

УДК 575.174.015.3:616.126-002
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>

Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии

Бахарева Ю.С.¹, Максимов В.Н.^{1,2}, Иванова А.А.¹, Чапаева Н.Н.², Айдагулова С.В.², Воевода М.И.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить полиморфизмы 18 генов как возможных молекулярно-генетических маркеров предрасположенности или резистентности к развитию неинфекционного (НЭ) и инфекционного (ИЭ) эндокардитов.

Материалы и методы. Пациенты с неинфекционным (81 человек) и инфекционным (94) эндокардитами; контрольная группа 225 условно здоровых человек. Полиморфизмы 18 генов изучали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты. Впервые для полиморфизмов генов установлена статистически значимая ассоциация с синдромом вегетаций на клапанах сердца: для генов системы гемостаза – rs6025 (1691 G > A) гена *F5* (AG), rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* (TT), гена фолатного цикла – rs1805087 (2756 A > G) гена *MTR* (AG), а также rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP9* (генотип AA) и rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* (TT). Выявлена «протективная» роль полиморфизмов: гена *NOS3* (4b/4b) и G (–572) C гена *IL6* (CC). Для двух полиморфизмов обнаружена ассоциация с тромбозмобилическими осложнениями при НЭ – rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAII* (*SERPINE1*) и для одного – при ИЭ – rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

Заключение. Выявлены полиморфизмы генов-кандидатов, ассоциированные с клинико-гемостазиологическими характеристиками неинфекционного и инфекционного эндокардитов. Впервые при неинфекционном эндокардите для двух полиморфизмов обнаружена ассоциация с тромбозмобилическими осложнениями – rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAII* (*SERPINE1*) и для одного полиморфизма – при инфекционном эндокардите – rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

Ключевые слова: эндокардиты, гены-кандидаты, однонуклеотидный полиморфизм, гемостаз, тромбозмобилические осложнения

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы Института терапии и профилактической медицины № АААА-А17-117112850280-2. Работа частично поддерживается бюджетными проектами № 0324-2018-0002 и № 0324-2017-0048 (выделение и хранение ДНК, генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов).

✉ Бахарева Юлия Сергеевна, 8578511@inbox.ru

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 16 от 03.06.2014).

Для цитирования: Бахарева Ю.С., Максимов В.Н., Иванова А.А., Чапаева Н.Н., Айдагулова С.В., Воевода М.И. Полиморфизмы генов-кандидатов, связанные с клинико-гемостазиологическими характеристиками эндокардитов разной этиологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>.

Polymorphisms of candidate genes determining the clinical and hemostasiological characteristics of endocarditis of various etiology

Bakhareva Y.S.¹, Maksimov V.N.^{1,2}, Ivanova A.A.¹, Chapaeva N.N.², Aidagulova S.V.², Voevoda M.I.¹

¹ *Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, branch of the Federal Research Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (RITPM – branch of ICG) 175/1, Borisa Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University (NSMU) 52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To investigate polymorphisms of 18 genes as possible molecular genetic markers of predisposition or resistance to development of non-infective (NE) or infective endocarditis (IE).

Materials and methods. The study encompassed 81 patients with NE and 94 patients with IE. The control group included 225 conditionally healthy people. Polymorphisms of 18 genes were tested using polymerase chain reaction (PCR).

Results. For the first time, a statistically significant relationship was identified between gene polymorphisms and valvular vegetations: for genes in the hemostatic system – rs6025 (1691 G > A) of the *F5* gene (AG genotype), rs1126643 (807 C > T) of the *ITGA2* gene (TT genotype); for folate pathway genes – rs1805087 (2756 A > G) of the *MTR* gene (AG genotype) and rs11697325 (–8202 A/G) of the *MMP9* gene (AA genotype) and rs2476601 (C1858T) of the *PTPN22* gene (TT genotype). The protective effect of gene polymorphisms was revealed: for the *NOS3* gene (4b / 4b genotype) and G (–572) C of the *IL6* gene (CC genotype). For two polymorphisms, an association with thromboembolic complications in NE was revealed: rs1126643 (807 C > T) of the *ITGA2* gene and rs1799889 (–675 5G > 4G) of the *PAI (SERPINE1)* gene. In IE, such an association was detected for the polymorphism rs11697325 (–8202 A/G) of the *MMP-9* gene.

