Влияние генетических особенностей на максимальное потребление кислорода и систолическую функцию левого желудочка в норме и в реабилитационном периоде после острого инфаркта миокарда

К.м.н. С.Е. Головенкин[1], профессор С.Ю. Никулина[1], профессор В.Н. Максимов[2], Ю.В. Орлова[1], к.м.н. Е.Ю. Пелипецкая[1]

[1]ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск
[2]НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее грозное проявление ишемической болезни сердца, нередко приводящее к летальному исходу. Грамотно проводимые реабилитационные мероприятия позволяют на четверть снизить сердечно-сосудистую смертность и в 1,5 раза увеличить восстановление трудоспособности пациентов. Современная система реабилитации пациентов включает соответствующие мероприятия сразу после поступления пациента в реанимационное отделение и их продолжение на амбулаторном этапе в течение года. В то же время при одинаковой тяжести ИМ, одинаковой сопутствующей патологии реабилитационные мероприятия обладают иногда разной эффективностью. Это позволяет предположить влияние генетических особенностей пациентов на эффект реабилитации. Ее эффективность во многом зависит от максимального потребления кислорода и восстановления систолической функции левого желудочка. В статье обсуждаются результаты исследований, посвященных связи генетических особенностей пациентов и увеличения максимального потребления кислорода на фоне физических тренировок, а также связи генетических особенностей больных и систолической функции левого желудочка при сердечно-сосудистой патологии. Выявленные полиморфизмы, ассоциированные с максимальным потреблением кислорода и восстановлением систолической функции, могут стать предметом изучения у пациентов, проходящих реабилитацию после перенесенного ИМ. Результаты этих исследований позволят индивидуализировать процесс реабилитации, что повысит ее эффективность и, безусловно, позитивно скажется на прогнозе заболевания.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, генетика, реабилитация, максимальное потребление кислорода, адаптация к физической нагрузке, восстановление систолической функции левого желудочка, однонуклеотидный полиморфизм, аллель.*

Для цитирования: *Головенкин С.Е., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Влияние генетических особенностей на максимальное потребление кислорода и систолическую функцию левого желудочка в норме и в реабилитационном периоде после острого инфаркта миокарда. РМЖ. 2020;12:9–13.*

ABSTRACT

Genetic characteristics effect on maximum oxygen consumption and left ventricular systolic function in normal condition and rehabilitation period after acute myocardial infarction

S.E. Golovenkin[1], S.Yu. Nikulina[1], V.N. Maximov[2], Yu.V. Orlova[1], E.Yu. Pelipetskaya[1]

[1]Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk
[2]Institute of Internal and Preventive Medicine, the branch of the Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Department of the Russian Academy of Sciences», Novosibirsk

Myocardial infarction (MI) is the most dangerous manifestation of coronary heart disease, commonly leading to fatal outcome. Competently conducted rehabilitation measures can reduce cardiovascular mortality by a quarter and increase patient recovery by 1.5 times. The modern patient rehabilitation system includes appropriate measures immediately after the patient is admitted to the intensive care unit and their continuation at the outpatient stage throughout the year. At the same time, rehabilitation measures sometimes give different efficacy with the same severity of MI and concomitant pathology. This suggests the patients' genetic characteristics influence on rehabilitation measures effect. The efficacy of rehabilitation measures largely depends on the maximum oxygen consumption and restoration of left ventricular systolic function. The article discusses the study results concerning patients' genetic characteristics and an increase in maximum oxygen consumption during physical training, and association between the patients' genetic characteristics and left ventricle systolic function in cardiovascular disease. The revealed polymorphisms associated with maximum oxygen consumption and systolic function restoration can be the subject of study in patients undergoing rehabilitation after MI. These study results will make it possible to individualize the rehabilitation process, which will increase the effectiveness of the ongoing rehabilitation measures and will have a positive effect on the disease prognosis.

