УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ СПбГМУ им. акад. И. П. ПАВЛОВА
The Scientific Notes of Pavlov University
journal homepage: www.sci-notes.ru

© CC Коллектив авторов, 2021
УДК 616.12-007.61-036.8-03-002
DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-23-32

А. А. Стрельцова[1]*, А. Я. Гудкова[1, 2], С. А. Пыко[3], Е. Н. Семернин[1], А. А. Костарева[1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет „ЛЭТИ" имени В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ rs2305619 И rs3816527 ГЕНА ПЕНТРАКСИНА-3 (*PTX3*) С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ 11-летнего НАБЛЮДЕНИЯ

Поступила в редакцию 12.02.2021 г.; принята к печати 09.08.2021 г.

Резюме

Цель — изучить ассоциации полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена пентраксина-3 (*PTX3*) с особенностями клинического течения и исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Методы и материалы. В исследование (2008—2019) включены 153 пациента в возрасте ≥18 лет с подтвержденным диагнозом ГКМП. Группу контроля составили 200 практически здоровых человек. Дизайн исследования включал в себя новую модель определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП. Полиморфные варианты rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* были идентифицированы методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. У пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет при наличии одного, двух и трех путей прогрессирования заболевания смертность за 11 лет значимо превышала аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением ($p<0,001$). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со средней и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (<49 %) значимо чаще сочеталась с наличием одного, двух и трех путей прогрессирования заболевания, по сравнению с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) (ОШ = 0,168, 95 % ДИ = 0,068—0,412, $p<0,001$). Значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у больных ГКМП и контрольной группе получено не было. Аллель G rs2305619 гена *PTX3* определялся достоверно чаще у пациентов с ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %), по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) (A:G, ОШ = 0,521, 95 % ДИ = 0,301—0,902, $p<0,019$). Была определена тенденция к преобладанию генотипа GG rs2305619 гена *PTX3* при наличии ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) ($p<0,068$). У пациентов с ГКМП и сахарным диабетом (СД) II типа (возраст — 63 [58; 75] года) статистически значимо преобладали генотипы AG и GG ($p<0,008$) и аллель G rs2305619 гена *PTX3* (A:G, ОШ = 1,952, 95 % ДИ = 1,076—3,542, $p<0,026$).

Заключение. Симптомное течение у больных ГКМП в возрасте ≥18 лет с наличием одного и более путей прогрессирования заболевания характеризуется неблагоприятным прогнозом. Аллель G rs2305619 ассоциирован с наличием ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет. Ассоциации аллеля G и генотипов AG и GG rs2305619 гена *PTX3* с наличием СД II типа наблюдаются у пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, пути прогрессирования ГКМП, хроническая сердечная недостаточность со средней и сниженной фракцией выброса левого желудочка, сахарный диабет II типа, полиморфные варианты rs2305619 и rs3816527 гена пентраксина-3 (*PTX3*)

Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Пыко С. А., Семернин Е. Н., Костарева А. А. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена пентраксина-3 (*PTX3*) с особенностями клинического течения и исходов у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией: результаты 11-летнего наблюдения. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* 2021;28(2):23—32. DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-23-32.

* **Автор для связи:** Анна Алексеевна Стрельцова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: anikas1985@gmail.com.

Anna A. Streltsova[1]*, Aleksandra Ya. Gudkova[1,2], Svetlana A. Pyko[3], Evgenii N. Semernin[1], Anna A. Kostareva[1,2]

[1] Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
[2] Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
[3] Saint Petersburg Electrotechnical University, Saint Petersburg, Russia

THE INFLUENCE OF POLYMORPHIC VARIANTS rs2305619 И rs3816527 OF THE *PTX3* GENE ON CLINICAL PROFILE AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY: RESULTS OF A 11-YEARS FOLLOW-UP

Received 12.02.2021; accepted 09.08.2021

Summary

The **objective** of this study was to determine the association of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene with clinical profile and outcomes in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) patients.