Conclusion. The polymorphisms of candidate genes were revealed, that are associated with the clinical and hemostasiological characteristics of IE and NE. In NE, for the first time, the association with thromboembolic complications was identified for two polymorphisms: rs1126643 (807 C > T) of the *ITGA2* gene and rs1799889 (–675 5G > 4G) of the *PAI-1 (SERPINE1)* gene. In IE, such a relationship was detected for one polymorphism – rs11697325 (8202 A/G) of the *MMP-9* gene.

Keywords: endocarditis, candidate genes, single nucleotide polymorphism, hemostasis, thromboembolic complications

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. This work was carried out according to the state assignment within the budgetary theme of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine No. AAAA-A17-117112850280-2. This work was partially supported by budgetary projects No. 0324-2018-0002 and No. 0324-2017-0048 (isolation and storage of DNA, genotyping of single nucleotide polymorphisms).

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Protocol No. 16 of 03.06.2014).

For citation: Bakhareva Y.S., Maksimov V.N., Ivanova A.A., Chapaeva N.N., Aidagulova S.V., Voevoda M.I. Polymorphisms of candidate genes determining the clinical and hemostasiological characteristics of endocarditis of various etiology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):6–13. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-6-13>.

ВВЕДЕНИЕ

При эндокардитах изменяются микроциркуляция (микротромбозы, ремоделирование сосудов, агрегация тромбоцитов, фрагментация кровотока) и реологические свойства крови; развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1]. Одним из перспективных направлений в создании панели маркеров риска развития тромбоэмболических осложнений при эндокардитах является исследование параметров системы гемостаза [2, 3]. Гиперфибриногенемия является самостоятельным фактором, приводящим к гиперкоагуляции [4]. Изменения лейкоцитарно-тромбоцитарной агрегации и тромбоцитоз являются важнейшими нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, обуславливающими развитие гиперагрегации [5].

Генетическая предрасположенность к эндокардитам привлекает внимание ученых и клиницистов [6–8]; имеются данные об ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах гемостаза и фолатного цикла с синдромом вегетаций на клапанном аппарате сердца [9]. На выборке 123 пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ) показана ассоциация более высокого риска ИЭ с генотипом ТТ полиморфизма rs1205 в гене *CRP*, а снижение риска ИЭ обусловлено генотипом GA полиморфизма rs1143634 гена *IL1B*, генотипом GT полиморфизма rs3212227 гена *IL12B*, генотипом AC полиморфизма rs1130864 гена *CRP* и G-аллелью полиморфизма rs1801197 гена *CALCR* [10].

Цель исследования – изучить полиморфизмы 18 генов в качестве возможных молекулярно-генетических маркеров развития неинфекционного (НЭ) и ИЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа НЭ представлена 81 пациентом в возрасте $43,0 \pm 13,9$ лет: 40 мужчин и 41 женщина. Группу ИЭ составили 94 пациента: 76 мужчин и 18 женщины в возрасте $41,0 \pm 16,0$ лет. В контрольную группу вошли 225 условно здоровых человек аналогичного возраста.

Критерии включения в исследование: наличие эндокардита. Диагноз НЭ был выставлен после ис-

ключения ИЭ согласно критериям Duke [11]: отрицательная гемокультура, нормальная температура тела и отсутствие эхоскопических признаков инфицирования клапанов. При НЭ выявлялись лишь утолщение и уплотнение створок клапанов, минимальная регургитация, кроме того, не наблюдалось прогрессирования порока сердца и других осложнений ИЭ, таких как отрывы, разрывы, перфорации створок клапанов и абсцедирование. Критерии исключения: беременность и недавно перенесенные острые состояния (травма, полихимиотерапия, хирургическое вмешательство).

