявлялись в группе пациентов с коарктацией аорты по сравнению с контрольной группой. В полученном нами исследовании генетический вариант в интроне 12 (g.30667C/T) встречался у больных с коарктацией с частотой 10/51 по сравнению с частотой 2/200 в контрольной группе соответственно, что с учетом данных S. A. Mohamed et al. составляет 11/99 по сравнению с 2/200 (Точный тест Фишера $p<0,005$) [7]. Другие два варианта в интронах 22 (g.38735C/T) и 24 (g.39335G/A) ранее не были описаны у пациентов с аномалиями выходного отдела левого желудочка и наблюдались также значительно чаще в исследуемой группе (13/51 против 8/200, $p<0,05$ и 10/51 по сравнению с 5/200, $p<0,05$).

Обсуждение

Исследования последних десятилетий, связанные с изучением роли генетических факторов в формировании ВПС, а также эмбриогенеза сердца и крупных сосудов расширяют наши представления о патогенезе коарктации аорты.

В последние годы опубликован ряд данных, в которых продемонстрирована роль наследственной предрасположенности в развитии аномалий выходного отдела левого желудочка [5, 8, 10]. Частое сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты дает возможность предположить наличие общих механизмов развития данных заболеваний, обусловленных особенностями эмбриогенеза отводящего тракта левой половины сердца.

Известно, что мутации генов, кодирующих транскрипционные факторы, участвующие в формировании сердца в эмбриогенезе, также могут быть причиной нарушения морфогенеза выходного тракта или процесса межжелудочковой/межпредсердной септа-

ции. Некоторые типы ВПС включают в себя клапанные аномалии, развитие которых связано с нарушением эндотелиально-мезенхимального перехода, вследствие которого из клеток первичного эндокарда формируются гладкомышечные клетки и фибробласты под влиянием различных транскрипционных факторов. Наглядным примером является Notch сигнальный путь. *NOTCH1* экспрессируется в эндокарде магистральных артерий сердца и служит важным регулятором эндотелиально-мезенхимального перехода [11]. Мутации *NOTCH1* — одна из причин формирования двустворчатого клапана аорты.

В 2008г опубликованы результаты исследования, в котором анализируется 91 пациент с аномалиями выходного отдела левого желудочка, в том числе 35 пациентов с коарктацией аорты и 5 — с двустворчатым клапаном аорты на предмет наличия мутаций в гене *NOTCH1* [8]. Дополнительно в этой работе было обследовано 8 родителей детей с ВПС, у которых выявлена мутация в гене *NOTCH1*, но эхокардиографических данных в пользу ВПС не получено.

Преимущество настоящего исследования в том, что все пациенты имели узкоспециализированную патологию, и все доступные родители были обследованы. В соответствии с полученными нами данными, встречаемость двустворчатого аортального клапана среди обследованных матерей детей с коарктацией аорты была несколько выше (3,6%), чем в общей популяции населения (1%). При этом почти у четверти обследованных отцов при эхокардиографическом обследовании выявлен двустворчатый аортальный клапан (23,8%), особенно в группе детей, имеющих сочетание клапанной патологии аорты с коарктацией (19,0%). В целом среди обследованных родителей был выявлен высокий процент ВПС (19,1%), значительно превышающий среднестатистические общепопуляционные данные.

Частота встречаемости мутации гена *NOTCH1*, по данным K.L. McBride et al, составила около 20% (n=2). Причем мутации выявлены только у пациентов с сочетанием коарктации с двустворчатым клапаном аорты. Нашей целью был поиск мутаций у пациентов с коарктацией, вне зависимости от наличия или отсутствия у них двустворчатого клапана аорты или других ВПС. В отличие от работы K.L. McBride, в проведенном нами исследовании впервые представлены данные, полученные путем прямого секвенирования 10 экзонов гена *NOTCH1* от 200 человек контрольной группы, не имеющих ВПС. В нашем исследовании также подтверждена высокая изменчивость гена *NOTCH1*, о чем свидетельствует выявление нескольких редких генетических вариантов, частота встречаемости которых была ниже 1%. Например, замещение P2377L было найдено однократно и наблюдалось только в контрольной группе. Эта замена является наиболее консервативной из 6 других вариантов и расположена в функциональной

области PEST domain. Принимая во внимание данные K.L. McBride et al. общая частота полученного замещения составляет всего 1/416 и вряд ли является редким полиморфизмом. Вызывает ли эта мутация заболевание или нет, в настоящее время неясно, так как она выявляется и у лиц, не имеющих ВПС. Полученные данные подчеркивают, что для подтверждения патогенетического значения в развитии заболевания особенно важно идентифицировать вариант/мутацию гена, исследуя достаточное количество человек в контрольной группе, прошедших детальное обследование.

Заключение

В результате исследования установлено, что профессиональные вредности родителей не влияют на развитие коарктации аорты, тогда как наличие отягощенной беременности и экстрагенитальной патологии у матери ведет к увеличению частоты возникновения врожденных аномалий отводящего тракта левого желудочка у ребенка.

Наиболее важным выводом настоящего исследования может быть выявление связи полиморфного варианта гена R1279N с развитием коарктации аорты. Ранее эта генная замена была описана в работе K.L. McBride [8] у пациентов с врожденной патологией выходного отдела левого желудочка (3/91) и в контрольной группе (4/207). Частота варианта R1279N в контрольной группе без структурных аномалий сердца в нашем исследовании аналогична данным K.L. McBride (4/200, 4/207) [10]. Эта замена находится в функционально важном EGF-подобном домене и является чрезвычайно консервативной. Наличие этой замены приводит к снижению лиганд-опосредованной *NOTCH1*-активности в клетках NIH3T3, хотя и не столь значимой, как в случае с известными мутациями [8]. Сигнальный путь *NOTCH1* играет важную роль в регуляции эндотелиально-мезенхимального перехода, что является одним из критических событий в эмбриогенезе выходного отдела левого желудочка и сосудов. Таким образом, небольшое нарушение функции белка на ранних этапах эмбриогенеза сердца и сосудов может лежать в основе формирования аномалий отводящего тракта левой половины сердца и позже приводить к дисфункции аорты у взрослого человека. Принимая во внимание всю совокупность представленных данных, мы предполагаем, что замена R1279N может представлять ассоциированный с развитием заболевания аллель, который при наличии неблагоприятных факторов может способствовать развитию коарктации аорты.

В заключение следует отметить, что настоящее исследование служит дополнительным подтверждением существования наследственной предрасположенности к развитию коарктации аорты, а также объясняет частую ассоциированность данного порока с другими ВПС.

Литература

- van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. JACC 2011; 58: 2241-7.
- Andelfinger G. Genetic factors in congenital heart malformation. Clin Genet. 2008; 73: 516-27.
- Wessels MW, Willems PJ. Mutations in sarcomeric protein genes not only lead to cardiomyopathy but also to congenital cardiovascular malformations. Clin Genet. 2008; 74: 16-19.
- Tatarinova TN, Kostareva AA, Grekhov EV, et al. The role of the hereditary predisposition in the development of aorta coarctation. Current Pediatrics 2012; 11, 6: 42-8. Russian (Татарина Т.Н., Костарева А.А., Грехов Е. и др.). Роль наследственной предрасположенности в формировании коарктации аорты. Вопросы современной педиатрии 2012; 11, 6: 42-8).
- Freylikhman O, Tatarinova T, Smolina N, et al. Variants in the *NOTCH1* Gene in Patients with Aortic Coarctation. Congenit Heart Dis. 2014 Jan 12. doi: 10.1111/chd.12157.
- McBride KL, Pignatelli R, Lewin M, et al. Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: segregation, multiplex relative risk, and heritability. Am J Med Genet. 2005; 134A: 180-6.
- Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in *NOTCH1* in patients with bicuspid aortic valve. Biochem Biophys Res Commun. 2006; 345: 1460-5.
- McBride KL, Riley MF, Zender GA, et al. *NOTCH1* mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. Hum Mol Genet. 2008; 17: 2886-93.
- High FA, Epstein JA. The multifaceted role of Notch in cardiac development and disease. Nat Rev Genet. 2008; 9: 49-61.
- Tan HL, Glen E, Topf A, et al. Nonsynonymous variants in the *SMAD6* gene predispose to congenital cardiovascular malformation. Hum Mutat. 2012; 33: 720-7.
- Frances A. High & Jonathan A. Epstein. The multifaceted role of *Notch1* in cardiac development and disease. Nature Reviews. Genetics. 2008; 9: 49-61.

ИЩЕМ АВТОРОВ!

Ищем авторов для написания статей в журнал по определенной тематике.

Условия можно посмотреть на сайте <http://roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc.html>

Подписка на 2015г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)		1050-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2160-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1080-00 руб
Бумажная версия*** + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2940-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1530-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	6 номеров (годовая подписка)		600-00 руб
	6 номеров (годовая подписка)		890-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1700-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	850-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1800-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		950-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.roscardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном – МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – www.scardio.ru

***Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК КРАЕУГОЛЬНЫЙ КАМЕНЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ: МОЛЕКУЛЯРНО- И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Киреева В. В.¹, Кох Н. В.², Лифшиц Г. И.^{1,2}, Апарцин К. А.^{1,3}

В обзоре приведены сведения о роли ДЭ в патогенезе ССЗ как ведущей причины смертности. Рассмотрена морфофункциональная характеристика эндотелия, продукты синтеза и их регуляторы. Выделена регуляторная роль NO и его эффекты, пути синтеза в эндотелии, ферментативные системы. Приведена характеристика NO-синтазы и полиморфизмов гена, её кодирующего, а также рассмотрена их клиническая значимость в аспекте развития ДЭ. Определены механизмы баланса вазодилататоров и вазоконстрикторов, к которым относятся и ЭТ, имеющие разнообразные функции. Полиморфность генотипа определяет активность ЭТ-1, что имеет существенное значение в патогенезе ГБ, ЭД, ИБС и взаимосвязано с продукцией NO. Показаны генетические основы регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при участии АПФ и вклад редких полиморфизмов в повышение риска развития ИБС, инфаркта миокарда, диабетической нефропатии. Патогенетическая значимость ДЭ в условиях окислительного стресса определяет внимание клиницистов к этой патологии, тесно связанной с атеросклерозом, а молекулярные и генетические аспекты формирования ССЗ диктуют необходимость применения персонализированной медицины для прогнозирования и профилактики, а фармакогенетики — для коррекции патологии эндотелия и сердечно-сосудистой системы в целом.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 64–68
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистая заболеваемость, оксид азота, NO-синтаза, эндотелин-1, ангиотензинпревращающий фермент, фармакогенетика, персонализированная медицина.

¹Иркутский научный центр СО РАН, Иркутск; ²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ³Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск, Россия.

Киреева В. В.* — к.м.н., ст.н. сотр. отдела медико-биологических исследований и технологий, Кох Н. В. — н.с. лаборатории персонализированной медицины, Лифшиц Г. И. — д.м.н., зав. лабораторией персонализированной медицины, вед. научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий, Апарцин К. А. — профессор, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН, зам. директора по научной и лечебной работе.

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

АДФ — аденозиндифосфат, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ГБ — гипертоническая болезнь, ГМК — гладкомышечные клетки, ДЭ — дисфункция эндотелия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛС — лекарственные средства, ССЗ — сердечно-сосудистая заболеваемость, Э — эндотелий, ЭТ — эндотелин, NO — оксид азота.

Рукопись получена 18.04.2014
Рецензия получена 23.04.2014
Принята к публикации 30.04.2014

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS CORNERSTONE OF CARDIOVASCULAR EVENTS: MOLECULAR AND PHARMACEUTIC ASPECTS

Kireeva V. V.¹, Koch N. V.², Lifschitz G. I.^{1,2}, Apartsin K. A.^{1,3}

The review concerns on the data about ED in CVD pathogenesis as the leading cause of death. The morphofunctional characteristic of endothelium is discussed, its synthetic activity and regulators. Also the regulatory role of NO-synthase and its gene polymorphism, as their clinical significance as the ED development factors. Also the vasodilator and vasoconstrictor balancing mechanisms of ET, showing different functions. Polymorphism of genes influences ET-1 activity, that has significant value for RAAS regulation with ACE and the influence of rare polymorphisms in CHD risk, MI, diabetic nephropathy. Pathogenetic significance of ED in the conditions of oxidative stress defines clinicians attention on this pathology, related to atherosclerosis, and molecular and genetic aspects of CHD formation do dictate inevitability of personalized medicine for prognosis and prevention, as pharmacogenomics – for endothelial pathology correction of cardiovascular system in general.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 64–68
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-64-68

Key words: endothelial dysfunction, cardiovascular morbidity, nitric oxide, NO-synthase, endothelin-1, angiotensin-converting enzyme, pharmacogenomics, personalized medicine.

¹Irkutsk Scientific Centre of SD RAMS, Irkutsk; ²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SD RAMS, Novosibirsk; ³Scientific Centre for Reconstructive and Rehabilitation Surgery of SD RAMS, Irkutsk; Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]: в 2008г от ССЗ умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смерти в мире [2]. Из этого числа 7,3 миллиона человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 миллиона — в результате инсульта [2, 3]. К 2030г около 23,3 миллионов человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти [1, 4].

Важная и самостоятельная роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний отводится эндотелию (Э) [2, 5–8]. Его по праву называют самой большой эндокринной железой организма. Последний представляет собой орган массой 1,5–1,8 кг (что сопоставимо с массой печени) или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км; площадь поверхности эндотелия составляет около 600 м² [9]. Эта тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая изнутри сердце и сосуды, непрерывно вырабатывает огромное количество важнейших биологически активных веществ, поэтому в настоящее время комплекс клеток Э рассматри-

вают как гигантский паракринный орган, распределенный по внутренней поверхности тела [2, 9].

Э вырабатывает вазодилататоры и антиагреганты (оксид азота, NO), брадикинин, простагландин, простагландин E2, эндотелиальный фактор гиперполяризации), вазоконстрикторы и проагреганты (эндотелин-1, ЭТ-1, ангиотензин II (АТ II), серотонин, простагландин F2 α , лейкотриены C4, D4, тромбоксан A2), гепарин, активаторы плазминогена, факторы роста [7, 9-11]. Он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделирования сосудов, ангиогенезе [2, 5-6].

Э выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путем сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомического строения и ремоделирования сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов, регуляции сосудистой проницаемости, процессов адгезии лейкоцитов); процессов гемостаза и тромболизиса (синтез и ингибирование факторов агрегации тромбоцитов и фибринолиза). В упрощенном виде можно выделить три основных стимула, вызывающих гормональную реакцию эндотелиальной клетки: изменение скорости кровотока; тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин); циркулирующие и/или “внутристеночные” нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин) [2, 5-8].

В норме в ответ на эти стимулы клетки Э реагируют усилением синтеза ряда веществ, приводящих к расслаблению гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки. Важнейшим среди этих факторов является NO, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегацию тромбоцитов, оказывающий антипролиферативное, антиапоптотическое и антитромботическое действие [7, 11]. Оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина NO-синтазой [5, 7, 12].

NO-синтаза, (полное название фермента L-аргинин, NADPH: кислород оксидоредуктаза) — кальций-кальмодулин-зависимый фермент, катализирующий несколько реакций в организме человека, самая важная из которых — окисление аргинина с образованием оксида азота и цитруллина. Известно три изоформы данного фермента. У млекопитающих эндотелиальная изоформа является основным генератором NO, который является важной сигнальной молекулой в контроле сосудистого тонуса, секреции инсулина и тонусе дыхательных путей, также участвует в регуляции сердечной функции и ангиогенезе.

Эндотелиальная NO-синтаза стабильно экспрессируется в эндотелиальных клетках, помимо этого, она также была обнаружена в клетках эпителия почечных канальцев. Фермент играет важную роль в эмбриональном развитии — морфогенезе коронарных артерий и сердечных клапанов [13].

Ген эндотелиальной синтазы оксида азота — *NOS3(e)* (также известный как *NOS3*), локализуется на хромосоме 7q35-36, имеет 26 экзотов, 25 интронов и кодирует белок, состоящий из 1203 аминокислот [14]. Полиморфизм VNTR (вариабельное число tandemных повторов) в 4-м интроне гена *eNOS*, может быть представлен либо 4 либо 5 повторами по 27 пар нуклеотидов. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно 5R/5R — 41%, 5R/4R — 46% и 4R/4R — 13% [15]. Нормальный вариант содержит 5 повторов, патологический вариант содержит 4 повтора. Ещё один полиморфизм в гене *NOS* — однонуклеотидная замена rs1799983 G>T (альтернативное обозначение G894T) приводит к аминокислотной замене в положении Glu298Asp белковой последовательности. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно: GG — 39%, GT — 52% и TT — 9%. Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298 положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация. Патологическое влияние вариантов 4R связано с нарушением экспрессии гена *NOS3*, а полиморфизм rs1799983T — со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции, коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда [16, 17]. Мета-анализ 22 работ показал наличие значительной степени ассоциации аллелей у больных сахарным диабетом. Наличие варианта 4R является фактором риска более раннего развития [18]. Курение в значительной степени усугубляет отрицательный эффект минорных аллелей гена *eNOS*.

В синтезе NO участвует также ацетилхолин, стимулирующий рецепторы на мембранах клеток эндотелия [8, 19]. В ГМК гуанилатциклаза превращает NO в циклический гуанозинмонофосфат. Последний приводит к дилатации кровеносных сосудов, в том числе — венечных артерий [2, 5-6].

NO выполняет ряд важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в регуляции ремоделирования сосудистой стенки, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию ГМК [5-7]. В физиологических условиях преобладает высвобождение факторов расслабления. В нормально функционирующем эндотелии небольшое количество NO постоянно выделяется для поддержания сосудов в состоянии дилатации. Одним

из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови. Брадикинин, наряду с оксидом азота, является основным модулятором вазодилатации [7]. Однако в периферических венах и больших церебральных артериях нормальный эндотелий склонен высвобождать вазоконстрикторные вещества (супероксид-анион, тромбоксан A2) [5, 7, 12].

В интактном Э основным физиологическим стимулом к высвобождению NO является давление потока крови на стенку сосуда. В местах турбулентного потока крови нарушается нормальное (вдоль сосуда) ориентирование клеток Э и уменьшается выделение NO. Именно гемодинамический фактор при гипертонической болезни (ГБ) является одним из главных в инициации раннего атеросклеротического поражения сосудов [11, 20].

Другими вазодилатирующими агентами, образующимися в Э, являются простагландин, эндотелиальный фактор гиперполяризации, натрийуретический пептид С-типа и др. Считается, что действие этих факторов становится важным фактором регуляции сосудистого тонуса при снижении уровня NO [2, 5-7].

