

О.А.Рубаненко<sup>1</sup>, С.А.Шавкунов<sup>2</sup>, Н.А.Кириченко<sup>1</sup>, Т.М.Кузьмина<sup>1</sup>, Е.А.Садова<sup>1</sup>

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, <sup>2</sup>ММУ Самарской области «Медико-санитарная часть №2».

*С целью оценки ассоциации полиморфизмов гена матриксной металлопротеиназы-9 и ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 с фибрилляцией предсердий, возникающей после операции коронарного шунтирования, обследовано 80 пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, генетические полиморфизмы, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор металлопротеиназ.

*To assess association of gene polymorphism of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 with development of atrial fibrillation after the coronary artery bypass grafting surgery, 80 patients with stable coronary heart disease were examined.*

**Key words:** atrial fibrillation, coronary bypass grafting surgery, genetic polymorphism, matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase.

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенной аритмией. Возникновение ФП происходит при кардиохирургических вмешательствах в 18-40% случаев и ассоциируется с повышением риска тромбоэмболических событий, прогрессированием сердечной недостаточности в послеоперационном периоде [1]. Как правило, аритмия инициируется и поддерживается проведением аномального импульса, что требует наличие как структурного, так и электрически активного субстрата. Фиброз предсердий считается ключевым элементом внеклеточного матрикса и ремоделирования, тем самым играя важную роль в развитии ФП [2]. Биомаркеры коллагенообразования, а именно матриксные металлопротеиназы (ММП-9), и их специфические эндогенные ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ матрикса - TIMP-1), которые присутствуют в предсердиях, могут играть этиологическую роль в развитии ФП [3].

Исследования геномных ассоциаций идентифицировали девять чувствительных областей на восьми хромосомах генов, кодирующих транскрипционные факторы, вовлеченные в развитие сердечно-сердечных заболеваний, отвечающих за экспрессию ионных каналов и других сигнальных молекул, в патогенезе ФП [4]. Несмотря на то, что эпидемиологические исследования выявили несколько генетических вариантов как факторов возникновения ФП, генетические детерминанты аритмии остаются неизвестными.

Функциональные полиморфизмы гена ММП-9, которые приводят к увеличению концентрации и активности ММП-9, могут модулировать восприимчивость человека к ФП [5]. Так, В.А.Ахмедов с соавт. (2013) показали, что повышенный уровень ММП-9 приводил к увеличению случаев возникновения ФП как проявления активного синтеза коллагена в миокарде и сосудистой стенке [6].

Транскрипция гена TIMP-1 индуцируется провоспалительными цитокинами (интерлейкином-1, интерлейкином-6, TNF- $\alpha$ ), TGF- $\beta$ 1 и фибриногенами. Многие физиологические функции TIMP-1 тесно

связаны с функциями матриксных металлопротеиназ, и нарушение баланса синтеза ММП-9 и TIMP-1 коррелирует с патологическими состояниями, в том числе с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8]. Поэтому целью нашего исследования явилась оценка ассоциации полиморфизмов гена матриксной металлопротеиназы-9 и ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 с фибрилляцией предсердий, возникающей после операции коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с января по июнь 2015 года проспективно обследовано 80 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), последовательно поступивших в ГБУЗ СОККД для проведения операции коронарного шунтирования (КШ).

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 75 лет. Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД.

Всем больным выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография осуществлялась на аппаратах Logiq -5 и 7 (США) в М-, В-, D- режимах. КШ выполнялось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения и антеградной кардиоopleгии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией.

Выделение ДНК больных проводилось из венозной крови с помощью наборов «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» производства НПФ «ЛИТЕХ» (Россия). Генотипирование ММП-9 A8202G и TIMP-1 C536T

осуществляли с помощью аллель-специфической амплификации с применением диагностических наборов, разработанных НПФ «ЛИТЕХ». Полимеразная цепная реакция проводилась на термоциклере С-1000 (BIORAD) с последующим электрофорезом в 2%-м агарозном геле. Результаты электрофореза оценивались на трансиллюминаторе «GelDoc» (BIORAD).

