

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, АССОЦИИРОВАННОЙ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ

ЯКОВЛЕВ АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4763-0961; канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

ТЕПЛЯКОВ АЛЕКСАНДР ТРОФИМОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0721-0038; докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а, e-mail: vgelen1970@gmail.ru

МАЯНСКАЯ СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: smayanskaya@mail.ru

ГРАКОВА ЕЛЕНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4019-3735; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

ШИЛОВ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-7777-6419, докт. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, e-mail: newsib54@gmail.com

КОПЬЕВА КРИСТИНА ВАСИЛЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-2285-6438, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а, e-mail: kristin-kop@inbox.ru

ЕФРЕМОВ ИВАН АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-1704-2528, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, e-mail: mr.and1997@inbox.ru

Реферат. Введение. Актуальность вопросов диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне определяется высокой распространенностью данной коморбидности и существенным ростом сердечно-сосудистых рисков. Перспективным в практическом аспекте является изучение ассоциаций различных генетических полиморфизмов биомолекул-медиаторов - матриксных металлопротеиназ с характером клинического течения хронической сердечной недостаточности на фоне синдрома обструктивного апноэ во сне. **Цель работы:** изучение ассоциаций различных генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с характером клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. **Материалы и методы.** В исследование включено 76 пациентов – мужчины с диагностированной среднетяжелой и тяжелой формами синдрома обструктивного апноэ во сне, артериальной гипертензией и избыточным весом. Всем пациентам проводилась полисомнография, эхокардиография и определялся уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида. С помощью полимеразной цепной реакции оценивались полиморфизмы генов: матриксной металлопротеиназы-2 (rs243865) и матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242), а также проводился тест шестиминутной ходьбы. Через 12 месяцев проспективного наблюдения оценивался характер клинического течения заболевания. **Результаты и обсуждение.** По результатам проведенного анализа, генотип G/A гена матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242) был ассоциирован с увеличением риска неблагоприятных сердечных сосудистых событий в 3,73 раза (отношение шансов 3,73 (2,18-11,76), $p=0,012$) и с риском прогрессирования хронической сердечной недостаточности в 5,34 раза (отношение шансов 5,34 (1,81-23,12), $p=0,001$). Достоверных ассоциаций генетических полиморфизмов матриксной металлопротеиназы-2 с клиническим течением хронической сердечной недостаточности выявлено не было. Выводы. Полученные результаты могут свидетельствовать о генетически обусловленной предрасположенности к прогрессированию сердечной недостаточности у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне, обладающих определенным генотипом. Полученные данные могут быть полезны при стратификации сердечно-сосудистых рисков и построении персонализированной стратегии лечения у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, генетический полиморфизм, матриксные металлопротеиназы, оксидативный стресс.

Для ссылки: Яковлев А.В., Тепляков А.Т., Маянская С.Д., и др. Прогностическое значение генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ во сне // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.86-92. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).86-92.

PROGNOSTIC VALUE OF GENETIC POLYMORPHISMS OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART

FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION ASSOCIATED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

YAKOVLEV ALEXEY V., ORCID ID: 0000-0002-4763-0961; C. Med. Sci., associate professor of the Department of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Red prospect, 52, e-mail: alex-yak-card@mail.ru

TEPLYAKOV ALEXANDER T., ORCID ID: 0000-0003-0721-0038; D. Med. Sci., professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a, e-mail: vgelen1970@gmail.ru

MAYANSKAYA SVETLANA D., ORCID ID: 0000-0001-6701-5395; D. Med. Sci., professor, Department of Advanced Internal Medicine of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerova str., 49, e-mail: smayanskaya@mail.ru

GRAKOVA ELENA V., ORCID ID 0000-0003-4019-3735; D. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Myocardial Pathology of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a, e-mail: gev@cardio-tomsk.ru

SHILOV SERGEY N., ORCID ID: 0000-0002-7777-6419; D. Med. Sci., associate professor of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Red prospect, 52, e-mail: newsib54@gmail.com

KOPYEVA KRISTINA V., ORCID ID: 0000-0002-2285-6438; C. Med. Sci., researcher, Department of Myocardial Pathology of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russia, 634012, Tomsk, Kievskaya str., 111a, e-mail: kristin-kop@inbox.ru

EFREMOV IVAN A., ORCID ID: 0000-0002-1704-2528; postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Hematology and Transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Red prospect, 52, e-mail: mr.and1997@inbox.ru