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам относятся ЭТ-1, серотонин и продукты циклооксигеназного пути превращения — простагландин H2 и тромбоксан A2 [19, 21]. Одними из наиболее вазоактивных веществ являются эндотелиальные пептиды — эндотелины (ЭТ). Это группа биологически активных пептидов широкого спектра действия, являющихся одним из важнейших регуляторов функционального состояния эндотелия, морфологически сопряженных с кровью и мышечной стенкой сосудов [2, 5, 22]. Самый известный и изученный из них — ЭТ-1 — представляет собой крупный бициклический полипептид, состоящий из комбинации 21 аминокислоты [2], который является мощным вазоконстриктором. Ген *EDN1* кодирует препроэндотелин1, который претерпевает протеолитические превращения и становится проэндотелином и наконец зрелым ЭТ-1. Его созревание индуцируется адренергической и ренин-ангиотензиновой системами, а также механическим повреждением сосуда. Рецепторы к ЭТ присутствуют в ГМК коронарных артерий и кардиомиоцитах. Известен полиморфный локус rs5370 G>T, частота встречаемости генотипов в европейской популяции: GG — 61%; GT — 32%; TT — 7%. Вариант rs5370 (T) приводит к формированию ЭТ-1 повышенной активности. Наличие хотя бы одного аллеля T является фактором риска более выраженного вазоконстрикторного эффекта, ДЭ и ИБС [23]. Пациенты с генотипом TT имеют трехкратный риск развития ГБ [24]. Кроме того, аллель T ассоциируется с депрессией уровня липопротеидов высокой плотности, что может являться дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС (статистически значимо

только для женщин, для мужчин нет достоверной ассоциации) [25]. При наличии сахарного диабета аллель T является фактором риска более ранних осложнений, связанных с нарушением микроциркуляции.

ЭТ-1 преимущественно образуется в эндотелиальных клетках, но, в отличие от других эндотелинов (ЭТ-2, ЭТ-3), может синтезироваться в ГМК сосудов, нейронах, астроцитах, эндометрии, гепатоцитах, тканевых базофилах [2]. Синтез ЭТ-1 стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, инсулином, интерлейкинами, клеточными факторами роста и др., а ингибируется натрий-уретическими пептидами [2, 26]. Активирует рецепторы на ГМК, стимулируя стойкую вазоконстрикцию и пролиферацию средней оболочки мелких сосудов. В 100 раз более активен, чем АТ II [2, 5-6]. ЭТ-1 оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку как артерий, так и вен [7, 21, 27]. В опытах установлено, что после внутривенного введения ЭТ-1 наблюдается снижение коронарного кровотока на 90%. Его антинатрий-уретический эффект опосредован констрикцией артерий клубочка почки и вовлечен в аутопаракринный контроль секреции альдостерона, адреномедуллина и вазопрессина [7, 27], тогда как АТ II, тромбоксан A2, простагландин F2α непосредственно действуют на ГМК [28].

Установлена роль Э в регуляции коронарного сосудистого тонуса [8, 29] путем образования и высвобождения вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, в частности NO [7, 29] и ЭТ-1 [2]. Проявления дисфункции эндотелия (ДЭ) связывают с недостатком продукции или биодоступности NO в стенке артерий, а также с дисбалансом между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой [2].

Важную роль в регуляции тонуса сосудистой стенки играют белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кодируемые геном ACE (ангиотензинпревращающий фермент (АПФ)). Ген *ACE* локализован на хромосоме 17q23.3. АПФ является дипептидил-карбокси-пептидазой, катализирующей синтез ангиотензина II и деградацию брадикинина, стимулирует высвобождение зрелого ЭТ-1, регулируя артериальное давление и баланс электролитов. Кроме связанного с поверхностью сосудистого Э, АПФ циркулирует в плазме крови. В норме уровень плазматического АПФ широко варьирует. Показано, что межиндивидуальные различия этого показателя зависят от наличия полиморфизма инсерция(И)/делеция(D) Alu повтора длиной 287 bp в 16 интроне гена *ACE*, называемого ACE/ID полиморфизм. Распространенность варианта DD в европейских популяциях 25-30%. Среднее значение уровня АПФ в плазме у носителей DD примерно в 2 раза выше, чем у носителей II. Анализ 145 независимых исследований (общий размер выборки населения составил 49959 человек) показал, что присутствие варианта D ассоциируется

с повышением риска развития ССЗ. Наличие генотипа D/D соответствует повышению риска развития ИБС в 1,3 раза (в среднем по 30 исследованиям), инфаркта миокарда в 1,5 раза (в среднем по 20 исследованиям), инсульта в 2 раза (5 исследований) и диабетической нефропатии в 1,6 раза (11 исследований). Для гетерозигот (I/D) также был характерен повышенный риск развития этих патологий, но меньший на 50% по сравнению с гомозиготами [30]. В спортивной генетике аллель I гена АПФ является маркером выносливости, тогда как генотип DD ассоциирован со спринтерскими качествами и приростом мышечной массы [31].

Основную роль в механизме развития ДЭ играют окислительный стресс [8], продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксиды, ЭТ, АПН), а также цитокинов и фактора некроза опухоли. При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикации, воспаление) развивается истощение и извращение функции Э, и ответом на обычные стимулы становятся вазоконстрикция, пролиферация элементов сосудистой стенки и тромбообразование [8, 19]. Кроме названных факторов, развитию ДЭ способствуют гиперхолестеринемия, гиперлипидемия, артериальная гипертензия и вазоспазм, гипергликемия и сахарный диабет, курение, стресс, ишемия, старение [5, 10]. Однако основными из них являются гипертензия, курение и повышенный уровень холестерина в плазме крови. Табакокурение подавляет выработку NO, повышает агрегацию тромбоцитов [32, 33]. Следовательно, главными факторами, повреждающими Э, являются факторы риска атеросклероза, которые реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса. При этом интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. Э также стимулирует образование супероксид-аниона. Свободные радикалы являются своеобразной ловушкой для молекул NO, блокируя его физиологическое воздействие на сосуды [32-33].

ДЭ является одним из самых ранних маркеров и патогенетическим звеном атеросклероза [20, 34], поскольку сопровождается нарушением баланса между гуморальными факторами, оказывающими потенциально защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландин I), и факторами, повреждающими стенку сосуда (ЭТ-1, тромбоксан A2, супероксид-анион) [35]. Ранним патогенетическим событием при атеросклерозе является депрессия NO-синтазы под влиянием повышенного уровня холестерина и липопротеидов низкой плотности крови [21]. Развившаяся при этом ДЭ способствует вазоконстрикции, повышенному клеточному росту, пролиферации ГМК, накоплению в них липидов, адгезии и агрегации тромбоцитов крови, тромбообразованию в сосудах [10-11].

Для профилактики развития ДЭ, атеросклероза и ССЗ, их лечения и предупреждения сердечно-сосудистых событий необходимы всесторонние и комплексные действия [20], сочетающие снижение рисков на уровне населения со стратегиями, нацеленными на отдельных лиц из групп повышенного риска или с выявленными заболеваниями [21].

Действия на уровне всего населения, которые могут быть предприняты для уменьшения бремени ССЗ, включают всестороннюю политику по борьбе против табакокурения, снижение потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли, повышение уровня физической активности, обеспечение правильного питания детей в школах [21, 32-33]. Не менее важно для профилактики ССЗ использовать подходы персонализированной медицины. Суть этого направления заключается в использовании генетических методов изучения генов-кандидатов многофакторных заболеваний для выявления предрасположенности к наиболее распространенным и социально значимым заболеваниям, а также генов биотрансформации и метаболизма лекарственных средств для персонализированной терапии пациентов с ССЗ [36-37].

Значительную долю проблем современной кардиологии составляют нежелательные реакции лекарственных средств (ЛС), так как терапия антиагрегантами, антикоагулянтами, липид-снижающими препаратами у пациентов с выявленной ДЭ должна проводиться неопределенно долгое время. Повысить эффективность и безопасность медикаментозной терапии возможно за счет внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины [36].

В основе этих технологий — индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Во второй половине 50-х годов прошлого века появились данные о том, что индивидуальная вариабельность реакции организма на действие ЛС может быть обусловлена генетическими факторами. Фармакогенетика — наука, объединяющая клиническую фармакологию и генетику, изучает генетические маркеры, влияющие на фармакологический ответ. Под генетическими маркерами, понимаются полиморфные участки генов, продукты которых участвуют в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС [38]. В связи с полиморфизмом ключевых генов метаболического пути ЛС у некоторых пациентов препараты могут быть неэффективными или оказывать выраженное токсическое воздействие. Таким образом, использование технологий персонализированной медицины с включением в стандартный диагностический и лечебный процесс молекулярно-генетического тестирования генов ДЭ и предрасположенности к ГБ является передовой стратегией обследования пациентов с целью выявления высокого риска развития ССЗ.

Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и/или определить тактику ведения пациента [36–37].

Использование вышеперечисленных технологий позволит формировать индивидуальные рекомендации по выявлению предрасположенности к ДЭ и ССЗ как в плане ранней диагностики пациентов высокого

риска, так и в плане применения немедикаментозных и медикаментозных методов лечения и профилактики.

Благодарность. Работа выполняется при поддержке Госконтракта 14.607.21.0066 (уникальный идентификатор RFMEFI60714X0025) Министерства образования и науки РФ и Интеграционного проекта Президиума СО РАН 91.

Литература

- World report on noninfectious diseases. Geneva, WHO. 2010. Russian (Всемирный доклад о неинфекционных заболеваниях. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2010)
- George A, Mensah A, Una S, et al. Vascular endothelium summary statement II: Cardiovascular disease prevention and control. *Vascular Pharmacology*. 2007; 46: 318–20.
- Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011. Russian (Глобальный атлас профилактики и контроля сердечно-сосудистых заболеваний. Женева: Всемирная организация здравоохранения. 2011).
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3(11): 442.
- Herrera MD, Mingorance C, Rodri'guez-Rodri'guez R, et al. Endothelial dysfunction and aging: An update. *Ageing Research Reviews* 2010; 9: 142–52.
- Lam CSP, Brutsaert DL. Endothelial Dysfunction. A Pathophysiologic Factor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC*. 2012; 60(18):1787–9.
- Dzugoev SG, Mozhaeva IV, Takeeva EA, et al. Mechanisms of development of endothelial dysfunction and prospects correction. *Fundamental research*. 2014; 4: 198–204. Russian (Дзугоев С.Г., Можеева И.В., Такоева Е.А. и др. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. Фундаментальные исследования. 2014; 4: 198–204).
- Pushkareva TA, Koryakina LB, Runovich AA. Criteria for assessing endothelial dysfunction arteries and its correction (review). *Clinical Laboratory Services*. 2008; 5: 3–7. Russian (Т.А. Пушкарева, Л.Б. Корякина, А.А. Рунович Критерии оценки эндотелиальной дисфункции артерии и его коррекция (обзор). Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 5: 3–7).
- Yushchuk EN, Vasyuk Yu.A, Hadgezova AB. Endothelial dysfunction in diseases of the cardiovascular system and its method of correction. *Clin. Pharmacol. Therapy*. 2005; 14(3): 85–88. Russian (Е.Н. Ющук, Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова. Дисфункция эндотелия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клин. фармакология и терапия. 2005; 14 (3): 85–88).
- Lizogub VG, Kuzko NV. Coronary artery disease. K.: Zdorov'e. 2007; 7–14. Russian (В.Г. Лизогуб, Н.В. Кузько. Ишемическая болезнь сердца. Здоровье, 2007; 7–14).
- Lutay I. Atherosclerosis: a modern view of the pathogenesis. *Ukrainian. Card. J*. 2004; 1: 34.
- Babak OY, Shaposhnikov YN, Nemtsova VD. Hypertension and coronary heart disease — endothelial dysfunction: the present state. *Ukrainian. Therapeut. J*. 2004; 1: 14–21.
- Liu Y, Feng Q. NOing the heart: role of nitric oxide synthase-3 in heart development. *Differentiation*. 2012; 84(1): 54–61.
- Marsden PA, Schappert KT, Chen HS, et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. *FEBS Lett*. 1992; 307(3): 287–93.
- Bondar IA, Filipenko ML, Rogova EN. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate relationship, eNO-synthase and the development of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Bull VSNCSO RAMN*. 2006; 1(47):103–8.
- Ekmekci A, Ozcan KS, Gungor B, et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2013; 68(5): 464–8.
- Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease. *Dis Markers*. 2011; 31(4): 215–22.
- Dellamea BS, Pinto LCF, Leitão CB, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2014; 15(1): 9.
- Livshits GI, Nikolaev KU, Nikolaeva AA, et al. Association of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery reactivity in microcirculatory vascular calcification of the coronary arteries. *Circulatory and cardiac pathology*. 2009; 4: 51–4. Russian (Г.И. Лифшиц, К.Ю. Николаев, А.А. Николаева и др. Ассоциации эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии с микроциркуляторной сосудистой реактивностью при кальцинозе коронарных артерий. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2009; 4: 51–4).
- Runovich AA, Pivovarov Yui, Kurilskaya TE, et al. Atherosclerosis and cell therapy. *Irkutsk*. 2005. Russian (А.А. Рунович, Ю.И. Пивоваров, Т.Е. Курильская с соавт. Атеросклероз и клеточная терапия. Иркутск, 2005).
- Nikolaeva AA, Nikolaev KY, Lifshits GI, et al. Vascular reactivity in coronary atherosclerosis and socially significant risk factors (smoking and alcohol), the possibility of its use for the prevention, screening and treatment. *Novosibirsk, GPNTB SO RAN*. 2011: 31(5): 48–52. Russian (А.А. Николаева, К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц и др. Сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе и социально значимых факторах риска (курение и алкоголь) возможности ее использования для профилактики, скрининга и лечения. Новосибирск: Изд. ГПНТБ СО РАН, 2011: 31(5): 48–52).
- Vatutin NT, Kalinkina NV, Demidova AL. Endothelins and cardiovascular disease. *Ukrain. Cardiol. J*. 2006; 1: 101–6. Russian (Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.Л. Демидова. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология. Укр кардиол. журнал. 2006; 1: 101–6).
- Moldes O, Sobrino T, Rodriguez-Yanez M, et al. Clinical significance of the presence of endothelin-1 gene rs1800541 and rs5370 SNPs in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis*. 2011; 31: p. 280.
- Rankinen T, Church T, Rice T, et al. Effect of endothelin 1 genotype on blood pressure is dependent on physical activity or fitness levels. *Hypertension*. 2007; 50(6):1120–5.
- Pare G, Serre D, Brisson D, et al. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2007; 80(4): 673–82.
- Abrahamovich OO, Faynik AF, Nechai OV et al. The mechanism of development of endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of ischemic heart diseases. *Ukrain. Cardiol. J*. 2007; 4: 81–7.
- Khare A, Shetty S, Ghosh K. Evaluation of markers of endothelial damage in case of young myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005; 18: 375–80.
- Polupanov AG, Halmatov AN et al. Endothelial function and I / D-converting enzyme gene polymorphism in patients with essential hypertension // *Cardiology*. 2007; 47(6): 54–5. Russian (А.Г. Полупанов, А.Н. Халматов, и др. Функция эндотелия и I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология. 2007; 47(6): 54–5).
- Lebedev PA. Diagnosis of vascular endothelial function in patients with cardiovascular disease: A guide for physicians. - Samara: SGAU. 2004; 19. Russian (Лебедев, П.А. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: пособие для врачей. Самара: СГАУ, 2004; 19).
- Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(2): 484–92.
- Ma F, Yang Y, Li X, et al. The Association of Sport Performance with ACE and ACTN3 Genetic Polymorphisms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1).
- Nikolaev KY, Lifshits GI, Pronin VS. Pathophysiological aspects of the impact of smoking on the microcirculation. *Vestnik NGU: Biology, Clinical Medicine*. 2010; 8(4): 119–23. Russian (К.Ю. Николаев, Г.И. Лифшиц, В.С. Пронин. Патолофизиологические аспекты влияния курения на микроциркуляцию. Вестник НГУ, Серия: Биология, клиническая медицина". 2010; 8 (4): 119–23).
- Gicheva IM, Nikolaeva AA, Oteva EA, et al. Adolescent smoking and their blood relatives as a risk factor for cardiovascular disease at a young age (family aspects). *Siberian Med. J*. 2011; 26(2): 62–66. Russian (И.М. Гичева, А.А. Николаева, Э.А. Отева, и др. Курение подростков и их кровных родственников как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней в молодом возрасте (семейные аспекты). Сиб. мед. журнал. 2011; 26(2):62–66).
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005; 111:310–4.
- Koryakina LB, Andreeva EO, Kuznecova EE, et al. Endothelium (functional features, dysfunction, correction methods). *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2005; 4: 3–11. Russian (Л.Б. Корякина, Е.О. Андреева, Э.Э. Кузнецова и др. Эндотелий (функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции). Тромбоз, гемостаз и реология. 2005; 4:3–11).
- Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, et al. Drug metabolism: the scientific basis of personalized medicine. *M. GEOTAR Media*. 2008; 304. Russian (В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, и др. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины. М. GEOTAR Медиа. 2008; 308).
- Lifshits GI, Filipenko ML, Shevela AI. Personalized medicine: not treat the disease, and the patient. *Science First Hand*. 2012; 2 (44): 58–65. Russian (Г.И. Лифшиц, М.Л. Филипенко, А.И. Шевела. Персонализированная медицина. Лечить не болезнь, а больного Наука из первых рук. 2012; 2(44): 58–65).
- Gerasimova KV, Sychev DA, Avksentieva MV, et al. Clinical Pharmacogenetics: pharmacoeconomic aspects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 4: 87–91. Russian (К.В. Герасимова, Д.В. Сычев, М.В. Авксентьева, и др. Клиническая фармакогенетика: фармакоэкономические аспекты. Клин. фармакология и терапия. 2009; 4: 87–91).

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *SLCO1B1* И СТАТИН-АССОЦИИРОВАННАЯ МИОПАТИЯ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Петров В. И., Смушева О. Н., Соловкина Ю. В., Шаталова О. В.

Цель. Оценка риска поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины, и возможности применения типирования гена *SLCO1B1* для оценки риска развития этой нежелательной лекарственной реакции (НЛР).

Материал и методы. Проведен осмотр 258 пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших статины. Для оценки достоверности причинно-следственной связи "НЛР — статин" были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ и алгоритм Naranjo.