Methods and materials. The study population consisted of 153 patients ≥18 years old with a confirmed diagnosis of HCM. The control group included 200 healthy donors. Duration of follow-up was 11 years (2008 – 2019 yrs.). The study design included a new model for determining variants of the clinical profile and outcomes of HCM. Polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene were genotyped by polymerase chain reaction.

Results. The mortality rate in patients ≥18 years old with 1, 2 and 3 adverse pathways of HCM progression was significantly higher, compared with those without adverse pathways ($p<0.001$). A combination of chronic heart failure (CHF) with mid-range and reduced LVEF (<49 %) with 1, 2 and 3 adverse pathways in HCM patients occurred more frequently, compared with those who had CHF with preserved LVEF (≥50 %) (odds ratio (OR) = 0.168, 95 % confidence interval (CI) = 0.068 – 0.412, $p<0.001$). The genetic testing showed no significant differences in genotype and allele frequencies of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM and control groups. It was found a tendency for increase in GG genotype frequency ($p<0.068$) and significant increase in G allele frequency of rs2305619 of the *PTX3* gene in HCM patients ≥18 years old and CHF with mid-range and reduced LVEF (<49 %) (A:G, OR = 0.521, 95 % CI = 0.301 – 0.902, $p<0.019$). HCM patients (age – 63 [58; 75] years) and type 2 diabetes mellitus demonstrated high prevalence in AG and GG genotypes ($p<0.008$) and G allele frequencies of rs2305619 of the *PTX3* gene (A:G, OR = 1.952, 95 % CI = 1.076 – 3.542, $p<0.026$).

Conclusions. HCM progression along 1 and more adverse pathways in patients ≥18 years old has been characterized with adverse outcome. G allele of rs2305619 of the *PTX3* gene is associated with CHF with mid-range and reduced LVEF (<49 %) in HCM patients ≥18 years old. The associations of G allele and AG and GG genotypes of rs2305619 of the *PTX3* gene with diabetes type 2 are observed in elderly HCM patients.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, adverse pathways of HCM progression, chronic heart failure with mid-range and reduced left ventricular ejection fraction, type 2 diabetes mellitus, polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene

For citation: Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Pyko S. A., Semernin E. N., Kostareva A. A. The influence of polymorphic variants rs2305619 и rs3816527 of the *PTX3* gene on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of a 11-years follow-up. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2021;28(2):23 – 32. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2021-28-2-23-32.

* **Corresponding author:** Anna A. Streltsova, Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russia. E-mail: anikas1985@gmail.com.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является конечной стадией развития многих сердечно-сосудистых заболеваний с неблагоприятным прогнозом [1].

Важную роль в патогенезе ХСН играют различные типы биомаркёров, такие как нейрогормональные маркёры (BNP, NT-proBNP), маркёры миокардиального повреждения (тропонины I, T), маркёры миокардиального фиброза (стимулирующий фактор роста ST2, галектин-3) и маркёры воспаления [2]. В число последних входит пентраксин-3.

Пентраксин-3 (*PTX3*) относится к длинным пентраксинам из суперсемейства острофазовых белков. Белок продуцируется и высвобождается многими типами клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, клетки миелоидного происхождения, синовиальные клетки, гладкомышечные клетки, эпителиальные, эндотелиальные и глиальные клетки и фибробласты. Ген *PTX3* располагается в хромосоме 3q диска 25 и состоит из трех экзонов и двух интронов [3, 4].

Будучи маркёром воспаления, *PTX3* является долгосрочным независимым предиктором прогноза у больных ХСН [5, 6].

Гипертоническая кардиомиопатия (ГКМП), самое распространенное наследственное заболевание сердца, обычно сочетается с ХСН и нормальной систолической функцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка ((ФВ ЛЖ) ≥50 %). Значения ФВ ЛЖ <50 % для пациентов с ГКМП рассматриваются как критические, отражающие тяжелое нарушение систолической функции ЛЖ [7].