Keywords: *myocardial infarction, genetics, rehabilitation, maximum oxygen consumption, adaptation to physical activity, restoration of left ventricular systolic function, single-nucleotide polymorphism, allele.*

For citation: *Golovenkin S.E., Nikulina S.Yu., Maximov V.N. et al. Genetic characteristics effect on maximum oxygen consumption and left ventricular systolic function in normal condition and rehabilitation period after acute myocardial infarction. RMJ. 2020;12:9–13.*

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в большинстве экономически развитых стран мира. Примерно половина из них обусловлена ишемической болезнью сердца (ИБС). Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее грозное проявление ИБС, нередко приводящее к летальному исходу. Во всем мире постоянно работают над методами оказания помощи таким больным. Важнейшими направлениями в этой работе являются совершенствование первичной профилактики, улучшение медикаментозного лечения, внедрение в работу высокотехнологичных методов оказания помощи. Особое место в этом процессе занимает кардиореабилитация. Добавление реабилитационных мероприятий к другим методам оказания помощи больным острым ИМ позволило в течение года снизить сердечно-сосудистую смертность на 26%, общую смертность — на 20%, увеличить полное или частичное восстановление работоспособности с 49% до 79%. В настоящее время в большинстве государств кардиореабилитации пациентов, перенесших ИМ, уделяется большое внимание. Современная система реабилитации пациентов включает соответствующие мероприятия сразу после поступления пациента в реанимационное отделение и их продолжение на амбулаторном этапе в течение года.

Выделяют три этапа реабилитации: ранний стационарный, стационарный реабилитационный и поликлинический реабилитационный. На каждом этапе обязательными компонентами являются медикаментозное и инструментальное воздействие, психологическая помощь и физические методы реабилитации. Под последними понимают постепенное расширение физической активности пациента после ИМ и поддержание ее на адекватном уровне в дальнейшем. Особенно важным является физический компонент реабилитации на амбулаторно-поликлиническом этапе. Именно на этом этапе важно к адекватной медикаментозной и психологической помощи добавить дозированную ходьбу, лечебную физкультуру, тренировки на велоэргометре или тредмиле. В настоящее время разработаны схемы увеличения физических нагрузок для каждого пациента в зависимости от его возраста, сопутствующей патологии, тяжести перенесенного ИМ. Это позволяет учесть особенности каждого пациента и подобрать ему адекватный уровень физической нагрузки. В то же время было замечено, что при одинаковой тяжести ИМ, одинаковой сопутствующей патологии реабилитационные мероприятия обладают иногда разной эффективностью. Это позволило предположить влияние генетических особенностей пациентов на эффект реабилитационных мероприятий. В последние 20–30 лет идет активное изучение влияния генетических особенностей пациентов на максимальное потребление кислорода, а также на систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) в норме и при различных ССЗ. Поскольку максимальное потребление кислорода и восстановление систолической функции ЛЖ являются важнейшими компонентами оценки эффективности реабилитационных мероприятий, мы проанализировали исследования, посвященные связи этих процессов с генетическими особенностями пациентов.

Усвоение кислорода на фоне физических нагрузок

Кардиореспираторная выносливость считается показателем риска заболеваемости и смертности от хронических заболеваний. Низкие значения максимального потребления кислорода (VO_2max) являются сильным фактором риска преждевременной смерти. Поэтому рекомендуется поддерживать определенный уровень физической активности для повышения VO_2max с целью снижения риска развития хронических заболеваний. Однако существуют большие различия между людьми, получающими тренировочные нагрузки. Поиск зависимости усвоения кислорода на фоне физических нагрузок от изменений последовательности ДНК начали еще в 1990-е гг. К началу 2000-х гг. появились первые обзоры результатов таких исследований. Большое внимание уделялось исследованиям митохондриальной ДНК (мтДНК), которая содержит гены 13 белков, участвующих в потреблении кислорода. Вариации в последовательности мтДНК этих генов могут частично объяснить различия в выносливости между людьми [1]. В Южной Корее показали значительную отрицательную связь между гаплогруппой B мтДНК и статусом элитного спортсмена (n=378, отношение шансов 0,37 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,97, p=0,016)) [2]. В 2000 г. было опубликовано большое для того времени исследование ассоциации VO_2max с 289 полиморфными маркерами, которое показало связь с целым перечнем хромосомных локусов: 1p, 2p, 4q, 6p 8q, 11p и 14q [3]. В 2003 г. выполнено исследование 509 полиморфных маркеров для установления связи с VO_2max у негроидов (102 пары братьев и сестер) и европеоидов (351 пара братьев и сестер), ведущих малоподвижный образ жизни, и их реакции на стандартную 20-недельную программу тренировок на выносливость. При анализе результатов проводилась коррекция на возраст, пол, массу тела. Исходное значение VO_2max сцеплено с хромосомными локусами 11p15.1, 1p31, 7q32 и 7q36. Тренировочный ответ VO_2max показал связи с маркерами в хромосомных локусах 1p31, 16q22, 20q13.1 (негроиды) и с 4q27, 7q34 и 13q12 (европеоиды) [4].