Результаты. Были стратифицированы 3 группы: I — пациенты с мышечной болью/слабостью с определенной и вероятной степенью достоверности причинно-следственной связи "НЛР — статин" (n=31); II — пациенты с мышечными симптомами с возможной и сомнительной степенью достоверности причинно-следственной связи "НЛР — статин" (n=27); III — пациенты без мышечных симптомов (n=200); из этой группы в дальнейшее исследование в результате рандомизации было включено 35 человек. Среди пациентов с мышечными симптомами численно преобладали женщины (в I группе — 61,3% (19/35); (p>0,05 во всех группах). Средняя продолжительность гиплипидемической терапии пациентов I группы составила 48,8 месяцев (p<0,0001 при сравнении со II и III группами). Манифестация мышечных симптомов у большинства (19/35) пришлась на первый год терапии (отношение шансов (ОШ) 2,5; p=0,0841). Средние дозы аторвастатина были больше у пациентов I группы: 38,3 мг/сут (p I vs II=0,0004; p I vs III=0,0139). В результате генотипирования по аллельному варианту *SLCO1B1**5 была выявлена тенденция большей частоты C — аллеля в I группе по сравнению со II и III группами: ОШ I vs II 2,35 (p=0,1242); ОШ I vs III 2,37 (p=0,0732); ОШ II vs III 1,00 (p>0,9999). Предложен алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии.

Заключение. У пациентов с ИБС НЛР в виде миопатии выявлялись в 12% случаев. Значимые предикторы: длительность гиплипидемической терапии 12 месяцев и более (ОШ 7,7, p=0,0002), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (ОШ 2,67, p=0,0139). Частота статин-ассоциированных мышечных

явлений была выше у женщин (ОШ 1,88, p=0,23) и носителей аллельного варианта *SLCO1B1**5 (ОШ 2,37, p=0,0732).

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 69–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-69-72>

Ключевые слова: статины, миопатия, полиморфизм *SLCO1B1*; нежелательная лекарственная реакция.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ, Волгоград, Россия.

Петров В. И. — заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, заведующий кафедрой, Смушева О. Н. — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, руководитель регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, Соловкина Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Шаталова О. В. — к.м.н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии.

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

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, КК — креатинкиназа, НЛР — нежелательная лекарственная реакция, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 29.04.2014

Рецензия получена 08.05.2014

Принята к публикации 15.05.2014

THE *SLCO1B1* GENE POLYMORPHISM AND STATIN-INDUCED MYOPATHY IN RUSSIAN PATIENTS

Petrov V. I., Smuseva O. N., Solovkina Yu. V., Shatalova O. V.

Aim. To evaluate the risk of muscle tissue damage in patients taking statins, and usefulness of the gene *SLCO1B1* typifying for the risk estimation of such an unpleasant adverse drug reaction (ADR).

Material and methods. The observation of 258 patients with ischemic heart disease, taking statins, was conducted. To evaluate the credibility of cause-outcome relation "ADR – statin" the WHO classifications and criteria were used together with Naranjo algorithm.

Results. The 3 groups were stratified: I – patients with muscle pain or weakness and with probable to definite chance of the cause-outcome relation (n=31); II – patients with muscle symptoms and possible or doubtful degree of credibility for cause-outcome relation (n=27); III – patients without muscle symptoms (n=200); of those into further study we included 35 subjects. Among those with muscle symptoms women were more prevalent (I group – 61,3% (19/35); (p>0,05 in all groups). Mean time of hypolipidemic therapy of 1st group patients was 48,8 months (p<0,0001 vs 2nd and 3rd groups). Manifesting of muscle symptomatic in a majority of patients (19/35) was during the first year of therapy (RR 2,5; p=0,0841). Average doses of statins were higher in those of the 1st group: 38,3 mg/day (p I vs II=0,0004; p I vs

III=0,0139). As a result of allele *SLCO1B1**5 typifying a tendency of more frequent C-allele in the 1st group was found comparing to 2nd and 3rd groups: RR I vs II 2,35 (p=0,1242); RR I vs III 2,37 (p=0,0732); RR II vs III 1,00 (p>0,9999). The algorithm for statin-induced myopathy was invented.

Conclusion. In patients with CHD the ADR as myopathy were found in 12% of cases. The most significant predictors: duration of hypolipidemic therapy more than 12 months (RR 7,7; p=0,0002), atorvastatin usage in dose more than 40 mg per day (RR 2,67, p=0,0139). The prevalence of statin-associated muscle events was higher in women (RR 1,88, p=0,23) and carriers of allele type *SLCO1B1**5 (RR 2,37; p=0,0732).

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 69–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-69-72>

Key words: statins, myopathy, polymorphism *SLCO1B1*; adverse drug reaction.

SBEI HPE Volgograd State Medical University of the MH RG, Volgograd; Russia.

Фармакогенетическое тестирование широко используется в диагностике и прогнозировании нежелательных лекарственных реакций. Так, широкое применение оно получило в кардиологической практике

для подбора стартовых доз непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов [1]; возможным является применение при оценке эффективности и безопасности β-адреноблокаторов [2], антиаритмиков [3], ингибито-

ров ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II [4]. Исследование SEARCH 2008 года продемонстрировало связь между носительством аллельного варианта SLCO1B1*5 и высокой частотой развития статин-индуцированной миопатии в (60% случаев при применении статинов в высоких дозах) [5]. Ввиду широкого применения этого класса гиполипидемических препаратов проблема их безопасности является особенно актуальной. Неопределенной остается и частота миопатии среди российской когорты пациентов, принимающих статины. Целью нашего исследования явилась оценка риска поражения мышечной ткани у российских пациентов, принимающих статины, и возможности применения фармакогенетического тестирования для оценки риска развития этой НЛР.

Материал и методы

Проведен опрос и осмотр 258 пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших статины. Проведение исследования было одобрено региональным независимым этическим комитетом. До включения в исследование у всех его участников была получена письменная форма информированного согласия. Критериями исключения явились воспалительные, метаболические и наследственные миопатии, эпилепсия, миастения, недавно перенесенные травмы скелетных мышц, хирургические вмешательства, прием глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, колхицина, D-пеницилламина, фибратов. Для оценки достоверности причинно-следственной связи “нежелательная лекарственная реакция — статин” (“НЛР — статин”) были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ, а также алгоритм Naranjo, рекомендованный ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. Активность общей креатинкиназы (КК) была определена кинетическим методом с использованием сыворотки крови пациентов. Нормальными считали значение общей КК < 195 МЕ/л. Генотипирование по аллельному варианту SLCO1B1*5 (Val174Ala, c.521T>C) проведено методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме Real Time после выделения ДНК из лейкоцитов крови. Анализ сопутствующей терапии проведен для оценки лекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4, транспортера органических анионов 1B1 как возможных причин повышения плазменной концентрации статинов. Учитывался совместный прием статинов со следующими препаратами: амиодарон, ингибиторы обратной транскриптазы, макролиды, телитромицин, азолы, циклоспорин, нефазодон, мифепристон, иринотекан, дигоксин, верапамил, блокаторы рецепторов ангиотензина II, силденафил, варфарин, ингибиторы протонной помпы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета StatsDirect Statistical Software. Для описания параметров групп с мышечными симптомами и без них использована дескриптивная статистика — унивариативный анализ данных. Определены отношения шансов (ОШ) с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость различий между группами оценена с помощью критерия Манна-Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных). Для оценки значимости различий использован двусторонний критерий p с пороговой величиной 0,05.

Результаты

На основании оценки достоверности причинно-следственной связи “НЛР — статин” были стратифицированы три группы: I — пациенты с мышечной болью/слабостью с определенной и вероятной степенью достоверности причинно-следственной связи “НЛР — статин” ($n=31$); II — пациенты с мышечными симптомами с возможной и сомнительной степенью достоверности причинно-следственной связи “НЛР — статин” ($n=27$); III — пациенты без мышечных симптомов ($n=200$); из этой группы в дальнейшее исследование в результате рандомизации методом конвертов было включено 35 человек.

Среди пациентов с мышечными симптомами численно преобладали женщины (в I группе 61,3% (19/35), во II группе — 63% (17/27)), среди таковых без болевого синдрома/слабости в мышцах — мужчины (54,3% (19/35) ($p>0,05$ во всех группах)).

Средний возраст пациентов I группы составил 66,0 (95% ДИ 62,5-69,5) лет, во II группе — 73,7 (95% ДИ 71,1-76,3) лет, в III — 68,4 (95% ДИ 64,2-72,5) лет ($p>0,05$ для всех групп). При анализе сопутствующей патологии ни у одного из обследуемых не было выявлено гипотиреоза как фактора риска статин-ассоциированной миопатии [6]. Пациентам I группы чаще выставлялся диагноз “остеохондроз позвоночника” (ОШ I vs III 4,4 (95% ДИ 0,9-27,3), $p=0,0529$), вероятно, ввиду отсутствия углубленной диагностики мышечной симптоматики. Был проведен анализ сопутствующей терапии: прием препаратов, способных за счет лекарственного взаимодействия увеличить концентрацию статинов в плазме, не был ассоциирован с развитием мышечных симптомов (p I vs III $>0,05$).

В качестве гиполипидемической терапии на стационарном этапе лечения пациенты получали аторвастатин и симвастатин. Проанализировав ее длительность, мы выявили, что пациенты I группы принимали статины дольше и в больших дозах. Средняя продолжительность гиполипидемической терапии среди них составила 48,8 месяцев ($p<0,0001$ при срав-

нении со II группой, где пациенты принимали статины в среднем 2,9 месяцев, и III группой со средней продолжительностью терапии 11,9 месяцев), причем манифестация мышечных симптомов у большинства (19/35) пришлась на первый год терапии (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,8-7,9; $p=0,0841$) (рис. 1).

Средние дозы аторвастатина, принимаемого пациентами на стационарном этапе лечения, составили: для пациентов I группы — 38,3 (95% ДИ 28,4-48,3) мг/сут; во II группе — 19,4 (95% ДИ 17,2-20,7) мг/сут; в III группе — 30,9 (95% ДИ 21,5-40,3) мг/сут (p I vs II=0,0004; p I vs III=0,0139; p II vs III=0,0589). Дозы симвастатина значимо не отличались в группах (I — 21,4 (95% ДИ 17,9-24,9) мг/сут; II — 20 (95% ДИ 20-20) мг/сут; III — 20 (95% ДИ 20-20) мг/сут ($p>0,05$)).

Среднее значение общей КК было наибольшим в I группе и составило 144,3 Ед/л, во II — 51,2 Ед/л, в III — 92,9 Ед/л (p I vs II=0,0606; p I vs III=0,6473; p II vs III=0,0686). У 6 (19,4%) пациентов I группы и 5 (14,3%) пациентов III группы были определены значения общей КК выше 195 Ед/л (ОШ 1,44 (95% ДИ 0,32-6,7), $p=0,7432$), во II группе таких случаев выявлено не было.

93 пациента были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (табл. 1).

Была выявлена тенденция большей частоты С-аллеля в I группе по сравнению со II и III группами: ОШ при сравнении данных I и II групп составило 2,35 (95% ДИ 0,72-7,76, $p=0,1242$); при сравнении данных I и III групп — 2,37 (95% ДИ 0,89-6,40; $p=0,0732$). В то же время ОШ при сравнении числа носителей С-аллеля во II и III группах было равным 1,00 (95% ДИ 0,34-2,86; $p>0,9999$).

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии для пациентов, принимающих симвастатин и аторвастатин (рис. 2).

Обсуждение

При проведенном активном мониторинге безопасности ингибиторов гидроксиметилглутарилко-энзим А-редуктазы у пациентов с ИБС нежелательные лекарственные реакции в виде миопатии, достоверно связанной с фармакотерапией статинами (причинно-следственная связь “нежелательная лекарственная реакция — статин” определенная и вероятная), выявлялись в 12% случаев. При этом

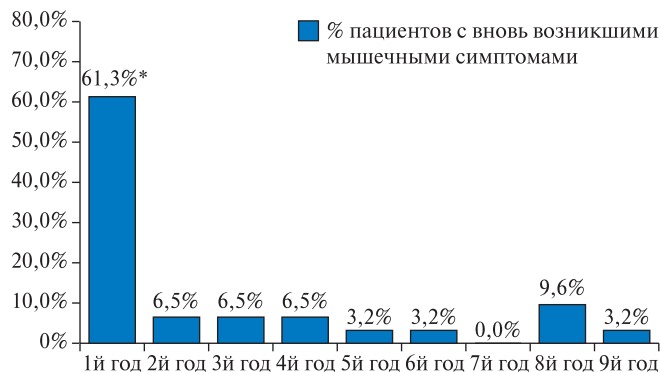


Рис. 1. Манифестация мышечных симптомов среди пациентов I группы.

Примечание: * — ОШ 2,5, 95% ДИ 0,81-7,9, $p=0,0841$.

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



Рис. 2. Алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии.

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

значимыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани явились: длительность гипوليлипидемической терапии 12 месяцев и более (ОШ 7,7, $p=0,0002$), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (ОШ 2,67, $p=0,0139$). Частота статин-ассоциированных мышечных явлений была выше у женщин (ОШ 1,88, $p=0,23$) и носителей аллельного варианта *SLCO1B1**5 (ОШ 2,37, $p=0,0732$). Возраст пациентов, уровни общей креатинкиназы значимо не различались между группами со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани и без него. При проведении фармакогене-

Таблица 1

Результаты генотипирования *SLCO1B1*

Генотип	I (n=31)	II (n=27)	III (n=35)	p I vs II	p I vs III	p II vs III
ТТ, n	13	17	22	0,1242	0,1378	>0,9999
ТС, n	15	8	13	0,1835	0,4557	0,5964
СС, n	3	2	0	>0,9999	0,0982	0,1856

тического тестирования была определена высокая встречаемость носителей патологического С-аллеля — 58,1% (ОШ 2,37; $p=0,0732$) среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани. Причем носительство аллельного варианта *SLCO1B1*5* является достоверно значимым предиктором статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 12 месяцев ($p=0,0028$), вне зависимости от их дозы.

Заключение

В клинической практике необходимо уделять большее внимание мышечным болям у пациентов, принимающих статины. Комплексное обследование, включающее анализ предикторов, в том числе генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, позволит избежать дополнительного назначения обезболивающих препаратов и повысить качество жизни пациентов, получающих гиполипидемическую терапию статинами.

Литература

1. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014. 95: 281—93.
2. Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, et al. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013. 94: 394—9.
3. Behr ER, Roden D. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *Eur. Heart J*. 2013. 34: 89—95.
4. Brugts JJ, Simoons ML. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012. 10: 1001—9.
5. Link E, Parish S, Armitage J, et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789-99.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. *Heart* 2010; 96: 939-47.

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СИБИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Максимов В. Н.^{1,2}, Орлов П. С.^{1,2}, Малиютина С. К.¹, Маздорова Е. В.¹, Никитин Ю. П.¹, Воевода М. И.^{1,2}

Цель. Проверить однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), идентифицированные в недавних ассоциативных исследованиях на пригодность в качестве маркеров риска развития артериальной гипертензии (АГ) в сибирской популяции.

Материал и методы. Группа больных АГ и контрольная группа (отношение 2:1) были сформированы на основе популяционной выборки 45-69 летних жителей г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана в ходе работы по международному проекту HAPIEE. В исследование включены 514 человек, из них контрольная группа — 168 человек (127 мужчин и 41 женщина) с АД не выше «нормального» по данным 2-х и более обследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес. Группа с АГ состоит из 346 человек (206 мужчин и 140 женщин) с установленным диагнозом АГ. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизм генов тестировали с помощью ПЦР в реальном времени в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TagMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. В исследование были взяты следующие ОНП: rs699 ген *AGT*, rs5068 ген *NPPB*, rs17367504 ген *MTHFR*, rs2681492 ген *ATP2B1*, rs4343 ген *ACE*, rs1801253 ген *ADRB1*, rs11240692 ген *REN*, rs2846679 ген *KCNJ1*, rs239345 ген *SCNN1B*, rs1799983 ген *NOS3*.

Результаты. Отношение шансов иметь АГ у мужчин — носителей генотипа GG rs699 гена *AGT* — составило 1,95 (95% ДИ 1,08-3,53; $p=0,003$) по сравнению с носителями двух других генотипов. Носительство генотипа AA rs699 напротив, является условно протективным фактором в отношении развития АГ у мужчин (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27-0,81; $p=0,007$).

Заключение. Для двух из десяти исследованных ОНП была подтверждена ассоциация с АГ у мужчин: rs699 гена *AGT* и rs5068 гена *NPPB*.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, однонуклеотидный полиморфизм, rs699, *AGT*, rs5068, *NPPB*.

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск; ²ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Максимов В. Н.* — д.м.н., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Орлов П. С. — м.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Малиютина С. К. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Маздорова Е. В. — к.м.н., н.с. лаборатории неотложной терапии, Никитин Ю. П. — д.м.н., профессор, академик РАМН, лаборатория этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, директор института.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): medik11@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man, HAPIEE — Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe.

Рукопись получена 01.04.2014

Рецензия получена 11.04.2014

Принята к публикации 18.04.2014

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 73–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-73-76>

ASSOCIATION OF GENETIC MARKERS IN HYPERTENSIVE DISEASE IN SIBERIAN POPULATION

Maximov V. N.^{1,2}, Orlov P. S.^{1,2}, Malyutina S. K.¹, Mazdorova E. V.¹, Nikitin Yu. P.¹, Voevoda M. I.^{1,2}

Aim. To check whether the mononucleotide polymorphisms (MNP), identified in recent studies do match a risk marker criteria for arterial hypertension (AH) in Siberian population.

Material and methods. The group of subjects with AH and control group (relation 2:1) were formed from the population selection of 45-69 years old citizens of Novosibirsk (9400 subjects), which had been collected during the work in HAPIEE project. Totally 514 subjects included, of those controls – 168 (127 men and 41 women) with BP not higher than “normal” by the data of 2 and more examinations during the last years, with interval not more than 6 months. Group with AH consists of 346 subjects (206 men and 140 women) with the diagnosis of AH. Genomic DNA was extracted from venous blood by the method of phenol-chloroform extraction. Gene polymorphism was tested by PCR in real time according to the protocol of equipment manufacturer (zonads TagMan, Applied Biosystems, USA) on the device ABI 7900HT. These MNP were included into the study: rs699 gene *AGT*, rs5068 gene *NPPB*, rs17367504 gene *MTHFR*, rs2681492 gene *ATP2B1*, rs4343 gene *ACE*, rs1801253 gene *ADRB1*, rs11240692 gene *REN*, rs2846679 gene *KCNJ1*, rs239345 gene *SCNN1B*, rs1799983 gene *NOS3*.

Results. The risk relation to develop AH in men – carriers of GG rs699 gene *AGT* was 1,95 (95% CI 1,08-3,53; $p=0,003$) comparing to the carriers of two other genotypes. Carriage of AA genotype rs699, opposite, is probably protective factor for AH development in men (HR 0,47; 95% CI 0,27-0,81; $p=0,007$).

Conclusion. For two from ten MNP studied the association with AH was confirmed in men: rs699 gene *AGT* and rs5068 gene *NPPB*.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 73–76

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-73-76>

Key words: arterial hypertension, mononucleotide polymorphism, rs699, *AGT*, rs5068, *NPPB*.