Генотип AA MMP-9 A8202G соответствует дикому типу, генотип AG - гетерозиготе, генотип GG - гомозиготе. Генотип CC TIMP-1 C536T соответствует дикому типу, генотип CT - гетерозиготе, генотип TT - гомозиготе. Для оценки вклада генетического полиморфизма MMP-9 A8202G в развитие послеоперационной ФП (ПОФП) пациенты с генотипом AA определены как первая когорта, пациенты с генотипом AG и GG как вторая когорта больных.

В зависимости от возникновения ПОФП больные были распределены на 2 группы: 1 группа - без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст 61,0±7,5 лет), 2 группа - с впервые возникшей ФП после КШ в течение периода госпитализации (24 пациента, 83,3% мужчин, средний возраст 64,7±7,9 лет). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Регистрация эпизодов ПОФП проводилась в ходе мониторингового наблюдения в палатах реанимационного отделения, а также с помощью регистрации ЭКГ в 12 стандартных отведениях.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовались критерий Манна-Уитни. Для расчета отношения шансов использовался метод бинарной логистической регрессии с проведением ROC-анализа. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ФП возникала в среднем на 4,7±3,5 сутки после КШ. В 1 группе пациентов стенокардия II функционального класса встречалась достоверно чаще по сравнению со 2 группой (33,9% против 8,3%,  $p=0,007$ ). Давность ИБС оказалась больше во 2

### Характеристика пациентов

	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
Мужчины, n (%)	44 (78,6%)	20 (83,3%)	0,4
Возраст, лет	61,0±7,5	64,7±7,9	0,04
ИМТ	29,4±4,4	29,9±4,4	0,7
Курение, n (%)	21 (37,5%)	7 (29,2%)	0,2
Стенокардия I ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Стенокардия II ф.кл.	19 (33,9%)	2 (8,3%)	0,007
Стенокардия III ф.кл.	31 (66,1%)	18 (91,7%)	0,22
Стенокардия IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
Перенесенный ОИМ, n (%)	36 (64,3%)	16 (66,7%)	0,4
Давность ИБС	47,7±32,5	86,8±71,6	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (96,4%)	24 (100,0%)	0,45
Сахарный диабет, n (%)	9 (16,1%)	6 (25,0%)	0,34
ХСН I ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
ХСН II ф.кл.	51 (91,0%)	16 (67,7%)	0,02
ХСН III ф.кл.	5 (9,0%)	8 (33,3%)	0,02
ХСН IV ф.кл.	0 (0%)	0 (0%)	1,0
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (10,7%)	5 (20,8%)	0,06
ЗДС, n (%)	7 (12,5%)	2 (8,3%)	0,39
Медикаментозная терапия до операции, n (%)			
Бета-адреноблокаторы	42 (75,0%)	22 (91,7%)	0,35
иАПФ/АРА, n (%)	40 (71,4%)	20 (83,3%)	0,5
Антагонисты кальция, n (%)	13 (23,2%)	7 (29,2%)	0,49
Нитраты, n (%)	34 (60,7%)	15 (62,5%)	0,59
Диуретики, n (%)	3 (5,4%)	3 (12,5%)	0,05
Статины, n (%)	30 (53,6%)	11 (45,8%)	0,06
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	46 (82,2%)	20 (83,3%)	0,27
Клопидогрел, n (%)	28 (46,4%)	7 (29,2%)	0,03
Передне-задний размер ЛП, (мм)	37,7±3,6	43,9±3,8	<0,001
КСР ЛЖ, (мм)	35,2±7,3	37,8±8,1	0,16
КДР ЛЖ, (мм)	52,3±6,6	55,4±7,9	0,075
КСО ЛЖ, (мл)	59,9±28,2	53,3±8,3	0,43
КДО ЛЖ, (мл)	129,2±34,9	129,6±19,3	0,97
ФВ ЛЖ, %	58,7±9,9	56,3±10,7	0,33
ЗС ЛЖ, (мм)	10,9±1,6	10,5±2,3	0,41
МЖП, (мм)	10,9±1,9	12,1±2,4	0,05
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (СКД-ЕРІ)	72,2±16,7	76,3±18,7	0,73

