https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-3960

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Результаты исследования ассоциативной связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 3 типа — 1171 5A/6A (rs35068180) и дилатационной кардиомиопатии

Никулина С. Ю.[1], Кузнецова О. О.[1,2], Чернова А. А.[1], Максимов В. Н.[3]

Цель. Изучить ассоциативные связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы-3 (*ММР-3*) и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) ишемического генеза, а также идиопатической кардиомиопатии (ИКМП) неясной этиологии.

Материал и методы. Обследовали больных с ДКМП и ИКМП в количестве 221 человек, средний возраст — 55,3±9,7 лет. Группа больных с ДКМП ишемического генеза в количестве 111 человек, из которых 99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%). Средний возраст обследуемых с ДКМП — 51,73±9,74 лет, мужская подгруппа — 51,00±8,96 лет, женская подгруппа — 57,75±3,71 лет. В исследование была введена группа пациентов с ИКМП — 110 человек. Мужчин было 100 человек (91,5%), женщин — 10 пациенток (8,5%). Средний возраст обследованных с ИКМП — 58,68±8,38 лет, у мужчин 58,29±8,46 лет, у женщин 62,90±6,29 лет. Контрольная группа обследуемых (121 человек) представлена здоровыми людьми без заболеваний сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов — 53,6±4,8 года. Всем пациентам основной группы проводились рутинные лабораторные и инструментальные методы обследования, а также коронарография. При подозрении на миокардит — магнитно-резонансная томография сердца. Всем пациентам проводилось исследование ПЦР для определения полиморфизма 11715A/6A гена *ММР-3*.

Результаты. У больных с кардиомиопатией (КМП) в общей группе, независимо от этиологии заболевания, верифицированы статистически значимые различия по сравнению с группой контроля. Аллель 6A (65,8% vs 59,3%, p=0,044) и генотип 6A/6A (42,1% vs 32,6%, p=0,099) у пациентов с КМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Кроме того, несмотря на различные этиологические факторы, участие в патогенезе этих КМП белка ММР-3, вероятно, имеет общую направленность.

Заключение. В группе КМП без учета этиологических факторов развития заболевания доказано преобладание аллеля A гена *ММР-3*. В связи с уменьшением активности транскрипционного процесса при гомозиготности по аллелю 6A снижается и уровень стромелизина в стенках артерий. Это способствует активации проколлагеназы 1 типа, отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы.

Ключевые слова: дилатационная кардиомиопатия, генетический полиморфизм, матриксная металлопротеиназа-3.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; [2]ФГБУ ФЦ ССХ Минздрава России, Красноярск; [3]ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

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

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Isachenko102@inbox.ru

ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, ММП-3 — матриксная металлопротеиназа 3 типа, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 10.06.2020
Рецензия получена 10.08.2020
Принята к публикации 17.08.2020

CC BY 4.0

Для цитирования: Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Чернова А. А., Максимов В. Н. Результаты исследования ассоциативной связи полиморфизма гена матриксной металлопротеиназы 3 типа — 11715A/6A (rs35068180) и дилатационной кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3960. doi:10.15829/1560-4071-2020-3960

Relationship of matrix metalloproteinase-3 -1171 5A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy

Nikulina S. Yu.[1], Kuznetsova O. O.[1,2], Chernova A. A.[1], Maksimov V. N.[3]

Aim. To study the relationship of matrix metalloproteinase-3 (*MMP3*) genetic polymorphism and dilated ischemic cardiomyopathy (DCM), as well as idiopathic cardiomyopathy (ICM) of unknown etiology.

Material and methods. A total of 221 patients with DCM and ICM were examined (mean age, 55,30±9,69 years). The group of ischemic DCM consisted of 111 people (99 men (89,2%) and 12 women (10,8%)). The mean age of DCM subjects was 51,73±9,74 years (male subgroup, 51,00±8,96 years; female subgroup, 57,75±3,71 years). The ICM group consisted of 110 people (100 men (91,5%) and 10 women (8.5%)). The mean age of ICM subjects was 58,68±8.38 years (male subgroup, 58,29±8.,6 years; female subgroup, 62,90±6,29 years). The control group of subjects (n=121) consisted of healthy people without cardiovascular diseases (mean age, 53,6±4,8 years). All patients of the experimental group underwent routine diagnostic tests, as well as coronary angiography. In case of suspected myocarditis, cardiac magnetic resonance imaging was performed. All patients underwent polymerase chain reaction to determine the *MMP3*-11715A/6A polymorphism (rs35068180).

Results. In patients with cardiomyopathy, regardless of the disease origin, significant differences were verified in comparison with the control group. Allele 6A (65,8% vs 59,3%, p=0,044) and genotype 6A/6A (42,1% vs 32,6%, p=0,099) were found significantly more frequently in patients with cardiomyopathy than in the control group. In addition, despite various etiological factors, the pathogenetic involvement of MMP3 is likely to have a general direction.

Conclusion. In all patients with cardiomyopathy, the prevalence of *MMP3* gene A allele was shown. Due to decrease in the transcription activity in homozygous 6A

allele, the stromelysin level in arterial walls also decreases. This promotes the activation of procollagenase-1, the deposition of extracellular matrix and cardiac remodeling.

Key words: dilated cardiomyopathy, genetic polymorphism, matrix metalloproteinase-3.

[1]V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; [2]Federal center for cardiovascular surgery of the Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; [3]Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

Relationships and Activities: none.

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

*Corresponding author: lsachenko102@inbox.ru

Received: 10.06.2020 **Revision Received:** 10.08.2020 **Accepted:** 17.08.2020

For citation: Nikulina S.Yu., Kuznetsova O.O., Chernova A.A., Maksimov V.N. Relationship of matrix metalloproteinase-3 -11715A/6A polymorphism (rs35068180) and dilated cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):3960. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3960

В XXI веке достигнут значительный прогресс в понимании этиологии и патогенетических механизмов развития кардиомиопатий (КМП) [1]. Развитие и внедрение новых технологий в научные исследования и практику позволили уточнить и значительно расширить эту группу заболеваний [2]. Частота встречаемости дилатационной КМП (ДКМП) в разных популяциях различна. Литературные источники последних лет указывают на частоту верификации ДКМП — от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения [3]. Однако спектр этиологических факторов и, соответственно, патогенез развития заболевания по-прежнему уточняются. В настоящее время доказано, что ДКМП является фенотипом, обусловленным целым рядом мутаций в различных генах и комплексах (“ансамблях”) генов [4]. В представленном исследовании речь пойдет о гене матриксной металлопротеиназы 3 типа (*MMP-3*). Полиморфизм 5A/6A гена идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции [5]. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP-3* играет важную роль в регулировании уровня ММП-3. Доказано, что ММП-3 играет большую роль в естественных процессах ремоделирования тканей и патологических процессах [6]. Матриксные металлопротеиназы экспрессируются в миокарде [7] и принимают участие в деградации внеклеточного матрикса сердца, являются определяющим фактором ремоделирования миокарда [8, 9]. В частности, в основе механизма регуляции тканевого ремоделирования ММП-3 лежит активация проколлагеназы 1 [10].

В ряде исследований показано, что разрушение внеклеточного матрикса проколлагеназами в определенной степени предопределяет развитие целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [11-13], таких как острый коронарный сидром [14, 15], атеросклероз и рестеноз [16].

Цель данного исследования: изучить ассоциативные связи полиморфизма гена *MMP-3* и ДКМП ишемического генеза, а также идиопатической кардиомиопатии (ИКМП) неясной этиологии.

Материал и методы

В исследование включили больных с ДКМП и ИКМП в количестве 221 человек, средний возраст которых составил 55,30±9,69 лет, минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 77 лет. Из общей когорты больных с ДКМП и ИКМП выделена группа пациентов с ДКМП ишемического генеза (1 группа) в количестве 111 человек, мужская подгруппа — 99 человек (89,2%) и женская подгруппа — 12 человек (10,8%). Средний возраст обследуемых с ДКМП определен как 51,73±9,74 лет, у мужчин 51,00±8,96 лет, у женщин 57,75±3,71 лет. Медиана возраста у больных ДКМП составила 53,00 [48,00; 58,00], у мужчин 53,00 [46,00; 57,00], у женщин 59,50 [49,00; 68,75]. В исследование была введена группа пациентов с ИКМП (2 группа) — 110 человек. Мужчин в этой группе было 100 человек (91,5%), женщин — 10 пациенток (8,5%). Средний возраст больных с ИКМП составил 58,68±8,38 лет, у мужчин 58,29±8,46 лет, у женщин 62,90±6,29 лет. Медиана возраста у больных ИКМП составила 58,00 [53,50; 63,50], у мужчин 58,00 [52,00; 63,00], у женщин 61,50[59,25; 66,00]. Контрольная группа обследуемых (121 человек) была представлена относительно здоровыми людьми, у которых были исключены заболевания сердечно-сосудистой системы. Средний возраст пациентов этой группы — 53,6±4,8 года.

Для выделения вышеуказанных групп всем обследуемым проводился стандартный набор рутинных лабораторных и инструментальных методов обследования, в т.ч. коронарография, для выяснения этиологического фактора дилатации сердца. При подозрении на миокардит, наряду с характерными лабораторными и инструментальными исследованиями, проводилась магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием. Пациенты с характерными изменениями для ишемической болезни сердца на коронарографии были отнесены в 1 группу обследуемых. 2 группа обследуемых, пациенты с ИКМП, была сформирована при исключении возможных этиологических факторов развития дилатации сердца.

Таблица 1

Соотношение частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных с ДКМП и лиц контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, n=111			Контроль, n=221			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	46	41,45	4,7	72	32,6	3,5	0,112
5A/6A	54	48,65	4,7	118	53,4	5,0	0,414
5A/5A	11	9,9	2,8	31	14,0	2,3	0,289
Итого	111	100,0		221	100,0		
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,105
Аллель 6A	146	65,8	3,2	262	59,3	2,3	
Аллель 5A	76	34,2	3,2	180	40,7	2,3	
Итого	222	100,0		442	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,320 [0,943-1,847]						
6A/6A	46	41,4	4,7	72	32,6	3,2	0,112
5A/6A +5A/5A	65	58,6	4,7	149	67,4	3,2	
Итого	111	100,0		221	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,465 [0,915-2,345]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

У всех пациентов брали биологический материал (венозная кровь) для молекулярно-генетического анализа. Для получения ДНК применяли методику фенолхлороформной экстракции. Идентификация полиморфизма -1171 5A/6A гена *MMP-3* осуществлялась с помощью метода полимеразной цепной реакции с ПДРФ-анализом [17].

Пакет статистических программ Statistica v. 7.0. был использован для обработки полученного материала. Различия в группах и соотношение частот генотипов в исследуемой выборке согласно закону Харди-Вайнберга оценивали при помощи критерия χ^2. Маркеры гена *MMP-3* с риском развития КМП верифицировали по отношению шансов (ОШ) и его 95% доверительному интервалу (ДИ). Заключение об отсутствии ассоциативной связи прописывалось при ОШ =1, ОШ >1 указывало на положительную ассоциациативную связь аллеля или генотипа с КМП, при ОШ <1, т.е. при отрицательной ассоциативной связи аллеля или генотипа с КМП верифицировали “протективный фактор” заболевания.

Исследование было выполнено 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.

Результаты и обсуждение

При проведении статистического исследования полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 в группе пациентов, страдающих ДКМП, и у пациентов контрольной группы получены следующие данные, которые указаны в таблице 1.

Гетерозиготный генотип 5A/6A гена *MMP-3* -1171 у больных с ДКМП был выявлен у 48,6%, у 41,4% — гомозиготный генотип 6A/6A, у 9,9% пациентов — редкий гомозиготный генотип. Таким образом, максимальное количество больных с ДКМП имело гетерозиготный генотип 5A/6A гена *MMP-3* -1171. При оценке распространенности полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди лиц контрольной группы также было выявлено преобладание гетерозиготного генотипа 5A/6A — 53,4%, гомозиготный генотип по распространенному аллелю 6A/6A был верифицирован у 32,6% условно здоровых пациентов, гомозиготный генотип 5A/5A по редкому аллелю — у 14,0% (табл. 1). Таким образом, не подтверждены статистически значимые различия по процентным соотношениям генотипов полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* у больных с ДКМП и группой здоровых лиц.

Завершающий анализ полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужчин с ДКМП и условно здоровых мужчин указан в таблице 2.

Наиболее распространенным в группе мужчин, как и в общей основной группе исследуемых, является гетерозиготный генотип 5A/6A — 46,5%. Гомозиготный генотип 6A/6A в группе мужчин с ДКМП — 43,4%, редкий гомозиготный генотип 5A/5A — 10,1%. В группе условно здоровых мужчин наблюдалось аналогичное соотношение. Наибольший процент больных мужчин ДКМП по гетерозиготному генотипу 5A/6A — 53,3%. Мужчины с гомозиготным генотипом 6A/6A определились в 32,7% случаев, а с гомозиготным генотипом 5A/5A по редкому аллелю —

Таблица 2

Анализ пропорциональности вариантов генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужского пола с ДКМП и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, муж., n=99			Контроль, муж., n=199			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	43	43,4	5,0	65	32,6	3,3	0,069
5A/6A	46	46,5	5,0	106	53,3	3,5	0,269
5A/5A	10	10,1	3,0	28	14,1	2,5	
Итого	99	100,0		199	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,335
Аллель 6A	132	66,7	3,4	236	59,3	2,5	
Аллель 5A	66	33,3	3,4	162	40,7	2,5	
Итого	198	100,0		398	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,686 [0,319-1,476]						
6A/6A	43	43,4	5,0	65	32,7	3,3	0,069
5A/6A +5A/5A	56	56,6	5,0	134	67,3	3,3	
Итого	99	100,0		199	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,583 [0,964-2,598]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

Таблица 3

Итоговый результат частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных женщин с ДКМП и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ДКМП, жен., n=12			Контроль, жен., n=22			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	3	25,0	12,5	7	31,82	9,9	0,677
5A/6A	8	66,7	13,6	12	54,54	10,6	0,494
5A/5A	1	8,3	8,0	3	13,64	7,3	0,649
Итого	12	100,0		22	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,951
Аллель 6A	14	58,3	10,1	26	59,1	7,4	
Аллель 5A	10	41,7	10,1	18	40,9	7,4	
Итого	24	100,0		44	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,969 [0,353-2,660]						
6A/6A	3	25,0	12,5	7	31,8	9,9	0,677
5A/6A +5A/5A	9	75,0	12,5	15	68,2	9,9	
Итого	12	100,0		22	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,714 [0,146-3,485]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

в 14,1% случаев (табл. 2). Результаты не достоверны. Таким образом, не выявлено ассоциативной связи полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 у мужчин с ДКМП.

Анализируя итоги молекулярно-генетического исследования 5A/6A гена *MMP-3* -1171 в группе женщин с ДКМП и условно здоровых женщин, мы получили результаты, подобные в общей основной группе обследуемых (табл. 3).

При оценке распространенности аллелей и генотипов 5A/6A гена *MMP-3* -1171 в группе женщин, страдающих ДКМП, и здоровых лиц женского пола, верифицированы следующие результаты: гетерозиготный генотип 5A/6A — 66,7%, % гомозиготного генотипа 6A/6A — 25,0%, редкого гомозиготного генотипа 5A/5A — 8,3%. В контрольной группе было отмечено максимальное количество лиц женского пола, носителей гетерозиготного генотипа 5A/6A — 54,5%. Частота гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 6A/6A составила 31,8%, а гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — 13,6% (табл. 3). Значимых различий изученного полиморфизма этого гена при сравнении женщин с ДКМП и женщин группы контроля не было установлено.

Итоговые значения поиска ассоциаций полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных

Таблица 4

Структура распределения генотипов и маркерных аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 у больных с ИКМП и контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ИКМП, n=110			Контроль, n=221			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	47	42,7	4,7	72	32,6	3,5	0,070
5A/6A	51	46,4	4,8	118	53,4	5,0	0,228
5A/5A	12	10,9	3,0	31	14,0	2,3	0,427
Итого	110	100,0		221	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,099
Аллель 6A	145	65,9	3,2	262	59,3	2,3	
Аллель 5A	75	34,1	3,2	180	40,7	2,3	
Итого	220	100,0		442	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,328 [0,948-1,861]						
6A/6A	47	42,7	4,7	72	32,6	3,2	0,070
5A/6A +5A/5A	63	57,3	4,7	149	67,4	3,2	
Итого	110	100,0		221	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,544 [0,964-2,473]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Полиморфные варианты частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужчин с ИКМП и мужчин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ИКМП, муж., n=100			Контроль, муж., n=199			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	40	40,0	4,9	65	32,6	3,3	0,210
5A/6A	49	49,0	5,0	106	53,4	3,5	0,486
5A/5A	11	11,0	3,1	28	14,0	2,5	0,458
Итого	100	100,0		199	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,218
Аллель 6A	129	64,5	3,4	236	59,3	2,5	
Аллель 5A	71	35,5	3,4	162	40,7	2,5	
Итого	200	100,0		398	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,247 [0,877-1,773]						
6A/6A	40	40,0	4,9	65	32,7	3,3	0,210
5A/6A +5A/5A	60	60,0	4,9	134	67,3	3,3	
Итого	100	100,0		199	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	1,374 [0,835-2,261]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

с ИКМП и группы контроля представлены в таблице 4.

При проведении анализа ассоциаций генотипов и маркерных аллелей 5A/6A гена *MMP-3* -1171 с больными ИКМП и сравнении их с группой контроля, были получены следующие результаты: гетерозиготный генотип 5A/6A зафиксирован в 46,7% случаев у больных с ИКМП, гомозиготный генотип 6A/6A у больных с ИКМП — 42,7%, а частота редкого гомозиготного генотипа 5A/5A была минимальна — 10,9%. В группе пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний наибольшее количество человек было зарегистрировано с гетерозиготным генотипом 5A/6A — 53,4%. Носительство гомозиготного генотипа 6A/6A в контрольной группе исследуемых определено как 32,6%, а частотная характеристика гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — 14,0% (табл. 4). Во второй группе обследуемых у пациентов с ИКМП не выявлено ассоциации с полиморфизмом 1171 5A/6A гена *MMP-3*, т.к. результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимых различий.

Данные о роли полиморфных вариантов 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных мужчин с ИКМП и мужчин группы контроля представлены в таблице 5.

При оценке значимости выбранных для исследования частот генотипов и аллелей гена *MMP-3* -1171 в группе мужчин с ИКМП и мужчин контрольной

Таблица 6

Верификация частот генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных женщин с ИКМП и женщин контрольной группы

Полиморфный аллельный вариант	ИКМП, жен., n=10			Контроль, жен., n=22			p
	абс.	%	±m	абс.	%	±m	
6A/6A	7	70,0	14,5	7	31,82	9,9	0,052
5A/6A	2	20,0	12,6	12	54,54	10,6	0,081
5A/5A	1	10,0	9,5	3	13,64	7,3	0,774
Итого	10	100,0		22	100,0		
Аллели	абс.	%	±m	абс.	%	±m	0,110
Аллель 6A	16	64,5	3,4	26	59,1	7,4	
Аллель 5A	4	35,5	3,4	18	40,9	7,4	
Итого	20	100,0		44	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	2,769 [0,794-9,662]						
6A/6A	7	70,0	14,5	7	31,8	9,9	0,052
5A/6A +5A/5A	3	30,0	14,5	15	68,2	9,9	
Итого	10	100,0		22	100,0		
ОШ; 95% ДИ ОШ	5,000 [0,987-25,342]						

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИКМП — идиопатическая кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

группы, соотношение полученных показателей выглядит следующим образом: гомозиготный генотип 6A/6A в группе больных мужчин с ИКМП — 40,0%, гетерозиготный генотип 5A/6A определен у 49,0% пациентов, редкий гомозиготный генотип 5A/5A — в 11,0% случаев. Среди мужчин контрольной группы преобладающий процент был за мужчинами с гетерозиготным генотипом 5A/6A — 53,3%. Пациенты мужского пола, носители гомозиготного генотипа по распространенному аллелю 6A/6A, верифицированы в количестве 32,7%, а гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — 14,1% (табл. 5). У пациентов с ИКМП мужского пола не выявлено ас-социации с полиморфизмом 1171 5A/6A гена *MMP-3*, т.к. результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимого преобладания ни в одной из исследуемых групп.

Итоговые сравнения распространенности генотипов и аллелей полиморфизма 5A/6A гена *MMP-3* -1171 среди больных женщин с ИКМП и женщин группы контроля представлены в таблице 6.

При сравнении результатов распространения исследуемых генов и аллелей в группе женщин, страдающих ИКМП, с группой здоровых женщин, получены следующие показатели: гомозиготный генотип 6A/6A у пациенток с ИКМП — 70,0%, гетерозиготный генотип 5A/6A — 20,0%, редкий гомозиготный генотип 5A/5A — 10,0%. В контрольной группе обследуемых женщин значимо больше было количество лиц женского пола с гетерозиготным генотипом 5A/6A — 54,5%. Пациентки с гомозиготным генотипом по распространенному аллелю 6A/6A верифицированы в 31,8% случаев, а гомозиготного генотипа 5A/5A по редкому аллелю — в 13,6% (табл. 6). У пациенток с ИКМП женского пола не выявлено ассоциации с полиморфизмом 1171 5A/6A гена *MMP-3*, т.к. результаты сравнения с данными лиц контрольной группы не показали статистически значимых результатов.

Однако если оценить общую суммарную выборку пациентов с ДКМП ишемического генеза и ИКМП неясной этиологии, т.е. взять всю группу пациентов с КМП в количестве 221 пациента и сравнить частоту полученных генотипов и аллелей полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* с выявленными частотами у лиц контрольной группы, то следует отметить, что в общей группе пациентов с ДКМП и ИКМП выявлены статистически значимые различия по сравнению с группой здоровых. Согласно полученным нами данным, аллель 6A (65,8% в группе больных с КМП vs 59,3% в группе здоровых лиц, p=0,044) и генотип 6A/6A (42,1% у пациентов с КМП по сравнению с 32,6%, p=0,099) у пациентов с КМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Таким образом, участие в развитии КМП полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* просматривается, но не столь значительное, и для его обнаружения требуются значительно более многочисленные группы пациентов и контроля.

Полученные нами статистические данные распространенности частот генотипов и аллелей полиморфного локуса -1171 5A/6A гена *MMP-3* у обследуемых с ДКМП ишемического генеза и ИКМП неясной этиологии не подтвердили различия по сравнению с контрольной группой в популяции г. Красноярска.

Важным является тот факт, что у больных с КМП в общей группе, независимо от этиологии, верифицированы статистически значимые различия по срав-

нению с группой контроля. Установлено, что аллель 6A (65,8% vs 59,3%, p=0,044) и генотип 6A/6A (42,1% vs 32,6%, p=0,099) у пациентов с КМП встречались статистически значимо чаще, чем в группе контроля. Кроме того, несмотря на различные этиологические факторы, участие в патогенезе этих КМП белка *MMP-3*, вероятно, имеет общую направленность. Можно предположить, что из-за уменьшения активности транскрипционного процесса при гомозиготности по аллелю 6A снижается и уровень стромелизина в стенках артерий. Это способствует активации проколлагеназы 1 типа, отложению внеклеточного матрикса и ремоделированию сердечной мышцы.

Кроме того, следует отметить, что каждая популяция имеет свои генетические особенности и поэтому исследования в данном направлении важны в различных популяциях. Tang LJ, et al. [18] в китайской популяции доказали преобладание аллеля A гена *MMP-3* у пациентов с ДКМП и ИКМП.

Заключение

В заключение также следует отметить, что исследование молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к развитию КМП является актуальным и перспективным и, несомненно, будет способствовать разработке методов прогноза заболевания, а также оптимальных подходов к лечению и профилактике.

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

Литература/References

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
2. Bart BY, Benevskaya VF. Dilated cardiomyopathy in therapeutic and cardiological practice (lecture). Therapeutic Archive. 2004;79(1):12-17. (In Russ.) Барт Б. Я., Беневская В. Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция). Терапевтический архив. 2004;79(1):12-17.
3. Sugrue DD, Rodeheffer RJ, Codd MB, et al. The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy: A population-based study. Ann Intern Med. 1992;117(2):117-23. doi:10.7326/0003-4819-117-2-117.
4. Startari U, Taylor MR, Sinagra G, et al. Dilated cardiomyopathy: Etiology, clinical criteria for diagnosis and screening of the familial form. Ital Heart J Suppl. 2002;3(4):378-85.
5. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. Circ Res. 2003;92(11):1254-61. doi:10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA.
6. Kapelko VI. Myocardial Remodeling: The Role of Matrix Metalloproteinases. Kardiologiia 41(6):49-55. (In Russ.) Капелько В. И. Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ. Кардиология. 2001;41(6):49-55.
7. Li J, Schwimmbeck PL, Tschope C, et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. Cardiovasc Res. 2002;56(2):235-47. doi:10.1016/s0008-6363(02)00546-1.
8. Benjamin IJ. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease. J Investig Med. 2001;49(5):381-97. doi:10.2310/6650.2001.33783.
9. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? Circ Res. 2001;89(3):201-10. doi:10.1161/hh1501.094396.
10. Hunt MJ, Aru GM, Hayden MR, et al. Induction of oxidative stress and disintegrin metalloproteinase in human heart end-stage failure. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2002;283(2):L239. doi:10.1152/ajplung.00001.2002.
11. Hojo Y, Ikeda U, Ueno S, et al. Expression of matrix metalloproteinases in patients with acute myocardial infarction. Jpn Circ J. 2001;65(2):71-5. doi:10.1253/jcj.65.71.
12. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. Adv Clin Chem. 2014;64:1-72. doi:10.1016/b978-0-12-800263-6.00001-x.
13. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. Cardiovasc Res. 2006;69(3):636-45. doi:10.1016/j.cardiores.2005.07.015.
14. Gaykovaya LB, Kukharchik GA, Nesterova NN, et al. Modern laboratory markers in determining the prognosis for acute coronary syndrome and monitoring therapy. Journal of arrhythmology. 2009;58:52-9. (In Russ.) Гайковая Л. Б., Кухарчик Г. А., Нестерова Н. Н. и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии. Вестник аритмологии. 2009;58:52-9.
15. Humphries SE, Martin S, Cooper J, et al. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. Ann Hum Genet. 2002;66(5-6):343-52.
16. Xu X, Wang L, Xu C, et al. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population. Coron Artery Dis. 2013;24(4):259-65. doi:10.1097/MCA.0b013e32835ea3af.
17. Dunleavey L, Beyzade S, Ye S. Rapid genotype analysis of the stromelysin gene 5A/6A polymorphism. Atherosclerosis. 2000;151(2):587-89. doi:10.1016/S0021-9150(00)00443-3.
18. Tang LJ, Chen XF, Zhu M, et al. Matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 gene polymorphisms and the risk of idiopathic dilated cardiomyopathy in a Chinese Han population. Clinical Biochemistry. 2007;40(18):1427-30. doi:10.1016/j.clinbiochem.2007.09.013.