К 2020 г. опубликовано несколько десятков статей, в которых представлены результаты изучения генетических вариантов на группах, выполнявших контролируемые аэробные упражнения с измерением VO_2max до и после упражнений. Большинство исследований выполнены в рамках генно-кандидатного подхода (гены электролитного баланса, липидного метаболизма, окислительного фосфорилирования и производства энергии, доставки кислорода и др.), некоторые — с использованием чипов для полногеномного анализа ассоциаций или с оценкой экспрессии отдельных генов [5]. Изучено около 100 генов на предмет ассоциации с VO_2max, но только 13 реплицированы более чем в 2 исследованиях: AMPD1 (rs17602729), CAMTA1 (rs884736), RGS18 (rs10921078), RyR2 (rs7531957), ZIC4 (rs11715829), ACSL1 (rs6552828), CD44 (rs353625), DAAM1 (rs1956197), NDN (rs824205), ACE (I/D), APOE (e2/e3/e4), CKM NcoI, rs6090314 [6]. Эти исследования имели целый ряд ограничений и различий: небольшие размеры выборок, разные критерии включения, в основном выполнены на европеоидах, минимальное количество исходных данных (программа тренировок, описание диеты и др.). Поэтому необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования с более крупными и разнообразными когортами, в частности для определения генетических вариантов и факторов среды (интенсивность и объем тренировок, диета, лекарства, другие факторы образа жизни), которые могут потенциально влиять на экспрессию генов и результат тренировки. Например, согласно результатам исследования, опубликованным в 2020 г.,

при секвенировании полного митохондриального генома не удалось найти однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), ассоциированные с VO_2max, но они были найдены в ядерной ДНК в генах, кодирующих белки для митохондрий: DIABLO (rs11061368), FAM185A (rs113400963), MTG2 (rs6062129 и rs6121949), AFG3L2 (rs7231304), TIMM23 (rs7085433), SPTLC2 (rs1063271) [7].

Неоднозначность получаемых результатов подталкивает исследователей к поиску новых подходов к решению проблемы. Разобраться в значительном разбросе показателей эффективности влияния тренировок на увеличение VO_2max пытаются в том числе с помощью профилирования РНК. При построении регрессионной модели в нее вошли 11 ОНП. Такой сравнительно высокий результат удалось получить благодаря объединению профилирования РНК с анализом ассоциации ДНК-маркеров. У значительной части испытуемых получены хорошие результаты независимо от типа тренировок (кратковременные или долгосрочные аэробные тренировки средней интенсивности или максимальные режимы интервальных тренировок). Однако авторы отмечают, что около 20% исследуемых продемонстрировали улучшение максимальной аэробной способности менее чем на 5%. У 30% испытуемых не повышается чувствительность к инсулину на фоне тренировок. Эти факты говорят о необходимости индивидуальных тренировок с учетом генетических особенностей. Для этих людей требуются альтернативные подходы (подбор упражнений, лекарств, диеты и др.) для компенсации их генетических особенностей [8].