В современной литературе подробно описана ассоциация высоких уровней *PTX3* в плазме с прогнозом пациентов с ХСН. Однако рутинное измерение уровней биомаркёров в плазме не дает полного представления о многочисленных факторах, модифицирующих течение ХСН. Ключ к выявлению больных высокой категории риска лежит и изучении генетической составляющей патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания.

Влияние генетических вариантов *PTX3* на прогноз ХСН на сегодняшний момент не изучено.

Также исследования, посвященные взаимосвязи генетических вариантов *PTX3* с клиническими особенностями течения и прогнозом ГКМП, в современной литературе отсутствуют.

Целью работы явилось изучение ассоциации полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* с особенностями клинического течения и прогнозом ГКМП.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Данное исследование – сочетание ретроспективного (7 лет) и проспективного (4 года) когортного исследования.

С 2008 по 2019 г. было проанализировано 276 историй болезни. В исследование были включены 153 пациента в возрасте ≥18 лет с подтвержденным диагнозом ГКМП согласно международным критериям. Обследование пациентов осуществляли при госпитализации, с применением стандартных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ)). В дальнейшем пациенты были направлены на генетическое исследование. За указанный период наблюдения часть пациентов были отобраны для хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), в том числе с помощью интервенционных методов, коррекции желудочковых нарушений ритма и постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), а также для проведения трансплантации сердца (ТС).

Группу контроля для генетического исследования составили 200 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и другой сопутствующей тяжелой патологии.

Для оценки особенностей клинического течения ГКМП была применена новая модель определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП, предложенная E. J. Rowin, M. S. Maron et al. в 2017 г. [8]. Данный подход выделяет три синдрома развития ГКМП:

1) внезапная сердечная смерть (ВСС), постановка ИКД по причине документированной фибрилляции желудочков (ФЖ) или желудочковой тахикардии (ЖТ) или успешно проведенные реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца во внебольничных условиях – ВСС;

2) прогрессирование симптомов ХСН до III–IV функционального класса (ФК) (NYHA), рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное/не связанное с наличием обструкции выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), со сниженной/средней или сохраненной ФВ ЛЖ – ХСН III–IV ФК (NYHA);

3) постоянная или персистирующая фибрилляция предсердий (ФП) или повторяющиеся симптомные или клинически определяемые пароксизмальные эпизоды (n>2), требующие медикаментозного вмешательства для восстановления ритма, – ФП.

С учетом отсутствия/наличия данных синдромов и их возможных сочетаний было выделено восемь клинических вариантов развития ГКМП.

Также отдельно были классифицированы пациенты с наличием одного пути прогрессирования ГКМП, т. е. с любым одним синдромом развития заболевания (ХСН III–IV ФК (NYHA) или ФП или ВСС), двух и более путей прогрессирования ГКМП (ХСН III–IV ФК (NYHA)/ФП/ВСС и их комбинации).

Для изучения полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* ДНК была выделена из периферической крови с помощью набора Qiagen FlexiGene для последующей аллель-специфичной ПЦР в реальном времени с применением праймеров фирмы *Applied Biosystems* на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System и набора реагентов фирмы «Синтол».

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов «Microsoft Excel 2010», «IBM SPSS» (пробная версия) и «MATLAB R2013a» (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: (среднее значение ± стандартное отклонение). При распределении, не являющемся нормальным, указаны медиана и квартили. В начале исследований нормальность распределения проверяли с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. При выявлении связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот, как в абсолютных единицах, так и в процентах. Для сравнения частот использовали критерий соответствия Пирсона – χ^2. Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была менее 5, то применяли точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2×2 при небольшом числе объектов (до 40–50) использовали критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) – точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при значениях $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования большинство пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет имели ХСН II ФК (NYHA) на фоне проводимой терапии бета-адреноблокаторами в адекватных дозах.

