

## Исследование ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена кальсеквестрина (CASQ2) с сократительной функцией миокарда у больных ишемической болезнью сердца

Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Кондратьева Д. С., Лугачёва Ю. Г., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А.

**Цель.** Изучение ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2 с параметрами, характеризующими сократительную функцию миокарда, и с факторами риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование вошли 172 пациента с ХСН, развившейся на фоне ишемической болезни сердца. У больных определены полиморфные варианты rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Отсутствовала ассоциация варианта rs6684209 с ХСН и частотой нарушений ритма сердца. Выявлено, что носительство генотипа GG варианта rs7521023 связано с более высокой частотой дилатации левого предсердия ( $p=0,044$ ) и повышенным конечным систолическим объемом ( $p=0,045$ ).

**Заключение.** Среди больных ишемической болезнью сердца отсутствовала сопряженность вариантов rs7521023 и rs6684209 гена кальсеквестрина CASQ2 с частотой нарушений ритма сердца. Отсутствовала ассоциация варианта rs6684209 с факторами риска ХСН и параметрами, отражающими сократительную функцию миокарда. Выявлена связь между генотипом GG варианта rs7521023 и более высокой частотой дилатации левого предсердия. Среди пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, генотип GG ассоциирован с повышением конечного систолического объема.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, дилатация левого предсердия, полиморфизм, кальсеквестрин, CASQ2.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Финансирование.** Публикация подготовлена при поддержке темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3 и проекта РФФИ № 17-04-01450.

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

Муслимова Э. Ф.\* — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-7361-2161, Реброва Т. Ю. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0003-3667-9599, Арчаков Е. А. — м.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0002-2530-361X, Кондратьева Д. С. — к.м.н., н.с. лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0002-4004-2497, Лугачёва Ю. Г. — к.м.н., врач клинко-диагностической лаборатории, ORCID: 0000-0002-5417-1038, Баталов Р. Е. — к.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, ORCID: 0000-0003-1415-3932, Афанасьев С. А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, ORCID: 0000-0001-6066-3998.

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

CASQ2 — кальсеквестрин 2, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НРС — нарушения ритма сердца, СР — саркоплазматический ретикулум, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 12.03.2019

Рецензия получена 18.04.2019

Принята к публикации 25.04.2019



**Для цитирования:** Муслимова Э. Ф., Реброва Т. Ю., Арчаков Е. А., Кондратьева Д. С., Лугачёва Ю. Г., Баталов Р. Е., Афанасьев С. А. Исследование ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена кальсеквестрина (CASQ2) с сократительной функцией миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):16–21 doi:10.15829/1560-4071-2019-10-16-21

## Association of polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the calsequestrin gene (CASQ2) with contractile myocardial function in patients with coronary artery disease

Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Kondratieva D. S., Lugacheva Yu. G., Batalov R. E., Afanasiev S. A.

**Aim.** To study the association between polymorphic rs6684209 and rs7521023 variants of the CASQ2 gene and myocardial contractile function and risk factors for the development of chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** The study included 172 patients with CHF developing on the background of coronary artery disease. We identified polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the CASQ2 gene by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** There was no association of the rs6684209 variant with CHF and the frequency of cardiac arrhythmias. It was revealed that the carriage of the GG genotype of rs7521023 variant is associated with a higher frequency of dilatation of the left atrium ( $p=0,044$ ) and an increased end-systolic volume ( $p=0,045$ ).

**Conclusion.** Among patients with coronary artery disease, there was no correlation between the rs7521023 and rs6684209 variants of the calsequestrin gene (CASQ2)

with the frequency of cardiac arrhythmias. There was no association of the rs6684209 variant with CHF risk factors and parameters of myocardial contractile function. A relationship was found between the GG genotype of the rs7521023 variant and a higher frequency of left atrium dilatation. Among patients taking beta-blockers, the GG genotype is associated with an increase in end-systolic volume.