На базе семейного исследования HERITAGE оценили наследуемость прироста VO_2max после стандартной 20-недельной программы упражнений у 473 взрослых европеоидов (99 семей), ведущих малоподвижный образ жизни. Она составила 47%. Далее авторы выполнили полногеномное ассоциативное исследование, основанное на 324 611 ОНП. При унивариантном анализе достоверную ассоциацию показали 39 ОНП. При пошаговом множественном регрессионном анализе из 39 ОНП остался 21, объясняющий 49% дисперсии VO_2max. Субъекты, несущие ≤9 благоприятных аллелей из этих 21 ОНП, улучшили свой VO_2max на 221 мл/мин, тогда как те, у кого было ≥19 из этих аллелей, улучшили свой VO_2max в среднем на 604 мл/мин, т. е. в 2,7 раза больше. Самая сильная ассоциация оказалась с rs6552828 в гене ACSL1 (6% дисперсии VO_2max). Связь с ближайшим к гену ZIC4 полиморфизмом была подтверждена у 40–65-летних лиц с избыточным весом, дислипидемией, ведущих малоподвижный образ жизни. Ассоциация двух других ОНП (rs1956197, DAAM1 и rs17117533, NDN) была подтверждена у европеоидных женщин с ожирением и гиподинамией. Ассоциации с приростом VO_2max rs884736 и rs17581162 у европеоидов были обнаружены и у негроидов. По мнению авторов, эти генетические предикторы реакции VO_2max на регулярные упражнения представляют собой новые цели для изучения биологии адаптации организма к регулярным физическим нагрузкам. Требуются крупномасштабные исследования для подтверждения полученных результатов [9].

Прогнозирование реакции на регулярные упражнения — это очень актуальная тема из-за ее потенциальной роли в разработке программ персонализированной лечебной физкультуры. Прирост VO_2max демонстрирует большие индивидуальные вариации даже в ответ на стандартные программы тренировок. Наследуемость прироста VO_2max в 47% случаев предполагает, что одних только геномных предикторов недостаточно для учета общей вариативности прироста VO_2max. Полногеномные ассоциативные исследования показали, что прирост VO_2max зависит от множества генов с небольшим эффектом, но эти результаты все еще нуждаются в подтверждении. Особенно интересные данные были получены путем комбинирования профилей транскриптов скелетных мышц с молекулярно-генетическими маркерами для прогнозирования ответа VO_2max на тренировку с физической нагрузкой. Физиологические детерминанты VO_2max в значительной степени изучены, но при этом мало известно о деталях тканеспецифических молекулярных механизмов, которые ограничивают прирост VO_2max в ответ на тренировку с физической нагрузкой, и связанных с ними сигнальных путях. Исследования в области биоинформатики, основанные на тысячах ОНП, используются для изучения путей и систем, а не отдельных полиморфизмов и генов, и наряду с результатами экспериментальных исследований помогут со временем создать рабочую модель прогнозирования прироста VO_2max [10].

Результаты генетических эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что различия в последовательностях ДНК способствуют изменению уровня физической активности у людей, определяют кардиореспираторные возможности у нетренированных лиц, сердечно-сосудистую и метаболическую реакции на интенсивные упражнения и реакцию на регулярные упражнения. Благодаря научным достижениям стало возможным проведение молекулярного анализа генетических аспектов сложных многофакторных признаков. Сочетание транскриптомных и геномных технологий является более эффективным, о чем свидетельствует появление работ по созданию модели прогноза способности увеличивать VO_2max с помощью тренировок [9, 10]. Однако отдельные авторы настроены довольно скептически. Например, H. Hoppeler (2018) считает, что такой «мультигенетический» показатель, как VO_2max, слишком сложен для изучения (транскриптомные сети, модифицированные эпистазом, эпигеномом и эпитранскриптомом). По его мнению, несмотря на то, что генетический подход считается необходимым, его недостаточно для дальнейшего развития методических подходов к тренировкам по увеличению VO_2max [11]. Но это скорее исключение, многие ученые возлагают большие надежды на комплексное использование омиксных технологий в ходе крупных исследований с хорошо продуманным дизайном.

