

УДК 616.1

РОЛЬ rs2238296 ГЕНА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ ГАММА В СОЧЕТАНИИ С ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА В РАЗВИТИИ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

© 2023 г. Е. А. Кужелева¹, *, А. А. Гарганеева¹, О. В. Тукиш¹, А. К. Несова¹, М. В. Голубенко², С. Л. Андреев¹, В. М. Шипулин¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634012 Россия

²Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: kea@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 25.02.2022 г.

После доработки 30.03.2022 г.

Принята к публикации 12.04.2022 г.

Изучали связь полиморфного варианта гена митохондриальной ДНК-полимеразы гамма (*POLG* rs2238296) в совокупности с однонуклеотидными полиморфными вариантами генов антиоксидантной системы организма (митохондриального фактора транскрипции А (*TFAM* rs1937), супероксиддисмутазы (*SOD2* rs4880), глутатионпероксидазы (*GPX1* rs1050450), каталазы (*CAT* rs1001179), параксоназы 1 (*PON1* rs854560) и НАДФ-Н оксидазы (*CYBA* rs4673)) с особенностями постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ). Были обследованы 153 пациента с ишемической болезнью сердца (137 мужчины и 16 женщин) в возрасте 56 (50; 60.5) лет. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестриционных фрагментов. При анализе распределения частот генотипов вариантов исследуемых генов не было обнаружено существенной разницы по генам *SOD2*, *GPX1*, *CAT*, *PON1*, *TFAM* в исследуемых группах. В отношении генов *POLG* и *CYBA* были установлены значимые различия: генотип *CC* rs2238296 гена *POLG* встречался у каждого третьего пациента с аневризмой ЛЖ (30.3%), тогда как в группе без аневризмы — только в каждом восьмом случае (12.3%, $p = 0.006$). Генотип *CC* rs4673 гена *CYBA* встречался у каждого второго пациента с аневризмой (51.8%) и у 32% — без аневризмы ЛЖ ($p = 0.01$). Пациенты с сочетанием генотипов *CC* (*POLG*) и *CC* (*CYBA*) были представлены исключительно мужчинами более молодого возраста, которые характеризовались менее отягощенным коморбидным фоном, в сравнении с больными, имеющими другой генотип указанных генов. При этом величина фракции выброса ЛЖ у таких пациентов была существенно ниже (40 (27; 52) и 50 (40; 61), $p = 0.006$), а развитие аневризмы ЛЖ регистрировалось в 73% случаев.

Ключевые слова: постинфарктная аневризма, *POLG*, *CYBA*, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз коронарных артерий.

DOI: 10.31857/S0016675823010071, **EDN:** CMPIIW

Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой одну из основных причин развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и регистрируется у 15–30% больных ХСН [1, 2]. Процесс постинфарктного ремоделирования сердца, клинически проявляющийся как изменение размера, формы и функции сердца [3], во многом детерминирован экспрессией определенного набора генов, приводящей к молекулярным, клеточным и интерстициальным изменениям.

В настоящее время стратегия ведения пациентов с острым инфарктом миокарда предусматривает в

первую очередь реперфузионное лечение (первичное чрескожное коронарное вмешательство или фармакоинвазивная стратегия) [4], что обуславливает значительное снижение частоты развития постинфарктной аневризмы сердца согласно данным популяционных исследований [5]. Вместе с тем осуществление анализа ретроспективных данных, собранных до широкого внедрения реперфузионной стратегии лечения острого ИМ, позволило сформировать репрезентативную группу больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка в когорте пациентов с обструк-

тивным многососудистым атеросклерозом коронарных артерий.