**Key words:** heart failure, dilatation of the left atrium, polymorphism, calsequestrin, CASQ2.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

**Funding.** The study was conducted with the support of the fundamental scientific research topic № АААА-А15-115123110026-3 and the RFBR project № 17-04-01450.

Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Muslimova E. F. ORCID: 0000-0001-7361-2161, Rebrova T. Yu. ORCID: 0000-0003-3667-9599, Archakov E. A. ORCID: 0000-0002-2530-361X, Kondratieva D. S. ORCID: 0000-0002-4004-2497, Lugacheva Yu. G. ORCID: 0000-0002-5417-1038, Batalov R. E. ORCID: 0000-0003-1415-3932, Afanasiev S. A. ORCID: 0000-0001-6066-3998.

Received: 12.03.2019 Revision Received: 18.04.2019 Accepted: 25.04.2019

**For citation:** Muslimova E. F., Rebrova T. Yu., Archakov E. A., Kondratieva D. S., Lugacheva Yu. G., Batalov R. E., Afanasiev S. A. Association of polymorphic variants rs6684209 and rs7521023 of the calsequestrin gene (*CASQ2*) with contractile myocardial function in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):16–21  
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-16-21

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является итогом практически всех первичных заболеваний сердечно-сосудистой системы и ее поражений при коморбидных патологиях. Наиболее частыми причинами развития ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия [1].

Одним из патогенетических механизмов развития ХСН является нарушение внутриклеточного гомеостаза ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Известно, что главным внутриклеточным депо и регулятором баланса  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР). Нарушение функции СР характеризуется рассогласованием процессов электромеханического сопряжения кардиомиоцитов [2, 3]. Одной из особенностей СР является наличие в его структуре белка, известного как кальсеквестрин 2 (*CASQ2*). Это основной внутриклеточный  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок, нормальное функционирование которого обеспечивает удержание  $\text{Ca}^{2+}$  в СР [4, 5].

Известно, что мутации в гене *CASQ2* могут приводить к снижению  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающей способности этого белка или изменению его взаимодействия с компонентами комплекса каналов риадиноновых рецепторов. Это обуславливает развитие наследственных форм аритмий, приводящих к внезапной сердечной смерти [3, 6]. Для гена *CASQ2* описаны и полиморфные варианты, в том числе rs7521023 и rs6684209. Согласно модели многовариантной логистической регрессии, они сопряжены с риском внезапной сердечной смерти вследствие желудочковых аритмий у больных ИБС [7]. Однако данные, отражающие участие вариантов rs7521023 и rs6684209 гена *CASQ2* в развитии и прогрессировании ХСН, крайне ограничены.

Целью данного исследования стало изучение возможной ассоциации полиморфных вариантов rs6684209 и rs7521023 гена *CASQ2* с параметрами, характеризующими сократительную функцию миокарда, и с факторами риска развития ХСН.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 149 от 10 октября 2016г). До включения в исследо-

вание у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены 172 пациента с ИБС в виде стенокардии напряжения или перенесенного инфаркта миокарда >6 месяцев назад. Среди них 115 (66,9%) мужчин и 57 (33,1%) женщин в возрасте 64 (59; 70) года.

Для описания выраженности симптомов ХСН использована классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (НУНА), учитывающая влияние заболевания сердца на ограничение физической активности пациента [1]. Обследуемые лица прошли тест 6-минутной ходьбы, в рамках которого измерено расстояние, которое мог пройти пациент за 6 минут в максимально возможном для него темпе. Первый функциональный класс (I ФК) определяли, если пройденное расстояние составляло 426–550 метров, II ФК — 300–425 м, III ФК — 150–300 м, IV ФК — <150 м.

Пациентам выполнена эхокардиография сердца на аппарате Philips HD15 (Нидерланды) из стандартных позиций с измерением показателей внутрисердечной гемодинамики, определением размеров отделов сердца и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) по методу Симпсона [1].

Образцы геномной ДНК выделены из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA). Определены полиморфные варианты rs6684209 (115707991C>T в интроне) и rs7521023 (115700759G>A в 3'-нетранслируемой области) гена *CASQ2* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью наборов ООО “ТестГен” (Россия). ПЦР, раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, регистрацию результатов проводили на амплификаторе ДТ-96 (“ДНК-Технология”, Россия).