В 2020 г. опубликовано первое небольшое исследование, выполненное с участием не здоровых людей или спортсменов, а пациентов, в котором изучались эффективность, пригодность и безопасность смешанной программы аэробных и силовых тренировок интервального типа для улучшения физической формы у больных ИБС (n=23). Показатели VO_2max значительно улучшились после 12 нед. тренировок по сравнению с таковыми в контрольной группе. Мышечная сила увеличилась, а уровень липидов в сыворотке и уровень глюкозы в крови имели тенденцию к снижению после тренировок. Кроме того, авторы показали увеличение экспрессии генов кислородного обмена и снижение экспрессии генов воспаления в лимфоцитах и моноцитах [12].

Несмотря на ясное понимание того, что риск преждевременной смерти повышен при низких значениях VO_2max и, соответственно, поддержание определенного уровня физической активности для повышения VO_2max в ходе реализации программы реабилитации является необходимым и целесообразным, исследования по прогнозированию реакции VO_2max на регулярные упражнения у больных только начинаются. Вышеописанные успехи исследований с участием условно здоровых лиц и спортсменов заложили для этого хорошую основу. А первое исследование, выполненное на пациентах с ИБС, позволило подтвердить перспективность изучения потребления кислорода при проведении реабилитации больных ИМ. Результаты данного исследования могут позволить перейти к персонализированному подходу к реабилитации этой категории больных.

Генетические маркеры систолической функции ЛЖ после ИМ

Первые исследования ассоциаций систолической функции ЛЖ с генотипами генов-кандидатов ожидаемо были проведены на генах ренин-ангиотензиновой системы. При нормальных коронарных артериях лица, гомозиготные по аллелю С полиморфизма A1166C rs5186 гена *AGTR1*, имели значительно более низкую фракцию выброса (ФВ), чем лица с аллелем А (АС + АА). Ассоциация с I/D полиморфизмом гена *ACE* не обнаружена [13]. Тогда как в другом исследовании была показана ассоциация I/D полиморфизма гена *ACE* с ФВ ЛЖ у пациентов и с ИМ, и без ИМ [14]. В более позднем исследовании, выполненном в Греции на группе больных ИМ, ассоциации полиморфизмов A1166C гена *AGTR1* и I/D гена *ACE* с ФВ не найдено [15]. В исследованиях, выполненных в последнее десятилетие в Индии, ассоциация подтверждена [16, 17]. Разная этническая принадлежность и, главное, разные подходы к формированию групп дают разноречивые результаты, что требует проведения дополнительных исследований. В Италии обнаружили ассоциацию полиморфизма Gln27Glu (rs1042714) гена *ADRB2* не только с ФВ, но и с ответом на бета-блокатор карведилол [18]. В США наблюдали 122 пациентов после первого ИМ с подъемом сегмента ST в течение 6 мес. и показали, что пациенты, гомозиготные по варианту β2-Glu27, в 5,2 раза чаще попадали в группу с наибольшим прогрессированием конечного систолического объема (КСО). У них также было больше шансов иметь наибольшее увеличение конечного диастолического объема (КДО) и снижение ФВ. Гомозиготы по аллелю Arg в позиции аминокислоты 389 гена *β1-AR* с исходной дисфункцией ЛЖ имели снижение КСО и КДО и увеличение ФВ [19].

Повышение интереса к проблеме отражено в опубликованных в последние годы работах, которые существенно расширили круг генов и полиморфизмов, ассоциированных с динамикой ФВ. В 2009 г. показали ассоциацию генотипа СС полиморфизма -634 G/C гена *VEGF* со снижением ФВ и развитием хронической сердечной недостаточности (СН) после ИМ [20].