Abstract. Introduction. The relevance of the issues of diagnosis and treatment of chronic heart failure with preserved ejection fraction associated with obstructive sleep apnea is determined by the high prevalence of this comorbidity and a significant increase in cardiovascular risks. Promising in clinical practice is the study of the relationship between various genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases and the clinical course of chronic heart failure with obstructive sleep apnea. **Aim.** The aim is to study the associations of various genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases with variants of the clinical course of chronic heart failure with preserved ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea. **Material and methods.** The study included 76 patients – men, who were found to have moderate-to-severe obstructive sleep apnea, arterial hypertension and were overweight. Then all the patients underwent polysomnography, echocardiography and N-terminal fragment of precursor protein brain-type natriuretic peptide level was determined. Polymerase chain reaction was used to assess gene polymorphisms: matrix metalloproteinase-2 (rs243865) and matrix metalloproteinase-9 (rs3918242), as well as a six-minute walk test. After 12 months of prospective observation, all patients underwent repeated the six-minute walk test and the variant of the clinical course of the disease was assessed. **Results and discussion.** According to the results of the analysis, the G/A genotype of the matrix metalloproteinase-9 gene (rs3918242) was associated with an increase in the risk of unfavorable cardiovascular events by 3.73 times (odds ratio 3.73 (2.18-11.76), $p=0.012$) and risk of chronic heart failure progression by 5.34 times (odds ratio 5.34 (1.81-23.12), $p=0.001$). No reliable associations of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase-2 with the clinical course of chronic heart failure were found which is consistent with the data of previous studies. **Conclusion.** The results obtained may indicate a genetically determined predisposition to the progression of heart failure in patients with obstructive sleep apnea with a certain genotype. The data obtained can be useful for stratification of cardiovascular risks and the construction of a personalized treatment strategy in patients with obstructive sleep apnea.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, genetic polymorphism, matrix metalloproteinases, oxidative stress.

For reference: Yakovlev AV, Tplyakov AT, Mayanskaya SD, Grakova EV, Shilov SN, Kopyeva KV, Efremov IA. Prognostic value of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction associated with obstructive sleep apnea syndrome. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022. 15(5):86-92. **DOI:** 10.20969 / VSKM.2022.15(5).86-92.

Введение. Вопросы диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) в последние годы, несомненно, являются одним из приоритетных направлений развития практической кардиологии и актуальной современной тематикой научных исследований. И наибольшее количество вопросов, которые пока остаются без ответов, связано с ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка. По имеющимся на данный момент эпидемиологическим данным распространенность данной когорты больных уже составляет около половины всей популяции пациентов с ХСН и имеет дальнейшую отчетливую тенденцию к росту [1]. Помимо совершенствования диагностических подходов этому способствует неуклонное увеличение среднего возраста населения, что также ведет к усугубле-

нию еще одной проблемы современной медицины – существенному росту коморбидности.

Особый интерес в контексте коморбидности с ХСН в последние годы представляет исследование пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС), распространенность которого в когорте пациентов с ХСН достигает 18%, значительно превышая общепопуляционный уровень [2]. Имеющиеся в различных литературных источниках данные указывают на существенное ухудшение клинического прогноза ХСН при сочетании с СОАС [3,4]. Это объясняется схожими патогенетическими механизмами при данных состояниях. К ним относят гиперактивацию симпатической нервной системы, оксидативный стресс на фоне периодической гипоксии и реоксигенации и хроническое субклиническое воспаление. Именно процессы хронического

воспаления и оксидативного стресса в настоящее время подвергаются углубленному исследованию при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Это привело в последние годы к появлению новых биомолекул, претендующих на роль прогностических биомаркеров и перспективных целей медикаментозного лечебного воздействия [6,7].

