

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Свеклина Т.С.¹, Шустов С.Б.¹, Колубаева С.Н.¹, Кучмин А.Н.¹, Кондратенко А.А.¹, Козлов В.А.²

¹ФГБ Военное ОУВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: Sveklinats@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары, e-mail: pooh12@yandex.ru

Цель исследования – изучение сочетания генетических показателей предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям у лиц с хронической сердечной недостаточностью ХСН с сохраненной фракцией выброса. Материал и методы. Всего обследовано 50 пациентов с ХСН и 50 лиц без симптомов ССЗ. Средний возраст пациентов с ХСН – 68,0±6,7, в контрольной группе – 35,6 ±8,3 года. Критерии отбора больных: классические симптомы ХСН, фракция выброса ($\geq 50\%$, 40-50% и $\leq 40\%$); увеличение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНП) более 35 пг/мл и/или его N-концевого предшественника (NT-proBNP) более 125 пг/мл; выявление дополнительного критерия ХСН (гипертрофия левого желудочка и/или дилатация левого предсердия, и/или диастолическая дисфункция). Исследовали генные маркеры, ассоциированные с гипертензией и гиперкоагуляцией, патологией метаболизма лекарственных средств, углеводного и липидного обмена. Результаты: у больных с ХСН по сравнению с эталонной группой увеличена частота однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с формированием: тромбофилии – F13 (rs 5985), ITGB3 (rs 5918), PAI-1 (rs 1799889), MTHFR (rs1801133), MTRR (rs1801394); гипертензии – AGT (rs 699), GNB3 (rs 5443), NOS3 (rs 1799983); нарушением липидного и углеводного обменов – FTO (rs9939609), PON1 (rs 662), ADRB2 (C>G); метаболизма – CYP3A5(G>A), CYP3A5(G>A), CYP11B2 (344C>T). У больных с ХСН с различной фракцией выброса различия частот получены для генов: MTHFR (677C>T) rs 1801133, MTRR (66A>G), AGT (700 T>C) rs 699, FTO (A>T) rs939609. Выводы: у пациентов с ХСН выявлено значимое увеличение количества маркерных полиморфизмов, связанных с развитием гиперкоагуляции, гипертензии, нарушением липидного и углеводного обмена, метаболизма лекарственных средств; частота полиморфизма гена FTO в группе пациентов с ХСН в 1,65 раза превышает частоту в контрольной группе.

Ключевые слова: ХСН, ФВЛЖ, генетические полиморфизмы, гиперкоагуляция, гипертензия, нарушение липидного и углеводного обменов, метаболизм лекарств.

GENETIC MARKERS OF CHRONIC HEART DISEASE INSUFFICIENCY WITH A PRESERVED EJECTION FRACTION

Sveklina T.S.¹, Shustov S.B.¹, Kolyubaeva S.N.¹, Kuchmin A.N.¹, Kondratenko A.A.¹, Kozlov V.A.²

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, email: Sveklinats@mail.ru;

²Chuvash State University named after I. N. Ulyanov, Cheboksary, email: pooh12@yandex.ru

The research aim was to study the combination of genetic indicators of predisposition to cardiovascular diseases in individuals with chronic heart failure (CHF) with a preserved ejection fraction. Material and methods. A total of 50 patients were examined with CHF and 50 individuals without CVD symptoms. The patients with CHF average age were 68.0±6.7 years, in the control group – 35.6 ±8.3 years. The patient's selection criteria were classic symptoms of CHF, ejection fraction ($\geq 50\%$, 40-50% and $\leq 40\%$); an increase in the plasma concentration of brain natriuretic peptide (MNP) of more than 35 pg / ml and/or its N-terminal precursor (NT-proBNP) of more than 125 pg/ml; identification of an additional criterion for CHF (left ventricular hypertrophy and/or left atrial dilatation, and/or diastolic dysfunction). Gene markers were studied associated with hypertension and hypercoagulation, pathology of drug metabolism, carbohydrate and lipid metabolism. Results: In patients with CHF, compared with the reference group, the frequency of single – nucleotide polymorphisms associated with the formation of: thrombophilia – F13 (rs 5985), ITGB3 (rs 5918), PAI – 1 (rs 1799889), MTHFR (rs1801133), MTRR (rs1801394); hypertension – AGT (rs 699), GNB3 (rs 5443), NOS3 (rs 1799983); violation of lipid and carbohydrate metabolism – FTO (rs9939609), PON1 (rs 662), ADRB2 (C>G); metabolism – CYP3A5(G>A), CYP3A5(G>A), CYP11B2 (344C>T). In patients with CHF with different ejection fraction, frequency differences were found for the genes: MTHFR (677C>T) rs 1801133, MTRR (66A>G), AGT (700 T>C) rs 699, FTO (A>T) rs939609. Conclusions: with CHF patients showed a significant increase in the marker polymorphisms number associated

with: 1) the development of hypercoagulation, hypertension, impaired lipid and carbohydrate metabolism, drug metabolism; the frequency of FTO gene polymorphism in the group of patients with CHF is 1.65 times higher than the frequency in the control group.