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 13). Распределение частот генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вейнберга при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для анализа количественных данных использовали тест Краскела-Уоллиса для трёх независимых групп с поправкой Бонферрони. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — 25-й и 75-й перцентили. Для сравнения качественных

Таблица 1

Оценка ассоциации варианта rs6684209 гена CASQ2 с предикторами ХСН и ее тяжестью течения

Показатель	CASQ2 rs6684209			p
	CC	CT	TT	
ПИКС, есть/нет, n (%)	46 (55,4)/37 (44,6)	21 (56,8)/16 (43,2)	3 (50,0)/3 (50,0)	0,953
Возраст первичного инфаркта, лет	59 (52; 63)	54 (45; 62)	63 (62; 66)	0,124
ХСН, ФК I/II/III, n (%)	17 (14,5)/60 (51,3)/40 (34,2)	6 (12,8)/33 (70,2)/8 (17,0)	2 (28,6)/2 (28,6)/3 (42,8)	0,060
ГБ, есть/нет, n (%)	77 (95,1)/4 (4,9)	34 (91,9)/3 (8,1)	6 (100)/0	0,773
СД2/НТГ/норма, n (%)	35 (31,5)/9 (8,1)/67 (60,4)	11 (24,4)/3 (6,7)/31 (68,9)	2 (33,3)/1 (16,7)/3 (50,0)	0,628
Нарушения ритма сердца, есть/нет, n (%)	77 (65,8)/40 (34,2)	27 (57,4)/20 (42,6)	2 (28,6)/5 (71,4)	0,121
Ожирение, есть/нет, n (%)	41 (36,3)/72 (63,7)	12 (26,7)/33 (73,3)	1 (14,3)/6 (85,7)	0,331
Гипертрофия ЛЖ, есть/нет, n (%)	29 (25,2)/86 (74,8)	14 (29,8)/33 (70,2)	3 (42,9)/4 (57,1)	0,478
Дилатация ЛП, есть/нет, n (%)	56 (48,7)/59 (51,3)	22 (46,8)/25 (53,2)	2 (28,6)/5 (71,4)	0,610
Дилатация ЛЖ, есть/нет, n (%)	22 (19,1)/93 (80,9)	8 (17,0)/39 (83,0)	1 (14,3)/6 (85,7)	0,933
Дилатация ПП, есть/нет, n (%)	25 (21,7)/90 (78,3)	8 (17,0)/39 (83,0)	1 (14,3)/6 (85,7)	0,877
Диастолическая дисфункция, есть/нет, n (%)	61 (62,2)/37 (37,8)	33 (76,7)/10 (23,3)	4 (66,7)/2 (33,3)	0,290
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (49; 66)	63 (56; 67)	61 (59; 64)	0,719
КСО, мл	43 (32; 65)	40 (31; 50)	36 (27; 53)	0,498
КДО, мл	116 (94; 131)	111 (94; 124)	93 (79; 129)	0,600
Индекс сферичности ЛЖ	0,57 (0,54; 0,62)	0,56 (0,53; 0,60)	0,57 (0,54; 0,58)	0,417
Пик E, см/с	75 (61; 89)	68 (60; 89)	90 (61; 92)	0,591
Пик A, см/с	77 (58; 94)	76 (54; 91)	73 (50; 90)	0,921
E/A	0,95 (0,73; 1,19)	0,90 (0,69; 1,24)	1,13 (0,58; 1,67)	0,884

**Примечание:** p — уровень значимости различий между группами генотипов: тест Краскела-Уоллиса для количественных данных,  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест Фишера для качественных данных.

**Сокращения:** ГБ — гипертоническая болезнь, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

данных использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Качественные данные представляли как абсолютные и относительные частоты n (%). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование выполнено частично при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер проекта 17-04-01450). Осуществлена оплата договора по разработке праймеров и подбору условий проведения реакции ПЦР для определения вариантов rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2; закупка готовых наборов и расходных материалов.