В качестве одного из наиболее значимых медиаторов воспаления, активно участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в настоящее время рассматриваются биомолекулы семейства матриксных протеиназ [8,9]. К числу наиболее активных в этом отношении относят матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9) [10]. Основной функцией ММП-9 считают протеолиз белков межклеточного матрикса и обеспечение ремоделирования ткани, поддержание ее архитектоники и гомеостаза [11]. Многочисленные клинические исследования с определением уровня ММП-9 в крови пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также лабораторные исследования на животных демонстрируют наибольший рост активности ММП-9 на фоне процессов, связанных с гипоксией и реоксигенацией [12]. Учитывая ключевую роль процессов гипоксии-реоксигенации в патогенезе СОАС, активность ММП-9 в последние годы активно исследуется у этой категории пациентов. В литературе описываются достоверные положительные корреляции активности данного фермента с выраженностью ночной гипоксемии при СОАС [13]. По данным ряда исследований активность ММП-9 у пациентов с СОАС ассоциировалась также с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений [14]. В экспериментах на животных были обнаружены ассоциации ММП-9 с уровнем ключевых провоспалительных цитокинов, есть данные об индукции кардиального фиброза у крыс ассоциированного с ростом ММП-9 [15]. Отдельно в ряде работ изучались различные генетические полиморфизмы, отвечающие за экспрессию ММП-9 [16,17,18]. Результаты этих работ были достаточно противоречивы. Так, в работе китайских исследователей было показано преобладание полиморфизма 1562 С/Т у пациентов с выраженным СОАС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [19]. Напротив, в публикации турецких авторов указывается на преобладание полиморфизма 1626 С/Т в этой когорте пациентов [20]. Информация о подобных исследованиях для российской популяции в доступных источниках не представлена.

Значительно меньше информации по исследованию матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2). В имеющихся немногочисленных источниках указывается на отсутствие достоверных ассоциаций с выраженностью обструкции дыхательных путей [21]. Более того, в отдельных исследованиях [22] было продемонстрировано снижение уровня ММП-2 у пациентов с тяжелой формой СОАС. Еще в меньшей степени в литературе представлена информация об исследовании активности металлопротеиназ у пациентов с СНсФВ, ассоциированной

с выраженным СОАС. Исходя из актуальности и практической значимости данной проблемы и была определена цель нашей работы.

Цель работы: изучение возможных ассоциаций различных генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с характером клинического течения СНсФВ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне.

Материалы и методы. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ЧУЗ Клиническая больница г. Новосибирск «РЖД-Медицина» (Протокол № 27 от 16.04.2018). Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование принял участие 76 пациентов - мужчины, соответствующие представленным ниже критериям включения.

Критерии включения в исследование: 1) средне-тяжелая и тяжелая формы СОАС (с индексом апноэ/гипопноэ (ИАГ) >15 в час); 2) артериальная гипертензия (АГ) (включая пациентов со стабилизацией артериального давления на фоне медикаментозной гипотензивной терапии) 3) абдоминальное ожирение, окружность талии (ОТ) ≥ 92 см, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², 4) мужской пол, 5) уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови ≥ 125 пг/мл.

Критерии исключения: 1) первичная легочная гипертензия; 2) тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) ≥ 45 мм рт ст); 3) тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких; 4) поражения клапанного аппарата сердца (недостаточность митрального, трикуспидального или аортального клапанов ≥ 2 степени); 5) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 6) ишемическая болезнь сердца; 7) хроническая форма фибрилляции предсердий; 8) декомпенсация ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ); 9) патология щитовидной железы, выраженная почечная (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI <30 мл/мин/м²) и печеночная недостаточность; 8) отказ от участия в исследовании.

Для диагностики СОАС у всех пациентов проводилось полисомнографическое исследование ночного сна с использованием диагностической системы Somnolab2PSG (Weinemann, Германия). Тяжесть обструктивных нарушений дыхания во сне оценивалась по ИАГ, в исследование включались пациенты со средне-тяжелой (14 < ИАГ < 30 в час) и тяжелой (ИАГ ≥ 30 в час) формами СОАС. Также по результатам полисомнографического исследования оценивался уровень средней ночной сатурации (SPO2cp.), индекс десатурации, наличие нарушений сердечного ритма в ночной период времени. Всем пациентам сразу после включения в исследование проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась всем пациентам по стандартному протоколу на аппарате EPIQ (Philips Ultrasound, Inc., США).

Уровни NT-proBNP определяли с помощью иммуноферментного анализа (Biomedica immunoassays, Австрия), выражали в пг/мл. В качестве генетических маркеров с помощью полимеразной цепной реакции оценивались полиморфизмы генов: матриксной металлопротеиназы-2 (rs243865) и матриксной металлопротеиназы-9 (rs3918242). ДНК выделяли из клеток буккального эпителия, используя метод фенол-хлороформной экстракции. Для анализа аллельных вариантов генов методом аллель-специфичной амплификации в режиме Real-time применяли краситель SYBR Green I. Для индукции флюоресценции использовали праймеры.