Исходно у всех пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет наблюдалась сохраненная ФВ ЛЖ (≥50 %). За 11-летний период наблюдения у 17 пациентов ФВ ЛЖ снизилась до 40–49 %, а у 21 человека стала

Таблица 1

Эхокардиографические параметры и особенности клинического течения ГКМП у пациентов в возрасте ≥18 лет (n=153)

Table 1

Echocardiographic parameters and features of the clinical course of HCM in patients ≥18 years old (n=153)

Эхокардиографические параметры пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет		Особенности клинического течения ГКМП в возрасте ≥18 лет	
параметр	значение	параметр	значение
Возраст, лет	58 [46; 66]	АГ, n (%)	106 (69,3)
МЖП, мм	18 [16; 22]	ИБС, n (%)	46 (30,1)
ЗС ЛЖ, мм	13 [11; 16]	ПИКС, n (%)	25 (16,3)
КДР ЛЖ, мм	48 [42; 52]	ХСН, n (%): I ФК (NYHA) II ФК (NYHA) III ФК (NYHA) IV ФК (NYHA)	 8 (5,2) 84 (54,9) 46 (30,1) 15 (9,8)
Индекс КДР ЛЖ, мм/м^2	25,4 [22,5; 27,8]	ХСН на момент первичного обследования, n (%), ФВ ЛЖ ≥50 %	153 (100)
ИММ ЛЖ, г/м^2	176,6 [145,3; 227,9]	ХСН к концу периода наблюдения, n (%): ФВ ЛЖ ≥50 % ФВ ЛЖ 40–49 % ФВ ЛЖ <40 %	 115 (75,2) 17 (11,1) 21 (13,7)
ЛП, мм	47,1 [43; 53,2]	ФП, n (%)	37 (24,2)
ФВ ЛЖ, %	60 [48; 66]	Ожирение, n (%)	69 (45,1)
		СД II типа (возраст – 63 [58; 75] года), n (%)	31 (20,3)
		Развитие дилатационной фазы ГКМП, n (%)	3 (1,96)
		Срединножелудочковая обструктивная ГКМП с развитием апикальной аневризмы ЛЖ	3 (1,96)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер; ЛП – размер левого предсердия; МЖП – межжелудочковая перегородка; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД II типа – сахарный диабет II типа; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

ниже 40 % в связи с прогрессированием ГКМП (утяжеление ФК ХСН до III–IV (NYHA), появление ФП, ВСС и их сочетаний), вклада коморбидной патологии (см. табл. 1), а также за счет крайне неблагоприятных генетически детерминированных вариантов ремоделирования миокарда (например, с дилатационной фазой ГКМП (n=3), ГКМП с обструкцией ЛЖ на срединном уровне, осложнившейся развитием апикальной аневризмы (n=3)).

Основные Эхо-КГ-параметры и особенности клинического течения, характеризующие пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет, приведены в табл. 1.

По результатам анализа клинического течения ГКМП, из 153 пациентов в возрасте ≥18 лет у 73 (47,7 %) человек за время наблюдения был определено малосимптомное течение ГКМП, без путей прогрессирования заболевания. Один путь прогрессирования ГКМП был выявлен у 54 (35,3 %) человек, два пути – у 22 (14,4 %) и три пути – у 4 человек соответственно (2,6 %) (табл. 2).

Анализ частоты летальных исходов и трансплантации сердца в группе ГКМП в возрасте ≥18 лет показал значимые различия в зависимости от наличия путей прогрессирования заболевания.

У пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет при наличии одного, двух или трех путей прогрессирования заболевания смертность за 11 лет составила 41,3 % (n=33), что значимо превышает аналогичный показатель у пациентов с малосимптомным течением заболевания (без путей прогрессирования) – 9,6 % (n=7) (p<0,001) (рис. 1). Трансплантация сердца за указанный период успешно проведена 3 пациентам с наличием одного и двух путей прогрессирования ГКМП (ХСН III–IV ФК (NYHA), ХСН III–IV ФК (NYHA) + ФП, ХСН III–IV ФК (NYHA) + ВСС). При этом у пациентов с тремя путями прогрессирования заболевания смертность составила 100 % (n=4) (табл. 2).