Все пациенты подписали информированное согласие в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 16 от 03.06.2014).

Геномную ДНК выделяли из 6–10 мл венозной крови, экстракцию ДНК проводили фенол-хлороформным методом. Полиморфизмы генов системы гемостаза и фолатного цикла тестировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на тест-системах производства «ДНК-технология» (Россия): rs6046 (10976 G > A) гена *F7*, rs5985 гена (103 G > T) *F13*, rs1800790 (–455 G > A) гена *FGB*, rs1799963 гена (20210 G > A) *F2*, rs6025 гена (1691 G > A) *F5*, rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2*, rs5918 (1565 T > C) гена *ITGB3*, rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAI-1 (SERPINE1)*, rs1801131 (1298 A > C) гена *MTHFR*, rs1801133 (677 C > T) гена *MTHFR*, rs1805087 (2756 A > G) гена *MTR*, rs1801394 (66 A > G) гена *MTRR*. Полиморфизмы генов *NOS3 (4a/4b)* и *ACE (rs1799752)* тестировали с помощью ПЦР с фланкирующими праймерами; полиморфизмы генов *CTLA4 (rs231775)*, *MMP-9 (матриксной металлопротеиназы-9) (rs11697325)*, *PTPN22 (rs2476601)* и *IL6 (rs1800795)* – с помощью ПЦР полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Генотипирование выполняли в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН.

Статистический анализ проводили с помощью SPSS, версия 21.0. Распределение частот генотипов всех полиморфизмов в контрольной группе соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Расчет величины отношения шансов (ОШ) проводили по методу Вульфа – Холдейна, который допускает расчеты по таблице 2×2 для случаев, когда хотя бы одна из ячеек таблицы имеет значение «ноль». Достоверность различий частот изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и по двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц – РТМФ2. Для оценки развития тромбоэмболических осложнений проведен бивариантный логистический регрессионный анализ ассоциации поочередно с полом, диагнозом, параметрами системы гемостаза, включая стандартизацию по возрасту. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов не имел существенных различий. Большинство составили лица молодого и среднего возраста, по гендерному признаку в группе с НЭ распределение оказалось в равном процентном соотношении, в группе ИЭ значительно преобладали мужчины, $p = 0,001$. Эхокардиографически поражение клапанов сердца варьировало от минимальных нарушений (небольшая регургитация, утолщение створок клапанов), что характерно для НЭ, до тяжелых пороков (стеноз или недостаточность клапанов сердца) при ИЭ.

По результатам генотипирования на первом этапе определяли частоты генотипов изучаемых полиморфизмов в группах пациентов с эндокардитами и контрольной группе, затем оценивали соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию

χ^2). У всех исследованных полиморфизмов распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга.

При изучении полиморфизмов 18 генов – кандидатов развития эндокардитов нами установлена ассоциация с пятью маркерами (табл. 1). Носительство генотипов СТ и СС полиморфизма rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* выявлено в 88% случаев при НЭ и в 73% при ИЭ. Для носителей генотипа ТТ вероятность формирования вегетаций при ИЭ в 2 раза выше по сравнению с группой контроля (ОШ = 2,36; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,1–5,8; $p = 0,04$). Кроме того, носительство аллеля А гена *MTR* повышает отношение шансов развития обоих эндокардитов в 2 раза (ОШ = 2,02; 95%-й ДИ: 1,05–3,92; $p = 0,04$), а носительство генотипа АА более чем в 2 раза увеличивает вероятность развития вегетаций (ОШ = 2,35; 95%-й ДИ: 1,35–4,11; $p = 0,02$).

Мутация Лейден при ИЭ нами не обнаружена. При этом количество носителей мутации Лейден (полиморфизм AG) достоверно увеличено при НЭ (8,9% против 3,6% в контрольной группе, $p = 0,04$).