**Результаты**

В исследуемой выборке больных ИБС диагноз ХСН I, II и III ФК был выставлен у 25 (14,4%), 95 (55,7%) и 52 (29,9%) пациентов, соответственно. Все пациенты отличались сохраненной фракцией выброса ЛЖ — 62% (52; 66). В 82 случаях у больных ХСН выявлена дилатация левого предсердия (ЛП). Причём у 74,1% этих пациентов имели место нарушения ритма сердца (НРС) в виде фибрилляции предсердий (ФП), сочетания ФП и синдрома слабости синусового узла, желудочковой экстрасистолии. Для остальных 90 пациентов ХСН протекала без дилата-

ции ЛП. Среди них только у 51,1% были выявлены НРС. Анализ этих результатов показал, что развитие дилатации ЛП значимо (p=0,002) сопряжено с НРС.

Вариант rs7521023 гена CASQ2 определен у всех 172 пациентов, включенных в исследование. В выборке был наиболее распространен гетерозиготный генотип AG, выявленный у 93 (54,1%) пациентов, гомозиготные генотипы AA и GG выявлены у 51 (29,6%) и 28 (16,3%) пациентов, соответственно. Частота аллеля G составила 43%.

Вариант rs6684209 гена CASQ2 проанализирован у 171 пациента. У 117 (68,4%) пациентов обнаружен генотип CC, 47 (27,5%) пациентов были носителями генотипа CT, а генотип TT был выявлен только у 7 (4,1%) человек. Частота аллеля T составила 18%.

Распределение генотипов rs7521023 и rs6684209 соответствовало равновесию Харди-Вайнберга (p>0,05).

Клинико-anamnestические данные пациентов в зависимости от вариантов rs6684209 и rs7521023 гена CASQ2 представлены в таблицах 1 и 2. Показано, что отсутствовала сопряженность варианта rs6684209 с частотой перенесенных в прошлом инфарктов миокарда, частотой случаев гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, ожирения и НРС. Носители генотипов CC, CT, TT не имели значимых раз-

Таблица 2

## Оценка ассоциации варианта rs7521023 гена CASQ2 с предикторами ХСН и ее тяжестью течения

Показатель	CASQ2 rs7521023			p
	AA	AG	GG	
ПИКС, есть/нет, n (%)	23 (62,2)/14 (37,8)	36 (51,4)/34 (48,6)	13 (65,0)/7 (35,0)	0,406
Возраст первичного инфаркта, лет	59 (52; 62)	59 (51; 63)	57 (53; 66)	0,906
ХСН, ФК I/II/III, n (%)	9 (17,6)/28 (54,9)/14 (27,5)	9 (9,7)/52 (55,9)/32 (34,4)	7 (25,0)/15 (53,6)/6 (21,4)	0,250
ГБ, есть/нет, n (%)	34 (91,9)/3 (8,1)	65 (94,2)/4 (5,8)	19 (100)/0	0,573
СД2/НТГ/норма, n (%)	14 (29,8)/2 (4,2)/31 (66,0)	27 (30,3)/8 (9,0)/54 (60,7)	7 (25,9)/3 (11,1)/17 (63,0)	0,813
Нарушения ритма сердца, есть/нет, n (%)	35 (68,6)/16 (31,4)	56 (60,2)/37 (39,8)	16 (57,1)/12 (42,9)	0,507
Ожирение, есть/нет, n (%)	10 (20,8)/38 (79,2)	36 (39,6)/55 (60,4)	9 (33,3)/18 (66,7)	0,083
Гипертрофия ЛЖ, есть/нет, n (%)	10 (19,6)/41 (80,4)	26 (28,6)/65 (71,4)	11 (39,3)/17 (60,7)	0,175
Дилатация ЛП, есть/нет, n (%)	23 (45,1)/28 (54,9)	39 (41,9)/54 (58,1)	18 (69,2)/8 (30,8)	0,044
Дилатация ЛЖ, есть/нет, n (%)	12 (23,5)/39 (76,5)	15 (16,1)/78 (83,9)	4 (15,4)/22 (84,6)	0,535
Дилатация ПП, есть/нет, n (%)	11 (21,6)/40 (78,4)	18 (19,4)/75 (80,6)	6 (23,1)/20 (76,9)	0,899
Диастолическая дисфункция, есть/нет, n (%)	33 (75,0)/11 (25,0)	52 (62,7)/31 (37,3)	14 (66,7)/7 (33,3)	0,381
Фракция выброса ЛЖ, %	63 (53,5; 67)	62 (53; 66)	60,5 (49,5; 66)	0,641
КСО, мл	40 (30; 59)	41 (32,5; 59,5)	48,5 (36; 69)	0,460
КДО, мл	113 (87,5; 135,5)	110 (95; 128)	119 (97; 131)	0,814
Индекс сферичности ЛЖ	0,57 (0,54; 0,63)	0,56 (0,53; 0,60)	0,58 (0,55; 0,61)	0,445
Пик E, см/с	66,5 (55; 85,5)	72 (61,5; 87)	89 (61; 103,5)	0,105
Пик A, см/с	75,5 (55,5; 94,5)	73,5 (55,5; 90,0)	81,0 (69,5; 97,5)	0,478
E/A	0,88 (0,68; 1,27)	0,99 (0,74; 1,28)	0,82 (0,73; 1,12)	0,384

**Примечание:** p — уровень значимости различий между группами генотипов: тест Краскела-Уоллиса для количественных данных,  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест Фишера для качественных данных.

**Сокращения:** ГБ — гипертоническая болезнь, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СД2 — сахарный диабет 2-го типа, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

личий по показателям, полученным при ультразвуковом исследовании сердца. Фармакологический анамнез, включающий бета-адреноблокаторы, антиагрегантные препараты, ингибиторы АПФ, гиполипидемические и противодиабетические препараты, был сопоставим в группах разных генотипов варианта rs6684209.

Однако при анализе варианта rs7521023 (табл. 2), из всех клинико-анамнестических данных обнаружены значимые различия по частоте дилатации ЛП между носителями разных генотипов ( $p=0,044$ ). Среди носителей гомозиготного генотипа GG дилатация ЛП выявлена у 69,2% пациентов, в то время как среди носителей генотипов AA и AG частота составила 45,1% и 41,9%, соответственно. При этом анализ фармакологического анамнеза показал, что пациенты с генотипами AA, AG, GG варианта rs7521023, на момент поступления, различались по терапии бета-адреноблокаторами ( $p=0,012$ ). Так, если среди носителей генотипов AA и AG препараты принимали 89,2% и 81,5% пациентов, то среди гомозигот GG бета-адреноблокаторы принимали только 55% пациентов.

В исследуемой выборке из 172 обследованных лиц выявлены 97 пациентов, стабильно принимавших бета-адреноблокаторы на момент поступления.

Среди них 11 пациентов были носителями генотипа GG варианта rs7521023 и отличались повышенным ( $p=0,045$ ) конечным систолическим объемом (КСО) по сравнению с носителями генотипов AA ( $n=33$ ) и AG ( $n=53$ ). У гомозигот GG, принимавших бета-адреноблокаторы, также наблюдалась тенденция к снижению фракции выброса ЛЖ и повышению конечного систолического размера ЛЖ, однако различия не достигли статистической значимости ( $p=0,059$  и  $p=0,075$ ). У носителей генотипа GG показатель КСО составил 59 (49; 90) мл vs 43 (31; 61) мл у носителей генотипа AA и 42 (33; 55) мл у гетерозигот. Фракция выброса ЛЖ была 53% (45; 61) vs 63% (55; 65) и 62% (56; 65), а конечный систолический размер составил 39 (36; 46) мм vs 33 (30; 36) мм и 33 (31; 37) мм.