На рис. 2 показано, что у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет наличие одного, двух или трех путей прогрессирования заболевания значимо чаще сочетается с ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ФВ (<49 %), по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) (ОШ=0,168, 95 % ДИ=0,068–0,412; p<0,001).

Проведен анализ генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП и контрольной группе без сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 2

Анализ клинического течения ГКМП и исходов заболевания у пациентов в возрасте ≥18 лет (n=153)

Table 2

Analysis of the clinical course of HCM and the outcomes of the disease in patients ≥18 years old (n=153)

Путь прогрессирования	Клинический вариант развития	n (%)	Исходы	n (%)
Без путей прогрессирования	1-й клинический вариант развития ГКМП (малосимптомное течение)	73 (47,7)	Живы	66 (90,4)
			Умерли	7 (9,6)
Один путь прогрессирования	2-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (NYHA))	35 (22,9)	Живы	18 (51,4)
			Умерли	16 (45,7)
			Трансплантация сердца	1 (2,9)
	3-й клинический вариант развития ГКМП (постоянная или персистирующая ФП)	17 (11,1)	Живы	13 (76,4)
			Умерли	4 (23,5)
	4-й клинический вариант развития ГКМП (ВСС)	2 (1,3)	Живы	2 (100)
Два пути прогрессирования	5-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (NYHA) + ФП)	16 (10,5)	Живы	12 (75)
			Умерли	3 (18,75)
			Трансплантация сердца	1 (6,25)
	6-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (NYHA) + ВСС)	6 (3,9)	Живы	1 (16,7)
			Умерли	4 (66,6)
			Трансплантация сердца	1 (16,7)
	7-й клинический вариант (ФП + ВСС)	0		
Три пути прогрессирования	8-й клинический вариант развития ГКМП (ХСН III – IV ФК (NYHA) + ФП ВСС)	4 (2,6)	Живы	0
			Умерли	4 (100)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Общая информация об изучаемых генетических вариантах гена пентраксина-3 (*PTX3*) приведена в табл. 3.

Значимых различий в распределении генотипов и аллелей данных полиморфных вариантов у пациентов с ГКМП и в контрольной группе получено не было (табл. 4).

Был выполнен анализ генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет (n = 153) в зависимости от клинических данных.

Аллель G полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* определялся достоверно чаще у пациентов с ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ ФВ (<49 %), по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) (A:G; ОШ = 0,521; 95 % ДИ = 0,301 – 0,902; p<0,019). Была также выявлена тенденция к различию распределения генотипов полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* с типом ХСН у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет (p<0,068). Показано, что генотип GG данного полиморфного варианта встречался чаще при наличии ХСН со средней и сниженной ФВ (<49 %). Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет в зависимости от типа ХСН не показало значимых различий. Результаты приведены в табл. 5.

У пациентов с ГКМП и СД II типа (возраст – 63 [58; 75] года) статистически значимо преобладали генотипы AG и GG, по сравнению с генотипом AA полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* (p<0,008). Распределение аллелей A:G полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП и СД II типа составило 30,6:69,4 % и значимо отличалось от пациентов с ГКМП без сахарного диабета – 46,3:53,7 % (A:G; ОШ = 1,952; 95 % ДИ = 1,076 – 3,542; p<0,026). Значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфного варианта rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в зависимости от наличия СД II типа получено не было (табл. 6).

Ген *PTX3* кодирует длинный пентраксин-3 – протеин, являющийся компонентом гуморального звена врожденного иммунитета, оказывающий влияние на ангиогенез и ремоделирование сосудистой стенки, вовлеченный в воспалительный ответ, предположительно, выполняющий кардио- и атеропротективные функции [3, 4, 9].