¹FSBI Scientific-Research Institute for Therapy and Preventive Medicine of the SD RAMS, Novosibirsk; ²FSBI Institute for Cytology and Genetics of the SD RAMS, Novosibirsk; Russia.

В настоящее время эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития неблагоприятных исходов целого ряда внутренних болезней. Развитие артериальной гипертензии как мультифакториального заболевания определяется взаимодействием генетически детерми-

нуемой предрасположенности и средовых факторов. Распространённость наследственной отягощённости по АГ у мужчин в Новосибирске составляет 38,7% [1]. Многими работами установлен достаточно высокий уровень наследуемости фенотипической вариабельности артериального давления (АД) — от 30% до 50% [2].

В генетических исследованиях факторов развития АГ идентифицировано более 1500 генов, которые ассоциированы с повышением уровня АД [3]. Из них около 200 обнаружены или подтверждены при выполнении GWAS, ещё почти на 200 имеются мета-анализы, следовательно, выполнен колоссальный объём работы. В то же время, существенная доля результатов — противоречива, а полученные эффекты отдельных полиморфизмов — слабы [2]. Именно это, по сути, является подтверждением классического представления о множестве факторов, влияющих на артериальное давление, которое определяется вкладом многих генов с незначительным эффектом каждого во взаимодействии со средовыми факторами.

Несмотря на то, что в целом идентифицированные генетические маркеры объясняют небольшую долю фенотипической дисперсии (менее 5%), тем не менее, на их основе уже тестируются генетические рискометры для заблаговременной оценки вероятности развития артериальной гипертензии. Причины недостаточной статистической значимости и отрицательных результатов репликации более ранних исследований, а также небольшая величина вклада генетических факторов по результатам полногеномных исследований могут быть связаны с методологией исследования (фенотип, дизайн), этническими особенностями, вкладом средовых факторов, недостаточной плотностью маркеров и другими технологическими параметрами, а также зависят собственно от сложности патогенеза АГ. Всё это делает актуальным проведение реплицирующих исследований на каждой этнической группе, популяции, проживающих в специфических условиях среды, отличающихся по характеру питания и целому ряду других факторов.

Материал и методы

В исследование включены 514 человек. В контрольную группу вошли 168 человек (127 мужчин и 41 женщина) с АД не выше “нормального” по данным 2-х и более обследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес. Группа с АГ состоит из 346 человек (206 мужчин и 140 женщин) с установленным диагнозом АГ. Собраны медицинские данные на основании стандартизованного опросника и медицинской документации (история АГ и гипотензивная терапия; оценка наследственной отягощенности по АГ и ССЗ; социально-демографические характеристики). Выполнены клинические измерения АД в 2-сессиях, с промежутком в 1 неделю. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НИИТПМ” СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Группы были сформированы на основе популяционной выборки 45-69 летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана НИИ терапии СО РАМН в ходе

работы по международному проекту HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Программа исследования включала: измерение артериального давления, антропометрия (рост, вес, объём талии, бёдер), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Образцы крови для экстракции ДНК хранили при температуре -20° С. Экстракция ДНК из крови проводилась фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОМП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке, в соответствии с протоколом фирмы производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. Генотипирование было выполнено для 10 ОМП. Перечень ОМП с краткой информацией по каждому представлен в таблице 1.

Ассоциация ОМП с АГ проверялась с помощью таблиц сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов.

Результаты и обсуждение

По результатам генотипирования, на первом этапе определяли частоты генотипов и аллелей, изучаемых ОМП в группе больных АГ и контрольной группе, затем оценивали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в контрольной группе (по критерию хи-квадрат). У всех исследуемых ОМП распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Статистиче-

Таблица 1

Краткая информация по ОМП, отобранном для анализа

Rs	Ген	Хромосомная локализация	Выборка	Ссылка
rs699	AGT	1q42-q43	18436	4
rs5068	NPPB	1p36.2	29717	7
rs17367504	MTHFR	1	87273	8
rs2681492	ATP2B1	12	63659	9
rs4343	ACE	17q23	1699	10
				11
rs1801253	ADRB1	10q24-q26	86588	4
			7677	12
rs11240692	REN	1q32	2379	13
rs2846679	KCNJ1	11q24.3	2037	14
rs239345	SCNN1B	16p12.2		15
rs1799983	NOS3	7q36.1	18436	4

Таблица 2

Частоты генотипов ОНП в группе с АГ и контрольной группе (мужчины и женщины, 45-69 лет, г. Новосибирск)

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		АГ		p
		n	%	n	%	
rs699	AA	45	28,8	62	21	0,092
	AG	83	53,2	160	54,2	
	GG	28	17,9	73	24,7	
rs4343	AA	42	26,8	86	29,3	0,103
	AG	69	43,9	148	50,3	
	GG	46	29,3	60	20,4	
rs5068	GG	132	86,3	268	91,2	0,110
	GT	21	13,7	26	8,8	
rs239345	AA	10	6,5	10	3,4	0,226
	AT	59	38,6	105	35,8	
	TT	84	54,9	178	60,8	
rs179983	GG	86	55,1	168	57,3	0,672
	GT	57	36,5	107	36,5	
	TT	13	8,3	18	6,1	
rs1801253	CC	69	46,3	152	52,6	0,441
	CG	70	47	118	40,8	
	GG	10	6,7	19	6,6	
rs2846679	AA	1	0,6	4	1,4	0,177
	AG	46	29,5	65	22,0	
	GG	109	69,9	227	76,7	
rs11240692	CC	66	42,6	134	45,4	0,783
	CT	71	45,8	125	42,4	
	TT	18	11,6	36	12,2	
rs17367504	AA	115	73,2	222	76,0	0,703
	AG	40	25,5	68	23,3	
	GG	2	1,3	2	0,7	
rs2681492	CC	0	0	3	1,0	0,419
	CT	40	25,5	70	23,6	
	TT	117	74,5	223	75,3	

ски значимых различий по частотам генотипов исследованных ОНП между контрольной группой и группой с АГ не получено (табл. 2). Но по частотам аллелей rs699 гена *AGT* они имеются. Отношение шансов иметь АГ у носителей аллеля G составляет 1,34 (95% ДИ 1,02-1,77; $p=0,042$).

На следующем этапе анализа группы разделили по полу. У женщин статистически значимых различий по частотам генотипов исследованных ОНП между контрольной группой и группой с АГ не получено. В таблицу 3 включены данные по обнаруженным изолированно у мужчин достоверным связям ОНП с АГ.

Подтверждена ассоциация полиморфизма rs699 в гене *AGT* с артериальной гипертензией у мужчин. Ген *AGT*, расположен на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43). Замена аминокислоты метионина на тирозин в белке (M235T) происходит вследствие замены тимина на цитозин в нуклеотидной последовательности (rs699). По данным Conen D. и соавторов, (2008) этот ОНП ассоциирован с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии [4]. В недавнем мета-анализе Takeuchi et al., (2012) на 19426 обследованных японцев подтверждена связь rs699 гена *AGT* в японской популяции [5]. Вклад

полиморфизма *AGT* в развитие АГ связывают с повышением ангиотензиногена в плазме крови [6], влиянием на инсулинорезистентность. На нашей общей группе различий по частотам генотипов нет. При разделении по полу статистически значимые отличия обнаружены у мужчин ($p=0,008$). Отношение шансов иметь АГ у мужчин — носителей генотипа GG составило 1,95 (95% ДИ 1,08-3,53; $p=0,003$) по сравнению с носителями двух других генотипов. Носительство генотипа AA напротив, является условно протективным фактором в отношении развития АГ у мужчин (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,27-0,81; $p=0,007$). Различия в частотах аллелей между группами мужчин с АГ и нормотензией также оказались достоверными: носительство аллеля G ассоциировано с повышением риска иметь АГ (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,19-2,31; $p=0,003$).

Генотип ОНП rs5068 расположен на коротком плече 1-й хромосомы (1p36.22), относится сразу к трём генам: 1) ген *NPPB* (OMIM 600295), natriuretic peptide precursor B, 2) ген *NPPA-AS1* NPPA antisense RNA 1, 3) ген *CLCN6* (OMIM 602726), chloride channel, voltage-sensitive 6. В обследованной выборке в отношении rs5068, ген *NPPB* была получена пограничная связь с артериальной гипертензией у мужчин, частота АГ

Таблица 3

Частоты генотипов ОНП, различающиеся в группах АГ и контроле у мужчин, 45-69 лет, г. Новосибирск

ОНП	Генотипы	Контрольная группа		АГ		p
		n	%	n	%	
rs699	AA	37	31,4	31	17,7	0,008
	AG	61	51,7	96	54,9	
	GG	20	16,9	48	27,4	
rs5068	GG	101	87,1	165	93,8	0,050
	AG	15	12,9	11	6,3	

была ниже у носителей гетерозиготного генотипа ($p=0,05$), таблица 3. Это соответствует данным литературы. В частности, в мета-анализе Newton-Cheh C, et al., (2009) получено снижение АДС, АДД и шансов АГ (на 10%) у носителей минорного аллеля [7, 8]. Потенциальные механизмы ассоциации связывают с более высокими концентрациями плазменных предсердного и В-типа натрийуретических пептидов [7]. А по данным Fedorowski A и соавторов (2012) rs5068 ассоциирован с ортостатической гипотензией [16].

Таким образом, из 10 ОНП генов-кандидатов АГ на удовлетворительной по объёму и критериям формирования выборке удалось подтвердить ассоциацию только для двух — rs699 и rs5068.

Заключение

Относительно небольшое количество подтверждённых нами на сибирской популяции ассоциаций, с одной стороны, ещё раз доказывает, что необходимо проверять на возможность использования маркёры, обнаруженные при исследованиях других популяций, с другой, заставляет искать новые подходы к решению проблемы поиска прогностически информативных маркёров повышенного риска развития патологического фенотипа. Маркёры, обнаруженные при исследованиях других популяций, могут оказаться

мономорфными или с очень низкой частотой “аллеля риска”, могут не ассоциироваться с фенотипом, к примеру, из-за принадлежности к другому блоку сцепления в нашей популяции. Дополнительные неизвестные в уравнение добавляют специфические климатические и диетические особенности нашей популяции. Как известно, внешние факторы могут влиять даже на экспрессивность и пенетрантность классических моногенных заболеваний и, тем более, их приходится учитывать при мультифакториальных заболеваниях. Задача усложняется, когда мы имеем дело не с обычным количественным признаком (артериальное давление), а с заболеванием (артериальная гипертензия) и называем преодоление какой-то условной границы. Одним из путей решения проблемы может стать формирование фенотипически однородных групп не только по полу и возрасту, но и по ведущим патогенетическим факторам.

Благодарность. Работа частично поддержана грантом фонда РФФИ № 13-04-01955, интеграционным проектом фундаментальных исследований СО РАН № 01201257565, грантом ФЦП № 2010-1.1-234-069-058. Проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust (081081/Z/06/Z), National Institute of Aging (1R01 AG23522).

Литература

1. Nikitin IuP, Voevoda MI, Maksimov VN, et al. Arterial hypertension and its relation to hereditary burden (family history) in male population of Novosibirsk (WHO MONICA Program)]. *Kardiologiya* 2005; 45(8): 44-5. Russian (Никитин Ю.П., Воевода М.И., Максимов В.Н., и др. Артериальная гипертензия и её связь с наследственной отягощённостью в мужской популяции Новосибирска (программа ВОЗ MONICA). *Кардиология* 2005; 45(8): 44-5).
2. Snieder H, Harshfield GA, Treiber FA. Heritability of blood pressure and hemodynamics in African- and European-American youth. *Hypertension*. 2003 Jun; 41(6): 1196-201.
3. <http://hugenavigator.net/HuGENavigator/startPagePhenoPedia.do>.
4. Conen D, Glynn RJ, Buring JE, et al. Association of renin-angiotensin and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms with blood pressure progression and incident hypertension: prospective cohort study. *J Hypertens*. 2008 Sep; 26(9): 1780-6.
5. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, et al. Reevaluation of the association of seven candidate genes with blood pressure and hypertension: a replication study and meta-analysis with a larger sample size. *Hypertens Res*. 2012; 35(8): 825-31.
6. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; Jul 1, 23(7): 1269-75.
7. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet*. 2009 Mar; 41(3): 348-53.
8. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009 Jun; 41(6): 666-76.
9. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2009 Jun; 41(6): 677-87.
10. Wenquan Niu, Yue Qi, Pingjin Gao, et al. Review: association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011 Mar; 12(1): 8-14.
11. Chung CM, Wang RY, Chen JW, et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J*. 2010 Dec; 10(6): 537-44.
12. Gjesing AP, Andersen G, Albrechtsen A, et al. Studies of associations between the Arg389Gly polymorphism of the beta1-adrenergic receptor gene (ADRB1) and hypertension and obesity in 7677 Danish white subjects. *Diabet Med*. 2007 Apr; 24(4): 392-7.
13. Ehret GB, O'Connor AA, Weder A, et al. Follow-up of a major linkage peak on chromosome 1 reveals suggestive QTLs associated with essential hypertension: GenNet study. *Eur J Hum Genet*. 2009 Dec; 17(12): 1650-7.
14. Tobin MD, Tomaszewski M, Braund PS, et al. Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. *Hypertension*. 2008 Jun; 51(6): 1658-64.
15. Zhao Q, Gu D, Hixson JE, et al. Genetic Epidemiology Network of Salt Sensitivity Collaborative Research Group. Common variants in epithelial sodium channel genes contribute to salt sensitivity of blood pressure: The GenSalt study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011 Aug 1; 4(4): 375-80.
16. Fedorowski A, Franceschini N, Brody J, et al. Orthostatic hypotension and novel blood pressure-associated gene variants: Genetics of Postural Hemodynamics (GPH) Consortium. *Eur Heart J*. 2012 Sep; 33(18): 2331-41.

I/D ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ ИБС РАЗНОГО ПОЛА И ВОЗРАСТА

Реброва Т. Ю., Муслимова Э. Ф., Панова Н. В., Серебрякова В. Н., Комарова Е. Е., Афанасьев С. А., Гарганеева А. А., Трубачева И. А.

Цель. Проанализировать распределение аллелей и генотипов гена *ACE* у больных ИБС разного пола и возраста и изучить их связь с риском развития инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. Обследовано 326 человек обоего пола, жителей г. Томска, в возрасте от 34 до 79 лет. Среди них 173 больных ИБС, перенесших ИМ, и 153 здоровых человека. Во всей выборке определен I/D полиморфизм гена *ACE* методом ПЦР с использованием праймеров производства ООО "Ампли-Кит" (г. Санкт-Петербург). Для анализа частотного распределения аллелей и генотипов были использованы критерий χ^2 , точный тест Фишера и расчет относительного риска.

Результаты. По результатам статистического анализа, между группой пациентов и группой контроля не было различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *ACE*. При исследовании в женской когорте между больными и здоровыми лицами не было выявлено статистически значимой разницы в распределении генотипов и аллелей. У мужчин, перенесших ИМ, отмечено увеличение частоты генотипа DD по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,038$). Проведен анализ частоты ИМ и встречаемости генотипов I/D полиморфизма у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Установлено, что у мужчин моложе 50 лет гомозиготные генотипы II и DD встречаются чаще, чем в группе мужчин старше 50 лет, где увеличивается доля генотипа ID ($p=0,031$). Однако по частоте ИМ возрастные группы мужчин достоверно не различались. В женской выборке между лицами моложе 55 лет и старше 55 лет распределение генотипов было одинаковым, но наблюдалось увеличение частоты ИМ в старшей возрастной группе ($p=0,020$).

Заключение. Обнаружены гендерные особенности влияния I/D полиморфизма гена *ACE* на риск развития ИМ. Среди женщин, больных и здоровых, а также разного возраста, не обнаружено достоверных различий в частоте генотипов полиморфизма. Однако выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов между здоровыми мужчинами и перенесшими ИМ, а также между мужчинами в возрасте 34-50 лет и 51-79 лет.

Ключевые слова: ген ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда, возраст, гендерные особенности.

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии СО РАМН, Томск, Россия.

Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Муслимова Э. Ф.* — м.н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Панова Н. В. — врач-кардиолог отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии, Серебрякова В. Н. — к.м.н., с.н.с. отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, Комарова Е. Е. — студент медико-биологического факультета Сибирского государственного медицинского университета, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, заведующая отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии, Трубачева И. А. — д.м.н., заведующая отделением популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей.

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

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ПЦР — полимеразная цепная реакция, I/D полиморфизм — инсерционно-делеционный полиморфизм.

Рукопись получена 27.06.2013
Рецензия получена 28.06.2013
Принята к публикации 05.07.2013

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 77–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-77-81>

I/D POLYMORPHISM OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME IN CHD PATIENTS OF DIFFERENT AGE AND GENDER

Rebrova T. Yu., Muslimova E. F., Panova N. V., Serebryakova V. N., Komarova E. E., Afanasieva S. A., Garganeeva A. A., Trubacheva I. A.

Aim. To analyze spread of alleles and genotypes of *ACE* gene in CHD patients of different gender and age and to study their relation with MI risk.

Material and methods. Totally 326 individuals of both age, Tomsk city inhabitants, aged 34-79 y.o., included into the study. Of those 173 CHD patients having MI anamnesis and 153 healthy individuals. For the entire group the I/D polymorphism of *ACE* gene with PCR method using primers by AmpliKit Company (Saint-Petersburg). For the analysis of frequency spread of alleles and genotypes the χ^2 criteria used, precise Fischer test and relative risk estimation.

Results. By the results of statistic analysis there were no difference between control and patient groups by the prevalence of *ACE* genes and alleles. While studying women separately there were no significant differences between patients and controls in genotypes and alleles. In men with MI in anamnesis there was increase of DD genes prevalence comparing to healthy individuals ($p=0,038$). The analysis of MI prevalence and I/D polymorphism in men and women was performed with relation to age. It is shown that in men younger than 50 y.o. homozygotes there are more

prevalent II and DD genotypes, than in men older than 50 y.o., whom ID genotype is more prevalent ($p=0,031$). In women group the difference between those younger and older than 55 y.o. the spread of genotypes was similar, but there were more prevalent MIs in older group ($p=0,020$).

Conclusion. The important points of I/D polymorphism of *ACE* genes influence on MI risk was shown. Among women, sick and healthy, and of various age, there were no significant differences in genotypes prevalence. However there are statistically significant differences in the genotype spread was found in healthy men and men after MI, and in men with the age of 34-50 and 51-79 y.o.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 77–81
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-77-81>

Key words: *ACE* gene, myocardial infarction, age, gender specific.