Через 12 месяцев проспективного наблюдения всем пациентам повторно выполнялся ТШХ и проводилось суточное мониторирование ЭКГ с помощью диагностической системы «Shiller HTV» (Швейцария). По завершении наблюдения у всех пациентов ретроспективно оценивался характер клинического течения ХСН. Критериями неблагоприятного течения ХСН являлись – летальный исход, прогрессирование по ТШХ с переходом в более тяжелый функциональный класс ХСН по классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), госпитализации в стационар по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, развитие пароксизмов фибрилляции предсердий или регистрация желудочковых нарушений ритма высоких градаций (III-V класса по Ryan). Медикаментозная терапия АГ и ХСН, которую пациенты получали за период наблюдения, была оптимальной и соответствовала современным рекомендациям.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Характер распределения признаков оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни при сравнении двух независимых групп, непараметрический аналог дисперсионного анализа (критерий Краскела-Уоллиса). При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Если имелись ячейки с ожидаемой частотой меньше 5, то применяли двусторонний точный критерий Фишера или поправку Йетса (для таблиц 2x2). Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии. Для выявления факторов, оказывающих значимое влияние на течение и прогноз заболевания, производился расчет отношения шансов (ОШ). Данные представляли в виде медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля). Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В исследование было включено 76 мужчин со среднетяжелой и тяжелой формами СОАС (с ИАГ >15 в час) в среднем возрасте 47 [38,0; 55,0] лет с ХСН I-III функционального класса (по NYHA) (табл. 1).

Описание исходных клинических-демографических и инструментальных параметров

Таблица 1

Table 1

Description of the initial clinical, demographic and instrumental parameters

| Параметр | Показатель |
|---|----------------------|
| Возраст, годы, Me [Q25;Q75] | 47 [38; 55] |
| Вес, кг, Me [Q25;Q75] | 108 [98; 119] |
| Рост, см, Me [Q25;Q75] | 178 [174; 181,5] |
| Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25;Q75] | 34 [31,6; 37,9] |
| Индекс апноэ/гипопноэ, количество/час, Me [Q25;Q75] | 28 [23,0; 34,0] |
| Средняя ночная сатурация, %, Me [Q25;Q75] | 94,4 [93,5; 95,8] |
| Фракция выброса левого желудочка, %, Me [Q25;Q75] | 60,0 [55,5; 62] |
| Продольный размер левого предсердия, см, Me [Q25;Q75] | 5,35 [5,0; 6,2] |
| ИММЛЖ, г/м ² , Me [Q25;Q75] | 111,4 [87,5; 128,7] |
| Хроническая сердечная недостаточность, ФК I, n (%) | 24 (31,6) |
| Хроническая сердечная недостаточность, ФК II, n (%) | 45 (59,2) |
| Хроническая сердечная недостаточность, ФК III, n (%) | 7 (9,2) |
| Тест 6-минутной ходьбы, м, Me [Q25;Q75] | 411,0 [378,0; 512,0] |
| СДПЖ, мм рт.ст. , Me [Q25;Q75] | 30,0 [29,0; 38,0] |

Примечания. В таблице указаны исходные характеристики всех включенных в исследование пациентов на этапе включения в исследование до оценки характера клинического течения и соответствующего деления на группы. ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ФК - функциональный класс, СДПЖ - систолическое давление в правом желудочке

Через 12 месяцев проспективного наблюдения 35 пациентов соответствовали критериям неблагоприятного клинического течения, при этом в 32 случаях зарегистрировано прогрессирование

ХСН по данным ТШХ. Далее была проанализирована распространенность исследуемых полиморфизмов в данных группах пациентов (таблицы 2 и 3).

Таблица 2

Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от характера течения хронической сердечной недостаточности (n,%)

Table 2

Frequency of occurrence of gene polymorphisms depending on the nature of chronic heart failure course (n,%)

| Ген | Генотип | Группа 1 (n=41) | Группа 2 (n=35) | χ^2 | p-value |
|-------------------|---------|-----------------|-----------------|----------|---------|
| MMP-2 (rs243865) | T/T | 1 (2,4) | 1 (2,9) | 1,75 | 0,185 |
| | C/T | 21 (51,2) | 14 (40,0) | 0,59 | 0,442 |
| | C/C | 19 (46,4) | 20 (57,1) | 1,41 | 0,234 |
| MMP-9 (rs3918242) | A/A | 15 (36,6) | 12 (34,3) | 0,01 | 0,926 |
| | G/A | 18 (43,9) | 20 (57,1) | 4,56 | 0,033 |
| | G/G | 8 (19,5) | 3 (8,6) | 3,68 | 0,055 |

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфизмов генов в зависимости от прогрессирования хронической сердечной недостаточности по данным теста 6-минутной ходьбы (n,%)

Table 3

Frequency of occurrence of gene polymorphisms depending on the development of chronic heart failure progression according to six-minute walk test data (n,%)

| Ген | Генотип | Группа 1, n=44 | Группа 2, n=32 | χ^2 | p-value |
|-------------------|---------|----------------|----------------|----------|---------|
| MMP-2 (rs243865) | T/T | 3 (6,8) | 1 (3,2) | 1,49 | 0,221 |
| | C/T | 14 (31,8) | 10 (31,2) | 0,21 | 0,882 |
| | C/C | 27 (61,4) | 21 (65,6) | 0,29 | 0,590 |
| MMP-9 (rs3918242) | A/A | 26 (59,1) | 15 (46,9) | 0,97 | 0,332 |
| | G/A | 6 (13,6) | 13 (40,6) | 6,79 | 0,009 |
| | G/G | 12 (27,3) | 4 (12,5) | 2,44 | 0,117 |

Согласно данным регрессионного анализа, наличие генотипа G/A гена MMP-9 (rs3918242) было ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий в 3,73 раза (ОШ 3,73 (2,18-11,76), $p=0,012$) (рис. 1), а риска прогрессирования ХСН в 5,34 раза (ОШ 5,34 (1,81-23,12), $p=0,001$) (рис. 2).

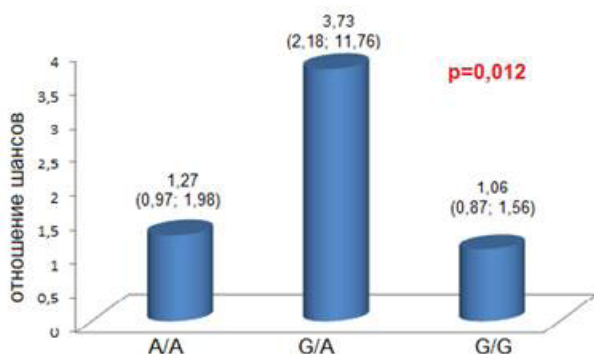


Рисунок 1. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от полиморфизмов гена матричной металлопротеиназы-9 (rs3918242) (регрессионный анализ)

Figure 1. The risk of developing unfavorable cardiovascular events depending on the polymorphisms of the matrix metalloproteinase-9 gene (rs3918242) (regression analysis)

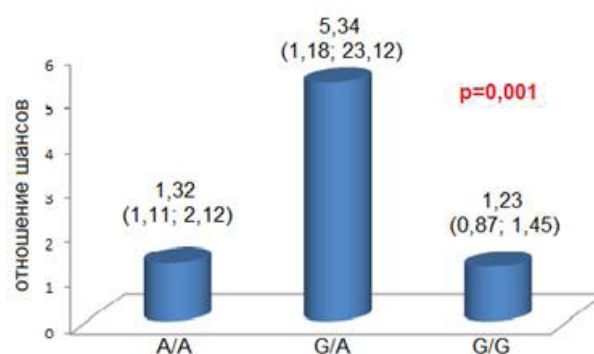


Рисунок 2. Риск прогрессирования хронической сердечной недостаточности в зависимости от полиморфизмов гена MMP-9 (rs3918242) (регрессионный анализ)

Figure 2. Risk of chronic heart failure progression depending on polymorphisms of the MMP-9 gene (rs3918242) (regression analysis)

Выявленные в ходе проведенного анализа достоверные корреляции генотипа G/A полиморфизма rs3918242 ММП-9 с неблагоприятным характером клинического течения СНсФВ на фоне СОАС могут указывать на вероятную генетическую предрасположенность к прогрессированию заболевания, которая может реализоваться через

изменение активности данной металлопротеиназы. Дальнейшие патогенетические эффекты могут быть опосредованы уже известными реакциями, запускающими процессы фиброобразования и стимулирующими процессы ремоделирования миокарда и сосудистой стенки. По имеющимся данным активность ММП-9, определяемая непосредственно в сыво-

