

УДК 616-007

<https://doi.org/10.21603/-I-IC-151>

## ВКЛАД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИЕ ДЕФИЦИТА ЗДОРОВЬЯ В ОТДЕЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОГО ПОРОКА СЕРДЦА

А.В. Шабалдин\*,\*\*, Л.Н. Игишева\*, А.А. Румянцева\*

\*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

\*\*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия

### Аннотация

**Цель:** Изучить вклад генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, транскрипционных факторов, рецепторов воспалительного и иммунного ответов в детерминировании дефицита здоровья в отделенный период после кардиохирургического лечения врожденного порока сердца.

**Материалы и методы.** Обследовано 116 детей, прошедших радикальную коррекцию ВПС. Проведена оценка катамнеза этих детей и генетическое типирование генов, кодирующих ферменты биотрансформации ксено- и эндобиотиков (GSTP, CYP1A2, CYP1A1), участвующих в детерминировании кардиогенеза и процессов в кардиомиоцитах (CRELD-1, GATA-6, NOTCH-1), рецепторов врожденного (TREM-1) и адаптивного (HLA-DR) иммунитета. Поиск предикторов дефицита функционирования по физическому, психоэмоциональному, социальному, умственному типам проводили с помощью множественной логистической регрессии.

**Результаты.** Уровень функционирования различных компонентов здоровья через год после хирургического лечения был связан с одними и теми же факторами. Этими факторами, негативно влияющими на здоровье детей через год после операции на сердце, были: неблагоприятные жилищные условия, а также генетические маркеры-предикторы *HLA-DRB1\*07* и *Creld1 T/C (rs9878047)\*T*.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, *CRELD1*, *HLADRB1*, жилищные условия

За последние два десятилетия в мировой кардиохирургии произошли кардинальные изменения, что позволило выполнять до 80% операций при врождённых пороках сердца (ВПС) детям на первом году жизни. Ранняя диагностика ВПС позволяет осуществить хирургическую коррекцию в раннем возрасте. У части пациентов сохраняются или прогрессируют отставание в физическом развитии, нарушение психологического статуса, что влечет за собой значимый дефицит здоровья в отдаленном периоде после кардиохирургического лечения ВПС [1]. Современные исследования показывают, что ВПС являются мультифакториальными заболеваниями, где имеют место генетически детерминированные те или иные нарушения регуляции дифференцировки, пролиферации и апоптоза прогениторных клеток сердечно-сосудистой системы [2]. Регуляторные сети, участвующие в формировании ВПС, продолжают активно изучаться [2]. Особый интерес представляют гены таких регуляторных систем, как ферменты биотрансформации ксено- и эндобиотиков (GSTP, CYP1A2, CYP1A1), регуляторные молекулы внутри кардиомиоцитов (CRELD-1, GATA-6, NOTCH-1), рецепторы регулирующие воспалительный процесс (TREM-1) и силу иммунного ответа (HLA-DR). Показано, что через эти гены детерминируются не только процессы формирования самого врожденного порока сердца, но и системные нарушения в послонатальном периоде онтогенеза, в том числе и на этапах реабилитации.

Исходя из этого, была поставлена **цель исследования**. Изучить вклад генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, транскрипционных факторов, рецепторов воспалительного и иммунного ответов в детерминировании дефицита здоровья в отделенный

период после кардиохирургического лечения врожденного порока сердца.

**Материалы и методы.** Было обследовано 116 детей, прошедших радикальную коррекцию ВПС. Все дети наблюдались с момента госпитализации до выписки из кардиохирургического отделения, а также через 1 год после проведенного оперативного вмешательства.

Для оценки факторов катамнеза использовали: электронный регистр НИИ КПССЗ учета пациентов с врожденными пороками сердца, медицинскую карту стационарного больного и амбулаторную карту. Удельный вес септальных ВПС в исследовании составил 77,6%. Все пациенты прошли радикальную коррекцию порока сердца в условиях искусственного кровообращения. Проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей через год после кардиохирургического вмешательства. Дополнительно проводилась оценки здоровья с помощью опросника PEDsQL. По результатам тестирования родителей, самого ребенка, а также врача был выведен интегральный коэффициент функционирования для каждого типа оценки здоровья (физического, эмоционального, социального, умственного). Детям в дооперационном периоде был выполнен забор периферической крови для проведения генетического исследования. В качестве материала для исследования полиморфных участков генов использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов (SNP) был обусловлен их локализацией в генах: кодирующих ферменты биотрансформации ксено- и эндобиотиков (GSTP, CYP1A2, CYP1A1), участвующих в детерминировании кардиогенеза и процессов в кардиомиоцитах (CRELD-1, GATA-6, NOTCH-1), рецепторов врожденного (TREM-1) и адаптивного (HLA-DR) иммунитета, а также распространенностью минорного аллеля в популяции по данным НарМар была не более 5%. Всего отобрано 20 полиморфных варианта генов. Генотипирование осуществляли с помощью метода ПЦР с использованием TaqMan зондов. Анализ *HLA-DRB1* проводили методом полимеразной цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени наборами компании «ДНК–технология» (Россия). Детектировались 14 аллелей гена *HLA-DRB1* (*HLA-DRB1\*01*; *HLA-DRB1\*03*; *HLA-DRB1\*04*; *HLA-DRB1\*07*; *HLA-DRB1\*08*; *HLA-DRB1\*09*; *HLA-DRB1\*10*; *HLA-DRB1\*11*; *HLA-DRB1\*12*; *HLA-DRB1\*13*; *HLA-DRB1\*14*; *HLA-DRB1\*15*; *HLA-DRB1\*16*; *HLA-DRB1\*17*).

Статистическая обработка материала. Поиск предикторов дефицита функционирования по физическому, психоэмоциональному, социальному, умственному типам проводили с помощью множественной логистической регрессии. В настоящем исследовании зависимыми переменными были функционирования по различным типам (физическому, психоэмоциональному, социальному, умственному), которые находились в пределах от 1 до 4 баллов. Причем наибольший балл соответствовал минимальному (очень низкому) функционированию. Независимые переменные кодировались в баллах. Для изучаемых аллелей эта кодировка была следующей: 0 баллов – аллель отсутствует в генотипе, 1 балл – присутствует в гетерозиготе, 3 балла – присутствует в гомозиготе. Соответственно, значимая положительная связь отражала предикторные характеристики гомозиготного генотипа, а отрицательная – его протекторные свойства. Статистически значимым, для оценки связи, принимался р-уровень, равный 0,05.

**Результаты и обсуждения.** Через год после перенесенной операции была проведена оценка здоровья по различным типам функционирования, а так же оценка речевого развития и уровня интеллекта (IQ). Для физического функционирования по интегральному показателю через год после операции на сердце выявлена положительная ассоциация с гомозиготностью по *HLADRBI\*07*. Это указывает, что данный генотип является предиктором низкого уровня физического функционирования. Согласно полученным данным гомозиготность по *HLADRBI\*07* ассоциирована с вторичной субклинической недостаточностью надпочечников [3]. Вполне вероятно, что именно эти субклинические проявления могут отражаться и на формировании дефицита физического функционирования.

Отрицательная ассоциация показателя физического функционирования была выявлена для фактора «жилищные условия». Этот фактор имел следующую градацию: 0 баллов – низкий уровень жилищных условий, 1 балл – хорошие условия проживания. Вполне вероятно, что низкий уровень жилищных условий отражал и низкий социальный, материальный уровень семьи. Соответственно, отрицательная ассоциация показывает связь низкого уровня жилищных условий (0 баллов) с дефицитом физического функционирования (4 балла). Эмоциональное функционирование имело значимую отрицательную ассоциацию с мажорным аллелем T полиморфного варианта гена *Creld1 T/C* (rs9878047). То есть, отсутствие в генотипе данного аллеля является предиктором дефицита социального функционирования. Соответственно гомозиготность по мутантному типу положительно влияет на формирование дефицита этого типа функционирования. Это феномен требует дополнительного изучения, однако, вероятно, что мутантный генотип оказывает прямое или косвенное влияние на неэффективность репаративных процессов на оперированном сердце. Для эмоционального функционирования получена значимая отрицательная ассоциация с жилищными условиями. То есть, чем хуже жилищные условия, тем больше эмоционального функционирования (больше неуверенности, страхов, грусти и других отрицательных эмоций). Социальное функционирование, также как и эмоциональное, было отрицательно ассоциировано с мажорным аллелем T *Creld1 T/C* (rs9878047) и с жилищными условиями. Умственное функционирование имело ассоциации схожие с физическим функционированием. Это были положительная ассоциация с аллелем *HLA-DRB1\*07* и отрицательная – с жилищными условиями. Эффективность умственного функционирования определялось через оценку способности ребенка воспринимать новые знания, как в школе, так и детском саду, памяти и внимания. Схожие ассоциации указывают на значимую роль умственного функционирования в здоровье пациента и на его взаимосвязь с другими типами функционирования, определяющими качество жизни в целом.

Тем самым, полученные результаты указывают на то, что уровень функционирования различных компонентов здоровья через год после хирургического лечения связан с одними и теми же факторами: неблагоприятные жилищные условия, а также генетические маркеры-предикторы *HLA-DRB1\*07* и *Creld1 T/C* (rs9878047)\*T. По-видимому, фактор «неблагоприятные жилищные условия» отражает неспособность домашней реабилитации детей после операции на сердце.

#### Список литературы:

1. Warnes C.A., Libberthson R., Danielson G.K., Dore A., Harris L., Hoffman J.I., Somerville J., Williams R.G., Webb G.D. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, vol. 37, no. 5, pp. 1170 –1175. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01272-4.
2. Chen, L., Guan, J., Wei, Q., Yuan, Z., & Zhang, M. (2018). Potential role of “omics” technique in prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Clinica Chimica Acta*, 482, 185-190.
3. Khaitov R.M., Alexeev L.P., Kofiadi I.A. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Medsina ekstremal'nyh situatsii*, 2016, vol. 3, no. 57, pp. 9–24 (in Russian).

#### CONTRIBUTION OF GENETIC PREDICTORS TO FORMATION OF HEALTH DEFICIENCY IN THE SEPARATE PERIOD AFTER CARDIAC SURGERY TREATMENT OF CONGENITAL HEART DEFECTS

A.V. Shabaldin\*, \*\*, L.N. Igisheva\*, A.A. Rummyantseva\*

\*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

\*\*Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

### **Abstract**

**Objective:** To study the contribution of xenobiotic biotransformation enzyme genes, transcription factors, inflammatory and immune response receptors in determining health deficiency in the separated period after cardiac surgery for congenital heart disease.

**Materials and methods.** 116 children who underwent radical correction of CHD were examined. An assessment of the catamnesis of these children and genetic typing of genes encoding enzymes for the biotransformation of xeno- and endobiotics (GSTP, CYP1A2, CYP1A1), involved in the determination of cardiogenesis and processes in cardiomyocytes (CRELD-1, GATA-6, NOTCH-1), innate (TREM-1) and adaptive (HLA-DR) immunity. The search for predictors of functioning deficit by physical, psycho-emotional, social, mental types was carried out using multiple logistic regression.

**Results.** The level of functioning of various components of health one year after surgical treatment was associated with the same factors. These factors negatively affecting the health of children one year after heart surgery were: unfavorable living conditions, as well as genetic predictor markers HLA-DRB1\*07 and Creld1 T/C (rs9878047)\*T.

**Keywords:** congenital heart disease, *CRELD1*, *HLADRBI*, housing conditions.

### **References**

4. Warnes C.A., Liberthson R., Danielson G.K., Dore A., Harris L., Hoffman J.I., Somerville J., Williams R.G., Webb G.D. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, vol. 37, no. 5, pp. 1170 –1175. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01272-4.
5. Chen, L., Guan, J., Wei, Q., Yuan, Z., & Zhang, M. (2018). Potential role of “omics” technique in prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Clinica Chimica Acta*, 482, 185-190.
6. Khaitov R.M., Alexeev L.P., Kofiadi I.A. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Meditcina ekstremal'nyh situatsii*, 2016, vol. 3, no. 57, pp. 9–24 (in Russian).