FSBI Scientific-Research Institute for Cardiology of SD RAMS, Tomsk, Russia.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности острый инфаркт миокарда (ИМ), остается наиболее социально значимым мультифакторным заболеванием, обуславливающим наибольшую смертность среди населения в большинстве развитых стран [1]. С целью повышения прогностической точности и своевременности профилактических мер в настоящее время пристальное внимание уделяется генам-кандидатам ИБС, белковые продукты которых принимают активное участие в функционировании сердечно-сосудистой системы [2-4].

В процессе развития сердечно-сосудистой патологии большую роль играет ренин-ангиотензиновая система. Её важным компонентом является ангиотензин I-превращающий фермент (АПФ), кодируемый геном *ACE*. АПФ участвует в регуляции кровяного давления и баланса электролитов путём гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II, который является сильным вазопрессором, а также обладает пролиферативным и провоспалительным эффектами. Кроме того, АПФ способен инактивировать брадикинин, оказывающий сосудорасширяющий эффект [5].

Ген *ACE* (MIM ID: 106180) картирован на хромосоме 17 (17q22-q24) и состоит из 26 экзонов и 25 интронов [6]. Известен I/D полиморфизм (rs4340) гена *ACE*, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu повтора размером 287 п.н., который детерминирует концентрацию АПФ в крови. Rigat et al. (1990) установили, что у здоровых лиц при генотипе II наблюдается минимальное содержание фермента в сыворотке крови, при генотипе ID — промежуточные значения, а при генотипе DD — максимальное содержание и активность АПФ [7].

Аллель D гена *ACE* считают фактором риска гипертонической болезни [8], рестеноза после стентирования коронарных артерий [9], острого инфаркта миокарда [3, 4]. В тоже время в ряде исследований установлено, что I/D полиморфизм гена *ACE* не являлся фактором риска ИБС и ИМ [10] или играл роль в патогенезе ИБС только в определенных выборках [11]. Кроме того, существуют гендерные и возрастные различия, влияющие на риск ИМ. Так, у мужчин отмечался более неблагоприятный профиль риска возникновения ИМ, чем у женщин [12]. Но среди женщин резко возрастает распространенность ИБС и риск ИМ после менопаузы, т.е. в возрасте старше 50 лет [13]. Однако особенности в распределении полиморфных вариантов гена *ACE* у мужчин и женщин разных возрастных групп на данный момент недостаточно изучены. В связи с этим значение I/D полиморфизма в развитии ИБС и инфаркта миокарда нельзя считать однозначным.

Учитывая противоречивость данных о роли I/D полиморфизма в развитии ИБС, целью исследования явился анализ распределения аллелей и генотипов гена *ACE* у больных ИБС разного пола и возраста,

жителей г. Томска, и выявление связи носительства определенного генотипа с риском развития ИМ.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ кардиологии СО РАМН. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Общая выборка обследованных лиц включала 326 человек, жителей г. Томска, в возрасте от 34 до 79 лет. Среди них 173 больных ИБС, перенесших ИМ, и обратившихся за помощью в отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии СО РАМН. В группу контроля вошли 153 человека, не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. В общей выборке больных и здоровых лиц 53,1% составили мужчины (средний возраст — $54,1 \pm 8,4$ лет) и 46,9% — женщины (средний возраст — $53,3 \pm 8,7$ лет).

Во всех группах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был определен I/D полиморфизм гена *ACE*. Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Для проведения ПЦР были использованы праймеры производства ООО “АмплиКит” (г. Санкт-Петербург). Детекция продуктов осуществлена электрофоретически в 3% агарозном геле на основе однократного трис-боратного буфера с добавлением бромида этидия (ФГУН “ЦНИИ эпидемиологии” Роспотребнадзора, г. Москва).

Статистический анализ был проведен с помощью пакета статистических программ SPSS v.13. Для проверки равновесия в соответствии с законом Харди-Вайнберга был использован критерий χ^2 Пирсона. Для анализа частотного распределения аллелей и генотипов I/D полиморфизма были использованы критерий χ^2 , точный тест Фишера (при абсолютных частотах генотипов меньше 5) и расчет относительного риска (ОР) для доверительного интервала (ДИ) 95%.

Результаты

По нашим данным, в общей выборке обследованных лиц частота генотипов I/D полиморфизма гена *ACE* составила 24,5% для гомозиготного генотипа II, для гетерозиготного генотипа ID — 53,1% и 22,4% для генотипа DD. Инсерционный аллель встречался в выборке с частотой 51,1%, делеционный — 48,9%. Наблюдаемые частоты аллелей и генотипов *ACE* значимо не отличались от ожидаемых в соответствии с законом Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,247$, $p=0,264$).

Результаты статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей среди пациентов, перенесших ИМ, и в группе контроля представлены в таблице 1. Сравнение групп исследования не показало различий между ними по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена *ACE*.

Далее мы исследовали роль I/D полиморфизма в развитии ИМ отдельно у мужчин и женщин. Результаты статистического анализа распределения частот генотипов и аллелей гена *ACE* у здоровых и больных ИБС в зависимости от половой принадлежности представлены в таблице 2.

Среди женщин, перенесших ИМ, и в контрольной группе мы не выявили статистически значимых различий в частоте генотипов DD, ID и II ($\chi^2=0,189$, $p=0,910$). Также группы не отличались по частоте аллелей I и D ($\chi^2=0,004$, $p=0,949$). Однако между группами мужчин, перенесших ИМ и не имевших в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, выявлена неоднородность в распределении исследуемых генотипов. Так, для группы мужчин, перенесших ИМ, было отмечено снижение частоты гетерозиготного генотипа по сравнению с группой контроля и увеличение доли генотипов II и DD, в особенности гомозигот, по делеционному аллелю (20,9% в группе пациентов и 7,7% в группе контроля) ($\chi^2=6,640$, $p=0,038$). Однако частоты аллелей I и D в этих группах распределены равномерно ($\chi^2=0,032$, $p=0,858$). По нашим данным, показатель относительного риска развития ИМ у носителей аллеля D незначительно превышал 1,0.

Далее мы проанализировали частоту развития ИМ и встречаемость генотипов I/D полиморфизма у мужчин и женщин в зависимости от возраста. Общую выборку обследованных лиц разделили на следующие возрастные группы: мужчины до 50 лет включительно (средний возраст — $45,1 \pm 4,1$ лет) и старше 51 года (средний возраст — $58,1 \pm 6,5$ лет); женщины до 55 лет включительно (средний возраст — $47,3 \pm 4,5$ лет) и старше 55 лет (средний возраст — $62,1 \pm 5,6$ лет). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3. Оказалось, что среди мужчин первой группы гомозиготные генотипы II и DD встречаются чаще, чем во второй группе, где увеличивается доля гетерозиготного генотипа ID ($\chi^2=6,796$, $p=0,031$). Особенно значимо снижается частота гомозигот по аллелю D. Однако по частоте развития ИМ между возрастными подгруппами мужчин мы не выявили статистически значимых различий.

В женской выборке не было установлено значимых возрастных различий в распределении генотипов. Вместе с тем, можно отметить некоторую тенденцию к снижению частоты генотипа II среди женщин старшей возрастной группы. Однако, в отличие от мужчин, между возрастными группами женщин было выявлено достоверное различие частоты разви-

тия ИМ. Так, если среди женщин первой возрастной группы ИМ перенесли 10,8%, то во второй группе частота случаев ИМ увеличена в 2,5 раза ($\chi^2=6,215$, $p=0,020$).

Обсуждение

В настоящее время инфаркт миокарда в значительной степени определяет смертность в популяции, и эта проблема актуальна и для мужчин, и для женщин [1, 12]. По этой причине, в последние годы все чаще рассматривают особенности течения ИБС и риск развития ИМ в зависимости от пола и возраста. Также активно изучается роль генетических полиморфизмов в патогенезе ИБС. Так, была показана ассоциация I/D полиморфизма гена *ACE* с высоким риском ИМ и осложненного течения ИБС [3, 4]. Результаты проспективного исследования, проведенного среди жителей Ставропольского края, в котором оценивалось течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов, показали, что процент носителей генотипа DD был в 4 раза выше среди больных, имевших неблагоприятные исходы. Напротив, благоприятное течение заболевания наиболее вероятно для больных с генотипом II [2]. У пациентов-носителей аллеля D, перенесших стентирование коронарных артерий, более высокий риск развития рестенозов стентов, чем у носителей аллеля I [9]. Однако в проспективном исследовании “Rotterdam Study” (2005) не было выявлено ассоциации между генотипами гена *ACE* и риском развития ИМ ни у мужчин, ни у женщин. Тем не менее, в этой же работе при анализе распределения полиморфных вариантов среди курящих была выявлена ассоциация между генотипом DD и риском ИБС и смерти от сердечно-сосудистых событий у лиц моложе 68 лет [11].

В нашем исследовании между группами здоровых добровольцев и пациентов, перенесших ИМ, не обнаружено отличий в распределении как генотипов гена *ACE*, так и аллелей (табл. 1). При этом у женщин, здоровых и перенесших ИМ, частоты генотипов *ACE* были распределены равномерно, не было ассоциации между I/D полиморфизмом и риском развития ИМ (табл. 2). Подобные данные были получены и у женщин с ИБС, проживающих в Санкт-Петербурге. Но в этом исследовании при изучении комбинации генотипов гена *ACE* и гена *MTHFR* обнаружено, что у женщин с ИБС достоверно увеличена частота генотипов DD/CC и DD/CT, а сочетание генотипов II/CT и II/TT встречалось реже по сравнению с контролем [14]. Возможно, у женщин большее значение для развития ИМ имеют генные взаимодействия.

Для мужской популяции мы выявили наличие генетической неоднородности, характеризующейся тем, что среди здоровых добровольцев значительно преобладали носители гетерозиготного генотипа ID, а среди пациентов, перенесших ИМ, в 2,7 раз больше

Таблица 1

**Распределения частот аллелей и генотипов I/D полиморфизма гена ACE
в группах контроля и больных с инфарктом миокарда**

Группы исследования		ACE (генотипы) %			ACE (аллели) %		p1	p2
		II (n=80)	ID (n=173)	DD (n=73)	I	D		
ИМ	Есть (N=173)	24,9	53,2	22,0	51,45	48,55	0,977	0,902
	Нет (N=153)	24,2	52,9	22,9	50,65	49,35		

Примечание: p1 — уровень значимости при сравнении групп исследования по частотам генотипов, p2 — уровень значимости при сравнении по частотам аллелей (использовался критерий χ^2).

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей у здоровых и больных мужчин и женщин

Группы исследования	Мужчины %		Женщины %	
	пациенты (n=134)	здоровые (n=39)	пациенты (n=39)	здоровые (n=114)
II	24,6	15,4	25,6	27,2
ID	54,5	76,9	48,7	44,7
DD	20,9	7,7	25,6	28,1
Аллель I	51,87	53,85	50,0	49,6
Аллель D	48,13	46,15	50,0	50,4
p1	0,038		0,910	
p2	0,858		0,949	
OR D/I	1,081 (ДИ: 0,909 — 1,141) / 0,982 (ДИ: 0,877 — 1,101)		0,987 (ДИ: 0,672 — 1,448) / 1,001 (ДИ: 0,691 — 1,486)	

Примечание: p1 — уровень значимости при сравнении групп исследования по частотам генотипов (для мужчин — точный тест Фишера, для женщин — критерий χ^2), p2 — уровень значимости при сравнении групп по частотам аллелей (критерий χ^2).

Сокращения: OR — относительный риск развития ИМ при носительстве аллелей D и I, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Возрастные особенности частоты ИМ и генотипов I/D полиморфизма у мужчин и женщин

Группы исследования		Мужчины ≤50 лет (n=47)	Мужчины >50 лет (n=105)	p	Женщины ≤55 лет (n=83)	Женщины >55 лет (n=55)	p
Наличие ИМ %	есть	74,5	74,3	0,981	10,8	27,3	0,020
	нет	25,5	25,7		89,2	72,7	
Генотипы %	II	29,8	20,0	0,031	31,3	18,2	0,221
	ID	44,7	66,7		45,8	52,7	
	DD	25,5	13,3		22,9	29,1	

Примечание: p — уровень значимости различий между разными возрастными группами мужчин и женщин (критерий χ^2).

Сокращение: ИМ — инфаркт миокарда.

частота генотипа DD (табл. 2). При этом частоты аллелей I и D в исследуемых группах мужчин статистически не различались. Считается, что мужской пол является предиктором неблагоприятного течения ИБС, в то время как стабильное течение болезни и более высокая выживаемость свойственны женщинам [2]. Кроме того, мужчины и женщины имеют возрастные различия по распространенности ИБС и риску развития ИМ. Заболеваемость ИМ существенно (в 2-3 раза) выше у мужчин, но гендерные различия в заболеваемости особенно заметны у пациентов в возрасте до 60 лет [12]. Наибольший пик заболеваемости инфарктом миокарда (увеличение в 10-15 раз) отмечался у мужчин в возрасте 45-54 лет [15].

При сравнении частоты развития ИМ у мужчин в возрасте 34-50 лет и 51-79 лет мы не выявили статистически значимых различий (табл. 3). Возможно, это обусловлено тем, что частота развития ИМ зависит от большого числа факторов, одним из которых может быть и полиморфизм гена АПФ [11, 15]. Так, мы получили статистически достоверную разницу в распределении генотипов между здоровыми мужчинами и перенесшими ИМ. Неоднородность была обнаружена и в распределении генотипов гена ACE между разными возрастными группами мужчин. В более молодой подгруппе гомозиготный генотип DD встречается почти в 2 раза чаще, чем в подгруппе старшего возраста, что, наряду с другими факторами риска, которые мы не рассматривали, может объяс-

нять отсутствие различия в частоте ИМ в исследуемой нами выборке в зависимости от возраста.

В отличие от мужчин, среди женщин мы обнаружили статистически значимые различия частоты ИМ в зависимости от возраста. Так, у женщин в возрасте 56-76 лет ИМ регистрировался в 2,5 раза чаще, чем у женщин 40-55 лет, что в целом соответствует данным литературы о повышении риска ишемических событий с возрастом [12, 13]. Однако, несмотря на наблюдавшееся уменьшение частоты генотипа II в подгруппе старше 55 лет, мы не выявили достоверных возрастных различий в распределении генотипов *ACE*. Таким образом, по результатам исследования популяции жителей г. Томска, вклад I/D полиморфизма гена *ACE* в риск развития ИМ у мужчин и женщин неравнозначный, что согласуется с литератур-

ными данными, полученными на других популяциях. Это обстоятельство позволяет считать, что в данной зависимости гендерный фактор, видимо, может являться определяющим.

Заключение

Обнаружены гендерные особенности во влиянии I/D полиморфизма гена *ACE* на риск развития ИМ. Среди женщин, больных и здоровых, а также между разными возрастными группами не обнаружено статистически достоверных различий в частоте генотипов изучаемого полиморфизма. Однако выявлены достоверные различия в распределении генотипов между здоровыми мужчинами и перенесшими ИМ, а также между мужчинами в возрасте 34-50 лет и 51-79 лет.

Литература

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html> (March 2013).
- Boeva OI. Clinical and genetic model of the two-year forecast of patients after episode coronary heart disease exacerbation. *Journal of New Medical Technologies* 2008; 15(2):68-70. Russian (Боева О.И. Клинико-генетическая модель двухлетнего прогноза у больных, перенесших эпизод обострения ишемической болезни сердца. Вестник новых медицинских технологий 2008; 15(2):68-70).
- Settin A, ElBaz R, Abbas A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2009; 10:96-100.
- Reddy P, Babu S, Karunakar V, et al. Angiotensin-converting enzyme gene variant and its levels: risk factors for myocardial infarction in a South Indian population. *Singapore Med J* 2010; 51(7):576-81.
- Metzger R, Franke F, Bohle R, et al. Heterogeneous distribution of angiotensin I-converting enzyme (CD143) in the human and rat vascular systems: Vessel, organ and species specificity. *Microvascular Research* 2011; 81(2):206-15.
- Mattei M-G., Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet. Cell Genet.* 1989; 51:1041.
- Rigat B, Hubert Ch, Alhenc-Gelas F, et al. An Insertion/Deletion Polymorphism in the Angiotensin I-converting Enzyme Gene Accounting for Half the Variance of Serum Enzyme Levels. *J. Clin. Invest.* 1990; 86:1343-6.
- Bairova TA, Kolesnikova LI, Dolgih VV, et al. Polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and its role in the implementation of essential and symptomatic hypertension. *Pediatrriya* 2009; 88(5):37-42. Russian (Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и его роль в реализации эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. Педиатрия 2009; 88(5):37-42).
- Rebrova TYu, Muslimova EF, Afanasiev SA, et al. D allele of the angiotensin converting enzyme gene is a putative risk factor of restenosis after coronary stenting in patients with coronary heart disease. *Klin. Med.* 2012; 90(11):24-6. Russian (Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Аллель D гена ангиотензинпревращающего фермента - возможный фактор риска развития рестеноза после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца. Клиническая медицина 2012; 11:24-6).
- Arnett D, Davis B, Ford Ch, et al. Pharmacogenetic Association of the Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism on Blood Pressure and Cardiovascular Risk in Relation to Antihypertensive Treatment: The Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) Study. *Circulation* 2005; 111:3374-83.
- Sayed-Tabatabaei FA, Schut AFC, Vasquez AA, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study. *J Med Genet* 2005; 42:26-30.
- Okrugin SA, Garganeeva AA, Zyblov Yul, et al. Epidemiological characteristics of acute coronary syndrome among urban population of the moderately urbanized city of Western Siberia. *The Siberian Medical Journal*, 2012; 27(3):147-51. Russian (Округин С.А., Гарганеева А.А., Зяблов Ю.И. и др. Популяционные особенности острого коронарного синдрома среди населения среднеурбанизированного города Западной Сибири. Сибирский медицинский журнал, 2012; 27(3): 147-51).
- Katelnitskaya LI, Haisheva LA, Glova SE. Cumulative cardio-vascular risk in hypertensive patients: effects of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Rational Pharmacother. Card.* 2007; 5:9-14. Russian (Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Глова С.Е. Суммарный сердечно-сосудистый риск у больных гипертонической болезнью: возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. РФК 2007; 5:9-14).
- Anisenkova AU, Kovalev UR, Kuchinskii AP, et al. Structural features of DNA in women with ischemic heart disease. *Arterial Hypertension* 2008; 14(1):53-8. Russian (Анисенкова А.Ю., Ковалев Ю.Р., Кучинский А.П. и др. Структурные особенности ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия 2008; 14(1):53-8).
- Akimova EV, Kayumova MM, Gakova EI, et al. Association of Ischemic Heart Disease With Some Psychosocial Risk Factors in Male Population Aged 25-64 Years. *Kardiologiia* 2012; 12:12-6. Russian (Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И. и др. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25-64 лет. Кардиология 2012; 12:12-6).