ротке крови носит весьма динамичный характер, а соответствующие лабораторные методики обладают низкой специфичностью, что существенно снижает их диагностическую ценность [23]. В связи с этим поиск надежного генетически обусловленного маркера, ассоциированного с активностью данного фермента, имеет особое значение. Отсутствие выявленных достоверных корреляций исследуемого генотипа с эхокардиографическими параметрами ремоделирования свидетельствует о достаточно раннем этапе развития СНсФВ, предшествующем значимым структурным изменениям камер сердца, что также представляет значительный интерес в практическом аспекте. Стратификация риска на ранней стадии развития ХСН, позволяет своевременно определить и реализовать необходимые лечебные стратегии задолго до развития наиболее опасных осложнений. Достоверные ассоциации исследуемого полиморфизма были выявлены лишь с одним критерием неблагоприятного клинического течения, а именно – с функциональным параметром, достаточно чувствительным к прогрессированию ХСН – тестом 6-минутной ходьбы, что также может указывать на активное участие ММП-9 на наиболее ранних этапах развития ХСН. Отсутствие генетических корреляций с нарушениями сердечного ритма и наступлением классических конечных точек, характеризующих развитие фатальных осложнений - инфаркта, инсульта и летального исхода, помимо вероятно, недостаточного периода наблюдения, было также обусловлено отсутствием значимых структурных изменений камер сердца за это время. Отсутствие достоверных корреляций ММП-2 с течением ХСН на фоне СОАС в целом соответствует информации, представленной в доступных литературных источниках [24]. Выявление генотипа, ассоциированного с повышенными рисками прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов с СОАС открывает в перспективе пути выработки дифференцированного подхода к лечению этой когорты пациентов с дополнительным при необходимости подавлением процессов фиброобразования и воспалительной реакции, своевременным подключением респираторной поддержки, более строгим контролем за другими сердечно-сосудистыми факторами риска у этих пациентов.

Заключение. В ходе проведенной работы были получены достоверные корреляции генотипа G/A полиморфизма rs3918242 ММП-9 со снижением толерантности к физическим нагрузкам по ТШХ и неблагоприятным характером клинического течения в целом у пациентов с СНсФВ ассоциированной с СОАС. Полученные результаты могут свидетельствовать о генетически обусловленной предрасположенности к прогрессированию сердечной недостаточности и развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СОАС, обладающих определенным генотипом. С учетом полученных в исследовании данных в перспективе появляются дополнительные возможности по стратификации сердечно-сосудистых рисков и построению персонализированной стратегии лечения у пациентов с

выраженными обструктивными нарушениями дыхания во сне. Несомненно, проведенное исследование имеет существенные ограничения, связанные с объемом и специфичностью выборки пациентов, а также сроками наблюдения, полученные результаты требуют подтверждения в более продолжительных и масштабных исследованиях.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Список литературы / References

1. Deursen V, Urso R, Laroche C, et al. Comorbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail.* 2014; 16: 103–111. doi: 10.1002/ehf.30
2. Tobias M, Otto S, Marc B, et al. Obstructive sleep apnoea and heart failure. *Cardiovascular medicine.* 2017; 20: 9–16. doi: 10.4414/cvm.2017.00452
3. Mentz R, Fiuza M. Sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014; 10: 243–250. doi: 10.1016/j.hfc.2013.10.001
4. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В. и др. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога // Российский кардиологический журнал. – 2018. – No 1. – С.78-82. [Medvedeva EA, Korostovceva LS, Sazonova YuV, et al. Sindrom obstrukcionogo apnoe vo sne pri hronicheskoj serdečnoj nedostatočnosti: vzglyad kardiologa [Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Chronic Heart Failure: A Cardiologist's Perspective]. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018; 1: 78-82. (In Russ.).] doi: 10.15829/1560-4071-2018-1-78-82
5. Sozer V, Kutnu M, Atahan E. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J.* 2018; 12: 1615–1622. doi: 10.1111/crj.12718
6. Chirinos J, Orlenko A, Zhao L, et al. Multiple Plasma Biomarkers for Risk Stratification in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 1281–1295. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.069
7. Pan W, Yang D, Yu P, et al. Comparison of predictive value of NT-proBNP, sST2 and MMPs in heart failure patients with different ejection fractions. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20: 208–219. DOI: 10.1186/s12872-020-01493-2
8. Юлдашев С., Ахмедова Г., Ибрагимова Э. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии хронической сердечной недостаточности // Вопросы науки и образования. – 2019. – No 35 (4). – С.175-185. [Yuldashev S, Ahmedova G, Ibragimova E, et al. Rol' matriksnyh metalloproteinaz v razvitii hronicheskoj serdečnoj nedostatočnosti [The role of matrix metalloproteinases in the development of chronic heart failure]. *Voprosy nauki i obrazovaniya [Questions of science and education]*. 2019; 35 (4): 175-185. (In Russ.).]
9. Ahmed S, Clark L, Pennington W, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and

- clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006; 113: 2089–2096. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865
10. Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Роль матричной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка // Российский медицинский журнал. – 2020. – No 10. – С.17-19. [Shumakov DV, Zybin DI, Popov MA. Rol' matriksnoj metalloproteinazy 9 v remodelirovanii miokarda levogo zheludochka [Role of matrix metalloproteinase 9 in left ventricular myocardial remodeling]. *Rossijskij medicinskij zhurnal* [Russian medical journal]. 2020; 10: 17-19. (In Russ.)].
 11. Yalcinkaya M, Erbek S, Babakurban S, et al. Lack of association of matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism in obstructive sleep apnea syndrome. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; 43: 1099–1103. DOI: 10.1016/j.jcms.2015.06.014
 12. Шадрина А., Плиева Я., Кушлинский Д. и др. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матричных металлопротеиназ в норме и при патологии // Альманах клинической медицины. – 2017. – No 45 (4). – С. 266-279. [Shadrina A, Plieva Ya, Kushlinskij D, et al. Klassifikaciya, regulyaciya aktivnosti, geneticheskij polimorfizm matriksnyh metalloproteinaz v norme i pri patologii [Classification, regulation of activity, genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease] *Al'manah klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine]. 2017; 45 (4): 266-279. (In Russ.)]. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
 13. Franczak A, Skomro R, Bil-Lula I, et al. Activity of serum matrix metalloproteinase 9 in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 90: P.131–136. DOI: 10.20452/pamw.16014
 14. Wang S, Li S, Wang B, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Is a Predictive Factor for Systematic Hypertension and Heart Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8–19. DOI: 10.1155 / 2018/1569701
 15. Ramos P, Rubies C, Torres M, et al. Atrial fibrosis in a chronic murine model of obstructive sleep apnea: mechanisms and prevention by mesenchymal stem cells. *Respir Res*. 2014; 15: 141–148. DOI: 10.1186/1465-9921-15-54
 16. Fang X, Chen J, Wang W, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP9) level and MMP9 -1562C>T in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Sleep Med*. 2020; 67: 110–119. DOI: 10.1016 / j.sleep.2019.11.1247
 17. Watson C, Spiers J, Waterstone M, et al. Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21: 87–97. DOI: 10.1186/s12872-021-01860-7
 18. Yukse M, Kuzu-Okur H, Velioglu-Ogunç A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Level and Gene Polymorphism in Sleep Disordered Breathing Patients with or without Cardiovascular Disorders. *Balkan Med J*. 2013; 30: 8–12. DOI: 10.5152/balkanmedj.2012.068
 19. Galis Z, Johnson C, Godin D, et al. Targeted Disruption of the Matrix Metalloproteinase-9 Gene Impairs Smooth Muscle Cell Migration and Geometrical Arterial Remodeling. *Circ Res*. 2002; 91: 852–859. DOI: 10.1161/01.res.0000041036.86977.14
 20. Cao C, Wu B, Wu Y, et al. Functional polymorphisms in the promoter region of MMP-2 and MMP-9 and susceptibility to obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2015; 5: 152–159. DOI: 10.1038/srep08966
 21. Franczak A, Skomro R, Sawicka J, et al. Serum matrix metalloproteinase-2 as a predictor of level of hypoxemia and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021; 25: 877–886. DOI: 10.1007/s11325-020-02200-3
 22. Wang W, Sawicki G, Schulz R, et al. Peroxynitrite-induced myocardial injury is mediated through matrix metalloproteinase-2. *Cardiovasc Res*. 2002; 53: 165–174. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00445-x
 23. Chuang L, Chen N, Lin S, et al. Increased matrix metalloproteinases-9 after sleep in plasma and in monocytes of obstructive sleep apnea patients. *Life Sci*. 2013; 93: 220–225. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.06.009
 24. Ben-Yosef Y, Miller A, Shapiro S, et al. Hypoxia of endothelial cells leads to MMP-2-dependent survival and death. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005; 289: 1321–1331. DOI: 10.1152/ajpcell.00079.2005