Выявлено статистически значимое повышение частоты носительства генотипа АА полиморфизма rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9* в группе пациентов с эндокардитами (у 40%) по сравнению с контрольной группой (в 22% случаев), $p = 0,03$. Соответственно, носительство генотипа АА повышает вероятность возникновения эндокардитов в 2 раза по сравнению с группой контроля, ОШ = 1,95; 95%-й ДИ: 1,1–3,48; $p = 0,03$. При изолированном сравнении группы с ИЭ по отношению к группе контроля генотип АА полиморфизма rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9* повышает вероятность развития эндокардита более чем в 2 раза, ОШ = 2,31; 9 %-й ДИ 1,11–4,81; $p = 0,04$ (см. табл. 1).

Таблица 1

Статистически значимые показатели полиморфизмов генов – кандидатов развития эндокардитов (относительно контрольной группы)		
Неинфекционный эндокардит	Эндокардиты	Инфекционный эндокардит
Для генотипа АА rs11697325 (–8202 A/G) <i>MMP-9</i>		
$p > 0,05$	ОШ = 1,95; 95%-й ДИ: 1,10–3,48; $p = 0,03$	ОШ = 2,31; 95%-й ДИ: 1,11–4,81; $p = 0,03$
Для генотипа ТТ rs2476601 (C1858T) <i>PTPN22</i>		
$p > 0,05$	ОШ = 8,49; 95%-й ДИ: 1,67–43,20; $p = 0,006$	ОШ = 18,56; 95%-й ДИ: 3,59–96,01; $p = 0,0002$
Полиморфизмы генов системы гемостаза		
Для генотипа АG rs6025 (1691 G>A) <i>F5</i>		
Частота встречаемости –8,9%, $p = 0,04$	$p > 0,05$	не выявлен
Для генотипа ТТ rs1126643 (807 C > T) <i>ITGA2</i>		
$p > 0,05$	$p > 0,05$	ОШ = 2,36; 95%-й ДИ: 1,10–5,80; $p = 0,04$
Полиморфизмы гена фолатного цикла rs1805087 (2756 A > G) <i>MTR</i>		
Для генотипа АG		
ОШ = 0,47; 95%-й ДИ: 0,23–0,98; $p = 0,05$	ОШ = 0,44; 95%-й ДИ: 0,24–0,79; $p = 0,006$	ОШ = 0,4; 95%-й ДИ: 0,18–0,90; $p = 0,027$

Окончание табл. 1

Неинфекционный эндокардит	Эндокардиты	Инфекционный эндокардит
<i>Для генотипа AA</i>		
ОШ = 2,22; 95%-й ДИ: 1,11–4,45; $p = 0,03$	ОШ = 2,35; 95%-й ДИ: 1,35–4,11; $p = 0,03$	ОШ = 2,52; 95%-й ДИ: 1,19–5,32; $p = 0,02$
<i>Алель G</i>		
$p > 0,05$	ОШ = 2,02; 95%-й ДИ: 1,05–3,92; $p = 0,04$	$p > 0,05$

PTPN22, экспрессируемый на лимфоцитах через образование комплекса с С-концевой киназой (Src Kinase, CSK), супрессирует последующие медиаторы сигналинга Т-клеточного рецептора. Замена аргининового на триптофановый аминокислотный остаток (R620W) исключает возможность взаимодействия *PTPN22* с CSK, что приводит к нарушению обратной регуляции активированных лимфоцитов [12]. Отношение шансов развития ИЭ у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs2476601 (C1858T) гена *PTPN22* значительно выше по сравнению с носителями двух других генотипов (С/Т+С/С), ОШ = 18,56; 95%-й ДИ: 3,59–96,01; $p = 0,0002$ (см. табл. 1).