Keywords: CHF, LVEF, genetic polymorphisms, hypercoagulation, hypertension, impaired lipid and carbohydrate metabolism, drug metabolism.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – синдром, являющийся следствием первичных заболеваний сердечно-сосудистого континуума (ССК). ХСН, как правило, сопровождается паттерном симптомов: одышка и утомляемость, вызванные низкой резистентностью к физической нагрузке, отеки и др., – связанным с несоответствующей потребностям перфузией органов и тканей в покое или при физической и/или психоэмоциональной нагрузке. В исследовании ЭПОХА было установлено, что частота ХСН любого функционального класса (ФК) в европейской части РФ составляет 7%, а ХСН III–IV ФК – 2,1%. Количество больных с ХСН статистически значимо увеличилось от 4,9% до 10,2%, а с ХСН III–IV ФК – от 1,2% до 4,1% в период с 1998 по 2014 год [1]. Общая смертность пациентов с ХСН – 6% в год. Это значит, что в РФ каждую минуту умирает один пациент с ХСН. Поскольку при СН патофизиологический статус ССК нестабилен, риск смерти одинаков как для больных с I и II ФК, так и с III и IV ФК. Причин для развития ХСН достаточно много. В Российской Федерации основными считаются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [2], сочетанные у половины больных [3].

Различие причин, приводящих к ХСН, определяет клиническую неоднородность этого состояния. *A priori* – ХСН не инфекционного генеза в своей основе имеет первичные изменения генома, поздно проявляющие себя в фенотипе сначала в форме патологии сердечно-сосудистой системы, а затем – присоединившейся ХСН. *A posteriori* – болезни возраста, к которым относятся сопровождаемые ХСН заболевания, являются полигенными. Между тем сложилась практика связывать полигенную патологию с точечной мутацией какого-либо единственного гена, наиболее часто встречающегося при данной патологии. Очевидно, что единственный полиморфизм, частотно связанный с какой-либо возрастной патологией, может быть как непосредственной причиной данной болезни, реализуемой во взаимодействии с рядом других фоновых генов, так и просто полиморфизмом-маркером. То есть не влияющим на формирование патогенеза мутантным геном, но наследуемым вместе с группой патогенных генов в результате кроссинговера. Тогда как сами участвующие в патологическом процессе гены, производящие патологический фенотип, могут наследоваться независимо друг от друга. В то же время для формирования определенного фенотипа, наследуемого полигенно, необходима передача непостоянного набора измененных генов – генной сети, формирующей такой патологический фенотип. В таком наборе вся группа генов

формирует конкретный фенотип, но сам фенотип оказывается сформирован в виде различающихся преобладающей симптоматикой и тяжестью течения клинических вариантов в зависимости от того, какие гены сформировали генную сеть у данного больного. Поэтому большой интерес представляет не только поиск маркерных однонуклеотидных генов, ведущих к замене аминокислот в белковых последовательностях или нарушению работы регуляторных участков генома, но и выявление генных сетей, формирующих патологический фенотип.

Примерно у 50% больных с ХСН фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) находится в пределах референтного интервала, но её распространённость к ХСН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) увеличивается на 1% в год [4; 5]. В популяции обследованных с ХСН, верифицированной по Фрамингемским критериям, у 85,6% лиц ФВЛЖ была более 40%, у 56,8% обследованных ФВЛЖ – более 50% [1; 3]. Пограничная ФВ от 40 до 49% (ХСНпФВ) составляет 10-20% популяции лиц с СН [6]. В соответствии с данными последнего регистра по обращаемости в поликлиники, у 78% больных ФВЛЖ не выходит за пределы физиологической нормы, что говорит о более высокой медико-социальной значимости данного состояния для нашей страны, чем для стран западного мира [7]. В настоящий момент основными биологическими маркерами ХСН являются натрийуретические пептиды, которые также используют как маркеры эффективности терапии. Обнаружение физиологических количеств натрийуретических пептидов (NT-proBNP и BNP ниже 125 и 35 пг/мл соотв.) у нелеченых пациентов позволяет исключить ХСН [8]. Тем не менее у 30% лиц с ХСНсФВ содержание BNP в крови находится в референтном интервале нормы. По этой причине не все специалисты считают правильным использовать этот показатель как абсолютный критерий ХСН [9].