Как известно, основными механизмами постинфарктного ремоделирования сердца являются клеточная гибель, нарушение энергетического и ионного обмена, воспаление, дисбаланс синтеза и распада коллагена, нейрогормональная активация и оксидативный стресс. В результате острого ишемического повреждения происходит нарушение функции митохондрий, что приводит к усилению процессов апоптоза кардиомиоцитов за счет накопления свободных радикалов, которые адекватно не утилизируются [6]. В процессах синтеза и утилизации свободных радикалов большое значение имеют ферменты антиоксидантной системы организма, такие как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, параоксоназа и другие [7], в свою очередь активность указанных ферментов во многом детерминирована генетическими факторами [8, 9].

Цель настоящего исследования – оценка взаимосвязи полиморфного варианта С/Т (rs2238296) гена митохондриальной ДНК-полимеразы гамма в совокупности с однонуклеотидными полиморфными вариантами (ОНП) генов антиоксидантной системы организма с особенностями постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование по типу случай–контроль больных с обструктивным многососудистым поражением коронарного русла, перенесших в анамнезе инфаркт миокарда. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие до начала процедур исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Критериями включения явились: факт перенесенного ИМ не ранее шести месяцев до включения в исследование и многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий как показание к хирургической реваскуляризации миокарда [10].

Критерии исключения: инфаркт миокарда или прогрессирующая стенокардия в течение шести предыдущих месяцев, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включено 153 пациента (137 мужчин и 16 женщин), в возрасте 56 (50; 60.5) лет. Все пациенты были обследованы по единому алгоритму, включающему сбор жалоб и анамнеза заболевания, клинический осмотр с определением индекса массы тела, симптомов и признаков хронической сердечной недостаточности. Инструментальное обследование включало электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с использованием ультразвуковой системы Philips

HD 15. Проведены лабораторные анализы крови. Коронароангиография выполнялась по клиническим показаниям на ангиографическом комплексе “Siemens Axion Aptos” не ранее чем за 2 мес. до включения в исследование. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от особенностей постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): 1-я группа – больные без аневризмы ЛЖ ($n = 97$); 2-я группа – пациенты с развившейся аневризмой ЛЖ после перенесенного ИМ ($n = 56$).

Материалом для генетического анализа явились образцы геномной ДНК пациентов, хранящиеся в биобанке Томского НИМЦ “Биобанк населения Северной Евразии”. Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов венозной крови пациентов методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). В рамках работы проводили генотипирование восьми ОНП семи генов: митохондриальной ДНК-полимеразы гамма (*POLG* (rs2238296 – Т/С)), митохондриального фактора транскрипции А (*TFAM* (rs1937 – Ser12Thr)), супероксиддисмутазы (*SOD2* (rs4880 – Ala16Val)), глутатионпероксидазы (*GPX1* (rs1050450 – Pro198Leu)), каталазы (*CAT* (rs1001179 – С-262Т)), параоксоназы 1 (*PON1* (rs854560 – Leu55Met, rs662 – Gln192Arg)) и НАДФН-оксидазы (*CYBA* (rs4673 – His72Tyr)). Последовательность праймеров, условия генотипирования и рестрикции могут быть предоставлены авторами по запросу.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Описание количественных данных осуществлялось в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} ; Q_{75})), учитывая ненормальное распределение признаков при проверке распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные значения представлены в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался U -критерий Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера). Для анализа ассоциации изучаемых полиморфных вариантов с постинфарктным ремоделированием ЛЖ производился расчет отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом (ОШ; 95%ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0.05 (p – достигнутый уровень значимости). Распределение частот генотипов исследуемых полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0.05$).