Избыточная продукция протромбина является фактором риска инфаркта миокарда, различных тромбозов, в том числе тромбозов легочной артерии, часто имеющей смертельный исход [13]. Полиморфизм rs1799963, обусловленный заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена протромбина *F2*, приводит к его повышенной экспрессии с риском артериальных и венозных тромбозов [14]. Среди наших пациентов с эндокардитами носителей протромбогенного полиморфизма AG гена *F2* не оказалось, поэтому вклад этого полиморфизма в развитие вегетаций на клапанном аппарате сердца и тромбэмболических осложнений изучить не удалось (табл. 2).

Таблица 2

Статистически значимые показатели полиморфизмов генов, протектирующих развитие эндокардитов (относительно контрольной группы)		
Неинфекционный эндокардит	Эндокардиты	Инфекционный эндокардит
<i>Для генотипа 4b/4b NOS3</i>		
ОШ = 0,44; 95%-й ДИ: 0,22–0,9; $p = 0,03$	ОШ = 0,47; 95%-й ДИ: 0,27–0,81; $p = 0,006$	$p > 0,05$
<i>Для генотипа CC G(-572) C IL6</i>		
ОШ = 0,28; 95%-й ДИ: 0,08–0,96; $p = 0,03$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Ген *IL6* кодирует белок интерлейкин-6, который участвует в развитии иммунного ответа, запуская острую фазу воспаления. В группе НЭ выявлено снижение частоты генотипа CC, ОШ = 0,28; 95%-й ДИ: 0,08–0,96; $p = 0,03$ (см. табл. 2).

При исследовании полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) частота носительства генотипа 4b/4b гена *NOS3* в группе здоровых лиц оказалась выше, чем у пациентов с эндокардитами, т.е. наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* уменьшает вероятность развития НЭ, ОШ = 0,44; 95%-й ДИ: 0,22–0,9; $p = 0,03$ (см. табл. 2). По данным [15], снижение содержания оксида азота нарушает нормальное функционирование сосудов, повышает тонус сосудистой стенки и усиливает тромбообразование, а увеличение активности *NOS3* является протективным фактором.

По данным логистической регрессии, развитие тромбэмболических осложнений отмечалось для ИЭ в 1,5 раза чаще, чем для НЭ, 95%-й ДИ: 1,06–3,94; $p = 0,04$. Выявлены ассоциации полиморфизмов: rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2*, ОШ = 2,09; 95%-й ДИ: 1,14–3,85; $p = 0,02$ и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAI-1 (SERPINE1)* с развитием тромбэмболических осложнений при НЭ, ОШ = 4,12; 95%-й ДИ: 1,25–13,63; $p = 0,02$; при ИЭ – полиморфизм rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*, ОШ = 3,43; 95%-й ДИ: 1,15–12,11; $p = 0,04$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее значимыми тромбэмболическими событиями у пациентов с эндокардитами в нашем исследовании были острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Изучены возможные ассоциативные связи между развитием тромбэмболических осложнений и полиморфизмами 18 генов-кандидатов.

Нарушение фолатного цикла приводит к гипергомоцистеинемии, гиперкоагуляции и формированию тромботических масс на сердечных клапанах [16, 17]. Развитие тромбэмболических осложнений отмечалось для ИЭ в 1,5 раза чаще, чем для НЭ, $p = 0,04$. Выявлены ассоциации полиморфизмов rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена *PAI-1 (SERPINE1)* с развитием тромбэмболических осложнений при НЭ; при ИЭ – полиморфизм rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

При изучении полиморфизмов генов – кандидатов развития эндокардитов нами выявлена ассоциация с пятью прогностически неблагоприятными

маркерами. Среди факторов, повышающих риск развития тромбоза, очень важны гены тромбоцитарных рецепторов.

У носителей определенных аллелей и генотипов гена рецептора к коллагену (*ITGA2* 807 C > T) усиливается адгезия тромбоцитов друг к другу и к эндотелию сосудов, что приводит к повышенному тромбообразованию [18, 19]. Для носителей генотипа ТТ вероятность формирования вегетаций при ИЭ в 2 раза выше по сравнению с группой контроля.