Процессы воспаления, оксидативного стресса и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса играют ключевую роль в патофизиологии сердечной недостаточности. Вклад *PTX3* в ремоделирование сердца при перегрузке давлением продемонстрирован на экспериментальных биомоделях: knock-out и трансгенных мышах со сверхэкспрессией *PTX3*. Крупные рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые CORONA и GISSI-HF, а также последующие исследования подтверждают, что уровень *PTX3* плазмы –

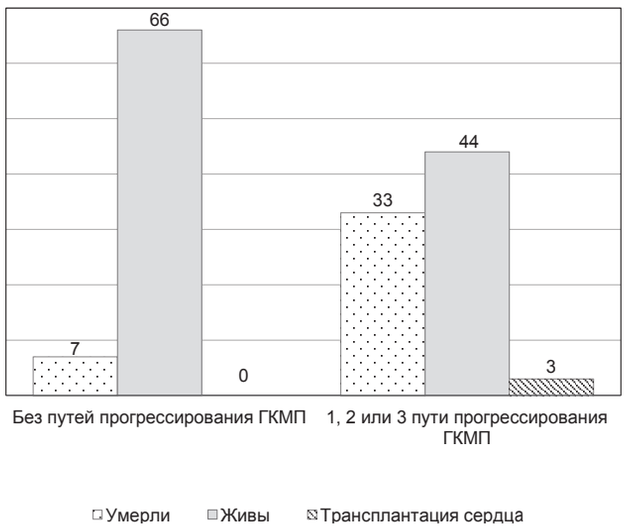

Рис. 1. Частота летальных исходов в зависимости от наличия путей прогрессирования заболевания в группе пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет (n = 153)

Fig. 1. The mortality rate depending on pathways of disease progression in the group of patients with HCM ≥18 years old (n = 153)

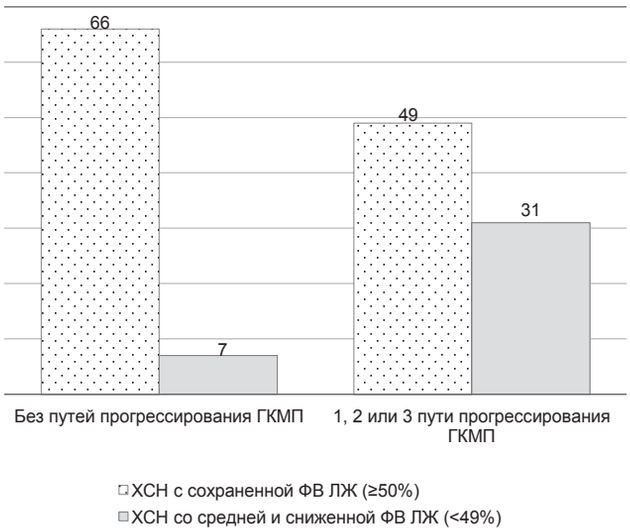

Рис. 2. Тип ХСН в зависимости от наличия путей прогрессирования заболевания в группе пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет (n = 153)

Fig. 2. The type of CHF depending on pathways of disease progression in the group of patients with HCM ≥18 years old (n = 153)

долгосрочный независимый предиктор прогноза у больных ХСН [5, 6].

ГКМП фактически является универсальной моделью ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) [7]. При этом пациенты с ГКМП и ХСН со сниженной ФВ ЛЖ представляют собой крайне специфическую группу и составляют около 5 % в общей структуре ГКМП [10, 11].

Исследования, посвященные возможным ассоциациям генетических вариантов *PTX3* с особенностями клинического течения и прогнозом ГКМП, на сегодняшний день отсутствуют.

По результатам генетического анализа, распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет не показало значимых различий с группой контроля без сердечно-сосудистых заболеваний. При этом в группе пациентов с ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) в возрасте ≥18 лет была выявлена значимо бóльшая частота встречаемости аллеля G и тенденция к преобладанию генотипа GG полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3*, по сравнению с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %).

К концу периода наблюдения ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) наблюдалась у 38 больных, составляющих 24,8 % от общего числа пациентов с ГКМП, что расходится с официальной медицинской статистикой [10, 11]. Данное противоречие можно объяснить преобладанием старшей возрастной категории в исследуемой группе (возраст — 58 [46; 66] лет).