Воспалительный процесс у пациентов с ИБС может приводить к ряду серьезных осложнений, наиболее заметным из которых является дисфункция ЛЖ. Полиморфизм промотора гена *NFKB1* приводит к более низким уровням белка, кодируемого этим геном и обладающего противовоспалительным действием. В исследование были включены 600 пациентов с ИБС и 230 здоровых контрольных лиц. Полиморфизм гена *NFKB1* -94 ATTG ins/del (rs28362491) был достоверно связан с со сниженной ФВ ЛЖ, КДО, КСО, размерами и массой ЛЖ [21].

Матриксная металлопротеиназа 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP-3) отвечает за ремоделирование желудочков после ИМ. Обследовано 112 пациентов с ИМ с осложнениями и 140 пациентов с ИМ без осложнений. Все пациенты наблюдались на предмет осложнений ИМ во время госпитализации и через 6 мес. после нее. Уровни MMP-3 в сыворотке крови были значительно выше у пациентов с ИМ с осложнениями по сравнению с пациентами без осложнений. Кроме того, уровни MMP-3 у пациентов с ИМ — носителей генотипа 5A/5A были выше, чем у пациентов с генотипом 6A/6A. Нарушение функции ЛЖ чаще наблюдалось у носителей генотипа 5A/5A, чем у носителей генотипа 6A/6A [22]. Известно, что тканевые ингибиторы металлопротеиназ связываются с MMP активного матрикса и тем самым ингибируют их протеолитическую активность. Была исследована роль полиморфизмов в гене *TIMP-1* и сывороточных уровней белка TIMP-1 с дисфункцией ЛЖ и симптомами острой СН после ИМ у пациентов, которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство. Всего обследовали 556 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Уровни TIMP-1 измеряли при поступлении и через 24 ч после начала ИМ. Анализировали rs4898 гена *TIMP-1*. Уровни TIMP-1 были выше у мужчин с острой СН, а также у мужчин с дисфункцией ЛЖ (ФВ <40%). После многофакторного анализа уровень TIMP-1 оказался фактором, имеющим независимую отрицательную связь с ФВ и острой СН у мужчин. Независимая взаимосвязь между полиморфизмом rs4898 гена *TIMP-1* и уровнем ФВ, острой СН или TIMP-1 не была подтверждена [23].

Ген *SCN5A* кодирует потенциал-зависимый Na^+ канал NaV1.5, который отвечает за деполяризацию сердечного потенциала действия и межклеточную проводимость. Мутации, нарушающие кодирующую последовательность SCN5A, вызывают наследственные аритмии и кардиомиопатии, а ОНП ассоциированы с внезапной сердечной смертью и СН. Однако клиническое значение этих полиморфизмов остается недостаточно изученным. В недавнем исследовании был идентифицирован ОНП, влияющий на экспрессию гена *SCN5A* в сердце человека — rs1805126. Ранее было показано, что этот ОНП ассоциируется с электрофизиологическими параметрами сердца, но он не рассматривался как причинный. Авторам удалось показать, что miR-24 сильно подавляет экспрессию *SCN5A* и что rs1805126 модулирует эту регуляцию. Минорный аллель rs1805126 ассоциирован со сниженной экспрессией сердечного *SCN5A*, а у субъектов с СН, гомозиготных по минорному аллелю, снижена ФВ и повышена смертность, хотя не увеличена частота встречаемости желудочковых тахиаритмий [24].

Как известно, длина теломер является биологическим маркером старения, которое, в свою очередь, служит фактором риска проявления ССЗ. Была проанализирована когорта из 1106 пациентов с артериальной гипертонией с ФВ >40% и документально подтвержденными ССЗ или поражениями органов-мишеней. В многофакторном анализе длина теломер лейкоцитов

(ДТЛ) была положительно связана с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и ФВ. Один полиморфизм rs16847897 рядом с геном *TERC* (telomerase RNA component) показал значительную ассоциацию с ФВ. Кроме того, были найдены еще 2 ОНП в гене *BICD1* rs2630578 и rs1151026, ассоциированные с ФВ. Таким образом, генетические маркеры, ассоциированные с ДТЛ, имеют также ассоциацию с ИММЛЖ и ФВ у пациентов с гипертонией [25].