где, ИМТ - индекс массы тела, ф.кл. - функциональный класс, ОИМ - острый инфаркт миокарда, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ЗДС - заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит), иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина, ЛП - левое предсердие, КСР, КДР, КСО, КДО - конечные систолические и диастолические размеры и объемы, ЛЖ - левый желудочек, ФВ - фракция выброса, ЗС - задняя стенка, МЖП - межжелудочковая перегородка, СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

группе (86,8±71,6 мес. против 47,7±32,5 мес.,  $p=0,02$ ). У больных данной группы чаще встречался III функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) (33,3% против 9,0%,  $p=0,02$ ), и отмечался больший переднезадний размер левого предсердия (ЛП) (43,9±3,8 мм против 37,7±3,6 мм,  $p<0,001$ ). При этом II функциональный класс ХСН реже встречался во 2 группе при сравнении с 1 группой (67,7% против 91,0%,  $p=0,02$ ) - см. табл. 2. Поражение ствола левой коронарной артерии наблюдалось значимо чаще во 2 группе (16,7% против 7,1%,  $p=0,03$ ). Операция КШ на работающем сердце проводилась чаще в 1 группе по сравнению со 2 группой (14,3% против 4,2%,  $p=0,04$ ).

При оценке генетических полиморфизмов MMP-9 выявлено, что генотип AA встречался в 32,1% случаев в 1 группе и 16,7% во 2 группе ( $p=0,04$ ), генотип AG - в 48,2% и 54,2% ( $p=0,4$ ), генотип GG в 19,7% и 29,2% ( $p=0,06$ ) соответственно. Генотип CC гена TIMP-1 C536T наблюдался у 98,2% и 100% больных 1 и 2 групп ( $p=0,7$ ) соответственно, генотип CT у 1,8% пациентов 1 группы. Не было зарегистрировано ни одного генотипа TT гена TIMP-1 C536T в исследуемой категории пациентов (табл. 3).

При проведении многофакторного регрессионного анализа (рис. 1) отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для III функционального класса стенокардии - 2,1 (95% ДИ, 0,42-9,9,  $p=0,34$ ), III функционального класса ХСН - 0,79 (95% ДИ, 0,14-4,6,  $p=0,79$ ), для давности ИБС более 20 ме-

сяцев - 1,5 (95% ДИ, 1,1-7,6,  $p=0,04$ ), размера ЛП более 39 мм - 3,8 (95% ДИ, 1,3-7,8,  $p<0,0001$ ), для аллеля G гена MMP-9 A8202G - 2,8 (95% ДИ, 1,4-8,7,  $p=0,04$ ).

Оценка чувствительности и специфичности данных показателей проводилась с помощью ROC-анализа (табл. 4). Наиболее высокая чувствительность отмечалась для давности ИБС более 20 месяцев (85%,  $p=0,001$ ), наиболее высокая специфичность для размера ЛП (80%,  $p<0,0001$ ). Наибольшее положительное отношение правдоподобия показано для размера ЛП более 40 мм (для пациентов с ПОФП вероятность определения ЛП более 40 мм в 3,8 раз выше по сравнению с группой без ПОФП,  $p<0,0001$ ). Наибольшее отрицательное отношение правдоподобия продемонстрировано для давности ИБС более 20 месяцев (у пациентов без ПОФП вероятность выявления длительного анамнеза ИБС более 20 месяцев в 0,26 раз выше по сравнению с группой с ПОФП,  $p=0,001$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем исследовании распространенность ФП после прямой реваскуляризации миокарда составила 30,0%, что соответствует другим авторам [9]. Нами продемонстрировано, что группа больных с ПОФП имела большую давность ИБС, высокий функциональный класс ХСН и стенокардии, что сравнимо с данными J.Shen (2011) [10]. В нашем исследовании из гемодинамических показателей значимое влияние на возникновение ФП оказал размер ЛП, что сопоставимо с результатами M.Parsae (2014) [11], но отличается от данных M.Jakubova (2012), который не наблюдал достоверных различий между категориями пациентов по изучаемому параметру [12]. Нами показано, что размер ЛП явился независимым предиктором развития аритмии после КШ, поскольку имел самое высокое отношение шансов при проведении бинарной логистической регрессии.