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ ИДИОПАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ

Третьякова С. С.¹, Никулина С. Ю.¹, Шульман В. А.¹, Чернова А. А.¹, Максимов В. Н.², Воевода М. И.², Чернов В. Н.¹

Цель. Изучение взаимосвязи развития идиопатических атриовентрикулярных и внутрижелудочковых нарушений сердечной проводимости с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) А/Г гена *TBX5*.

Материал и методы. Обследованы 260 человек с первичными нарушениями сердечной проводимости (атриовентрикулярными блокадами 1, 2, 3 степеней, полной блокадой правой ножки пучка Гиса, полной блокадой левой ножки пучка Гиса, блокадой передней ветви левой ножки пучка Гиса) и 257 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний. Пациенты разделены на подгруппы согласно нозологии, возрасту, половой принадлежности. Всем пациентам проведено стандартное кардиологическое обследование и молекулярно-генетическое исследование ДНК.

Результаты. Полученные результаты показали статистически значимое преобладание редкого генотипа GG (ОНП-маркер rs3825214) гена *TBX5* в группе пациентов с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса и в подгруппе женщин с указанной патологией.

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что наличие генотипа GG (rs3825214) гена *TBX5* повышает вероятность развития идиопатических нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса, преимущественно у лиц женского пола. Результаты можно использовать при осуществлении первичной профилактики указанной патологии.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 82–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-82-86

Ключевые слова: ген *TBX5* (rs3825214), атриовентрикулярная блокада, блокада ножки пучка Гиса.

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск; ²ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Третьякова С. С. — ординатор кафедры внутренних болезней №1, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №1, Шульман В. А. — д.м.н., профессор, кафедры внутренних болезней №1, Чернова А. А.* — д.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №1, Максимов В. Н. — д.м.н., зав. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Воевода М. И. — д.м.н., профессор, директор, Чернов В. Н. — к.м.н., ассистент кафедры ортопедической стоматологии.

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

HOS — (Holt-Oram syndrome) Холт-Орам синдром, *TBX5* — (T-box5) транскрипционный фактор, БПВЛНПГ — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЖТ — желудочковая тахикардия, КрасГМУ — Красноярский государственный медицинский университет, НБПНПГ — неполная блокада правой ножки пучка Гиса, НСП — нарушения сердечной проводимости, ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ОХС — общий холестерин, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПБПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, СССР — синдром слабости синусового узла, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 22.09.2014

Рецензия получена 24.09.2014

Принята к публикации 01.10.2014

AN INHERITANCE OF IDIOPATHIC CARDIAC CONDUCTION DISORDERS

Tretyakova S. S.¹, Nikulina S. Yu.¹, Shulman V. A.¹, Chernova A. A.¹, Maksimov V. N.², Voevoda M. I.², Chernov V. N.¹

Aim. To study relationship of idiopathic atrioventricular and intraventricular disorders of cardiac conductivity with mononucleotide polymorphism (MNP) A/G gene *TBX5*.

Material and methods. Totally 260 persons with primary cardiac conductivity disorders included (with AV-blocks of 1, 2, 3 grades, complete His right bundle branch block, complete His left bundle branch block, His left anterior bundle branch block) and 257 persons without any cardiovascular diseases. Patients were grouped according to their nosological type, age, gender. All patients underwent standard cardiological examination and molecular-genetic sampling of DNA.

Results. The obtained results showed statistically significant predominance of the rare genotype GG (MNP marker rs3825214) gene *TBX5* in the group of patients with conduction disorder at left His bundle branch and in subgroup of women with the pathology mentioned.

Conclusion. The data obtained makes clear that the presence of GG genotype (rs3825214) gene *TBX5* increases chances for idiopathic rhythm disorders development mostly in women. These results can be used during the primary prevention of the pathology mentioned.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 82–86
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-82-86

Key words: gene *TBX5* (rs3825214), atrioventricular block, His bundle branch.

¹SBEI HPE Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk; ²FSBI SRI for Therapy of the SD RAMS, Novosibirsk, Russia.

Транскрипционный фактор *TBX5* (T-box5) является одним из транскрипционных факторов, основополагающих развитие сердца у позвоночных в период эмбрионального развития, в том числе образование синоатриальных и атриовентрикулярных путей. T-box5 активирует гены, отвечающие за процесс нормального развития верхних конечностей и сердца. T-box5 кодируется геном *TBX5*, локализованным на 12 хромосоме (12q24.1) [1, 2]. Наиболее часто мута-

ции гена *TBX5* ассоциируются с так называемым Холт-Орам синдромом (Holt-Oram syndrome, HOS). Данный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется структурным поражением сердца, в т.ч. нарушениями сердечного ритма и проводимости, и дефектами развития верхних конечностей [3–6]. В литературе также описаны случаи сочетания синдрома HOS с врожденным дефектом атриовентрикулярного соединения [7]. Еще одна

важная роль транскрипционного фактора T-box5 и кодирующего его гена связана со свойством T-box5 в комбинации с факторами транскрипции Gata4, Mef2с индуцировать трансформацию фибробластов в функционирующие кардиомиоциты. Данное свойство открывает перспективы восстановления сердечной ткани в постинфарктном периоде [8-11].

В ряде исследований, проведенных в последнее десятилетие, показаны ассоциации структурных изменений гена *TBX5* с развитием изолированных поражений сердечно-сосудистой системы, не имеющих менделевского типа наследования или имеющих мультифакторный характер возникновения. Так, например, были обнаружены ряд мутаций в гене *TBX5* при исследовании сердечной ткани пациентов с различными изолированными пороками сердца, что предполагает возможную роль соматических мутаций гена *TBX5* в возникновении врожденных пороков сердца при отсутствии патологии других систем [12, 13]. Группой китайских ученых была доказана роль ОНП-маркера rs11067075 гена *TBX5* в развитии врожденного дефекта межжелудочковой перегородки у детей без поражения верхних конечностей и каких-либо сопутствующих патологий [14]. Кроме того, доказано, что сочетание патологии генов Gata4 и Tbx5 препятствует нормальной дифференцировке кардиомиоцитов и вызывает нарушение образования межпредсердной перегородки [15].

Предикторная роль ОНП гена *TBX5* была доказана и в отношении развития идиопатических нарушений сердечного ритма и проводимости [16, 17]. Исследование взаимосвязи однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *TBX5* с параметрами ЭКГ, развитием фибрилляции предсердий (ФП) и желудочковой тахикардии (ЖТ) в китайской популяции показало статистически значимые ассоциации ОНП-маркера rs3825214 гена *TBX5* с возникновением ФП и атриовентрикулярной блокады [18]. Крупнейшее геном-ассоциированное исследование, проведенное среди лиц европейского происхождения, показало взаимосвязь гена *TBX5* с продолжительностью интервала PR и комплекса QRS на ЭКГ. Были установлены статистически значимые корреляции между *TBX5* и развитием фибрилляции предсердий и нарушений атриовентрикулярной проводимости [19]. Кроме того, аналогичное геном-ассоциированное исследование, проведенное среди лиц афро-американской популяции, выявило 90 ОНП в шести локусах, ответственных за увеличение интервала PR на ЭКГ. Среди них ОНП-маркеры rs1895585 и rs1895582 гена *TBX5* [20]. В отношении сибирской популяции исследований взаимосвязи ОНП гена *TBX5* с развитием нарушений сердечной проводимости (НСП) ранее не проводилось, однако, учитывая литературные данные, указанный ген может представлять интерес в качестве потенциального предиктора идиопатических НСП.

Цель работы — изучить взаимосвязь развития идиопатических атриовентрикулярных и внутрижелудочковых нарушений сердечной проводимости с однонуклеотидным полиморфизмом A/G гена *TBX5*.

Материал и методы

Обследовано 260 пациентов с идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (основная группа) и 257 человек без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний (группа контроля). Пациенты основной группы были отобраны из базы данных кафедры внутренних болезней № 1 Красноярского государственного медицинского университета и вызваны в КМКБ № 20 им. И.С. Берзона. Средний возраст лиц основной группы (124 женщины и 136 мужчин) $40,7 \pm 18,3$ лет [41,0; 25,2-55,0]. Из 260 пациентов 71 имели нарушение атриовентрикулярной проводимости (АВБ 1, 2, 3 степени), 84 пациента — нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)), 105 пациентов — нарушение проводимости по левой ножке пучка Гиса (ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)). Всем пациентам основной группы, после подписания информированного согласия, утвержденного локальным этическим комитетом КрасГМУ, было проведено стандартное кардиологическое обследование и забор крови для молекулярно-генетического исследования. Кардиологическое обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию, эхокардиоскопию, суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрию (по показаниям). Молекулярно-генетическое исследование ОНП гена *TBX5* проводилось в ФГБУ “НИИ терапии и профилактической медицины” СО РАМН г. Новосибирска.

Группа контроля представлена популяционной выборкой из 257 человек (123 женщины и 134 мужчины), жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках программы ВОЗ “MONICA”. Средний возраст лиц группы контроля $41,8 \pm 18,1$ лет [42,0; 27,0-55,0]. Обследование контрольной группы включало: измерение артериального давления, антропометрию (рост, вес), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин, ОХС; триглицериды, ТГ; и холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛВП), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12-ти отведениях с оценкой по Миннесотскому коду, атропиновый тест для исключения СССУ, а также молекулярно-генетическое исследование ОНП гена *TBX5*.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ “Statistica 7.0”. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался менее 0,05.

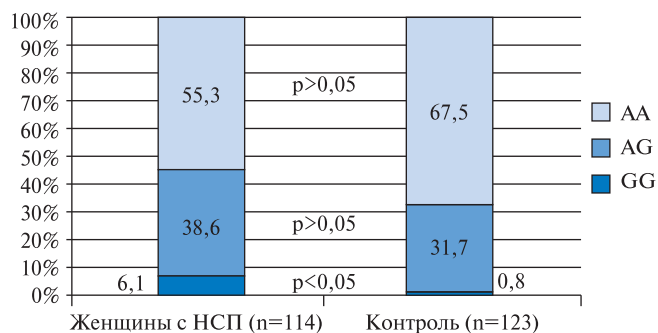


Рис. 1. Распределение частот генотипов по ОНП гена *TBX5* среди женщин с НСП по сравнению с контрольной группой.

Результаты и обсуждение

Анализ частот встречаемости генотипов по ОНП гена *TBX5* в общей группе больных с нарушениями сердечной проводимости (НСП) по сравнению с контрольной группой не выявил статистически значимых различий. Однако, в группе женщин с нарушениями сердечной проводимости (включая АВБ, ПБПНПГ (НБПНПГ), ПБЛНПГ (БПВЛНПГ)) наблюдалось статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа по редкому аллелю GG гена *TBX5* ($6,1 \pm 2,2\%$) по сравнению с группой контроля ($0,8 \pm 0,8\%$; $p < 0,05$) (рис. 1).

Все пациенты с нарушениями сердечной проводимости были разделены на подгруппы в зависимости от нозологии и половой принадлежности.

При оценке частот встречаемости генотипов по ОНП гена *TBX5* в группе больных с атриовентрикулярными блокадами (АВБ) были получены следующие результаты. Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с АВБ составила $53,0 \pm 6,1\%$ (35 человек), гетерозиготного генотипа AG — $43,9 \pm 6,1\%$ (29 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю — $3,0 \pm 2,1\%$ (2 человека). В контрольной группе $60,7 \pm 3,0\%$ (156 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, $36,6 \pm 3,0\%$ (94 человека) — гетерозиготными носителями AG и $2,7 \pm 1,0\%$ (7 человек) — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с АВБ ($3,0 \pm 2,1\%$) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($2,7 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю среди женщин с АВБ составила $51,5 \pm 8,7\%$ (17 человек), гетерозиготного генотипа AG — $45,5 \pm 8,7\%$ (15 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю — $3,0 \pm 3,0\%$ (1 человек). В контрольной группе $67,5 \pm 4,2\%$ (83 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по рас-

пространенному аллелю, $31,7 \pm 4,2\%$ (39 человек) — гетерозиготными носителями AG и $0,8 \pm 0,8\%$ (1 человек) — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди женщин с АВБ ($3,0 \pm 3,0\%$) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($0,8 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с АВБ составила $54,5 \pm 8,7\%$ (18 человек), гетерозиготного генотипа AG — $42,4 \pm 8,6\%$ (14 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю — $3,0 \pm 3,0\%$ (1 человек). В контрольной группе $54,5 \pm 4,3\%$ (73 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, $41,0 \pm 4,2\%$ (55 человек) — гетерозиготными носителями AG и $4,5 \pm 1,8\%$ (6 человек) — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди мужчин с АВБ ($3,0 \pm 3,0\%$) также статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($4,5 \pm 1,8\%$, $p > 0,05$).

Аналогичным образом была проанализирована распространенность генотипов гена *TBX5* в группе пациентов с нарушением проводимости по правой ножке пучка Гиса (ПБПНПГ (НБПНПГ)).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила $70,9 \pm 5,1\%$ (56 человек), гетерозиготного генотипа AG — $26,6 \pm 5,0\%$ (21 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю — $2,5 \pm 1,8\%$ (2 человека). В контрольной группе $60,7 \pm 3,0\%$ (156 человек) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, $36,6 \pm 3,0\%$ (94 человека) — гетерозиготными носителями AG и $2,7 \pm 1,0\%$ (7 человек) — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ПБПНПГ (НБПНПГ) ($2,5 \pm 1,8\%$) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($2,7 \pm 1,0\%$, $p > 0,05$).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у женщин с ПБПНПГ (НБПНПГ) составила $69,4 \pm 7,7\%$ (25 человек), гетерозиготного генотипа AG — $30,6 \pm 7,7\%$ (11 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю — $0,0 \pm 0,0\%$ (0 человек). В контрольной группе $67,5 \pm 4,2\%$ (83 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, $31,7 \pm 4,2\%$ (39 человек) — гетерозиготными носителями AG и $0,8 \pm 0,8\%$ (1 человек) — носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно

Таблица 1

**Распределение частот генотипов полиморфизма А/Г гена *TBX5*
среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы**

Генотипы:	ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (n=106)		Контроль (n=257)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	50	51,5±5,1	156	60,7±3,0	p>0,05
AG	38	39,2±5,0	94	36,6±3,0	p>0,05
GG	9	9,3±2,9	7	2,7±1,0	p<0,05
Генотип AA	50	51,5±5,1	156	60,7±3,0	p>0,05
Генотипы AG+GG	47	48,5±5,1	101	39,3±3,0	p>0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,689; 0,430-1,102				

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

результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($0,0 \pm 0,0\%$) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($67,5 \pm 4,2\%$, $p > 0,05$).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) составила $72,1 \pm 6,8\%$ (31 человек), гетерозиготного генотипа AG – $23,3 \pm 6,4\%$ (10 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – $4,7 \pm 3,2\%$ (2 человека). В контрольной группе $54,5 \pm 4,3\%$ (73 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, $41,0 \pm 4,2\%$ (55 человек) – гетерозиготными носителями AG и $4,5 \pm 1,8\%$ (6 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю. Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($4,7 \pm 3,2\%$) статистически значимо не отличалась от таковой в контрольной группе ($4,5 \pm 1,8\%$, $p > 0,05$). Однако, полученные данные показали достоверное снижение числа носителей гетерозиготного генотипа AG в подгруппе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Результаты анализа частот встречаемости генотипов по ОНП гена *TBX5* в группе пациентов с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и группе контроля представлены в таблице 1.

Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю среди больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($9,3 \pm 2,9$) значимо выше по сравнению с контрольной группой ($2,7 \pm 1,0$, $p < 0,05$). Частоты генотипов AA и AG были примерно одинаковы у больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и в группе контроля (табл. 1).

При оценке распределения генотипов в подгруппе женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) по сравнению с контрольной группой также были получены достоверные различия (табл. 2).

Также установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю гена *TBX5* среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($13,3 \pm 5,1$) была значимо выше по сравнению с контрольной группой ($0,8 \pm 0,8$, $p < 0,0001$), что соответствует распределению генотипов в общей группе больных с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (табл. 1). Кроме того, среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) выявлено статистически значимое снижение числа носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю AA ($46,7 \pm 7,4$) в сравнении с группой контроля ($67,5 \pm 4,2$) ($p < 0,0001$). По генотипу AG статистически значимых различий между группами с БЛНПГ и контролем выявлено не было (табл. 2).

Частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) составила $55,8 \pm 6,9\%$ (29 человек), гетерозиготного генотипа AG – $38,5 \pm 6,7\%$ (20 человек) и гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю – $5,8 \pm 3,2\%$ (3 человека). В контрольной группе $54,5 \pm 4,3\%$ (73 человека) являлись носителями гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю, $41,0 \pm 4,2$ (55 человек) – гетерозиготными носителями AG и $4,5 \pm 1,8\%$ (6 человек) – носителями гомозиготного генотипа GG по редкому аллелю.

При оценке частот генотипов гена *TBX5* в подгруппе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) по сравнению с контрольной группой статистически значимых различий получено не было. Однако, наблюдалась тенденция к преобладанию гомозиготного генотипа по редкому аллелю GG гена *TBX5* в группе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) ($5,8 \pm 3,2$) по сравнению с контрольной группой ($4,5 \pm 1,8$, $p > 0,05$) и некоторое снижение числа носителей гетерозиготного генотипа AG среди мужчин с БЛНПГ ($38,5 \pm 6,7$) по сравнению с контролем ($41,0 \pm 4,2$, $p > 0,05$).

Полученные в ходе исследования результаты в целом согласуются с данными по европейской, азиатской и афро-американской популяциями и свидетельствуют о предикторной роли гена *TBX5* в развитии нарушений сердечной проводимости.