### Обсуждение

Известно, что белок кальсеквестрин, кодируемый геном CASQ2, связывает внутри терминальных цистерн CP большую часть ионов  $Ca^{2+}$ , поступающих из миоплазмы при работе SERCA2a, а также участвует в регуляции освобождения  $Ca^{2+}$  в миоплазму через рианодиновые рецепторы кардиомиоцитов [8]. Описано, что при некоторых мутациях в гене CASQ2 нарушается процесс связывания  $Ca^{2+}$  в CP, что вызывает

неконтролируемую утечку ионов в миоплазму. В свою очередь, это служит субстратом для формирования аритмий и сердечной недостаточности [3, 6, 8].

Опубликованы данные о том, что полиморфные варианты гена *CASQ2* могут выступать независимыми факторами риска внезапной сердечной смерти или развития сердечной недостаточности у больных ИБС [7]. Однако в нашем исследовании, выполненном в выборке больных ХСН ишемического генеза, отсутствовала сопряженность варианта rs6684209, локализованного в интроне, с НРС. Не было различий между носителями разных генотипов этого варианта и по другим данным, характеризующим сократительную функцию миокарда и тяжесть клинической картины ХСН.

Согласно полученным результатам, вариант rs7521023 гена *CASQ2*, как и вариант rs6684209, не был связан с частотой НРС. В то же время нами обнаружено, что генотип GG варианта rs7521023 сопряжен с более высокой частотой дилатации ЛП. Известно, что дилатация ЛП является значимым фактором риска ФП и формирует структурный субстрат для рецидивирования и поддержания аритмии [9, 10]. Действительно, в нашей выборке у пациентов с дилатацией ЛП чаще встречались случаи НРС, чем среди пациентов без дилатации ЛП. Известно, что сочетание дилатации ЛП с ФП значительно увеличивает риск инсульта и внезапной смерти. Такая зависимость обусловлена высокой вероятностью эмболических событий, инициируемых тромбами, формирующимися в предсердиях вследствие изменения скорости и характера кровотока [10]. Вероятно, несмотря на отсутствие сопряженности варианта rs7521023 с НРС в нашей выборке, носительство генотипа GG может опосредованно, через развитие дилатации ЛП, являться фактором риска ФП и внезапной сердечной смерти.

В обследованной выборке пациентов терапия бета-адреноблокаторами неравномерно охватывала группы лиц с разными генотипами варианта rs7521023. Среди носителей генотипа GG, на момент поступления, меньший процент пациентов принимал бета-адреноблокаторы. Известно, что ХСН характеризуется стойкой активацией нейрогормональных путей в качестве компенсаторного ответа на нарушение сердечной функции. Хроническое гиперadrenergическое состояние с повышенным уровнем катехоламинов в крови способствует ремоделированию миокарда и прогрессирующему ухудшению насосной работы сердца. Связанная с хроническим гиперadrenergическим состоянием более высокая частота сердечных сокращений у пациентов с ХСН может созда-

вать повышенный риск для  $Ca^{2+}$ -индуцированной аритмии [2]. Следовательно, отсутствие терапии бета-адреноблокаторами может провоцировать развитие дилатации ЛП и НРС у носителей генотипа GG варианта rs7521023.

Кроме того, в группе пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, носители генотипа GG отличались и повышенным КСО на фоне тенденции к повышению КСР и снижению фракции выброса ЛЖ. Повышение КСО  $>43$  мл/м<sup>2</sup> при увеличении КСР  $>45$  мм и снижении фракции выброса ЛЖ может являться признаком сердечной недостаточности, связанной с перегрузкой объемом [1]. Причём показано, что даже относительно небольшое увеличение конечного систолического и конечного диастолического объема ЛЖ увеличивает риск развития инфаркта миокарда и смерти [11].

Установлено, что вариант rs7521023 локализован в 3'-нетранслируемой области [12] и, вероятно, влияет на экспрессию гена, эффективность трансляции или другие регуляторные функции данного региона гена. Таким образом, среди больных ИБС, в зависимости от лекарственного сопровождения, носительство генотипа GG варианта rs7521023 может, через указанные выше механизмы, выступать фактором риска дилатации ЛП и нарушения насосной функции миокарда.

### Заключение

1. Среди больных ИБС отсутствовала сопряженность вариантов rs7521023 и rs6684209 гена кальсеквестрина *CASQ2* с частотой НРС.

2. Среди больных ИБС отсутствовала ассоциация варианта rs6684209 с факторами риска развития и прогрессирования ХСН, а также параметрами, отражающими сократительную функцию миокарда. Но выявлена сопряженность между носительством генотипа GG варианта rs7521023 и более высокой частотой дилатации ЛП, являющейся фактором риска НРС. Среди пациентов, принимавших бета-адреноблокаторы, генотип GG ассоциирован с повышением КСО.

**Финансирование.** Публикация подготовлена при поддержке темы фундаментальных научных исследований № АААА-А15-115123110026-3 (результаты, отраженные в выводе 1) и проекта РФФИ № 17-04-01450 (результаты, отраженные в выводе 2).

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.). Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):3-164. doi:10.18087/cardio.2475.
- Lehnart SE, Maier LS, Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2009;14:213-24. doi:10.1007/s10741-009-9146-x.
- Rebrova TY, Muslimova EF, Kondratieva DS, et al. The role of Ca<sup>2+</sup>-ATPase 2A (ATP2A2), ryanodine receptors (RyR2), and calsequestrin (CASQ2) gene polymorphisms in the development of heart failure. *Russian Journal of Genetics*. 2018;54(6):604-8. doi:10.1134/S102279541806008X.
- Glukhov AV, Kalyanasundaram A, Lou Q, et al. Calsequestrin 2 deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex. *European Heart Journal*. 2015;36:686-97. doi:10.1093/eurheartj/ehz452.
- Estrada-Avilés R, Rodríguez G, Zarain-Herzberg A. The cardiac calsequestrin gene transcription is modulated at the promoter by NFAT and MEF-2 transcription factors. *PLoS*. 2017;12(9):e0184724. doi:10.1371/journal.pone.0184724.
- Terentyev D, Nori A, Santoro M, et al. Abnormal interactions of calsequestrin with the ryanodine receptor calcium release channel complex linked to exercise-induced sudden cardiac death. *Circ. Res*. 2006;98:1151-8. doi:10.1161/01.RES.0000220647.93982.08.
- Refaat MM, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2014;11(4):646-52. doi:10.1016/j.hrthm.2014.01.015.
- Faggioni M, Knollmann BC. Calsequestrin 2 and arrhythmias. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2012;302(6):H1250-H1260. doi:10.1152/ajpheart.00779.2011.
- Arakelyan MS, Poteshkina NG, Mogutova PA. Modifiable and non-modifiable risk factors in predicting the recurrence of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(6):34-8. (In Russ.). Аракелян М.С., Потешкина Н.Г., Могутова П.А. Корректируемые и некорректируемые факторы риска в прогнозировании рецидивирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(6):34-8. doi:10.15829/1560-4071-2012-6-34-38.
- Lednev PV, Belov YV, Komarov RN, et al. Sinus rhythm restoration after left atrial reduction. *Khirurgiya (Mosk)*. 2017;(2):80-2. (In Russ.) Леднев П.В., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., и др. Восстановление синусового ритма после редукционной левой атриопластики. *Хирургия*. 2017;2:80-2. doi:10.17116/hirurgia2017280-82.
- Achkasov EE, Mashkovskii EV, Bogova OT, et al. Morphological and functional features of circulatory system in retired and active elite athletes. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(5-6):34-9. (In Russ.) Ачкасов Е.Е., Машковский Е.В., Богова О.Т., и др. Морфологические и функциональные особенности системы кровообращения у ветеранов спорта и действующих спортсменов. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;69(5-6):34-9. doi:10.15690/vramn.v69i5-6.1041.
- Ensembl. rs7521023. [http://Jan2019.archive.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?r=1:115700259-115701259:v=rs7521023:vdb=variation;vf=502256217](http://Jan2019.archive.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=1:115700259-115701259:v=rs7521023:vdb=variation;vf=502256217) (18 February 2019).