По результатам многофакторного регрессионного анализа в нашем исследовании наряду размером ЛП одним из значимых факторов, оказывающих влияние на возникновение ПОФП, явилась длительность кардиоваскулярной патологии. Наши результаты сравнимы с данными K.Wasmer с соавт. (2014) [13]. Автор наблюдал большую распространенность среди больных с ФП таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, поражение периферических артерий.

Одним из показателей, определяющих развитие аритмии, является использование искусственного кровообращения (ИК). Нами выявлено, что в группе с ПОФП операция КШ на работающем сердце проводилась реже, основным подходом явилось применение экстракорпорального кровообращения по сравнению с больными без аритмии ( $p=0,04$ ). Наши результаты совпадают с исследованием S.Davoodi с соавт. (2014), где ПОФП была распространена в группе больных, оперированных в условиях ИК, по сравнению с кардиохирурги-

Таблица 2.

#### Характеристика операций

	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
Ствол ЛКА $\geq$ 50%, n (%)	4 (7,1%)	4 (16,7%)	0,03
Работающее сердце, n (%)	8 (14,3%)	1 (4,2%)	0,04
Время пережатия Ао, мин	35,0±10,5	35,9±16,2	0,78
Время ИК, мин	58,7±15,7	60,7±17,0	0,62
Время ишемии, мин	14,5±8,4	14,3±7,9	0,92
Количество шунтов	2,5±0,9	2,7±0,7	0,39
Средний койко-день	17,4±4,3	17,0±3,9	0,73

где, ЛКА - левая коронарная артерия, ИК - искусственное кровообращение

#### Генетические полиморфизмы MMP-9 и TIMP-1

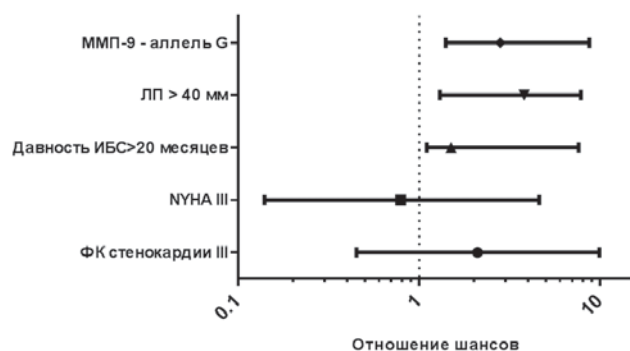
	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	p
MMP-9 A8202G			
Дикий тип (генотип AA), n (%)	18 (32,1%)	4 (16,7%)	0,04
Гетерозигота (генотип AG), n (%)	27 (48,2%)	13 (54,2%)	0,4
Гомозигота (генотип GG), n (%)	11 (19,7%)	7 (29,2%)	0,06
TIMP-1 C536T			
Дикий тип (генотип CC), n (%)	55 (98,2%)	24 (100%)	0,7
Гетерозигота (генотип CT), n (%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,7
Гомозигота (генотип TT), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1,0

Таблица 3.

ческим вмешательством на работающем сердце (6,0% против 3,0%,  $p=0,028$ ), при этом не было статистически значимых различий по другим послеоперационным осложнениям [14]. Однако T.Wittwer с соавт. (2013) показал, что частота развития аритмии была сравнима у больных ИБС при разных подходах к реваскуляризации миокарда [15]. Кроме того, в нашей работе длительность пребывания в стационаре значимо не различалась между группами, что сравнимо с данными S.Davoodi с соавт. (2014) [14] и разнится с работой V.Oktaу с соавт. (2014), в которой сроки госпитализации были продолжительнее в группе с послеоперационной аритмией [16].

Многочисленные исследования, посвященные вопросу ФП, позволили определить гены, инициирующие фиброгенез [17]. Полиморфизм генов объясняет характер течения ФП при различных заболеваниях [17, 18]. Несколько работ продемонстрировало влияние полиморфизмов матриксных металлопротеиназ в возникновении ФП [17].