Нарушение фолатного цикла способствует гипергомоцистеинемии, что может приводить к гиперкоагуляции и формированию тромботических масс на сердечных клапанах [20, 21]. Ген *MTR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метионинсинтазы – одного из ключевых ферментов обмена метионина, катализирующего образование метионина из гомоцистеина путем его реметилирования. Нами установлено, что носительство аллеля А повышает риск развития обоих эндокардитов в 2 раза (ОШ = 2,02; 95%-й ДИ: 1,05–3,92; $p = 0,04$), а носительство генотипа АА более чем в 2 раза увеличивает риск развития вегетаций.

Как известно, при наличии мутации Лейден в позиции гена *1691*, кодирующего коагуляционный фактор V, происходит замена аденина на гуанин, поэтому фактор V не расщепляется протеином С – естественным физиологическим антикоагулянтом, как это происходит в норме, а становится устойчивым к его действию, что приводит к повышению концентрации фактора V в сыворотке крови. Мутация Лейден оказывает модифицирующее действие на полиморфизм *PAI-1* в отношении риска рецидива тромбоэмболических осложнений, увеличивает риск венозной тромбоэмболии в 4 раза [16]. Количество носителей мутации Лейден достоверно увеличено при НЭ (8,9% против 3,6% в контрольной группе, $p = 0,04$), при этом при ИЭ мутация Лейден нами не обнаружена.

В качестве прогностически благоприятных биомаркеров могут быть полезны некоторые белки, экспрессируемые при эндокардитах. При изучении протективных генов выявлены ассоциации для двух полиморфизмов. Протромбин является предшественником тромбина и играет важную роль в процессе формирования фибрина. Избыточная продукция протромбина является фактором риска инфаркта миокарда, различных тромбозов, в том числе тромбоэмболии легочной артерии, часто имеющей смертельный исход [14]. Полиморфизм rs1799963, обусловленный заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210 гена *F2*, приводит в случае варианта А к повышенной экспрессии гена. Пациенты – носи-

тели одной копии этого аллеля, имеют в 5 раз больший риск образования тромба; и среди лиц с двумя копиями аллеля 20210А риск повышен в 50 раз. В таких условиях они становятся склонными к более раннему или тяжелому артериальному и венозному тромбозу, особенно при наличии семейной истории таких событий [13]. Среди наших пациентов с эндокардитами носителей аллеля А не оказалось.

«Протективная» роль минорного генотипа СС интерлейкина-6 при развитии острого коронарного синдрома была показана в работах [22, 23]: по сравнению с СС-гомозиготами, для генотипа СG характерно увеличение риска развития заболевания в 2,2 раза. В нашем исследовании в группе НЭ по сравнению с ИЭ характерно наличие протективного генотипа СС ($p = 0,03$).

Снижение содержания оксида азота нарушает нормальное функционирование сосудов, повышает тонус сосудистой стенки и усиливает тромбообразование, а увеличение активности данного фермента является протективным фактором [15]. При исследовании полиморфизмов гена *NOS3* частота носительства генотипа 4b/4b гена *NOS3* в группе здоровых лиц оказалась выше, чем у пациентов с эндокардитами, т.е. наличие генотипа 4b/4b гена *NOS3* статистически значимо ($p = 0,006$) уменьшает вероятность развития эндокардитов инфекционной и неинфекционной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами выявлены полиморфизмы генов-кандидатов, ассоциированные с клинико-гемостазиологическими характеристиками НЭ и ИЭ, которые могут быть использованы для оценки шансов рисков их развития и дифференциальной диагностики. Для пяти из 18 изученных полиморфизмов генов обнаружена ассоциативная связь с риском развития эндокардитов, а именно с вегетациями на клапанах сердца: провоспалительных rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9* (генотип АА), rs2476601 (С1858Т) гена *PTPN22* (генотип ТТ); генов системы гемостаза – rs6025 (1691 G > A) гена *F5* (генотип АG), rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* (генотип ТТ); гена фолатного цикла – rs1805087 (2756 A > G) гена *MTR* (генотип АG).