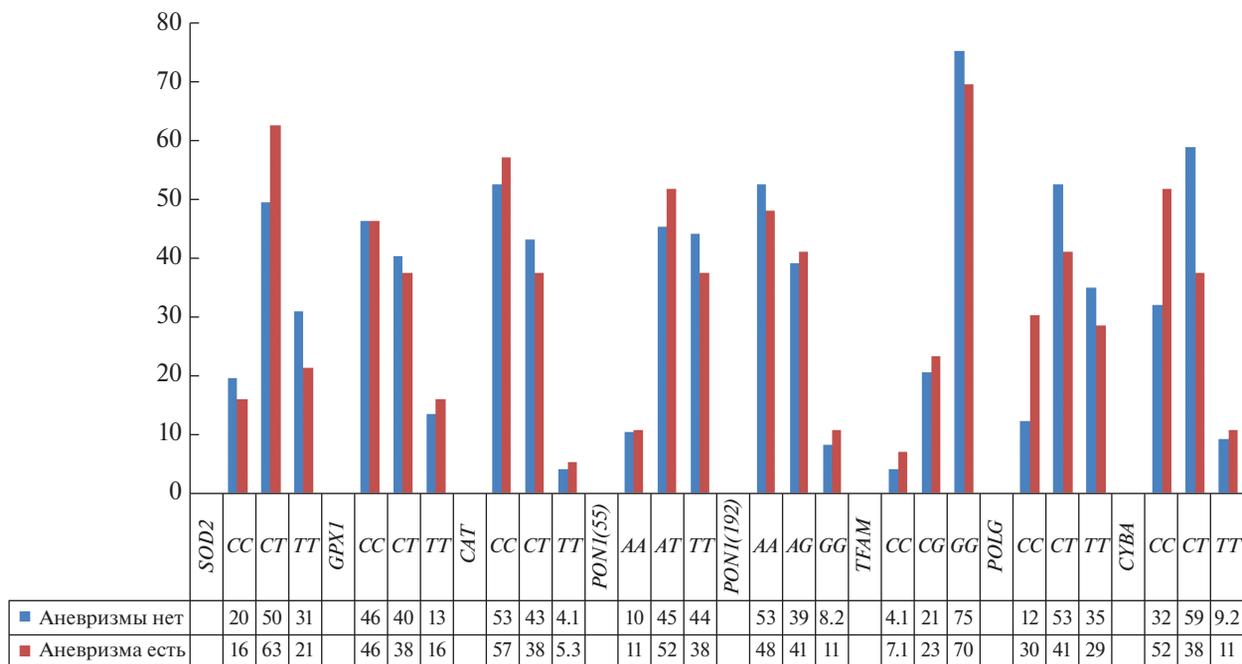


Рис. 1. Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов в группах пациентов с аневризмой и без аневризмы левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были представлены преимущественно мужчинами в возрасте 50–60 лет. Сахарный диабет 2-го типа, ожирение, периферический атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), перенесенное в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) встречались одинаково часто в обеих группах ($p > 0.05$). Характер поражения коронарного русла был сопоставим, так как многосудистый коронарный атеросклероз явился одним из критериев включения в исследование. Количество перенесенных в прошлом ИМ, а также время, прошедшее после последнего ИМ, не различались среди больных с развитием и без развития аневризмы левого желудочка ($p > 0.05$) (табл. 1).

Таким образом, группы не различались по гендерно-возрастным параметрам и коморбидному фону. Функциональный класс стенокардии напряжения также был сопоставим в исследуемых группах ($p > 0.05$). Тогда как симптомы хронической сердечной недостаточности были наиболее выражены в когорте больных с аневризмой левого желудочка, среди которых преобладал третий функциональный класс ХСН по классификации NYHA. Пациенты, у которых развилась постинфарктная аневризма, имели, соответственно, меньшую фракцию выброса левого желудочка по данным ЭхоКГ (54.5 (44; 64) и 43 (30; 53.5), $p < 0.001$), большие диастолический и систолический объемы ($p = 0.001$), а также у них чаще диагностирова-

лись желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций (13.4 и 25%, $p = 0.06$), что может объясняться наличием аритмогенных очагов в измененном миокарде.

Медикаментозная терапия пациентов обеих исследуемых групп в большинстве случаев не соответствовала современным клиническим рекомендациям (табл. 2), что было обусловлено отсутствием четких рекомендательных документов на период включения пациентов в исследование (2006–2008 гг.). По этой же причине большинству больных не проводилась реваскуляризация миокарда на момент развития ИМ: только 2% пациентов из первой группы было выполнено стентирование инфаркт-связанной артерии.