ММП-9 представляет собой семейство эндопептидаз, участвующих в деградации экстрацеллюлярного



**Рис. 1. Параметры, влияющие на развития ПОФП (многофакторный анализ).**

#### Чувствительность и специфичность показателей, включенных в исследование

Показатель	AUC	Ч	С	+LR	-LR	p
Давность ИБС > 20 мес	0,71	85%	58%	2,02	0,26	0,001
ЛП > 40 мм	0,89	75%	80%	3,8	0,3	<0,0001
ММП-9 аллель G	0,6	83,3%	32,7%	1,4	0,5	0,03

где, Ч - чувствительность, С - специфичность, +LR и -LR - положительное и отрицательное отношение правдоподобия

матрикса. Развитию фиброза миокарда способствует нарушение баланса между активностью матриксных металлопротеиназ и их тканевыми ингибиторами, ответственными за регуляцию синтеза и деградации внеклеточного матрикса. Данный процесс приводит к ремоделированию коллагена межклеточного матрикса, дилатации камер сердца [19]. Экспрессия в миокарде клетками соединительной ткани TIMP-1 и TIMP-2 увеличивается при хронической перегрузке давлением и связана со степенью интерстициального фиброза [20]. ММП-9 вырабатывается клетками воспаления, экспрессируется в поврежденных артериях и выступает как маркер системного воспаления [21]. О роли воспаления в развитии ФП свидетельствует несколько генетических исследований [22]. Воспалительные факторы могут приводить к структурной перестройке предсердий, что способствует инициированию и сохранению ФП. Воспалительные инфильтраты, некроз и фиброз кардиомиоцитов были обнаружены в биоптате предсердий пациентов с ФП [23].

В нашей работе при проведении многофакторного анализа показана роль аллеля G гена ММП-9 А8202G в возникновении ПОФП ( $p=0,04$ ). Генотип СТ TIMP-1 С536Т встречался у одного человека среди всех больных (1,25%), генотип ТТ не выявлен ни в одной группе. Таким образом, наличие полиморфизма AG и GG гена ММП-9 А8202G обуславливает восприимчивость пациента к возникновению ФП при оперативных вмешательствах.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Наше исследование продемонстрировало влияние на возникновение фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования таких параметров, как увеличенный размер левого предсердия, длительность ишемической болезни сердца и присутствие аллеля G гена ММП-9 А8202G.

#### Таблица 4.

Наличие аллеля G гена ММП-9 А820G ассоциируется с повышенной экспрессией данного гена, что оказывает воздействие на развитие миокардиального фиброза. Это, в конечном итоге, может привести к увеличению частоты развития фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе при проведении реконструктивных операций.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Philip F., Becker M., Galla J. et al. Transient post-operative atrial fibrillation predicts short and long term adverse events following CABG // *CardiovascDiagnTher.* 2014; 4(5): 365-72.
- Nattel S., Burstein B., Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008; 1: 62-73.
- Huxley R.R., Lopez F.L., MacLehose R.F. et al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *PLoS One.* 2013; 8(3):e59052.
- Lubitz S., Lunetta K., Lin H. et al. Novel genetic markers with atrial fibrillation in Europeans and Japanese // *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(12): 1200-10.
- Gai X., Lan X., Luo Z. et al. Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients // *Clin Chim Acta.* 2009; 408(1-2): 105-9.
- Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В., Нечипоренко Н.А. Участие матриксной металлопротеиназы-9 и TIMP-1 в развитии пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом // *Пат. физиол.* 2013; 4: 46-50.