В конце 2019 г. опубликована статья, авторы которой на базе Фрамингемского исследования выполнили комплексный анализ, названный ими мультиомным подходом: чтобы выяснить потенциальные генетические факторы ремоделирования сердца и СН, они интегрировали ОНП всего генома, экспрессию генов и метилирование ДНК, используя аналитический подход трансомики. В анализ было включено 8372 участника. В течение среднего периода наблюдения 8,5 года у 223 (2,7%) и 234 (2,8%) человек развились эпизоды СН с уменьшенной ФВ и СН с сохранной ФВ соответственно. Гены, показавшие наиболее сильную ассоциацию: с систолической функцией ЛЖ — *MMP20* и *MTSS1* (способствуют сборке актина в межклеточных соединениях); с ремоделированием ЛЖ — *ITGA9* (рецептор для VCAM1) и *C5*; с диастолической функцией — *NUP210* (экспрессируется во время миогенной дифференцировки) и *ANK1* (цитоскелетный белок); с СН с разными вариантами изменения ФВ — *TSPAN16* и *RAB11FIP3* (участвуют в регуляции актинового цитоскелета); *ANKRD13D* и *TRIM69*; *HPCAL1* и *PTTG1IP*; *ZNF146* и *ZFP3*. Кроме того, была реплицирована ассоциация с ФВ ОНП ранее идентифицированного в Биобанке Великобритании rs77059055 в гене *TPM1*. Интегративный подход к трансомике позволяет найти потенциальные молекулярные и генетические факторы, влияющие на СН, тем не менее необходима независимая проверка этих результатов [26].

Знание белков плазмы, уровни которых существенно изменяются при дисфункции ЛЖ после ИМ, поможет выявить новых кандидатов в биомаркеры и мишени для лекарств. Авторы измерили уровни 1305 белков плазмы через 1 мес. после ИМ в новозеландской (1-й) когорте, включая 181 пациента после ИМ, которые впоследствии были госпитализированы по поводу СН, по сравнению с 250 пациентами после ИМ, у которых СН не зафиксирована в течение среднего периода наблюдения 4,9 года. Потом была выполнена корреляция белков плазмы с ФВ, измеренной через 4 мес. после ИМ. Дополнительно были использованы данные сингапурской (2-й) когорты из 223 пациентов, перенесших ИМ. В 1-й когорте 212 дифференциально экспрессируемых белков плазмы были значительно связаны с последующей СН. 96 из них коррелировали с ФВ ЛЖ, измеренной через 4 мес. после ИМ. Анализ сети взвешенной коэкспрессии генов выделил 63 белка (набор данных 1). Кросс-когортный метаанализ 2-й когорты выявил 36 белков плазмы, связанных с пост-ИМ СН (набор данных 2). Анализ одноклеточных транскриптомов идентифицировал 15 генов-кандидатов (набор данных 3). Во всех трех наборах данных 6 белков оказались общими, включали хорошо известные биомаркеры пост-ИМ СН: N-концевой натрийуретический пептид B-типа и тропонин T, а также недавно появившиеся биомаркеры — ангиопоэтин-2, тромбоспондин-2, латентный трансформирующий фактор роста β-связывающий белок-4 и фоллистатин-связанный белок-3 [27].

Заключение

Таким образом, в настоящее время является общепризнанным, что низкие значения VO_2max увеличивают риск внезапной смерти, а регулярные физические тренировки повышают уровень этого показателя. В то же время исследования по изучению влияния генетических особенностей на повышение VO_2max на фоне регулярных физических нагрузок только начинаются. Важным этапом этого направления стали успешные научные работы, выполненные с участием спортсменов и лиц без патологии сердца. Первое исследование, проведенное на пациентах с ИБС, позволило подтвердить перспективность изучения потребления кислорода при проведении реабилитации больных ИМ. Выявленные полиморфизмы, ассоциированные с VO_2max и восстановлением систолической функции, могут и должны стать предметом изучения у пациентов, проходящих реабилитацию после перенесенного ИМ. Результаты этих исследований позволят осуществлять индивидуальный подход к процессу реабилитации у этой категории больных, что повысит эффективность реабилитационных мероприятий и, безусловно, позитивно скажется на прогнозе заболевания.