В связи с тем что ренин-ангиотензин-альдостероновая система позиционирована как основное звено патогенеза ХСН, среди более 16 генов-кандидатов, связанных с ССЗ, интерес исследователей сосредоточен на гене ангиотензиногена (*AGT*) [10], в котором найдено более 30 однонуклеотидных полиморфизмов [11]. Среди них в настоящее время наиболее часто используют полиморфизмы M235T и T174M, частота которых варьирует в различных популяциях [10].

Анализ полиморфизма генов липидного обмена, а именно: ген липопротеинлипазы – HindIII; полиморфизма аполипопротеина E – HhaI; белка-переносчика эфиров холестерина – TaqIB и ангиотензинпревращающего фермента – полиморфизм I/D у больных с ИБС, – позволил рассматривать эти гены как маркеры высокого риска ХСН, способные сформировать фенотип ХСН в отдаленном будущем [12].

Найдено более 30 индуцибельных генов, побуждаемых стимулами к гипертрофии миокарда, среди них: гены трансформирующего рост фактора- β 1, натрийуретического

пептида, инсулиноподобного фактора роста-1, белков саркомеров и др. Напротив, экспрессия около 10 генов блокируется стимулами к гипертрофии, а именно: гены ряда белков кальциевых каналов, рецепторов ангиотензина II, эндотелин I, фосфоламбана, кардиотрофина-1 и др., связанных с G-протеином [13]. Учитывая многообразие этиологических воздействий, допустимо предположить, что специфическая терапия, предложенная только для одной из форм ХСН, не будет эффективна для других форм ХСН, мало отличающихся паттерном клинических симптомов, но с различной этиологией и патогенезом. Поэтому раскрытие генетических факторов, участвующих в формировании и прогрессировании ХСН, может оказать значительное влияние на понимание патофизиологических процессов, приводящих к ее формированию. Современные генные технологии формируют новые технологии прогнозирования течения ХСН, лечения и оценки эффективности терапии.

Целью нашей работы являлось изучение сочетания генетических показателей предрасположенности к ССЗ у лиц с ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 50 пациентов с ХСН и 50 лиц без симптомов патологии сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов с ХСН составил $68,0 \pm 6,7$, у контрольной группы ($35,6 \pm 8,3$) года.

Критерии отбора пациентов. Пациенты с ХСН с низкой, пограничной и сохраненной ФВЛЖ отобраны по совокупности критериев:

- 1) классический комплекс субъективных и объективных признаков ХСН;
- 2) ФВЛЖ $\geq 50\%$, $40-50\%$ и $\leq 40\%$;
- 3) увеличение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида (МНП) более 35 пг/мл и/или его N-концевого предшественника (*NT-proBNP*) более 125 пг/мл;
- 4) выявление какого-либо дополнительного критерия ХСН: гипертрофии левого желудочка и/или дилатации левого предсердия, и/или диастолической дисфункции.

Определяемые генные полиморфизмы. Исследовали однонуклеотидные полиморфизмы генов (*SNP* – *single nucleotide polymorphism*). Для определения полиморфизмов, ассоциированных с развитием тромбофилии (8 полиморфизмов генов *F13A1*, *F2*, *F5*, *F7*, *FGB*-фибриноген, *PAI-1*, *ITGA2-a2* интегрин, *ITGB3-b* интегрин) и гипертензии (9 полиморфизмов генов *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*), использовали наборы фирмы ООО «ДНК-технология» (Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08414).

Для определения полиморфизмов генов, ассоциированных с патологией углеводного и липидного обменов – *ADRB2*, *FDRB3*, *FABP2*, *PPARG*, *PPARG1*, *PPARG2*, *APOA1*, *APOE*, *APOC3*, *PON1*, *LPL*, *LIPS*, – и системы цитохромов P450, осуществляющих метаболизм

лекарственных препаратов, ассоциированных с ССЗ, использовали наборы фирмы «Литех» (Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13165). Выделение ДНК проводили по методике, описанной в инструкции, приложенной к набору фирмы «ДНК-технология» или к набору для выделения ДНК фирмы «Литех». Чистоту и концентрацию выделенной ДНК верифицировали на спектрофотометре Nanodrop2000С (Thermoscientific, США, номер по Госреестру 56026-13). ДНК амплифицировали на приборе «ДТ-прайм 5» (ООО «ДНК-технология», Россия, номер по Госреестру 76722).

Статистический анализ. Для сравнения количественных переменных использовали критерий Краскела-Уоллиса [14]. Группы сравнивали попарно с помощью критерия Манна-Уитни (<https://medstatistic.ru/calculators/calcmann.html>). Категориальные переменные оценивали по критерию Пирсона [15] с подбором степеней свободы. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$. Соответствие частот в группах генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 [16]. При обнаружении различий частот генотипов изучаемых генов, для оценки связи вычисляли отношения шансов (ОШ [17]) и их 95% доверительный интервал (ДИ). Значимыми считали различия при $p < 0,05$, при условии, что значения 95% ДИ не пересекали 1. Значение ОШ в интервале 0-1 соответствует снижению риска, ОШ более 1 – увеличению риска, ОШ равное 1 – отсутствию эффекта.

Результаты исследования и их обсуждение. *Генетические показатели в группе больных с ХСН.* В таблице 1 представлены результаты анализа полиморфизмов генов, связанных с гиперкоагуляцией у больных с различными формами ХСН.

Таблица 1

Полиморфизмы генов, связанных с развитием гиперкоагуляции у больных с ХСН

Название гена, полиморфизм	Исследуемые группы	Частота распределения генотипов (%), вариантов «риска»:				p ОШ (ДИ)
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных	
<i>F13</i> 103 G>T rs 5985	Контрольная группа, n=50	84,0	15,0	1,0	16,0	p<0,04* ОШ=1,5
	Больные ХСН, n=48	6,2 (3)	37,5 (18)	56,3 (27)	93,8	
<i>ITGB3</i> 1565 T>C rs 5918	Контрольная группа, n=50	80,0	20,0	0	20,0	p=0,01 ОШ=1,5
	Больные ХСН, n=52	0	36,5(19)	63,5(33)	100	
<i>PAI-1</i> -675 5G>4G rs 1799889	Контрольная группа, n=50	92,0	8,0	0	8,0	p<0,01* ОШ=1,8
	Больные ХСН, n=48	20,8(10)	50,0 (24)	29,2 (14)	79,2	
<i>MTHFR</i> -677 C>T rs1801133	Контрольная группа, n=50	93,0	6,0	1,0	7,0	p<0,01* ОШ=14 (1,4-15,4)
	Больные ХСН, n=27	25,9 (7)	66,7 (18)	7,4 (2)	74,1	
<i>MTRR</i> -66 A>G	Контрольная группа, n=36	97,0	3,0	0	3,0	p=0,01 ОШ=21

rs1801394	Больные	5,6 (2)	66,7 (24)	27,8 (10)	94,5	(2,1-19,0)
-----------	---------	---------	-----------	-----------	------	------------

Примечание: здесь и далее * группы различаются статистически значимо; ОШ подсчитаны для вариантов генов, связанных с развитием гиперкоагуляции, со статистически значимыми различиями.

В настоящем исследовании наблюдается десятикратное превышение аллелей риска в группе больных с ХСН в сравнении с контрольной группой, что во много раз увеличивает вероятность тромбозов. Необходимо отметить, что в таблице приведены результаты полиморфизмов генов, отличающиеся от контрольной группы. Соответственно, в таблицу не вошли гены *F2*, *F5*, *F7*, *ITGA2-a2* интегрин. Анализ данных таблицы 1 позволяет сделать вывод, что суммарное количество гетеро- и гомозиготных вариантов полиморфизма гена предшественника трансглутаминазы *F13* (фактор свертывания крови XIII), содержащих аллель «риска», в группе больных с ХСН в 5,8 раза превышает их число в контрольной группе. Количество полиморфных генотипов, несущих аллели риска гена *ITGB3*, превышает более чем в 4 раза их число в контрольной группе, что повышает риск развития тромбоэмболии. Количество полиморфных вариантов, содержащих аллели «риска» гена *PAI-1*, почти в десять раз превышает их количество в контрольной группе. Частоты полиморфизмов гена *MTHFR* для гетеро- и гомозиготного варианта риска превышает их количество в контрольной группе в 11 и 7,4 раза. Наблюдения за изменениями частоты полиморфизмов, содержащих аллели «риска» гена *MTRR*, выявили еще более значительные различия (в 31,5 раза) между результатами в группе больных с ХСН и контролем. Среди множества патогенетических механизмов, индуцирующих развитие артериальной гипертензии, ведущими являются те, что опосредуют свое влияние через ренин-ангиотензиновую систему (РАС). Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген, в настоящей работе исследовали полиморфизм 704 Т>С этого гена. Обнаружено, что наличие в генотипе аллеля С приводит к неблагоприятному прогнозу. Следует отметить, что присутствие в генотипе пациентов аллелей С почти в 5 раз превышало их количество в группе сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Полиморфизмы генов, связанные с развитием гипертензии у больных с хронической сердечной недостаточностью