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфизма А/Г гена *TBX5* среди женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) и лиц контрольной группы

Генотипы:	Женщины с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) (n=45)		Контроль (n=123)		p
	n	%±m	n	%±m	
AA	21	46,7±7,4	83	67,5±4,2	p<0,0001
AG	18	40,0±7,3	39	31,7±4,2	p>0,05
GG	6	13,3±5,1	1	0,8±0,8	p<0,0001
Генотип AA	21	46,7±7,4	83	67,5±4,2	p<0,0001
Генотипы AG+GG	24	53,3±7,4	40	32,5±4,2	p<0,05
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,422; 0,210-0,846				

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

Однако, анализ внутри нозологических групп не показал значимых корреляций между ОНП А/Г (rs3825214) гена *TBX5* и идиопатическими нарушениями атриовентрикулярной проводимости. Кроме того, в отношении замедления внутрижелудочковой проводимости значимые корреляционные связи получены только в группе больных с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса. Полученные данные могут быть обусловлены некоторыми генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, характера питания и т.д. и подтверждают мультифакторный характер нарушения сердечной проводимости как самостоятельного заболевания. При оценке частот распространенности генотипов гена *TBX5* в подгруппах женщин и мужчин с различными нозологиями статистически значимые различия были получены только в подгруппе женщин с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса и среди женщин общей группы больных с НСП. Такие результаты могут указывать на то, что половая

принадлежность в совокупности с генетическим компонентом является одним из факторов, повышающим риск развития идиопатических НСП.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о преобладании редкого гомозиготного генотипа GG гена *TBX5* в группе больных с нарушением проводимости по левой ножке пучка Гиса в сравнении с лицами без сердечно-сосудистой патологии, а также в подгруппе женщин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ). В подгруппе мужчин с ПБЛНПГ (БПВЛНПГ) наблюдается аналогичная тенденция, однако результаты не являются статистически значимыми. Полученные данные подтверждают мультифакторный характер нарушений сердечной проводимости и свидетельствуют о влиянии ОНП А/Г (rs3825214) гена *TBX5* на предрасположенность к развитию нарушений проводимости по левой ножке пучка Гиса, преимущественно у лиц женского пола.

Литература

- Butler AM, Yin X, Evans DS, et al. Novel loci associated with PR interval in a genome-wide association study of 10 African American cohorts. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2012; 5(6): 639-46.
- Cerbai E, Sartiani L. Holt-Oram syndrome and atrial fibrillation: opening the (T)-box. *Circ. Res.* 2008; 102 (11): 1304-6.
- Hiroi Y, Kudoh S, Monzen K, et al. Tbx5 associates with Nkx2-5 and synergistically promotes cardiomyocyte differentiation. *Nature Genet.* 2001; 28: 276-80.
- Holm H, Gudbjartsson DF, Arnar DO, et al. Several common variants modulate heart rate, PR interval and QRS duration. *Nat. Genet.* 2010; 42 (2): 117-122.
- Liu C. X., Shen A. D., Li X. F. et al. Association of TBX5 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2009; 122(1): 30-34.
- Patel C., Silcock L., McMullan D. et al. TBX5 intragenic duplication: a family with an atypical Holt-Oram syndrome phenotype. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20(8): 863-869.
- Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX5 mutations in non-Holt-Oram syndrome (HOS) malformed hearts. *Hum. Mutat.* 2004; 24(1): 104.
- Zang X, Zhang S, Xia Y, et al. SNP rs3825214 in TBX5 is associated with lone atrial fibrillation in Chinese Han population. *PLoS One* 2013; 8(5): e 64966.
- Bogarapu S, Bleyl SB, Calhoun A, et al. Phenotype of a patient with contiguous deletion of TBX5 and TBX3: expanding the disease spectrum. *Am. J. Med. Genet. A.* 2014; 164A(5):1304-9.
- Atik T, Dervisoglu H, Onay HJ, et al. A New Mutation in the TBX5 Gene in Holt-Oram Syndrome: Two Cases in the Same Family and Prenatal Diagnosis. *Trop. Pediatr.* 2014; 60(3):257-9.
- Inagawa K, Miyamoto K, Yamakawa H. Induction of cardiomyocyte-like cells in infarct hearts by gene transfer of Gata4, Mef2c, and Tbx5. *Circ Res.* 2012; 111(9):1147-56.
- Jensen B, Wang T, Christoffels VM, et al. Evolution and development of the building plan of the vertebrate heart. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833(4):783-94.
- Zhou L, Liu Y, Lu L, et al. Cardiac gene activation analysis in mammalian non-myoblastic cells by Nkx2-5, Tbx5, Gata4 and Myocd. *PLoS One.* 2012; 7(10):e48028.
- Baban A, Pitto L, Pulignani S, et al. Holt-Oram syndrome with intermediate atrioventricular canal defect, and aortic coarctation: functional characterization of a de novo TBX5 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 2014; 164A(6):1419-24.
- Mathison M, Singh VP, Gersch RP, et al. "Triplet" polycistronic vectors encoding Gata4, Mef2c, and Tbx5 enhances postinfarct ventricular functional improvement compared with singlet vectors. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 2014; S0022-5223(14): 00386-9.
- Kobylińska J, Dworżański W, Cendrowska-Pinkosz M, et al. Morphological and molecular bases of cardiac development. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 2013; 67:950-7.
- van Duijvenboden K, Ruijter JM, Christoffels VM. Gene regulatory elements of the cardiac conduction system. *Brief Funct Genomics.* 2014; 13(1):28-38.
- Ieda M. Heart regeneration using reprogramming technology. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2013; 89(3):118-28.
- Hashem SI, Lam ML, Mihadja SS, et al. Shox2 regulates the pacemaker gene program in embryoid bodies. *Stem. Cells. Dev.* 2013; 22(21): 2915-26.
- Misra C, Chang SW, Basu M, et al. Disruption of myocardial Gata4 and Tbx5 results in defects in cardiomyocyte proliferation and atrioventricular septation. *Hum Mol Genet.* 2014; ddu215.

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНОЙ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Кузнецов В. А., Шебеко П. В., Енина Т. Н., Мельников Н. Н.

Цель. Изучить влияние сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) на показатели вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в ходе ретроспективного наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 22 больных с ХСН (14 (63,6%) — мужчин, средний возраст — 50 ± 10 лет) с кардиомиопатией (КМП) ишемического и неишемического генеза преимущественно II—III функционального класса (ФК) СН (NYHA) с имплантированными устройствами для СРТ. Всем больным исходно и в динамике были выполнены электрокардиография (ЭКГ), тест 6-минутной ходьбы (Т 6Х), эхокардиография (ЭхоКГ), анализ ВРС в покое и при выполнении активной ортостатической пробы (АОП). Средний срок наблюдения составил 12,5 [9,3;13,3] мес. Согласно динамике конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) пациенты с СРТ-устройствами были разделены на 2 группы: 11 человек, у которых КСО ЛЖ снижался на 15% и более (респондеры), и 11 человек, у которых снижение КСО ЛЖ составило менее 15% (нереспондеры).

Результаты. Исходно у нереспондеров были достоверно более высокие значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) и большие размеры правого желудочка (ПЖ). Исходно в группе респондеров был выявлен достоверный прирост LF/HF, а также достоверное уменьшение значений показателей SDNN и TP при вставании. В конце срока наблюдения показатель LF/HF достоверно прирастал только в группе респондеров. В группе нереспондеров достоверных изменений показателей ВРС при выполнении АОП исходно и в динамике выявлено не было.

Заключение. СРТ оказывает положительное модулирующее влияние на вегетативную регуляцию сердечного ритма у больных с ХСН. Сохранность симпатической реактивности в АОП может быть использована в качестве предиктора хорошего ответа на СРТ.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 87–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-87-92>

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, активная ортостатическая проба, хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизация.

Филиал ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии РАМН, Тюменский кардиологический центр, Тюмень, Россия.

Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, зав. научным отделом инструментальных методов исследования, директор Филиала, Шебеко П. В.* — аспирант, м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Енина Т. Н. — д.м.н., ст.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Мельников Н. Н. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования.

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

АОП — активная ортостатическая проба, ВНС — вегетативная нервная система, ВРС — вариабельность ритма сердца, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНС — симпатическая нервная система, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, Т 6Х — тест шестиминутной ходьбы, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК СН — функциональный класс сердечной недостаточности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, HF — high frequency — высокочастотная составляющая спектра ВРС, LF — low frequency — низкочастотная составляющая спектра ВРС, LF/HF — индекс вегетативного баланса, pNN50 — количество пар соседних интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов R-R, RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами R-R, SDNN — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки, TP — total power — общая мощность спектра, VLF — very low frequency — очень низкочастотная составляющая спектра ВРС.

Рукопись получена 03.10.2013
 Рецензия получена 09.11.2013
 Принята к публикации 16.11.2013

THE INFLUENCE OF CARDIAC RESYNCHRONIZING THERAPY ON VEGETATIVE HEART RHYTHM REGULATION IN INDIVIDUALS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Kuznetsov V. A., Shebeko P. V., Enina T. N., Melnikov N. N.

Aim. To study the influence of cardiac resynchronizing therapy (CRT) on autonomous cardiac regulation during follow-up in patients (pts) with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. 22 pts (14 (63,6%) males, mean age $50 \pm 10,0$ years) with implanted cardiac resynchronization devices were examined. 14 (63,6%) pts had ischemic cardiomyopathy, 12 pts (54,6%) were in NYHA class II, 6(27,3%) — III, 4(18,1%) — IV. Mean follow-up was 12,5 [9,3;13,3] months. Heart rate variability (HRV) analysis was performed on 5-minute ECG recordings made at rest and in active orthostatic test (AOT). Echocardiographic and electrocardiographic parameters were estimated. Pts with a decrease in left ventricular end-systolic volume $\geq 15\%$ was classified as responders ($n=11$ — gr.I) and $<15\%$ — non-responders ($n=11$ — gr. II).

Results. At baseline in gr.II higher pulmonary artery systolic pressure (PASP) and right ventricle dimension were detected. At baseline in gr.I significant LF/HF increase, SDNN and TP decrease in AOT were observed. During prospective study

in gr.I LF/HF increase in AOT was significant and LF and LF% were higher as compared with initial. At baseline and during follow-up in gr.II HRV parameters were unchanged.

Conclusion. CRT exerts positive influence on autonomic cardiac regulation in CHF patients. Preservation of sympathetic reactivity in AOT probably can be used as a marker of a good CRT response.

Russ J Cardiol 2014; 10 (114): 87–92
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-87-92>

Key words: heart rate variability, active ortostatic probe, chronic heart failure, cardiac resynchronization.

¹Affiliation of FSBI Scientific-Research Institute of Cardiology of RAMS, Tyumen Cardiovascular Dispensary, Tyumen, Russia.

В соответствии с современной моделью патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) это состояние рассматривается, прежде всего, как патология нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения и возникающего, в связи с этим, вегетативного дисбаланса [1]. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) является весьма информативным неинвазивным методом диагностики, позволяющим качественно и количественно оценить состояние отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [2]. Выявить адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы, а также скрытые нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с ХСН возможно с помощью проведения активной ортостатической пробы (АОП) [3].

В настоящее время стандартом лечения больных с выраженной ХСН, находящихся на оптимальной медикаментозной терапии, является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) [4]. Многочисленные многоцентровые рандомизированные исследования доказали эффективность СРТ в отношении улучшения качества жизни, увеличения продолжительности жизни, снижения частоты госпитализаций по поводу ХСН, общей смертности и смертности от ХСН [5].

Однако, несмотря на хорошие результаты применения СРТ в лечении больных с выраженной ХСН, часть пациентов не отвечают на эту терапию (так называемые “нереспондеры”) [6]. В связи с этим поиск предикторов ответа на СРТ в дооперационном периоде, а также изучение влияния СРТ на вегетативную регуляцию ритма сердца остаются крайне актуальными.

Цель работы — изучить влияние СРТ на показатели ВРС у больных с ХСН в ходе ретроспективного наблюдения.

Материал и методы

Было обследовано 22 пациента с ХСН с наличием синусового ритма, включенных в “Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии”[©] [7], которым были имплантированы устройства для СРТ. Отбор пациентов для СРТ производили в соответствии с ранее опубликованными критериями [8].

Из 22 обследуемых 14 (63,6%) больных с ХСН были мужского пола. Средний возраст пациентов составил 50 ± 10 лет. У 14 пациентов (63,6%) кардиомиопатия (КМП) была ишемического генеза, а у 8 (36,4%) — неишемического. У 12 пациентов (54,6%) исходно был верифицирован II функциональный класс (ФК) СН (NYHA), у 6 (27,3%) — III, у 4 (18,1%) — IV; 7 (31,8%) пациентов в анамнезе имели инфаркт миокарда, 1 (4,5%) — сахарный диабет, 15 (68,2%) — артериальную гипертензию. Обследование больных с ХСН проводилось исходно и в сроки

от 12,5 [9,3;13,3] мес. после имплантации устройств для СРТ и включало в себя: электрокардиографию (ЭКГ), тест 6-минутной ходьбы (Т 6Х), эхокардиографию (ЭхоКГ), анализ ВРС на коротких участках записи ЭКГ (300 кардиоинтервалов) в покое и при выполнении АОП с изучением общепринятых временных (SDNN, RMSSD, pNN50) и спектральных (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) показателей.

Согласно динамике конечно-систолического объема левого желудочка (КСО ЛЖ) пациенты с СРТ-устройствами были разделены на 2 группы: 11 человек, у которых КСО ЛЖ снижался на 15% и более (респондеры), и 11 человек, у которых снижение КСО ЛЖ составило менее 15% (нереспондеры) [6].

Статистическую обработку проводили с помощью электронного пакета прикладных программ SPSS, версия 17.0 для Windows. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении результаты были представлены как $M \pm sd$ (где M — среднее значение, sd — стандартное отклонение); в случае ненормального распределения — как медиана с интерквартильным размахом ($M [25;75]$). Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при ненормальном — в случае межгруппового сравнения использовали непараметрический U -критерий Манна-Уитни, в случае внутригруппового — критерий Вилкоксона. При сравнении дискретных переменных был использован χ^2 критерий Пирсона. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности изучаемых факторов был выполнен ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

В ходе ретроспективного исследования нами были проанализированы клинико-морфо-функциональные параметры пациентов в группах респондеров и нереспондеров. Несмотря на отсутствие достоверных различий по частоте инфарктов в группах респондеров и нереспондеров, размер асинергии в группе респондеров был достоверно меньше, чем в группе нереспондеров (табл. 1).

Исходно в группе нереспондеров были достоверно более высокие значения СДЛА и большие размеры правого желудочка, что свидетельствует о наличии изначально более выраженной легочной гипертензии у больных, вошедших в эту группу. В литературе показано, что сам факт наличия правожелудочковой дисфункции является неблагоприятным прогностическим фактором у больных с ХСН. Предполагается, что вовлечение ПЖ в патологический процесс развития ХСН может способствовать увеличению субстрата, ответственного за появление злокачественных желудочковых аритмий, повышая, тем самым, риск внезапной смерти [9]. Выявленная в нашем

Таблица 1

Клиническая характеристика респондеров и нереспондеров

	Респондеры (n=11)	Нереспондеры (n=11)	p
Средний возраст	55±7,1 года	50±11,8 года	нд
Пол муж/жен	6/5 (54,5/45,5%)	8/3 (72,7/27,3%)	нд
КМП ишемического генеза	7 (63,6%)	7 (63,6%)	нд
ИМ в анамнезе	2 (18,2%)	5 (45,5%)	нд
Размер асинергии ЛЖ	0,9±3,0%	21,4±25,9%	0,040
ПБЛНПГ	8 (72,7%)	6 (54,5%)	нд
АГ в анамнезе	8 (72,7%)	7 (63,6%)	нд
СД в анамнезе	1 (9,1%)	1 (9,1%)	нд

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет.

Таблица 2

Динамика клинико-морфо-функциональных характеристик больных с ХСН и разным ответом на СРТ в ходе ретроспективного исследования

	Респондеры (n=11)		p	Нереспондеры (n=11)		p
	До СРТ	Через 1 год СРТ		До СРТ	Через 1 год СРТ	
Т 6Х, м	297,9±82,1	385,7±56,5	0,007	307,4±147,9	318,8±123,2	нд
NYHA класс			0,001			нд
I		3 (27,3%)			1 (9,1%)	
II	6 (54,5%)	7 (63,6%)		6 (54,5%)	1 (9,1%)	
III	4 (36,4%)	1 (9,1%)		2 (18,2%)	9 (81,8%)	
IV	1 (9,1%)			3 (27,3%)		
Продолжительность QRS, мс	163,3±24,9	156,6±22,5	нд	152,6±20,1	161,3±24,5	нд
ЛП, мм	48,2±4,5	44,9±5,3	0,002	48,5±6,1	45,3±6,7	нд
ПЖ, мм	27,6±2,3*	26,0±1,6	нд	33,0±7,1*	29,0±4,4	нд
КДР ЛЖ, мм	66,5±5,9	61,2±8,0	<0,001	68,91±8,5	66,3±10,5	0,001
КСР ЛЖ, мм	162,9±43,5	115,9±49,9	<0,001	173,0±61,0	157,0±70,9	0,018
КДО ЛЖ, мл	233,3±45,2	192,2±60,9	0,001	251,1±71,5	232,1±85,5	0,001
КСО ЛЖ, мл	163,3±41,4	115,6±50,2	<0,001	180,1±58,5	157,3±76,6	0,011
ФВЛЖ, %	30,6±4,3	41,3±7,7	<0,001	29,5±5,1	34,3±10,4	нд
СДЛА, мм рт.ст.	34,9±7,4*	25,4±2,7	нд	50,3±9,9*	39,4±13,9	нд

Примечание: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, Т 6Х — тест шестиминутной ходьбы, NYHA класс — функциональный класс хронической сердечной недостаточности согласно Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии.

Примечание: * — $p < 0,05$ исходно между группами респондеров и нереспондеров.

Таблица 3

Степень изменения эхокардиографических параметров больных с ХСН и разным ответом на СРТ в ходе ретроспективного исследования

	Респондеры (n=11)	Нереспондеры (n=11)	p
Δ КДР ЛЖ, мм	-5,00±2,9	-2,4±1,3	0,025
Δ КСР ЛЖ, мм	-47,0±21,2	-16,0±14,7	0,002
Δ КДО ЛЖ, мм	-39,7±23,9	-17,9±8,8	0,020
Δ КСО ЛЖ, мм	-47,2±21,3	-18,6±13,6	0,004

Сокращения: КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, КСР ЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка.

исследовании связь между функцией ПЖ и степенью ответа на СРТ у больных с ХСН предполагает возможность эффективного применения оценки правожелудочковой дисфункции с целью предсказания хорошего ответа на СРТ.