При анализе распределения частот генотипов вариантов исследуемых генов не было обнаружено существенной разницы по генам *SOD2*, *GPX1*, *CAT*, *PON1* и *TFAM* в исследуемых группах (рис. 1). Тогда как в отношении генов *POLG* и *CYBA* были установлены значимые различия. Так, генотип *CC* rs2238296 гена *POLG* встречался у каждого третьего пациента с аневризмой ЛЖ (30.3%), тогда как в группе без аневризмы – только в каждом восьмом случае (12.3%; $p = 0.006$). Шанс развития аневризмы левого желудочка при наличии генотипа *CC* полиморфного варианта rs2238296 был выше в 3 раза (ОШ 3.1; 95%ДИ 1.3–7.0).

Генотип *CC* rs4673 гена *CYBA* встречался у каждого второго пациента с аневризмой (51.8%) и у 32% – без аневризмы левого желудочка. При этом

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Анализируемый признак	Группа 1 (аневризмы нет; <i>n</i> = 97)	Группа 2 (аневризма есть; <i>n</i> = 56)	<i>p</i>
Пол, муж/жен, <i>n</i> (%)	85/12 (87.6/12.4)	52/4 (92.9/7.1)	0.3
Средний возраст, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), годы	55 (50; 60.5)	57 (50;60)	0.8
ФК ИБС, <i>n</i> (%)			
I	10 (10.3)	11 (19.6)	0.1
II	53 (54.6)	27 (48.2)	0.4
III	34 (35.1)	18 (32.1)	0.7
ФК ХСН (NYHA), <i>n</i> (%)			
I	6 (6.2)	2 (3.6)	0.4
II	43 (44.3)	15 (26.7)	0.03
III	46 (47.4)	38 (67.9)	0.01
IV	2 (2.1)	1 (1.8)	0.9
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	19 (19.6)	8 (14.3)	0.4
Ожирение, <i>n</i> (%)	40 (41)	20 (38.5)	0.3
Периферический атеросклероз, <i>n</i> (%)	58 (59.8)	27 (49.1)	0.18
Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%)	8 (8.2)	5 (9)	0.4
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	28 (28.8)	13 (23.2)	0.5
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> (%)	13 (13.4)	14 (25)	0.04
Индекс массы тела, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), кг/м ²	28 (25.75; 31)	27 (24; 31)	0.15
Возраст на момент первого инфаркта миокарда, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), мес.	51.3 (44.7; 56.7)	52.2 (47.6; 58)	0.2
Время от последнего инфаркта миокарда до включения в исследование, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), мес.	12.5 (7.5; 51)	13.5 (8.5; 47.5)	0.38
Число перенесенных инфарктов миокарда, <i>n</i> (%)			>0.05
1	66 (68)	36 (64)	
2	25 (25.8)	15 (26.8)	
3	3 (3.1)	3 (5.4)	
4	3 (3.1)	2 (3.6)	
Конечный диастолический объем, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), мл	134 (104; 175)	189 (140; 229)	0.001
Конечный систолический объем, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), мл	58 (39; 100.5)	112 (67.25; 162.25)	0.001
Масса миокарда, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), г	223 (181.25; 281.5)	250 (205; 298.5)	0.053
Фракция выброса левого желудочка, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), %	54.5 (44; 64)	43 (30; 53.5)	<0.001

Примечание. *Me* (*Q25*; *Q75*) – медиана и интерквартильный размах; *p* – уровень значимости различий; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

отношение шансов развития аневризмы при наличии варианта *CC* гена *CYBA* составило 2.3 (95%ДИ 1.16–4.5) (*p* = 0.01). Таким образом, генотип *CC* rs2238296 гена *POLG* и генотип *CC* rs4673 гена *CYBA* были ассоциированы с развитием постинфарктной аневризмы левого желудочка у больных с обструктивным коронарным атеросклерозом.

Учитывая полученные результаты, отдельный интерес представляет группа с сочетанием указанных полиморфных вариантов (*n* = 11; табл. 3). Особенности исследуемой группы были изучены в сравнении с пациентами, имеющими отличный от исследуемого генотип (*n* = 142). Из 11 пациентов у восьми была диагностирована аневризма

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов на момент включения в исследование

Группа препаратов	Группа 1 (аневризмы нет; $n = 97$)	Группа 2 (аневризма есть; $n = 56$)	p
Статины, n (%)	53 (55)	34 (60.7)	0.5
иАПФ, n (%)	26 (27)	12 (21.4)	0.5
АРА, n (%)	1 (1)	3 (5.4)	0.14
БАБ, n (%)	28 (29)	22 (39.3)	0.19
Диуретики, n (%)	25 (25.8)	22 (39.3)	0.08
Антагонисты альдостерона, n (%)	23 (23.7)	14 (25)	0.86
Нитраты, n (%)	11 (11.3)	6 (10.7)	0.9
Аспирин, n (%)	41 (42.2)	32 (57)	0.08

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БАБ – бета-адреноблокаторы; p – уровень значимости различий.

ЛЖ (73%), тогда как в группе сравнения – только у 34% ($p = 0.01$). Таким образом, шанс развития постинфарктной аневризмы у пациентов с сочетанием полиморфных вариантов *CC* rs2238296 гена *POLG* и *CC* rs4673 гена *CYBA* был увеличен в 5.6 (95%ДИ 1.4–22) раз. При этом пациенты с анализируемым генотипом были представлены исключительно мужчинами более молодого возраста (50 (46; 59) и 56 (50; 61) лет, $p = 0.06$), без сахарного диабета 2-го типа ($p = 0.1$) и значительно реже страдающими ожирением ($p = 0.03$) и артериальной гипертензией ($p = 0.1$) в сравнении с пациентами, имеющими другой генотип указанных генов. Только у половины из них диагностировалась артериальная гипертензия (54.5%), тогда как в группе сравнения – у 84% пациентов ($p = 0.1$). Частота регистрации ХОБЛ, периферического атеросклероза, количество перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе, возраст на момент первого ИМ и время от последнего ИМ до включения в исследование не различались. Выраженность клинических проявлений стенокардии напряжения и ХСН была сопоставима в исследуемых группах. Тем не менее при более легком коморбидном фоне фракция выброса ЛЖ у пациентов с анализируемым генотипом была существенно ниже (40 (27; 52) и 50 (40; 61), $p = 0.006$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Острая гипоксия, которой подвергаются клетки миокарда во время ишемии, приводит к развитию дисфункции клеточных органелл, в большей степени митохондрий, что является причиной недостаточной утилизации активных форм кислорода в дыхательной цепи переноса электронов. Как известно, отличительной особенностью митохондрий является наличие собственной ДНК, кодирующей компоненты дыхательной цепи. Мутации митохондриальной ДНК вызывают нарушения нормального функционирования орга-

нелл и клеток и потенцируют процессы запрограммированной клеточной гибели [11, 12].

Способность митохондрий противостоять ишемическому повреждению во многом определяется генетическими факторами. ДНК-полимераза гамма отвечает как за репликацию, так и за репарацию ДНК. Ранее было показано, что при выраженном окислительном стрессе (в частности, обработка перекисью водорода) формируются дефектные молекулы ДНК-полимеразы, функциональная активность которых существенно снижена: репликация в 2 раза, а репарация – до 20 раз [11]. В результате несовершенства фермента образуются копии мтДНК с большим количеством ошибок из-за нарушения процессов репарации. При этом в различных исследованиях продемонстрировано, что большее число копий мтДНК, а также делеции мтДНК ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых осложнений после кардиохирургических вмешательств [13, 14].

Таким образом, кодирующий каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы гамма ген *POLG* может являться одним из генов, определяющих предрасположенность к патологическому постинфарктному ремоделированию с развитием аневризмы ЛЖ. Однако данные по ассоциации изучаемого ОНП гена *POLG* с постинфарктными изменениями отсутствуют, как для российских, так и для зарубежных популяций. Согласно имеющимся публикациям, лейкоциты крови с мутациями в гене *POLG* более чувствительны к апоптозу, вызванному окислительным стрессом [15].

В настоящей работе проанализирован полиморфный маркер, расположенный во втором интроне гена *POLG*. Этот вариант потенциально может влиять на регуляцию транскрипции. В частности, согласно базе данных проекта GTEx, посвященного изучению тканеспецифичной генной экспрессии, этот полиморфный вариант может влиять на экспрессию данного гена в разных тканях [16]. Популяционные исследования показали,

Таблица 3. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с сочетанием генотипов *CC* rs2238296 гена *POLG* и *CC* rs4673 гена *SUBA* в сравнении с другими больными

Признак	Группа 1 (<i>CC POLG</i> + <i>CC SUBA</i> ; <i>n</i> = 11)	Группа 2 (<i>n</i> = 142)	<i>p</i>
Пол, муж/жен, <i>n</i> (%)	11/0 (100/0)	126/16 (88.7/11.3)	0.3
Возраст, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), годы	50 (46; 59)	56 (50; 61)	0.06
ФК ИБС, <i>n</i> (%)			
I	3 (27.3)	18 (12.7)	0.2
II	7 (63.6)	73 (51.4)	0.4
III	1 (9.1)	51 (35.9)	0.4
ФК ХСН (NYHA), <i>n</i> (%)			
I	1 (9.1)	7 (4.9)	0.5
II	4 (36.4)	54 (38)	0.9
III	6 (45.5)	78 (55)	0.9
IV	0	3 (2.1)	0.8
Фракция выброса левого желудочка, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), %	40 (27; 52)	50 (40; 61)	0.006
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	0	27 (19)	0.1
Ожирение, <i>n</i> (%)	1 (10)	59 (41.5)	0.03
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%)	6 (54.5)	119 (84)	0.1
Периферический атеросклероз, <i>n</i> (%)	5 (45.5)	80 (56.3)	0.5
Острое нарушение мозгового кровообращения, <i>n</i> (%)	6 (54)	52 (36.6)	0.2
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	6 (54)	76 (53.2)	0.9
Нарушения ритма сердца, <i>n</i> (%)	3 (27.3)	14 (9.8)	0.1
Возраст на момент первого инфаркта миокарда, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), годы	47.7 (44.7; 54.4)	51.4 (46.6; 57)	0.3
Время от последнего инфаркта миокарда до включения в исследование, <i>Me</i> (<i>Q25</i> ; <i>Q75</i>), мес.	25 (11; 49)	15 (8.5; 48.7)	0.2
Число перенесенных инфарктов миокарда, <i>n</i> (%)			
1	7 (64)	95 (67)	0.8
2	3 (27)	14 (10)	0.1
3	0	6 (4.2)	0.6
4	1 (10)	4 (2.8)	0.3

Примечание. *Me* (*Q25*; *Q75*) – медиана и интерквартильный размах; *p* – уровень значимости различий; ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

что генотип *CC* rs2238296 *POLG* встречается примерно у 17% русских, а в популяциях коренного населения Сибири его частота несколько ниже – 12–14% [17]. Таким образом, полученные данные, в том числе по распространенности генотипа *CC* в популяции пациентов без аневризмы левого желудочка, не противоречат немногочисленным имеющимся литературным данным.

Другим геном антиоксидантной системы организма, ОНП которого ассоциирован с развитием постинфарктной аневризмы ЛЖ у больных обструктивным коронарным атеросклерозом, согласно полученным данным, является *SUBA*. Данный ген кодирует регуляторную субъединицу (p22phox) НАДФН-оксидазы, которая поддерживает окислительно-восстановительное равновесие в клет-

ках и в кровеносных сосудах. Наши результаты показывают, что генотип *CC* полиморфного варианта rs4673 гена *CYBA* ассоциирован с развитием аневризмы левого желудочка. В литературе встречаются сведения об ассоциации аллеля Т с долгожительством, а также о наличии ассоциаций генотипа *CC* с развитием неблагоприятных событий у больных ишемической болезнью сердца в связи с повышением активности фермента НАДФ-Н – оксидазы и продукции активных форм кислорода [9, 18].

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что генотипы *CC* rs2238296 гена *POLG* и *CC* rs4673 гена *CYBA* ассоциированы со значительным повышением риска развития постинфарктной аневризмы ЛЖ у больных с обструктивным атеросклерозом коронарных артерий. Полученные результаты являются уникальными, в зарубежной и отечественной литературе аналогичных данных не представлено. Сочетание двух генетических маркеров может повысить предсказательную точность генетических исследований в прогнозировании постинфарктного ремоделирования левого желудочка.

Основные ограничения исследования – ретроспективный дизайн, небольшая численность группы пациентов с сочетанием генотипов *CC POLG* и *CC CYBA*.

Постинфарктное ремоделирование левого желудочка с развитием его аневризмы ассоциировано с генотипом *CC* rs2238296 гена *POLG* и генотипом *CC* rs4673 гена *CYBA*. При сочетании неблагоприятных генотипов, которое встречается у 7% пациентов с обструктивным коронарным атеросклерозом, шанс развития постинфарктной аневризмы сердца увеличен в 5.6 раз, несмотря на более молодой возраст и меньшую коморбидность пациентов.

Исследование проведено в рамках госзадания, тема ФНИ № 122020300045-5.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Рос. кардиол. журн. 2016. № 8. С. 7–13.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-8-7-13>
2. Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Кузьмичкина М.А. и др. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах // Кардиология. 2018. Т. 58. № 12S. С. 18–26.
<https://doi.org/10.18087/cardio.2605>
3. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // J. Am. College Cardiology. 2000. V. 35. № 3. P. 569–582.
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00630-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00630-0)
4. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. 2020. Т. 25. № 11. С. 4103.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>
5. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // Клинич. медицина. 2016. Т. 94. № 6. С. 463–467.
<https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-6-463-467>
6. Li Y., Liu X. Novel insights into the role of mitochondrial fusion and fission in cardiomyocyte apoptosis induced by ischemia/reperfusion // J. Cellular Physiology. 2018. V. 233. № 8. P. 5589–5597.
<https://doi.org/10.1002/jcp.26522>
7. Doğan A., Özgensoy Y., Türker F.S. MnSOD, CAT and GPx-3 genetic polymorphisms in coronary artery disease // Mol. Biology Reports. 2019. V. 46. № 1. P. 841–845.
<https://doi.org/10.1007/s11033-018-4539-3>
8. Жейкова Т.В., Голубенко М.В., Буйкин С.В. и др. Ассоциация полиморфизма Thr12Ser гена митохондриального фактора транскрипции А TFAM с ишемической болезнью сердца // Бюл. сиб. медицины. 2012. Т. 11. № 6. С. 47–50.
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-47-50>
9. Жейкова Т.В., Голубенко М.В., Буйкин С.В. и др. Анализ ассоциаций полиморфного локуса 242C > T гена субъединицы р22phox НАДФН-оксидазы (*CYBA*) с долгожительством в российской популяции // Генетика. 2013. Т. 49. № 3. С. 410–414.
10. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization // Rossijskij kardiolog. zhurnal. 2019. № 8. P. 151–226.
<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-151-226>
11. Anderson A.P., Luo X., Russell W., Yin Y.W. Oxidative damage diminishes mitochondrial DNA polymerase replication fidelity // Nucl. Acids Res. 2020. № 1. P. 817–829.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz1018>
12. Kujoth G.C., Hiona A., Pugh T.D. et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging // Science. 2005. V. 309. № 5733.