Литература

1. Brearley M.B., Zhou S. Mitochondrial DNA and maximum oxygen consumption. Sportscience. 2001;5(2), sportsci.org/jour/0102/mbb.htm.
2. Kim K.C., Jin H.J., Kim W. Mitochondrial haplogroup B is negatively associated with elite Korean endurance athlete status. Genes Genom. 2012;34;569–573. DOI: 10.1007/s13258-012-0037-5.
3. Bouchard C., Sarzynski M.A., Rice T.K. et al. Genomic predictors of the maximal O_2 uptake response to standardized exercise training programs. J Appl Physiol (1985). 2011;110(5):1160–1170. DOI: 10.1152/japplphysiol.00973.2010.
4. Rico-Sanz J., Rankinen T., Rice T. et al. Quantitative trait loci for maximal exercise capacity phenotypes and their responses to training in the HERITAGE Family Study. Physiol Genomics. 2004;16(2):256–260. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00035.2003.
5. Pitsiladis Y., Wang G. Necessary advances in exercise genomics and likely pitfalls. J Appl Physiol (1985). 2011;110(5):1150–1151. DOI: 10.1152/japplphysiol.00172.2011.
6. Williams C.J., Williams M.G., Eynon N. et al. Genes to predict VO2max trainability: a systematic review. BMC Genomics. 2017;18(Suppl 8):831. DOI: 10.1186/s12864-017-4192-6.
7. Harvey N.R., Voisin S., Lea R.A. et al. Investigating the influence of mtDNA and nuclear encoded mitochondrial variants on high intensity interval training outcomes. Sci Rep. 2020;10(1):11089. DOI: 10.1038/s41598-020-67870-1.
8. Timmons J.A., Knudsen S., Rankinen T. et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. J Appl Physiol (1985). 2010;108(6):1487–1496. DOI: 10.1152/japplphysiol.01295.2009.
9. Bouchard C., Rankinen T., Timmons J.A. Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise. Compr Physiol. 2011;1(3):1603–1648. DOI: 10.1002/cphy.c100059.
10. Sarzynski M.A., Ghosh S., Bouchard C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. J Physiol. 2017;595(9):2931–2939. DOI: 10.1113/JP272559.
11. Hoppeler H. Deciphering VO2max: limits of the genetic approach. J Exp Biol. 2018;221(Pt 21): jeb164327. DOI: 10.1242/jeb.164327.
12. Lehti M., Valkeinen H., Sipilä S. et al. Effects of aerobic and strength training on aerobic capacity, muscle strength, and gene expression of lymphomonocytes in patients with stable CAD. Am J Transl Res. 2020;12(8):4582–4593.
13. Hamon M., Amant C., Bauters C. et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. Heart. 1997;77(6):502–505. DOI: 10.1136/hrt.77.6.502.
14. Ledru F., Blanchard D., Battaglia S. et al. Relation between severity of coronary artery disease, left ventricular function and myocardial infarction, and influence of the ACE I/D gene polymorphism. Am J Cardiol. 1998;82(2):160–165. DOI: 10.1016/s0002-9149(98)00304-x.
15. Andrikopoulos G.K., Tzeis S.M., Needham E.W. et al. Lack of association between common polymorphisms in genes of the renin-angiotensin system and mortality after myocardial infarction. Cardiology. 2005;103(4):185–188. DOI: 10.1159/000084592.
16. Mishra A., Srivastava A., Mittal T. et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms on left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. Dis Markers. 2012;32(1):33–41. DOI: 10.3233/DMA-2012-0858.
17. Mishra A., Srivastava A., Kumar S. et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. Indian Heart J. 2015;67(3):214–221. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.04.013.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru