Соколова Н. А., Даньшова М. С., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Смоляков Ю. Н.
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита

АССОЦИАЦИЯ ГЕННЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (-9, -12 и -20) И ПРОДУКТОВ ДЕГРАДАЦИИ КОЛЛАГЕНА I ТИПА С ПОСТИНФАРКТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Ключевые слова: инфаркт миокарда, матриксные металлопротеиназы, полиморфизм генов, ремоделирование левого желудочка.

Ссылка для цитирования: Соколова Н. А., Даньшова М. С., Говорин А. В., Зайцев Д. Н., Смоляков Ю. Н.

Ассоциация генных полиморфизмов матриксных металлопротеиназ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. Кардиология. 2018;58(3):13–19.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить ассоциацию полиморфизма генов MMP9 rs17576, MMP12 rs2276109, MMP20 rs2245803, COL1A1 rs1800012, COL1A1 rs1107946 с ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ). **Материалы и методы.** Обследованы 84 пациента с ИМ. Верификацию типа раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ осуществляли с помощью эхокардиографии по стандартной методике на 3-и сутки от начала заболевания. Концентрацию матриксных металлопротеиназ (ММП) оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов ММП-9. Содержание С-концевого телопептида продуктов деградации коллагена I типа (ICTP) верифицировали с помощью иммунохемилюминесцентного анализа. Определение полиморфизма генов MMP9 rs17576, MMP12 rs2276109, MMP20 rs2245803, COL1A1 rs1800012, COL1A1 rs1107946 осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров. Статистический анализ выполнен с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0, с применением дополнительных пакетов (stats, forestplot, ROC). **Результаты.** Установлена статистически значимая ассоциация аллеля А гена MMP20 rs2245803 с формированием дилатационного типа ремоделирования ЛЖ с отношением шансов 2,82 при 95% доверительном интервале от 1,186 до 6,695. В ходе работы построена прогностическая модель дилатационного типа раннего ремоделирования ЛЖ, включающая в себя показатели систолического давления легочной артерии (стандартизованный коэффициент – СК=0,339) и аллель А полиморфизма MMP20 rs2245803. При этом модель, включающая аллель С гена MMP20 rs2245803 (СК=–0,279), показала взаимосвязь с гипертрофией ЛЖ. Кроме того, сочетанное носительство минорного аллеля G гена MMP9 rs17576 и аллеля С гена MMP20 rs2245803 (СК= –2,228) усиливало свою ассоциацию с гипертрофическим изменением геометрии ЛЖ. **Заключение.** Выявлена ассоциация аллели А гена MMP20 rs2245803 с дилатационным типом раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ. Установлена взаимосвязь носительства аллеля С полиморфизма гена MMP20 rs2245803 с гипертрофическим морфофункциональным изменением ЛЖ. Носительство аллеля G гена MMP9 rs17576 наряду с другими факторами повышало вероятность гипертрофии миокарда ЛЖ. Кроме того, наблюдалось усиление роли аллеля G гена MMP9 rs17576 при сочетанном носительстве с аллелем С полиморфизма гена MMP20 rs2245803. Выявленные ассоциации генов могут быть использованы в качестве дополнительных ранних предикторов ремоделирования миокарда ЛЖ у больных острым ИМ.

Sokolova N. A., Danshova M. S., Govorin A. V., Zaitsev D. N., Smolyakov Yu. N.
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

THE ASSOCIATION OF GENE POLYMORPHISMS OF MATRIX METALLOPROTEINASES (-9, -12 AND -20) AND COLLAGEN TYPE I DEGRADATION PRODUCTS WITH THE REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Keywords: myocardial infarction; matrix metalloproteinases; gene polymorphism; left ventricular remodeling.

For citation: Sokolova N. A., Danshova M. S., Govorin A. V., Zaitsev D. N., Smolyakov Yu. N. The Association of Gene Polymorphisms of Matrix Metalloproteinases (-9, -12 and -20) and Collagen Type I Degradation Products With the Remodeling of the Left Ventricle in Patients With Acute Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2018;58(3):13–19.

SUMMARY

Objective: to study associations of polymorphism of the genes MMP9 rs17576, MMP12 rs2276109, MMP20 rs2245803, COL1A1 rs1800012, COL1A1 rs1107946 with remodeling of the left ventricle in patients with acute myocardial infarction. **Materials and methods.** We examined 84 patients with myocardial infarction (MI). Type of early postinfarction left ventricular (LV) remodeling was

determined by echocardiography on the third day of the disease. Concentration of matrix metalloproteinases (MMP) was measured by enzyme immunoassay using commercial kits; content of C-terminal telopeptide of collagen type I degradation products (ICTP) was measured by chemiluminescent immunoassay. Polymorphisms of the genes MMP9 rs17576, MMP12 rs2276109, MMP20 rs2245803, COL1A1 rs1800012 and rs1107946 were identified by PCR using primers. Statistical analysis was performed using the language R (<http://cran.r-project.org>) version 3.4.0, and additional packages (stats, forest plot, ROC). *Results.* Significant association was found between A allele of MMP 20 rs2245803 and dilation type of LV remodeling (odds ratio [OR] 2.82, 95% confidence interval [CI] 1.186–6.695). The prognostic model containing systolic pulmonary artery pressure (SE=0.339) and G allele of MMP9 rs17576 (SE=1.097) was associated with LV dilation. The model containing C allele of the MMP20 rs2245803 (SE=–0.279) showed its relationship with LV hypertrophy. Combined carriage of the minor allele G of MMP9 rs17576 and C allele of MMP20 rs2245803 (SE=–2.228) was associated with hypertrophic modification of the LV geometry. *Conclusion.* In this work we revealed association of A allele of MMP20 rs2245803 with formation of dilative type of LV remodeling and established relationship between C allele of MMP20 rs2245803 and the hypertrophic morpho-functional modification of the left ventricle. Carriage of the G allele of MMP9 rs17576, along with other factors, increased the likelihood of LV myocardial hypertrophy. The role of this allele was augmented by co-carrying C allele of the MMP20 rs2245803. Identified gene associations can be used as additional early predictors of LV myocardial remodeling in patients with acute MI.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) по-прежнему занимает первое место в структуре смертности населения экономически развитых стран [1]. Большое значение в клиническом течении постинфарктной сердечной недостаточности (СН) придается процессам ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), включающим его гипертрофию и дилатацию, с изменениями геометрии сердца и переходом его в сферическую форму, что сопровождается нарушением систолической и диастолической функций ЛЖ [2, 3]. Стадия раннего ремоделирования начинается с деградации межклеточных коллагеновых мостиков сериновыми протеазами и активированными матриксными металлопротеиназами (ММР), освобождаемыми из нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [4]. Свободные радикалы кислорода и воспалительные цитокины активируют ММР, приводящие к разрушению экстрацеллюлярного матрикса, укорочению миофибрилл и дилатации ЛЖ [5]. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет одну из ключевых ролей как в локальном воспалительном ответе, так и в развитии компенсаторной гипертрофии непораженного миокарда. Расширение инфарктированного миокарда происходит в течение нескольких часов после его повреждения и приводит к уменьшению толщины стенок, дилатации ЛЖ, вызывает повышение систолической и диастолической нагрузки на его стенки. Увеличенная нагрузка на стенки ЛЖ – это мощный стимул для развития гипертрофии миокарда посредством сигналов с механорецепторов через ангиотензин II, который инициирует усиленный синтез сократительных белков [5]. Процесс позднего ремоделирования включает гипертрофию миоцитов, синтез коллагена и изменение в желудочковой архитектонике для более равномерного распределения увеличенной нагрузки на стенку ЛЖ. Экстрацеллюлярный матрикс формирует коллагеновый рубец для стабилизации растягивающих сил и предотвращения дальнейшей деформации [5]. Гипертрофия представляет собой

адаптивный ответ во время постинфарктного ремоделирования, который предотвращает увеличение нагрузки, снижает прогрессирующую дилатацию, стабилизирует сократительную функцию [4]. Восстановление ткани инициируется через формирование фибрин-фибронектинового матрикса, который предшествует синтезу коллагена и является адгезивным для миофиibroбластов [3]. Отложение коллагена I и III типов происходит в основном в зоне ИМ. Матричная РНК коллагена III типа увеличивается ко 2-му дню и остается высокой в течение 3 нед после ИМ, а матричная РНК коллагена I типа увеличивается к 4-му дню и остается повышенной в течение 3 мес. В дальнейшем синтез коллагена снижается, и миофиibroбласты подвергаются апоптозу [4]. Учитывая сложный процесс постинфарктного ремоделирования ЛЖ, мы сочли важным рассмотреть возможные индивидуальные особенности изменения его геометрии, изучив влияние полиморфизмов генов ММР и продуктов распада коллагена I типа на данный механизм.

Цель исследования: изучить ассоциацию полиморфизма генов (SNP) MMP9 rs17576, MMP12 rs2276109, MMP20 rs2245803, COL1A1 rs1800012, COL1A1 rs1107946 с ремоделированием ЛЖ у пациентов с ОИМ.

Материалы и методы

Данная работа одобрена Этическим комитетом. От групп лиц, участвующих в исследовании, получено добровольное информированное согласие. Обследованы 84 пациента европеоидной расы с ОИМ с подъемом сегмента ST. Средний возраст составил 62 ± 12 (37–91) лет. Диагноз ОИМ с подъемом сегмента ST установлен на основании клинических (ангинозный синдром, синдром острой СН), лабораторных (фракция МВ креатинфосфокиназы, тропониновый тест) и инструментальных (электрокардиография, эхокардиография – ЭхоКГ) исследований. Критериями исключения явились повторные ИМ, сахарный диабет, острые воспалительные

заболевания всех органов и систем, а также обострения хронических заболеваний, онкологические заболевания, хроническая СН IIБ стадии, почечная и печеночная недостаточность. Диагноз ОИМ верифицирован через 2–4 ч от начала ангинозного приступа. Визуализацию типа раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ проводили с помощью трансторакальной ЭхоКГ по стандартной методике на 3-и сутки от начала заболевания, при этом митральная и трикуспидальная недостаточности не превышали вторую степень. Систолическое давление в легочной артерии (СДАА) методом доплерографии рассчитывали по диастолическому градиенту давления легочной регургитации и по отношению времени ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка ко времени изгнания. СДАА у пациентов с гипертрофическим типом ремоделирования ЛЖ составило $33,5 \pm 7$ мм рт. ст., тогда как в группе с дилатацией ЛЖ – $49,3 \pm 13,8$ мм рт. ст. (табл. 1).

Концентрацию MMP оценивали в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов MMP-9. Содержание С-концевого телопептида деградации коллагена I типа (CITP) в крови у пациентов верифицировали с помощью иммунохемилюминесцентного анализа. Определение полиморфизма генов MMP9 rs17576, MMP12 rs2276109, MMP20 rs2245803, COL1A1 rs1800012, COL1A1 rs1107946 осуществляли методом полимеразной цепной реакции с использованием праймеров. Анализу подвергали геномную ДНК, выделенную из лейкоцитов

цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем использовали реакцию амплификации с двумя парами аллель-специфичных праймеров. На первом этапе цельная кровь с цитратом центрифугировалась, после удалялась плазма, форменные элементы замораживались при -20°C . Затем содержимое пробирки размораживали при комнатной температуре и добавляли реактив «ДНК-экспресс-кровь», равный по объему количеству форменных элементов в пробирке. Содержимое пробирки тщательно перемешивали в течение 10 с и пробирку устанавливали в предварительно прогретый до 98°C термостат на 10 мин. Затем центрифугировали со скоростью 8 000–12 000 об/мин в течение 15 мин. Полученный супернатант использовали в качестве образца ДНК. В ходе второго этапа из компонентов комплекта готовили рабочие смеси с реакционной смесью больных. После приготовления смеси разносили по 20 мкл в соответствующие пробирки и добавляли по 5 мкл супернатанта. Содержимое пробирок центрифугировали со скоростью 3000 об/мин 3–5 с и устанавливали в подогретый до температуры 94°C программируемый термостат. В ходе третьего этапа разделяли продукты амплификации методом горизонтального электрофореза.

Статистический анализ выполнен с помощью языка R (<http://cran.r-project.org>) версии 3.4.0, с использованием дополнительных пакетов (stats, forestplot, ROC). Принятие решения о статистической значимости гипотез происходило при $p < 0,05$.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОИМ (Ме [25-й; 75-й перцентиль])

Показатель	1-я группа Больные ИМ с гипертрофическим ремоделированием ЛЖ (n=42)	2-я группа Больные ИМ с дилатационным типом ремоделирования ЛЖ (n=15)	P
КДР ЛЖ, мм	50 [46,25; 53,5]	58 [51,5; 62]	0,4
Толщина МЖП, мм	12 [11; 13]	13 [11; 13]	0,8
Фракция выброса (по Simpson), %	52 [41; 59,5]	40 [38; 49,5]	0,04
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	33,5 [28,25; 38,5]	46 [38; 61]	0,001
Пол м/ж, абс./%	24,0; 18,0 / 57,1; 42,9	12,0; 3,0 / 80; 20	0,36
Возраст, годы	63,5 [57,25; 69]	64 [56; 73]	0,59
СОЭ (мм/ч)	10,5 [7; 31]	15 [7; 15,75]	0,32
Проведенная терапия			
• ЧТКА со стентированием	26,0 [62]	9,0 [60]	0,02
• Тромболизис	1,0 [2,3]	0	0,35
• Консервативная терапия	15,0 [35,7]	6,4 [40]	0,09
Поражение коронарного русла			
• Однососудистое, абс. (%)	9 [21,4]	5 [33,3]	0,85
• Многососудистое, абс. (%)	17 [40,5]	4 [26,7]	0,90
• Нет КГ	16 [38,1]	6 [40]	0,02

ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; ЛЖ – левый желудочек; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; КГ – коронароангиография.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ОИМ было верифицировано 3 типа изменения геометрии ЛЖ: гипертрофический у 50%, дилатационный – у 17,8%, рестриктивный – у 3,6%. При трансторакальной ЭхоКГ не было визуализировано изменение миокарда ЛЖ у 28,6% обследуемых. Выборка из 15 человек с дилатацией ЛЖ получена при предварительно проведенном анализе мощности (более 0,8) для подтверждения сильных эффектов при использовании критериев χ^2 (отношение шансов – ОШ >0,2). Распределение генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга (табл. 2).

Нами прицельно были исследованы группы пациентов с гипертрофическим и дилатационным типами раннего ремоделирования миокарда ЛЖ после ОИМ. Как известно, скорость прогрессирования постинфарктной дилатации ЛЖ зависит от площади ИМ и его локализации [4], объема жизнеспособного миокарда, а также от выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и изменений внеклеточного матрикса [6]. Вследствие преобладания скорости дилатации над процессом гипертрофии миокарда [7] ЛЖ становится тонкостенным, изменяется его полостная геометрия с переходом к гемодинамиче-

Таблица 2. Распределение генотипов изучаемых генов в соответствии с законом Харди–Вайнберга

Полиморфизм генов	Тип ремоделирования левого желудочка	Общая гомозигота	Гетерозигота	Редкая гомозигота	p
MMP9 rs17576	гипертрофический	7	24	11	0,32
	дилатационный	6	7	2	0,98
MMP20 Lys18Thr	гипертрофический	5	14	23	0,23
	дилатационный	4	7	4	0,79
MMP12 rs2276109	гипертрофический	22	17	3	0,90
	дилатационный	6	8	1	0,44
COL1A1 rs1800012	гипертрофический	29	12	1	0,85
	дилатационный	10	3	2	0,08
COL1A1 rs1107946	гипертрофический	28	11	3	0,22
	дилатационный	13	2	0	0,78

Таблица 3. Определение показателей анализа

Параметр	Сокращенное наименование	Комментарий
Результирующий (зависимая переменная)		
Вид ремоделирования ЛЖ	РАЖ	ДРАЖ=1 – дилатационное ремоделирование левого желудочка
		ГРАЖ=0 – гипертрофическое ремоделирование левого желудочка
Клинические предикторы		
СДЛА	СДЛА	Систолическое давление в легочной артерии
Концентрация СІТР	сСІТР	Концентрация С-концевого телопептида коллагена I типа
Концентрация MMP9	сMMP9	Концентрация матриксной металлопротеиназы-9
Генетические предикторы		
MMP9 rs17576	SNP8202	Полиморфизм матриксной металлопротеиназы-9
MMP12 rs2276109	SNP82	Полиморфизм матриксной металлопротеиназы-12
MMP20 rs2245803	SNP18	Полиморфизм матриксной металлопротеиназы-20
COL1A1 rs1800012	SNP1546	–
COL1A1 rs1107946	SNP1997	–

Таблица 4. Шансовая статистика аллельной детерминированности

Аллель	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
SNP8202 – А	2,091	От 0,887 до 4,931	2,216667	0,137
SNP8202 – G	0,478	От 0,203 до 1,128	2,216667	0,137
SNP82 – А	0,754	От 0,307 до 1,851	0,146376	0,702
SNP82 – G	1,326	От 0,54 до 3,255	0,146376	0,702
SNP18 – А	2,818	От 1,186 до 6,695	4,681786	0,030*
SNP18 – C	0,355	От 0,149 до 0,843	4,681786	0,030*
SNP1546 – G	0,657	От 0,236 до 1,827	0,285396	0,593
SNP1546 – T	1,522	От 0,547 до 4,23	0,285396	0,593
SNP1997 – А	0,282	От 0,061 до 1,3	2,035714	0,154
SNP1997 – C	3,552	От 0,769 до 16,407	2,035714	0,154

Здесь и в табл. 5: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. * – p<0,05

Таблица 5. Шансовая статистика генотипической детерминированности

Генотип	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
SNP8202 – AA	3,333	От 0,896 до 12,399	2,221135	0,136
SNP8202 – AG	0,656	От 0,201 до 2,145	0,157856	0,691
SNP8202 – GG	0,434	От 0,084 до 2,235	0,43597	0,509
SNP82 – AA	0,606	От 0,183 до 2,007	0,273016	0,601
SNP82 – AG	1,681	От 0,513 до 5,507	0,311719	0,577
SNP82 – GG	0,929	От 0,089 до 9,679	0	1
SNP18 – AA	3,455	От 0,741 до 16,111	1,458755	0,227
SNP18 – AC	1,75	От 0,527 до 5,812	0,368637	0,544
SNP18 – CC	0,273	От 0,075 до 0,998	2,978611	0,084
SNP1546 – GG	0,897	От 0,255 до 3,152	0	1
SNP1546 – GT	0,625	От 0,149 до 2,615	0,093384	0,760
SNP1546 – TT	6,308	От 0,528 до 75,337	0,916071	0,339
SNP1997 – CA	0,434	От 0,084 до 2,235	0,43597	0,509
SNP1997 – CC	3,25	От 0,642 до 16,44	1,311112	0,252

Таблица 6. Логистическая модель прогнозирования типа ремоделирования ЛЖ, построенная методом пошагового включения

Предиктор	Коэффициент	Стандартизованный коэффициент	χ^2	p
Константа	-2,538		2,848	0,092
СДЛА	0,085	0,339	7,157	0,007**
SNP18C	-1,290	-0,279	5,170	0,023*
SNP1997A	-1,187	-0,206	1,955	0,162

* – p<0,05, ** – p<0,01

Таблица 7. Логистическая модель прогнозирования типа ремоделирования ЛЖ, построенная методом пошагового исключения

Предиктор	Коэффициент	Стандартизованный коэффициент	χ^2	p
Константа	-9,503		5,906	0,015*
СДЛА	0,199	0,792	6,826	0,009**
cММП19	-0,001	-0,284	2,104	0,147
SNP8202G	5,354	1,097	4,396	0,036*
SNP18C	2,418	0,523	2,622	0,105
SNP1997A	2,866	0,498	1,158	0,282
SNP8202G: SNP18C	-5,596	-2,228	5,391	0,020*
SNP8202G: SNP1997A	-38,682	-8,839	0,00006	0,993
SNP18C: SNP1997A	-17,793	-3,850	0,000008	0,998

* – p<0,05

ски невыгодной сферической форме [7]. В этой ситуации морфофункциональное изменение ЛЖ приобретает характер дезадаптационного [8], что чаще всего встречается при крупноочаговом ИМ, сопровождающемся выраженной гиперактивацией нейрогуморальных систем [9]. Исходя из изложенного, современная диагностика постинфарктной СН наряду с изучением стандартных параметров основывается на своевременном выделении группы пациентов с высоким риском данного дезадаптивного ремоделирования, с учетом полиморфизма генов исследуемых ферментов. В табл. 3 приведены показатели, участвующие в статистической обработке данных.

На первом этапе проведена оценка отношения шансов (ОШ) аллелей и генотипов в сравниваемых группах. ОШ рассчитывали по методу Woolf с 95% доверитель-

ным интервалом (ДИ). Достоверность различий в распределении частот между группами с гипертрофическим и дилатационным ремоделированием оценена по тесту χ^2 Пирсона. Результаты ОШ представлены в табл. 4 и 5.

Нами использованы графики типа forestplot, демонстрирующие распределение влияния аллелей (рис. 1) и генотипов (рис. 2) и позволяющие интегрированно оценить вклад генетических полиморфизмов в ремоделирование ЛЖ.

При анализе графиков (см. рис. 1 и 2) отмечается статистически значимая ассоциация аллели А ММП 20 rs2245803 с формированием дилатационного типа ремоделирования ЛЖ с ОШ 2,82 при 95% ДИ от 1,186 до 6,695. Итоговое ОШ (1,00) демонстрирует гетерогенность влияния рассматриваемых аллелей на результат. Статистически значимых данных при анализе ОШ исследуемых генотипов

Рис. 1. Распределение шансов влияния аллелей.

Здесь и на рис. 2: ДРАЖ – дилатационное ремоделирование левого желудочка; ГРАЖ – гипертрофическое ремоделирование левого желудочка; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Распределение шансов влияния генотипов.

Рис. 3. ROC-анализ модели с пошаговым включением (А) и исключением (Б) факторов.

не выявлено. Для оценки многофакторных взаимосвязей был использован метод логистической регрессии с пошаговым включением факторов (табл. 6) и исключением (табл. 7) предикторов. Генотипы кодировали по аддитивному типу нарастания влияния минорной аллели: 0 – гомозигота, 1 – гетерозигота, 2 – мутантная гомозигота.

Для всесторонней оценки моделируемых зависимостей было решено выполнить построение логистических моделей двумя методами: пошаговым включением и пошаговым исключением предикторов. Пошаговое включение подразумевает построение от «пустой» модели (ремоделирование левого желудочка = 1). Затем для каждого из предполагаемых факторов рассчитывается индекс Акаике и в модель добавляется фактор с наименьшим индексом. Добавление факторов осуществляется

до минимально возможного индекса. Пошаговое исключение факторов подразумевает построение от «полной» модели (РАЖ = СДЛА + сММП9 + SNP8202G + SNP18C + SNP1997A + SNP8202G: SNP18C + SNP8202G: SNP1997A + SNP18C: SNP1997A + SNP8202G: SNP18C: SNP1997A). Затем рассчитывается индекс Акаике и последовательно удаляются факторы с высоким индексом до получения минимально возможного показателя. Полученные модели представляют собой взгляд на исследуемый процесс с разных сторон, поэтому константа модели и факторные коэффициенты могут не совпадать по знаку и величине. Полноценная оценка ремоделирования ЛЖ возможна при использовании обеих моделей. Итоговое качество модели оценивали с помощью ROC-анализа, который позволяет найти баланс между спе-

цифичностью и чувствительностью модели. Итоговой величиной этой оценки является площадь под кривой (AUC – Area Under Curve), равная 86% для первой модели и 95,2% для второй (рис. 3).

В модели наряду с наибольшей ассоциацией систолического давления в легочной артерии (СДЛА) статистически значимо проявилась взаимосвязь аллели А полиморфизма гена MMP20 rs2245803 с дилатационным ремоделированием ЛЖ. Кроме того, в данной прогностической модели демонстрируется взаимосвязь аллеля G гена MMP9 rs17576 с гипертрофией ЛЖ. Носительство аллеля С гена MMP20 rs2245803 ассоциировалось с гипертрофическим ремоделированием ЛЖ; кроме того, наблюдалось усиление роли этого аллеля при сочетанном носительстве с аллелем G полиморфизма гена MMP9 rs17576.

Заключение

Носительство аллеля А гена MMP20 rs2245803 статистически значимо ассоциировалось с формированием дилатационного типа ремоделирования левого желудочка

(отношение шансов 2,82 при 95% доверительном интервале от 1,186 до 6,695). Прогностическая модель, содержащая систолическое давление в легочной артерии (стандартизованный коэффициент 0,339) и аллель А полиморфизма MMP20 rs2245803, также продемонстрировала свою взаимосвязь с расширением полости левого желудочка. Наоборот, носительство аллеля С гена MMP20 rs2245803 (стандартизованный коэффициент –0,279) показало свою ассоциацию с гипертрофией левого желудочка, в то время как сочетанное носительство минорного аллеля G гена MMP9 rs17576 и аллеля С гена MMP20 rs2245803 (стандартизованный коэффициент –2,228) усиливало вероятность гипертрофического изменения геометрии левого желудочка. Наше исследование носит предварительный характер и может быть использовано для дальнейших объемных и дорогостоящих наблюдений. Полученные данные, вероятно, способствуют более объективной индивидуальной оценки тяжести течения постинфарктной сердечной недостаточности, а также необходимости своевременной медикаментозной коррекции выявленных изменений.

Сведения об авторах:

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита

Смоляков Ю. Н. – к. м. н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики и информатики.

Кафедра факультетской терапии

Соколова Н. А. – д. м. н., доцент, проф. кафедры.

Даньшова М. С. – аспирант кафедры.

Говорин А. В. – д. м. н., проф., зав. кафедрой.

Зайцев Д. Н. – д. м. н., доцент, проф. кафедры.

E-mail: mar.danschowa@yandex.ru

Information about the author:

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Mariya S. Danshova – Graduate Student of the Department.

E-mail: mar.danschowa@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McManus D. D., Gore J., Varzebski J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124 (1):40–47. doi: 10.1016/J. amjmed. 2010.07.023.
- Belenkov Y.N. Coronary artery disease as the main cause of heart failure. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2004;5 (2):77–85. Russian (Беленков Ю. Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2004;5 (2):77–85).
- Opie L. H., Commerford F. J., Gerch B. J., Pfeffer M. A. Controversies in ventricular remodeling. *Lancet* 2006;367 (9507):356–367. doi: 10.1016/S0140–6736 (06) 68074–4.
- Martin B. J. H., Norman S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2981–2987.
- Hori M., Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2009;81 (3):457–464. doi: 10.1093/cvr/cvn335.
- Lai T., Fallon J. T., Liu J. et al. Reversibility and pathohistological basis of left ventricular remodeling in hibernating myocardium. *Cardiovasc Pathol* 2000;9 (6):323–335.
- Belenkov Y.N. Left ventricular dysfunction in patients with coronary heart disease: modern methods of diagnostics, treatment and non-pharmacological correction. *Russian Med Journal* 2000;17:685–693. Russian (Беленков Ю. Н. Дисфункция левого желудочка у больных ИБС: современные методы диагностики, медикаментозной и немедикаментозной коррекции. *Русский медицинский журнал* 2000;17:685–693).
- Willenheimer R. Left ventricular remodelling and dysfunction. Can the process be prevented? *Int J Cardiol* 2000;72 (2):143–150.
- Faxon D. P. Coronary interventions and their impact on postmyocardial infarction survival. *Clin Cardiol* 2005;28 (11 Suppl. 1):138–144.

Поступила 23.06.17 (Received 23.06.17)