- P. 481–484.
<https://doi.org/10.1126/science.1112125>
13. Zhang J., Xu S., Xu Y. et al. Relation of mitochondrial DNA copy number in peripheral blood to postoperative atrial fibrillation after isolated off-pump coronary artery bypass grafting // *Am. J. Cardiology*. 2017. V. 119. № 3. P. 473–477.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.10.017>
 14. Levitsky S., Laurikka J., Stewart R.D. et al. Mitochondrial DNA deletions in coronary artery bypass grafting patients // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*. 2003. V. 24. № 5. P. 777–784.
[https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00501-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00501-3)
 15. Formichi P., Radi E., Branca C. et al. Oxidative stress-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes from patients with POLG-related disorders // *J. Neurological Sciences*. 2016. № 368. P. 359–368.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.047>
 16. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. Accessed September 6, 2021. <https://www.gtexportal.org/home/snp/rs2238296>
 17. Буйкин С.В., Голубенко М.В., Погребенкова В.В. и др. Ген POLG митохондриальной γ -полимеразы: частота и анализ сцепления двух единичных нуклеотидных замен (SNP) в популяциях народов Сибири // *Мол. биология*. 2006. Т. 40. № 6. С. 1081–1083.
 18. Racis M., Sobiczewski W., Stanisławska-Sachadyn A. et al. NADPH oxidase gene polymorphism is associated with mortality and cardiovascular events in 7-year follow-up // *J. Clin. Medicine*. 2020. V. 9. № 5. P. 1475.
<https://doi.org/10.3390/jcm9051475>

The Role of rs2238296 of the Mitochondrial DNA Polymerase Gamma Gene in Combination with Polymorphic Variants of Antioxidant Defense Genes in the Development of Postinfarction Left Ventricular Aneurysm

E. A. Kuzheleva^{a, *}, A. A. Garganeeva^a, O. V. Tukish^a, A. K. Nesova^a,
 M. V. Golubenko^b, S. L. Andreev^a, and V. M. Shipulin^a

^aCardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634012 Russia

^bScientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: kea@cardio-tomsk.ru

Studied the relationship of the polymorphic variant of the mitochondrial DNA polymerase gamma gene (*POLG* rs2238296) in combination with single-nucleotide polymorphic variants of the genes of the antioxidant system of the body (mitochondrial transcription factor A (*TFAM* rs1937), superoxide dismutase (*SOD2* rs4880), glutathione peroxidase (*GPXI* rs1050450), catalase (*CAT* rs1001179), paraoxonase 1 (*PON1* rs854560) and NADP-H oxidase (*CYBA* rs4673)) with features of postinfarction remodeling of the left ventricle (LV). One hundred and fifty-three patients with coronary heart disease (137 men and 16 women) aged 56 (50; 60.5) years were examined. Genotyping was carried out using a polymerase chain reaction followed by analysis of the polymorphism of the lengths of restriction fragments. No significant difference was found in the *SOD2*, *GPXI*, *CAT*, *PON1*, *TFAM* genes in the studied groups. Significant differences were found with respect to the *POLG* and *CYBA* genes: the CC rs2238296 genotype of the *POLG* gene was found in every third patient with LV aneurysm (30.3%), where as in the group without aneurysm – only in every eighth case (12.3%, $p = 0.006$). The CC rs4673 genotype of the *CYBA* gene was found in every second patient with an aneurysm (51.8%) and in 32% without LV aneurysm ($p = 0.01$). Patients with a combination of CC (*POLG*) and CC (*CYBA*) genotypes were represented exclusively by younger men, who were characterized by a less burdened comorbid background, in comparison with patients with a different genotype of these genes. At the same time, the LV ejection fraction in such patients was significantly lower (40 (27; 52) and 50 (40; 61), $p = 0.006$), and the development of LV aneurysm was recorded in 73% of cases.

Keywords: postinfarction aneurysm, *POLG*, *CYBA*, chronic heart failure, atherosclerosis coronary artery.