7. Brunner S., Kim J.O., Methe H. et al. Relation of Matrix Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Ratio in Peripheral Circulating CD14+ Monocytes to Progression of Coronary Artery Disease // *American Journal of Cardiology*. 2010; 105(4): 429- 434.
8. Frantz S., Störk S., Michels K. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: An independent predictor of mortality // *European Journal of Heart Failure*. 2008; 10(4): 388-395.
9. Thorén E., Hellgren L., Granath F. et al. Postoperative atrial fibrillation predicts cause-specific late mortality after coronary surgery // *Scand Cardiovasc J*. 2014; 48(2): 71-8.
10. Shen J., Lall S., Zheng V. et al. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: A single-institution experience over two decades // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 559-570.
11. Parsaee M., Moradi B., Esmaeilzadeh M. et al. New onset atrial fibrillation after coronary artery bypasses grafting; an evaluation of mechanical left atrial function // *Arch Iran Med*. 2014; 17(7): 501-6.
12. Jakubova M., Mitro P., Stancak B. et al. The occurrence of postoperative atrial fibrillation according to different surgical settings in cardiac surgery patients // *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1007-12.
13. Wasmer K., Unrath M., Köbe J. et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease // *Int J Cardiol*. 2015; 199: 223-8.
14. Davoodi S., Karimi A., Ahmadi S.H. et al. Early outcome of off-pump versus on-pump coronary revascularization // *Pan Afr Med J*. 2014; 17: 309.
15. Wittwer T., Sabashnikov A., Rahmanian P.B. et al. Less invasive coronary artery revascularization with a minimized extracorporeal circulation system: preliminary results of a comparative study with off-pump-procedures // *J Cardiothorac Surg*. 2013; 8: 75.
16. Oktay V., Baydar O., Sinan Ü.Y. et al. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery // *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014; 42(5): 419-25.
17. Kato K., Oguri M., Hibino T. et al. Genetic factors for lone atrial fibrillation // *Int J Mol Med*. 2007; 19(6): 933-9.
18. Kertai M.D., Li Y.J., Ji Y. et al. Genome-wide association study of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery // *Am Heart J*. 2015; 170(3): 580-90.
19. Lin C.S., Pan C.H. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation // *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65(10): 1489-508.
20. Heymans S., Schroen B., Vermeersch P. et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart // *Circulation*. 2005; 112(8): 1136-1144.
21. Miner E.C., Miller W.L. A look between the cardiomyocytes: the extracellular matrix in heart failure // *Mayo Clin. Proc*. 2006; 81: 71-76.
22. Bittar M.N., Carey J.A., Barnard J. et al. Interleukin 6 G-174C polymorphism influences outcome following coronary revascularization surgery // *Heart Surg Forum*. 2005; 8(3): E140-5.
23. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation // *Circulation* 1997; 96: 1180-1184.

#### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

*О.А.Рубаненко, С.А.Шавкунов, Н.А.Кириченко, Т.М.Кузьмина, Е.А.Садомова*

С целью оценки ассоциацию полиморфизмов гена матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) с фибрилляцией предсердий (ФП), возникающей после операции коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) обследовано 80 пациентов. Всем больным выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Проводилось генотипирование ММП-9 А8202G и ТИМП-1 С536Т методом полимеразной цепной реакции. В зависимости от возникновения послеоперационной ФП (ПОФП) больные были распределены на 2 группы: 1 группа - без ПОФП (56 пациентов, 78,6% мужчин, средний возраст 61,0±7,5 лет), 2 группа - с ПОФП в раннем периоде (24 пациентов, 83,3% мужчин, средний возраст 64,7±7,9 лет).

Давность ИБС оказалась больше во 2 группе (86,8±71,6 мес против 47,7±32,5 мес,  $p=0,02$ ). У больных данной группы чаще встречался III функциональный класс хронической сердечной недостаточности (33,3% против 9,0%,  $p=0,02$ ), и отмечался больший передне-задний размер левого предсердия (ЛП) (43,9±3,8 мм против 37,7±3,6 мм,  $p<0,001$ ). При оценке генетических полиморфизмов ММП-9 выявлено, что генотип АА встречался в 32,1% случаев в 1 группе и 16,7% во 2 группе ( $p=0,04$ ), генотип АG - в 48,2% и 54,2% ( $p=0,4$ ), генотип GG в 19,7% и 29,2% ( $p=0,06$ ) соответственно. Генотип СС гена ТИМП-1 С536Т наблюдался у 98,2% и 100% больных 1 и 2 групп ( $p=0,7$ ) соответственно, генотип СТ у 1,8% пациентов 1 группы. Не было зарегистрировано ни одного генотипа ТТ гена ТИМП-1 С536Т в исследуемой категории пациентов. При проведении многофакторного регрессионного анализа отношение шансов развития ФП в послеоперационном периоде КШ для III функционального класса стенокардии - 2,1 (95% ДИ, 0,42-9,9,  $p=0,34$ ), III функционального класса ХСН - 0,79 (95% ДИ, 0,14-4,6,  $p=0,79$ ), для давности ИБС более 20 месяцев - 1,5 (95% ДИ, 1,1-7,6,  $p=0,04$ ), размера ЛП более 39 мм - 3,8 (95% ДИ, 1,3-7,8,  $p<0,0001$ ), для аллеля G гена ММП-9 А8202G - 2,8 (95% ДИ, 1,4-8,7,  $p=0,04$ ).