К концу срока наблюдения в обеих группах было отмечено достоверное уменьшение конечно-систолических и конечно-диастолических размеров и объемов ЛЖ (табл. 2). Однако степень уменьшения этих показателей в группах была разной: в группе респондеров

Таблица 4

Динамика показателей ВРС в группе респондеров в ходе ретроспективного исследования (n=11)

	Исходно		p	Через 1 год СРТ		p
	Покой	АОП		Покой	АОП	
SDNN, мс	18,0 [13,0;21,0]	13,0 [10,0;18,0]	0,006	29,0 [14,0;34,3]	16,0 [15,0;36,3]	нд
RMSSD, мс	15,0 [8,0;20,0]	6,0 [4,0;11,0]	нд	20,5 [11,3;33,5]	8,5 [7,8;33,8]	нд
PNN50, %	1,0 [0,6;9]	1,0 [0,2;1]	нд	3,1 [0,5;8,7]	1,8 [0;11,8]	нд
TP, мс ²	307,0 [171,0;422,0]	159,0 [101,0;321,0]	0,029	802,5 [184,3;1120,3]	259,0 [215,8;1339,5]	нд
LF/HF	1,8 [0,7;3,3]	4,0 [1,9;5,9]	0,033	1,2 [0,8;3,0]	5,4 [2,0;8,8]	0,026
VLF, мс ²	148,0 [112,0;236,0]	124,0 [65,0;245,0]	нд	289,5 [98,3;626,0]	187,5 [145,3;734,8]	нд
VLF, %	59,2 [53,2;69,6]	76,5 [51,0;88,4]	нд	58,2 [24,9;74,1]	67,8 [47,6;74,3]	нд
LF, мс ²	27,0 [15,0;58,0]	13,0* [7,0;38,0]	нд	60,0 [9,0;160,5]	54,5* [26,0;150,3]	нд
LF, %	8,5 [6,8;13,2]	8,6* [5,1;16,0]	нд	6,7 [4,2;17,8]	16,6* [8,4;23,4]	нд
HF, мс ²	117,0 [23,0;134,0]	17,0 [11,0;41,0]	нд	182,5 [52,8;390,5]	26,5 [16,8;378,5]	нд
HF, %	28,0 [20,0;40,5]	11,0 [6,5;18,1]	нд	28,9 [17,2;49,9]	12,2 [9,9;29,7]	нд

Сокращения: АОП — активная ортостатическая проба, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, SDNN — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки (N-N), RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами N-N, pNN50 — количество пар соседних интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов N-N, TP — общая мощность всех интервалов R-R, VLF — мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF — мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц), HF — мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц), LF/HF — индекс вегетативного баланса VLF%, LF%, HF% — показатели, отражающие процентный вклад отдельных составляющих в общую мощность спектра.

Примечание: * — $p < 0,05$ в АОП между группами респондеров и нереспондеров.

уменьшение систолических и диастолических размеров и объемов ЛЖ было достоверно больше, чем в группе нереспондеров (табл. 3). Наряду с этим в группе респондеров в отличие от нереспондеров было отмечено достоверное увеличение дистанции, пройденной пациентами по результатам Т 6Х, а также ФВЛЖ параллельно с достоверным уменьшением ФК СН (NYHA) и уменьшением размера левого предсердия.

У респондеров и нереспондеров исходно были отмечены крайне низкие значения общей ВРС как в покое, так и в ортостазе (табл. 4 и 5). Однако в группе респондеров исходно при выполнении АОП достоверно уменьшались показатели SDNN и TP, в то время как в группе нереспондеров достоверной динамики этих показателей в АОП зарегистрировано не было. Таким образом, у нереспондеров имеет место ригидность сердечного ритма при выполнении АОП, что свидетельствует о более выраженном органическом поражении миокарда. Важно отметить, что в обеих группах ортостатическая устойчивость осуществлялась за счет преимущественно адреногуморальных влияний. В норме при переходе в вертикальное положение в наибольшей степени снижается мощность высокочастотных компонентов (HF) и в меньшей — мощность низкочастотных (LF) волн. Таким образом, показатель LF/HF, отражающий соотношение симпатического и парасимпатического отделов ВНС, увеличивается в 3,5–10 раз [2]. Выявленный в нашем исследовании достоверный прирост показателя вегетативного баланса в группе респондеров свидетельствует о сохранности симпатической реактивности при вставании в этой группе. Вероятно, оценка сохранности симпатической реактивности, выражающаяся в достоверном приросте LF/HF в АОП,

в дальнейшем может быть использована с целью предсказания ответа на СРТ.

Через год СРТ только в группе респондеров значения LF/HF в АОП прирастали достоверно в 4,7 раза. Такая реакция на ортостаз является физиологической и свидетельствует об улучшении симпатической реактивности под влиянием СРТ. Наряду с этим через год СРТ в АОП достоверно более высокими в группе респондеров были абсолютные и относительные значения низкочастотной составляющей спектра ВРС (LF), чем в группе нереспондеров. Таким образом, в группе респондеров ортостатическая устойчивость реализуется за счет улучшенной под влиянием СРТ симпатической реактивности. Выполнение АОП в группе нереспондеров происходит преимущественно за счет адренальных влияний, которые в большей степени замещают угнетенную симпатическую активность.

Исследования последних лет с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и аналога Надр — ¹²³I—MIBG продемонстрировали факт истощения симпатических терминалей сердца в процессе ХСН. Наряду с этим также с использованием ¹²³I—MIBG и ПЭТ было доказано, что сердечная симпатическая дисфункция является строгим предиктором смерти больных с ХСН. Поэтому многими авторами признается ведущая роль дисфункции автономной нервной системы в патогенезе ХСН [10, 11].

В спектральном анализе ВРС у здоровых людей, по мнению большинства исследователей, низкочастотные колебания продолжительности межсистолических интервалов в коротких записях ЭКГ (LF) связаны с симпатической активностью. Наряду с этим в литературе подчеркивается связь ¹²³I—MIBG с низкочастот-

Таблица 5

Динамика показателей ВРС в группе нереспондеров в ходе ретроспективного исследования (n=11)

	Исходно		p	Через 1 год СРТ		p
	Покой	АОП		Покой	АОП	
SDNN, мс	16,0 [7,0;24,0]	16,0 [8,0;19,0]	нд	20,5 [12,8;48,5]	17,5 [7,0;63,3]	нд
RMSSD, мс	10,0 [4,0;18,0]	7,0 [5,0;13,0]	нд	12,5 [8,3;17,0]	6,5 [4,3;54,0]	нд
PNN50, %	1,0 [0;4,0]	1,0 [0;9,0]	нд	0,2 [0;3,0]	1,2 [0;19,8]	нд
TP, мс ²	255,0 [41,0;556,0]	231,0 [59,0;332,0]	нд	275,5 [80,5;1355,5]	178,0 [53,0;1647,5]	нд
LF/HF	2,3 [1,0;6,6]	6,0 [1,0;12,1]	нд	1,1 [0,5;3,5]	1,7 [0,3;4,9]	нд
VLF, мс ²	99,0 [32,0;355,0]	132,0 [42,0;248,0]	нд	142,5 [42,8;569,5]	137,0 [43,0;389,8]	нд
VLF, %	53,1 [48,4;75,2]	59,8 [34,0;82,7]	нд	52,8 [27,9;78,3]	75,2 [19,7;84,5]	нд
LF, мс ²	29,0 [2,0;77,0]	23,0* [10,0;87,0]	нд	33,0 [6,3;139,0]	18,0* [2,3;31,5]	нд
LF, %	13,2 [8,0;26,8]	11,8* [5,0;31,2]	нд	10,6 [4,8;16,6]	3,9* [1,7;8,1]	нд
HF, мс ²	54,0 [6,0;128,0]	11,0 [9,0;59,0]	нд	51,5 [28,0;127,5]	21,5 [10,5;1230,5]	нд
HF, %	21,2 [13,4;35,0]	9,1 [4,6;48,0]	нд	32,3 [12,0;60,0]	16,0 [7,8;78,5]	нд

Сокращения: АОП — активная ортостатическая проба, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, SDNN — стандартное отклонение всех средних значений интервалов R-R за сутки (N-N), RMSSD — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами N-N, pNN50 — количество пар соседних интервалов N-N, различающихся более чем на 50 мс в течение всей записи, деленное на общее число интервалов N-N, TP — общая мощность всех интервалов R-R, VLF — мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF — мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц), HF — мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц), LF/HF — индекс вегетативного баланса VLF%, LF%, HF% — показатели, отражающие процентный вклад отдельных составляющих в общую мощность спектра.

Примечание: * — $p < 0,05$ в АОП между группами респондеров и нереспондеров.

ными волнами ВРС (LF), что еще раз указывает на “симпатическое” происхождение этих волн [2, 11].

В процессе анализа ВРС больных с ХСН Гизатулиной Т. П. и соавт. было показано, что утрата симпатической активности при выполнении АОП характерна для больных с плохим прогнозом. Авторами был установлен новый независимый предиктор внезапной смерти у больных с ишемической КМП — уровень вегетативного баланса $LF/HF < 4,0$ при выполнении АОП [3].

В нашем исследовании изучаемые показатели ВРС в покое между группами исходно не отличались. Исходно индекс вегетативного баланса в АОП в группе респондеров равнялся 4,0, что свидетельствует о степени тяжести больных с ХСН, включенных в исследование. Однако выявленный в группе респондеров достоверный прирост LF/HF при выполнении АОП свидетельствует о более сохранной симпатической регуляции сердечного ритма у пациентов этой группы, что, возможно, обуславливает в перспективе хороший ответ на СРТ. Через 1 год СРТ только в группе респондеров прирост LF/HF в АОП был достоверным и равнялся 5,4, что свидетельствует об улучшении симпатической реактивности при выполнении АОП под влиянием СРТ.

С помощью ROC-анализа было показано (рис. 1), что прирост LF/HF более чем на 1,55 ед. при выполнении АОП относительно значения в покое может являться дополнительным дооперационным предиктором положительного ответа на СРТ (чувствительность и специфичность — 64%).

Немаловажную роль в прогнозировании плохого ответа на СРТ имеют рубцовые изменения миокарда

вследствие перенесенного инфаркта [12]. В замещающей зоне инфаркта рубцовой ткани нарушаются межклеточные взаимодействия, присущие кардиомиоцитам, поэтому восстановление симпатических структур под действием СРТ в зоне постинфарктного кардиосклероза становится невозможным. В нашем исследовании достоверной разницы в частоте перенесенных инфарктов миокарда между группами выявлено не было. Однако меньший размер асинергии миокарда у больных в группе респондеров свидетельствует о большей сохранности миокардиального симпатического резерва.

По результатам исследований последних лет, неоднократно показан быстрый и положительный эффект СРТ на хроническую нейрогуморальную гиперактивацию и вегетативную дисфункцию при ХСН. В частности, некоторыми авторами был отмечен достоверный прирост LF-составляющей ВРС в процессе СРТ [13–15]. Однако патофизиологические механизмы эффектов СРТ на вегетативную регуляцию сердечного ритма изучены недостаточно. По мнению ряда авторов, высоковероятно, что СРТ уменьшает выраженность нейрогуморальной активации за счет снижения активности афферентного кардиального симпатомиметического рефлекса. Этот рефлекс активируется при механическом напряжении миокарда желудочков, а также под воздействием различных метаболитов, выделяющихся при ишемии миокарда и напряжении его стенки. Устранение механической диссинхронии при бивентрикулярной стимуляции может снижать степень напряжения стенки левого желудочка и, таким образом, уменьшать активацию симпатомиметического рефлекса [13].

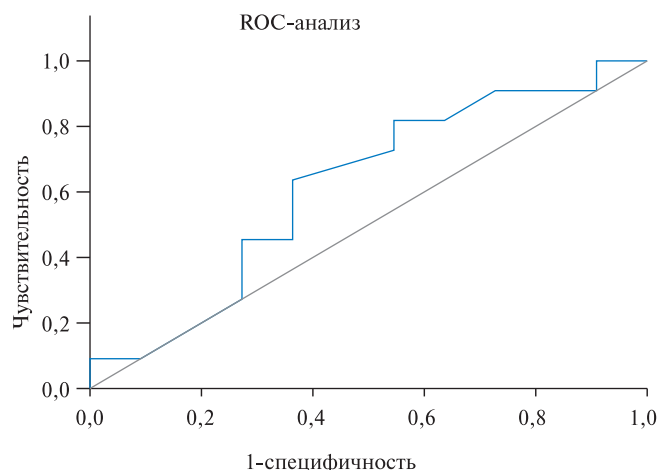


Рис. 1. ROC-кривая динамики показателя вегетативного баланса при выполнении АОП.

По мнению Fantoni C. et al., помимо процессов обратного ремоделирования сердца позитивные влияния СРТ на автономную нервную систему сердца у больных с ХСН также могут быть связаны с улучшением функциональной активности адренорецепторов миокарда. Так, утраченная чувствительность адренорецепторов сердца при ХСН может восстанавливаться под влиянием СРТ вследствие редукции симпатической гиперактивности и восстановления парасимпатического тонуса в синусовом узле. Параллельно с этим вследствие процессов обратного ремоделирования полостей сердца происходит восстановление измененных афферентных нервных волокон в миокарде [14].

Помимо этого, в литературе показано, что СРТ положительно влияет на эфферентную симпатиче-

скую импульсацию за счет снижения афферентной вагусной импульсации при взаимодействии этих импульсов на уровне ядра солитарного тракта продолговатого мозга. Таким образом, СРТ способна подавлять гиперактивность СНС, способствуя процессам обратного ремоделирования миокарда у больных с ХСН [12].

Chakir K. et al. на модели ХСН у собак продемонстрировал способность СРТ восстанавливать баланс симпатической нейростимуляции и реагирования кардиомиоцитов на КА. Нормализуя ионный гомеостаз в клетках сердца, СРТ приводит к восстановлению количества β_1 -адренорецепторов на постсинаптической мембране. Наряду с этим в ряде исследований было показано увеличение активности аденилатциклазы на фоне СРТ, в связи с чем содержание НАдр в везикулах симпатических терминалей сердца восполняется. При этом по принципу обратной связи подавляется чрезмерная активация экстракардиальной СНС [15].

Заключение

По нашему мнению, механизм влияния СРТ на вегетативную регуляцию ритма сердца сложен и многогранен. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что симпатические структуры являются крайне пластичными и подвержены процессам обратного ремоделирования в ходе СРТ. Обобщая результаты нашего исследования, можно сделать вывод, что динамика показателей ВРС при выполнении АОП может давать дополнительную информацию об адаптивных возможностях больных с ХСН и, возможно, являться предиктором хорошего ответа на СРТ.

Литература

1. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *European Heart Journal*; 2012;33:1058–66.
2. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal*; 1996; 17:354–81.
3. Gizatulina TP, Shalaev SV, Petrik SV, et al. Sympathovagal balance in active orthostatic test as a independent predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*; 2004;3 (4):57–62. Russian (Гизатулина Т.П., Шалаев С.В., Петрик С.В., Петрик Е.С. Уровень симпатовагального баланса при активной ортостатической пробе — независимый предиктор внезапной смерти у больных инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика; 2004;3 (4):57–62).
4. National Guidelines of OSSH, RKO, RNMOT for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2013 (fourth revision). Moscow: Izdatel'stvo OSSH, 2013. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). — М. Издательство ОССН, 2013. — 312 с.).
5. Bokeria LA, Bokeria OL, Glushko LA. A meta-analysis of modern clinical studies and long-term results of chronic cardiac resynchronization therapy. *Annals arrhythmology*; 2012; 1:44–55. Russian (Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Метаанализ современных клинических исследований и отдаленные результаты применения хронической ресинхронизирующей терапии. *Анналы аритмологии*; 2012; 1:44–55).
6. Yu C, Hayes D. Cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2013; 19 (34):1396–403.
7. Kuznetsov VA, Kolunin GV, Kharats VE, et al. Register of transactions cardiac resynchronization therapy № 2010620077 from February 1, 2010. Russian (Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е. и др. Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 года).
8. Kuznetsov VA, Vinogradova TO, Enina TN, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on survival in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy in clinical practice. *Therapeutic archives*; 2012; 8 (84):52–6. Russian (Кузнецов В.А., Виноградова Т.О., Енина Т.Н. и др. Влияние сердечной ресинхронизирующей терапии на выживаемость пациентов с кардиомиопатией ишемического и неишемического генеза в клинической практике. *Терапевтический архив*; 2012; 8 (84):52–6).
9. Adamjan KG, Tumasjan AR, Chilingarjan AL. Prognostic significance of functional parameters of the right heart in patients with severe chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Preserving medicine*; 2013; 1:25–9. Russian (Адамьян К.Г., Тумасян А.Р., Чилингарян А.Л. Прогностическая значимость функциональных параметров правых отделов сердца у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка. *Профилактическая медицина*; 2013; 1:25–9).
10. Teresinska A. Metaiodobenzylguanidine scintigraphy of cardiac sympathetic innervations. *Nuclear Medicine Review*; 2012; 15 (1):61–70.
11. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *European Heart Journal*; 2000; 21:475–82.
12. Cha Y, Chareonthatawee P, Dong Y, et al. Cardiac sympathetic reserve and response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation: Heart Failure*; 2011; 4:339–44.
13. Gademan M, Bommel R, Borleffs C, et al. Biventricular pacing-induced acute response in baroreflex sensitivity has predictive value for midterm response to cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Physiology: Heart Circulatory Physiology*; 2009; 297: H233–H237.
14. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate and severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*; 2005;46:1875–82.
15. Chakir K, Daya S, Aiba T, et al. Mechanisms of enhanced beta-adrenergic reserve from cardiac resynchronization therapy. *Circulation*; 2009; 9 (119):1231–40.

www.rosocardio.ru

РОССИЙСКИЙ
КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ
Russian Journal of Cardiology

Силуэты  Полиграф

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА
CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — www.rosocardio.ru
Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

Научная деятельность

Новости

ПРЕЗЕНТАЦИЯ: ПОСОБИЕ ДЛЯ АВТОРОВ

На сайте размещена презентация «**10 трудностей при подготовке научной статьи**», в которой наглядным способом показаны основные организационные моменты подготовки рукописи в Российский кардиологический журнал, в соответствии с новыми правилами для авторов.

<http://www.rosocardio.ru/ru/news/item/141-presentaciya-posobie-dlya-avtorov.html>

Анонсы

Текущий номер

Архив

НОВЫЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ В ВОПРОСАХ И ОТВЕТАХ

С января 2012 г в Российском кардиологическом журнале были введены новые «Правила публикации авторских материалов». Данная статья информирует читателей об этих изменениях и посвящена разъяснению некоторых вопросов, возникающих у авторов или авторских коллективов при подаче рукописей в журнал. С 2015г выходит новая редакция.

<http://www.rosocardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc/item/65-pravila-dlya-avtorov-v-vio.html>

Анонсы

Текущий номер

Архив

ИНФОРМАЦИЯ ОТ РЕДАКЦИИ

Всем научным статьям, принятым в журнал присваивается уникальный номер, и их авторы могут в интерактивном режиме следить за продвижением материала внутри Редакции.

Разделы: Опубликованные статьи, Принятые к публикации в текущем номере, Принятые к публикации в следующем номере, На рецензии или рассматриваются.

<http://www.rosocardio.ru/ru/shnformation-from-edition-rjc.html>

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2015 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты ☐ Наличными в отделении Сбербанка ☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном - МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	600,00 руб.	
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	1800,00 руб.	

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Lázár
Fotószámla
a Kónyi Parkban
Lázár
Fotószámla
a Kónyi Parkban
Lázár
Fotószámla
a Kónyi Parkban



08 2014

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле 1 раз/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