Впервые установлена «протективная» для развития эндокардитов роль двух полиморфизмов генов: провоспалительных – гена *NOS3* (генотип 4b / 4b), G(–572) C гена *IL6* (генотип СС). В дифференциально-диагностическом отношении впервые при НЭ для двух полиморфизмов выявлена ассоциация с тромбоэмболическими осложнениями – rs1126643 (807 C > T) гена *ITGA2* и rs1799889 (–675 5G > 4G) гена

PAI-1 (SERPINE1) и для одного полиморфизма при ИЭ – rs11697325 (–8202 A/G) гена *MMP-9*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Шляхто Е.В. Кардиология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019:800.
2. Kintigh J., Monagle P., Ignjatovic V. A review of commercially available thrombin generation assays. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2017;2(1):42–48. DOI: 10.1002/rth2.12048.
3. De Laat-Kremers R.M.W., Yan Q., Ninivaggi M., de Maat M., de Laat B. Deciphering the coagulation profile through the dynamics of thrombin activity. *Sci. Rep.* 2020;10(1):12544. DOI: 10.1038/s41598-020-69415-y.
4. Desch K.C. Dissecting the genetic determinants of hemostasis and thrombosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2015;22(5):428–436. DOI: 10.1097/MOH.000000000000165.
5. Duarte R.C.F., Rios D.R.A., Rezende S.M., Jardim L.L., Ferreira C.N., Carvalho M.D.G. Standardization and evaluation of the performance of the thrombin generation test under hypo- and hypercoagulability conditions. *Hematol. Transfus. Cell. Ther.* 2019;41(3):244–252. DOI: 10.1016/j.htct.2018.08.007.
6. Тепляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н., Гракова Е.В., Торим Ю.Ю., Ефремов А.В. и др. Оценка роли полиморфизма гена матричной металлопротеиназы-3 в развитии хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):8–12. DOI: 10.17116/terarkh20158748-12.
7. Mantovani F., Navazio A., Barbieri A., Boriani G. A first described case of cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis in the era of direct oral anticoagulants. *Thromb. Res.* 2017;149:45–47. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.016.
8. Karthikeyan K., Balla S., Alpert M.A. Non-infectious aortic and mitral valve vegetations in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(5). pii:e225947. DOI: 10.1136/bcr-2018-225947.
9. Рябов В.В., Гомбоева С.Б., Лугачева Ю.Г., Кулагина И.В., Карпов Р.С. Неблагоприятные варианты генов метаболизма фолатов у пациентов с острым коронарным синдромом при необструктивном коронарном атеросклерозе. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(10):33–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-33-42.
10. Ponasenko A.V., Kutikhin A.G., Khutornaya M.V., Odarkenko Y.N., Kazachek Y.V., Tsepokina A.V. et al. Inherited variation in cytokine, acute phase response, and calcium metabolism genes affects susceptibility to infective endocarditis. *Mediators Inflamm.* 2017;7962546. DOI: 10.1155/2017/7962546.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., Bongiorni M.G., Casalta J.P., Del Zotti F. et al. 215 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur. Heart J.* 2015;36(44):3075–3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319.
12. Alberici F., Martorana D., Vaglio, A. Genetic aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30(Suppl.1):37–45. DOI: 10.1093/ndt/gfu386.
13. Li C., Ren H., Chen H., Song J., Li S., Lee C. et al. Prothrombin G20210A (rs1799963) polymorphism increases myocardial infarction risk in an age-related manner: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):13550. DOI: 10.1038/s41598-017-13623-6.
14. Watson H., Perez A., Ayesu K., Musa F., Sarriera J., Madruga M. et al. Inherited factor II deficiency with paradoxical hypercoagulability: a case report. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2018;29(2):223–226. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000710.
15. Man H.S., Yan M.S., Lee J.J., Marsden P.A. Epigenetic determinants of cardiovascular gene expression: vascular endothelium. *Epigenomics.* 2016;8(7):959–979. DOI: 10.2217/epi-2016-0012.
16. Sundquist K., Wang X., Svensson P.J., Sundquist J., Hedelius A., Larsson Lönn S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism, factor V Leiden, prothrombin mutations and the risk of VTE recurrence. *Thromb. Haemost.* 2015;114(6):1156–1164. DOI: 10.1160/TH15-01-0031.
17. Masud R., Baqai H.Z. The communal relation of MTHFR, MTR, ACE gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as conceivable risk of coronary artery disease. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017;42(10):1009–1014. DOI: 10.1139/apnm-2017-0030.
18. Yagi T., Takahashi K., Tanikawa M., Seki M., Abe T., Suzuki N. Fatal intracranial hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke associated with cancer-related nonbacterial thrombotic endocarditis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014;23(8):413–416. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.004.
19. Rath D., Schaeffeler E., Winter S., Levertov S., Müller K., Droppa M. et al. GPLa polymorphisms are associated with outcomes in patients at high cardiovascular risk. *Front Cardiovasc. Med.* 2017;(4):52. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00052.
20. Gong D., Gu H., Zhang Y., Gong J., Nie Y., Wang J. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and reduced folate carrier 80 G > A polymorphisms are associated with an increased risk of conotruncal heart defects. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012;50(8):1455–1461. DOI: 10.1515/cclm-2011-0759.
21. Hmimch W., Idrissi H.H., Diakite B., Baghdadi D., Korchi F., Habbal R. et al. Association of C677T MTHFR and G20210A FII prothrombin polymorphisms with susceptibility to myocardial infarction. *Biomed. Rep.* 2016;5(3):361–366. DOI: 10.3892/br.2016.717.
22. McVey J.H., Rallapalli P.M., Kembal-Cook G., Hampshire D.J., Giansily-Blaizot M., Gomez K. et al. The European Association for haemophilia and allied disorders (EAHAD) coagulation factor variant databases: Important resources for haemostasis clinicians and researchers. *Haemophilia.* 2020;26(2):306–313. DOI: 10.1111/hae.13947.
23. Frago J.M., Delgadillo H., Juárez-Cedillo T., Rodríguez-Pérez J.M., Vallejo M., Pérez-Méndez O. et al. The interleukin 6-572 G>C (rs1800796) polymorphism is associated with the risk of developing acute coronary syndrome. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2010;4(6):759–763. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0001.

Вклад авторов

Бахарева Ю.С. – обследование и лечение пациентов, сбор и подготовка биоматериала, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования и их интерпретация, написание и оформление текста рукописи. Максимов В.Н. – разработка дизайна исследования, материально-техническое обеспечение проведения лабораторных исследований, интерпретация результатов. Иванова А.А. – пробоподготовка биоматериала, выполнение полимеразной цепной реакции. Чапаева Н.Н. – дифференциальная диагностика эндокардитов, консультирование по вопросам планирования исследования. Айдагулова С.В. – анализ литературы, корректировка текста рукописи. Воевода М.И. – консультирование по вопросам интерпретации результатов, разработка дизайна исследования.

Информация об авторах

Бахарева Юлия Сергеевна – мл. науч. сотрудник, лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ, г. Новосибирск, 8578511@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Иванова Анастасия Андреевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0002-9460-6294>

Чапаева Наталья Николаевна – д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии, НГМУ, г. Новосибирск, n.chapaeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0907-5044>

Айдагулова Светлана Владимировна – д-р биол. наук, профессор, Центральная научно-исследовательская лаборатория, НГМУ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0001-7124-1969>

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ВРИО ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск, <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>

(✉) **Бахарева Юлия Сергеевна**, 8578511@inbox.ru

Поступила в редакцию 15.02.2021;
одобрена после рецензирования 20.05.2021;
принята к публикации 25.05.2021