Название гена, полиморфизм	Исследуемые группы	Частота распределения генотипов (%), вариантов «риска»:				р ОШ (ДИ)
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных	
<i>AGT</i> 704 Т>С rs 699	Контрольная группа, n=100	87,0	11,0	2,0	13,0	p<0,001* 2,3 (2,10-3,56)
	Больные с ХСН, n=45	24,4(11)	57,8(26)	17,8(8)	75,6	
<i>AGTR1</i> 1166 А>С rs 5186	Контрольная группа, n=50	70,0	26,0	4,0	30,0	p=0,59
	Больные с ХСН, n=44	61,4(27)	34,1(15)	4,5 (2)	38,6	
<i>GNB3</i> 825 С>Т	Контрольная группа, n=50	64,0	31,0	5,0	36,0	p=0,12

rs 5443	Больные с ХСН, n=42	50,0 (21)	42,9 (18)	7,1 (3))	50,0	
NOS3 786 T>C rs 2070744	Контрольная группа, n=50	4	31,0	65	96	p=0,0014* 2,6 (0,35-1,56)
	Больные с ХСН, N=42	9,5 (4)	35,7 (15)	54,8 (23)	90,5	
NOS3 894 G>T rs 1799983	Контрольная группа, n=50	66,0	31,0	3,0	34,0	p=0,006*
	Больные с ХСН, n=45	4,4 (2)	26,7 (12)	68,9 (31)	95,6	

Различия встречаемости полиморфизма гена *AGTR1* 1166 A>C в генотипе обследуемых с ХСН и группе сравнения статистически не значимы. Другой ген, относящийся к системе регуляции артериальной гипертензии, это *GNB3* (825 C>T), экспрессия которого меняется в зависимости от наличия T в генотипе пациента. Число пациентов с аллелем «риска» T на 38% больше, чем в контрольной группе.

В настоящем исследовании сравнивали показатели полиморфных генов синтазы окиси азота *NOS3*, содержащих аллели «риска» C (786C>T), в группе с ХСН с контрольной группой – различия оказались статистически не значимы. При сопоставлении с группой сравнения числа лиц с полиморфными генами «риска» в настоящем исследовании (894G>T) обнаружено трехкратное превышение числа пациентов с ХСН, содержащих аллель T, почти половину этой величины составила группа пациентов с генотипом, содержащим гомозиготный вариант, усиливающий описанные выше негативные процессы.

В таблице 3 представлены финальные данные исследования полиморфизма генов, связанных с дисфункцией липидного и углеводного обмена у больных с ХСН.

Таблица 3

Полиморфизмы генов, связанных с дисфункцией липидного и углеводного обмена у больных с хронической сердечной недостаточностью

Название гена, полиморфизм	Исследуемые группы	Частота распределения генотипов (%), вариантов «риска»:				p ОШ (ДИ)
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных	
FTO 23525 A>T rs9939609	Контрольная группа, n=50	—	—	—	49	p=0,02*
	Больные ХСН, n=37 ^c	35,1 (13)	40,5 (15)	24,4 (9)	69,9	
PPARGC1A rs8192678	Контрольная группа, n=50	—	—	—	63,0	p=0,13
	Больные ХСН, n=50 ^c	32 (16)	44 (22)	24 (12)	68,0	
PONI Gln192Arg rs 662	Контрольная группа, n=50	68,2	31,8	0	31,8	p<0,02* 1,1 (0,27-1,73)
	Группа риска ВСС, n=50	44,0	35,6	20,4	56,0	
ADRB2 C>G	Контрольная группа, n=5	84,0	14,0	2,0	16,0	p=0,01*
	Больные ХСН, n=24 ^c	25,0 (6)	54,2 (13)	20,8 (24)	75,0	
ADRB2 A>G	Контрольная группа, n=50	—	30,0	11,0	41,0	0,89
	Больные ХСН, n=28 ^c	10,7 (3)	57,1 (16)	32,2 (9)	89,3	

Увеличение числа пациентов с маркерными полиморфизмами гена *FTO* превышает контрольный уровень в 1,3 раза, что может быть обусловлено высоким распределением этого варианта гена в популяции в целом. Ген *PPARGC1A* локализуется на 4 хромосоме (4p15.1). В настоящем исследовании не выявлено увеличения полиморфизмов «риска» гена *PPARGC1* в группе пациентов с ХСН по сравнению с показателями в контрольной группе, что, по-видимому, связано с очень высоким уровнем этих аллелей в контрольной популяции, наблюдавшейся в данном исследовании. В группе пациентов с ХСН число пациентов с аллелем «риска» гена параоксоназы (*PONI*) в 1,8 раза превышает их число в контрольной группе, что может быть одной из ряда многочисленных причин развития ХСН. В группе пациентов с ХСН в нашем исследовании полиморфизма гена *ADRB2* C>G количество пациентов, генотип которых содержит аллель «риска» G, в 4,7 раза превышает их число в контрольной группе.