Таким образом, продемонстрировано влияние на возникновение ПОФП таких параметров, как увеличенный размер левого предсердия, длительность ишемической болезни сердца и присутствие аллеля G гена ММП-9 А8202G. Наличие аллеля G гена ММП-9 А820G ассоциируется с повышенной экспрессией данного гена, что

оказывает влияние на развитие миокардиального фиброза. Это, в конечном итоге, может привести к увеличению частоты развития ПОФП у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе при проведении реконструктивных операций.

GENE POLYMORPHISM OF MATRIX METALLOPROTEINASE 9 AND TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEASE 1 IN DEVELOPMENT OF POST-OPERATION ATRIAL FIBRILLATION

*O.A. Rubanenko, S.A. Shavkunov, N.A. Kirichenko, T.M. Kuzmina, E.A. Sodomova*

To assess association of gene polymorphism of matrix metalloproteinase 9 (MMP 9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP 1) with development of atrial fibrillation (AF) after the coronary artery bypass grafting (CABG) surgery in patients with coronary heart disease (CHD), 80 patients were examined. The conventional laboratory and instrumental evaluation was performed in all study subjects. The genotyping assay of MMP 9 A8202G and TIMP 1 C536T was made using polymerase chain reaction. The patients were distributed into two following groups: Group 1 consisted of 56 patients aged  $61.0 \pm 7.5$  years (men: 78.6%) without post-operative AF and Group 2 consisted of 24 patients aged  $64.7 \pm 7.9$  years (men: 83.3%) with early post-operation AF.

The CHD history was longer in Group 2 ( $86.8 \pm 71.6$  months and  $47.7 \pm 32.5$  months;  $p=0.02$ ). In Group 2, there were more patients with chronic heart failure of Class III (33.3% and 9.0%;  $p=0.02$ ) and a bigger antero-posterior diameter of the left atrium (LA) ( $43.9 \pm 3.8$  mm and  $37.7 \pm 3.6$  mm;  $p<0.001$ ). The assessment of genetic polymorphism of MMP 9 showed that the AA genotype was found in 32.1% of cases in Group 1 and in 16.7% of cases in Group 2 ( $p=0.04$ ), the AG genotype was found in 48.2% and 54.2% of cases, respectively ( $p=0.4$ ), the GG genotype was found in 19.7% and 29.2% of cases, respectively ( $p=0.06$ ). The CC genotype of gene TIMP 1 C536T was observed in 98.2% and 100% of patients of Group 1 and Group 2, respectively ( $p=0.7$ ), the CT genotype was found in 1.8% of Group 1 subjects. No single patient with TT genotype of TIMP 1 C536T was found among the study subjects. The multiple regression analysis showed the odds ratio (OR) of 2.1 of AF development in the post-operation period after CABG for Class III angina (95% CI: 0.42 9.9;  $p=0.34$ ), OR 0.79 for chronic heart failure of Class III (NYHA) (95% CI: 0.14 4.6;  $p=0.79$ ), OR 1.5 for the CHD history exceeding 20 years (95% CI: 1.1 7.6;  $p=0.04$ ), OR 3.8 for the LA diameter exceeding 39 mm (95% CI: 1.3 7.8;  $p<0.0001$ ), and 2.8 for G allele of gene MMP 9 A8202G (95% CI: 1.4 8.7;  $p=0.04$ ).

Thus, the effect of the following parameters on development of post-operation AF was shown: enlarged left atrial size, duration of the CHD history, and presence of G allele of gene MMP 9 A8202G. G allele of gene MMP 9 A8202G is associated with overexpression of the above gene which contributes to development of myocardial fibrosis. It eventually can lead to an increased prevalence of post-operation AF in CHD patients including during reconstructive surgical interventions.