В таблице 4 представлены данные, полученные при изучении генов семейства цитохромов р450. У больных с ХСН, изученных в данном исследовании, не было выявлено каких-либо существенных отличий значений для генов *Cyp* от таковых в контрольной группе. Следует отметить, что контроль (распределение в европейской популяции) для этих генов взят из литературы, за исключением гена *Cyp2C19*. Интересно, что суммарное число гетеро- и гомозиготных аллелей именно этого гена ниже в группе больных с ХСН, чем в контрольной, почти в 1,7 раза. Количество пациентов с геном *CYP3A5*(G>A) (варианты генотипа AA и AG) статистически достоверно превышает их число в контрольной группе (табл. 4). Важно отметить, что число гомозиготных форм этого гена (AA) составляет 22,8% (из 31,4%).

Таблица 4

Полиморфизмы генов, ассоциированных с нарушением функций системы цитохромов P450

Название гена, полиморфизм	Исследуемая группа	Частота распределения генотипов (%), вариантов «риска»:				P
		гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных	
<i>CYP3A5</i> 6986 G>A rs776746	Контрольная группа, n=50	89,1	10,9	0	10,9	p=0,02*
	Больные с ХСН, n=35	68,6 (24)	8,6 (3)	22,8 (8)	31,4	
<i>CYP3A4</i> 392 A>G Rs2740574	Контрольная группа, n=50	92,1	7,9	0	7,9	p=0,13
	Больные с ХСН, n=34	85,3 (29)	14,7 (5)	0	14,7	
<i>CYP2C19</i> G>A rs4244285	Контрольная группа, n=50	99,2	0,8	0	0,8	p<0,05*
	Больные с ХСН, n=50	81,9 (24)	15,0 (3)	3,1	18,1	
<i>CYP11B2</i> 344 C>T rs1799998	Контрольная группа, n=50	43,0	41,0	15,4	56,4	p<0,05*
	Больные с ХСН, n= 44	29,5 (13)	36,4 (16)	34,1 (15)	70,5	

Генетические маркеры у больных с ХСН с нормальной и сниженной фракцией выброса.

Из анализа результатов при распределении по группам (со сниженной, нормальной и пограничной фракциями выброса), представленных в таблице 5, следует, что различия наблюдаются между четырьмя из изученных в настоящей работе генов: *MTHFR* (677C> T) rs 1801133, *MTRR* (66A> G), *AGT* (700 T>C) rs 699, *FTO* (A>T) (rs939609), что может быть использовано в дальнейшей работе по диагностике и лечению пациентов с ХСН.

Таблица 5

Распределение пациентов в группе ХСН с различной фракцией выброса по полиморфизмам исследованных генов

Название гена, полиморфизм	Исследуемые группы больных с ХСН		Частота распределения генотипов (%), вариантов «риска»:			
			гомозиготный без аллеля «риска»	гетерозиготный	гомозиготный	Σ гомо- и гетерозиготных
<i>FT3</i> rs 5985	Контрольная группа, n=50		50,0 (2)	50,0 (2)	0	50
	Фракция выброса	сниженная	0	50,0 (5)	50,0 (5)	100
		нормальная	7,1 (1)	28,6 (4)	64,3 (9)	92,9
		пограничная	18,2 (2)	27,3 (3)	54,5 (6)	81,8
<i>PAI-1</i> rs 1799889	Контрольная группа, n=50		50,0 (2)	50,0 (2)	0	50
	Фракция выброса	сниженная	0	75,0 (7)	25,0 (3)	100
		нормальная	33,3 (4)	47,7 (5)	25,0 (3)	72,7
		пограничная	27,3 (3)	45,4 (5)	27,3 (3)	72,7
<i>MTHFR</i> 677 C>T rs 1801133	Контрольная группа, n=50			(2)		
	Фракция выброса	сниженная		(1)	(1)	
		нормальная	33,3 (4)	53,8 (7)	8,3 (1)	62,1
		пограничная	42,8(3)	57,2 (4)	0	57,2
<i>MTRR</i> 66 A>G rs1801394	Контрольная группа, n=50		(1)	(1)		
	Фракция выброса	сниженная		(1)	(1)	
		нормальная	8,3 (1)	33,3 (4)	58,3 (7)	91,7
		пограничная	14,3 (1)	57,1 (4)	28,6 (2)	85,7
<i>AGT</i> 700 rs 699 T>C	Контрольная группа, n=50		0	50,0 (2)	50,0 (2)	100
	Фракция выброса	сниженная	20,0 (2)	60,0 (6)	20,0 (2)	80,0
		нормальная	35,7 (5)	42,9 (6)	21,4 (3)	64,3
		пограничная	30,0 (3)	40,0 (4)	30,0 (3)	70
<i>NOS3</i> 786 rs 2070744 T>C	Контрольная группа, n=50		25,0 (1)	50,0 (2)	25,0 (1)	75,0
	Фракция выброса	сниженная	30,0 (3)	60,0 (6)	10,0 (1)	70,0
		нормальная	50,0 (7)	35,7 (5)	14,3 (2)	50,0
		пограничная	80,0 (8)	20,0 (2)	0	20,0
<i>PPARGCA1</i> rs 8192678 G>A	Контрольная группа, n=50		25,0 (1)	75,0 (3)	0,0	75,0
	Фракция выброса	сниженная	57,1 (4)	14,3 (1)	28,6 (2)	42,9
		нормальная	54,6 (6)	18,2 (2)	27,3 (3)	45,5
		пограничная	37,5 (3)	25,0 (2)	37,5 (3)	62,5
<i>FTO</i> rs 9939609 A>T	Контрольная группа, n=50		50,0 (2)	25,0 (1)	25,0 (1)	50,0
	Фракция выброса	сниженная	25,0 (2)	37,5 (3)	37,5 (3)	75,0
		нормальная	54,6 (6)	27,3 (3)	18,2 (2)	45,5
		пограничная	14,3 (1)	71,4 (5)	14,3 (1)	85,7
<i>CYP11B2</i> 344 rs 1799998 C>T	Контрольная группа, n=50		0	50,0 (2)	50,0 (2)	100
	Фракция выброса	сниженная	30,0 (3)	60,0 (6)	10,0 (1)	70,0
		нормальная	50,0 (7)	7,1 (1)	42,9 (6)	50,0
		пограничная	30,0 (3)	30,0 (3)	40,0 (4)	70,0

Выявленные полиморфизмы у обследованной группы больных с ХСН с низкой фракцией выброса хорошо подразделяются на две группы: полиморфизмы, частота которых в данной группе пациентов не отличается от популяционной, и полиморфизмы, частота которых отлична. Последняя группа может быть подразделена на две подгруппы: полиморфизмы с частотой выше популяционных и полиморфизмы с частотой ниже популяционных. Гены

можно подразделить на три подгруппы. Первые две подгруппы связаны с ожирением, а также инсулинорезистентностью и сахарным диабетом тип II (СД II).

Экономическую и социальную значимость данного исследования можно рассматривать в аспекте предупреждения ХСН у пациентов с начальными признаками ССЗ и неблагоприятной наследственностью. Нами выявлен ряд полиморфных генов: *MTHFR* (677C>T) rs 1801133, *MTRR* (66A>G), *AGT* (700 T>C) rs 699, *FTO* (A>T) rs939609, – встречающихся значительно чаще, чем в группе сравнения, и поэтому они могут быть использованы как маркеры заболевания. Значимость выявленных генов в развитии ХСН можно оценить, учитывая их роль в патогенезе повреждения миокарда. Так, продукт гена *MTHFR* метилентетрагидрофолатредуктаза непосредственно участвует в превращении гомоцистеина в метионин. При высоком уровне гомоцистеина увеличивается риск раннего развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. У гомозигот *MTHFR* (rs1801133) отмечается термолабильность мутантного гена и снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы до 35% от среднего значения. Выявленные маркерные мутации в гене *MTRR* определяют риск развития гипергомоцистеинемии и ассоциированных с ней ССЗ. Маркерные точечные мутации в гене *MTRR* определяют риск развития гипергомоцистеинемии и связанных с ней заболеваний сердечно-сосудистого континуума. Сочетание в одном геноме полиморфизмов генов *MTHFR*, *MTRR*, *AGT* увеличивает риск инсультов [18]. Частота С-аллеля гена *AGT* уменьшается с возрастом, по-видимому, в связи с сокращением продолжительности жизни носителей этого аллеля. Сверхэкспрессия гена *FTO* в эксперименте снижала апоптоз клеток миокарда, а нокаун этого гена, напротив, увеличивал повреждение миокарда [19].

Таким образом, у пациентов с ХСН, в отличие от контрольной группы, выявлено статистически значимое увеличение количества маркерных полиморфизмов генов, связанных с:

1) развитием гиперкоагуляции:

F13 (rs 5985), *ITGB3* (rs 5918), *PAI-1* (rs 1799889), *MTHFR* (rs1801133), *MTRR* (rs1801394);

2) развитием гипертензии:

AGT (rs 699), *GNB3* (rs 5443), *NOS3* (rs 1799983);

3) нарушением липидного и углеводного обмена: *FTO* (rs9939609), *PONI* (rs 662), *ADRB2* (C>G);

4) нарушением метаболизма:

CYP3A5(G>A), *CYP3A5*(G>A), *CYP11B2* (344C>T);

5) частота полиморфизма гена *FTO* в группе пациентов с ХСН в 1,65 раза превышает частоту в контрольной группе, что может значительно увеличить риск избыточного веса;

б) при анализе результатов, полученных у больных с ХСН с различной фракцией выброса, статистически значимые различия частот получены для следующих полиморфизмов генов:

MTHFR (677C>T) rs 1801133, *MTRR* (66A>G), *AGT* (700 T>C) rs 699, *FTO* (A>T) rs939609.

Работа выполнена в рамках НИР «Маркер» по теме № VMA.03.12.01.1920/0028.

Список литературы

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8 (136). С. 7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В., Трукшина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Шляхто Е.В. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации // Кардиология. 2015. Т. 55. № 10. С. 13-21.
3. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 7-77.
4. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A., Bluemke D.A., Butler J., Fonarow G.C., Ikonomidis J.S., Khavjou O., Konstam M.A., Maddox T.M., Nichol G., Pham M., Piña I.L., Trogon J.G. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ. Heart. Fail.* 2013. vol. 6. no 3. P. 606-619. DOI: 10.1161/HNF.0b013e318291329a.
5. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P., Adrian H.F., Fonarow G.C. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: 94 prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012. vol. 126. no 1. P. 65-75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
6. Lam C.S.P., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur. J. Heart. Fail.* 2014. vol. 16. P. 1049-1055.

7. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Сатлыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2015. Т. 55. № 5. С. 22-28.
8. McKelvie R.S., Moe G.W., Ezekowitz J.A. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. Can. J. Cardiol. 2013. vol. 29. P. 168-181. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.10.007.
9. Ferrari R., Böhm M., Cleland J.G.F., Paulus W.J.S., Pieske B., Rapezzi C., Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. Eur. J. of Heart Failure. 2015. vol. 17. no 7. P. 665-671. DOI: 10.1002/ejhf.304.
10. Anjan V., Loftus T., Burke M., Akhter N., Fonarow G.C., Gheorghide M., Shah S.J. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. Am. J. Cardiol. 2012. vol. 110. no 6. P. 870-876. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014.
11. Платунова И.М., Никулина С.Ю., Черкашина И.И., Воевода М.И., Орлов П.С., Максимов В.Н., Никулин Д.А., Прокопенко С.В. Ассоциация полиморфизма RS699 ГЕНА ангиотензиногена (AGT) с геморрагическим и ишемическим инсультами // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 3 (81). С. 26-30.
12. Мелентьев И.А., Вершинин А.А., Колесникова Е.А., Алиханова Л.Т., Мелентьев А.С., Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Зайцев В.П. Полиморфизм гена АПФ: аспекты клиники и психо-генетики личностно-поведенческих факторов риска ИБС // Вестник РГМУ. 2006. Т. 6. № 53. С. 7-13.
13. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики // Сердечная недостаточность. 2000. № 4. С. 121-130.
14. Критерий Краскела – Уоллиса (H-критерий). [Электронный ресурс] URL: <https://www.eztests.xyz/criteria/kruskalwallis> (дата обращения: 14.04.2021).
15. Онлайн калькулятор корреляционного анализа Пирсона. [Электронный ресурс] URL: <https://statpsy.ru/pearson/onlajn-raschet-korrelyatsionnogo-analiza-po-pirsonu> (дата обращения: 14.04.2021).
16. Анализ четырехпольных таблиц сопряженности. Онлайн калькулятор. [Электронный ресурс] URL: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> (дата обращения: 14.04.2021).
17. Расчет отношения шансов. Онлайн калькулятор. [Электронный ресурс] URL: <https://medstatistic.ru/calculators/calcodds.html> (дата обращения: 14.04.2021).
18. Wei L.K., Au A., Menon S., Griffiths L.R., Kooi C.W., Irene L., Zhao J., Lee C., Alekseevna A.M., Hassan M.R.A., Aziz Z.A. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE,

- PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017. vol. 26. no 11. P. 2482-2493. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.048.
19. Shen W., Li H., Su H., Chen K., Yan J. FTO overexpression inhibits apoptosis of hypoxia/reoxygenation-treated myocardial cells by regulating m6A modification of Mhrt. *Mol. Cell Biochem.* 2021. DOI: 10.1007/s11010-021-04069-6.