Снижение ФВ ЛЖ у данных пациентов с ГКМП было обусловлено развитием путей прогрессирования заболевания (ХСН III–IV ФК (NYHA), ФП, ВСС и их сочетаний), а также вкладом коморбидной патологии (АГ, ИБС, постинфарктный кардиосклероз). Важнейшая роль воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС подтверждена генетическими исследованиями, определившими гены-кандидаты и провоспалительные локусы [12]. Также доказано, что аномалии, характеризующие ГКМП, при наличии у больного сопутствующей ИБС, имеют синергический эффект в индукции ишемии миокарда. По данным отечественных авторов [13, 14], встречаемость данной сочетанной патологии в старшей возрастной группе возрастает до 10–20 %.

Кроме того, в настоящем исследовании у 3 пациентов с ГКМП и систолической дисфункцией ЛЖ (1,96 %) определялась дилатационная фаза ГКМП. Данная крайне неблагоприятная фенотипическая трансформация миокарда встречается у примерно 2–3 % больных ГКМП, что согласуется с полученными нами результатами [10]. Также у 3 пациентов (1,96 %) была диагностирована срединножелудочковая обструктивная ГКМП, осложнившаяся развитием апикальной аневризмы. Частота возникновения этого генетически детерминированного варианта ремоделирования миокарда также составляет примерно 2–3 % от всех случаев ГКМП [15, 16].

Согласно полученным данным, симптомное течение у больных ГКМП в возрасте ≥18 лет с наличием одного, двух или трех путей прогрессирования заболевания значимо чаще сочеталось с ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) и характеризовалось высокой смертностью. При этом пациенты с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) достоверно реже демонстрировали развитие путей прогрессирования заболевания.

Данные международной литературы [10, 11] подтверждают, что сочетание ГКМП с систоличе-

Таблица 3

Характеристика генетических вариантов гена *PTX3*

Table 3

Characteristics of genetic variants of the *PTX3* gene

SNP	Позиция	Местоположение	Минорный аллель	GMAF
rs2305619	chr3:157437072	Интрон 1	A	0,4509
rs3816527	chr3:157437525	Экзон 2	C	0,3067

Примечание: GMAF – частота минорного аллеля; SNP – однонуклеотидный полиморфизм.

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет и контрольной группе

Table 4

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM ≥18 years old and the control group

Генотипы и аллели	Группа ГКМП (n = 153), % (n)	Группа контроля (n = 200), % (n)	p
rs2305619 гена PTX3			
AA	19,6 (30)	25,0 (50)	p<0,554
AG	47,1 (72)	46,0 (92)	
GG	33,3 (51)	29,0 (58)	
A	43,1 (132)	48,0 (192)	p<0,282
G	56,9 (174)	52,0 (208)	
rs3816527 гена PTX3			
AA	42,5 (65)	39,0 (78)	p<0,136
AC	45,8 (70)	40,0 (80)	
CC	11,8 (18)	21,0 (42)	
C	34,6 (106)	41,0 (164)	p<0,148
A	65,4 (200)	59,0 (236)	

Таблица 5

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет в зависимости от типа ХСН

Table 5

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM ≥18 years old depending on the type of CHF

Генотипы и аллели	Группа ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50 %) (n = 115), % (n)	Группа ГКМП и ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) (n = 38), % (n)	p
rs2305619 гена PTX3			
AA	22,6 (26)	10,5 (4)	p<0,068
AG	48,7 (56)	42,1 (16)	
GG	28,7 (33)	47,4 (18)	
A	47,0 (108)	31,6 (24)	p<0,019
G	53,0 (122)	68,4 (52)	
rs3816527 гена PTX3			
CC	11,3 (13)	13,2 (5)	p<0,120
AC	50,4 (58)	31,6 (12)	
AA	38,3 (44)	55,3 (21)	
C	36,5 (84)	28,9 (22)	p<0,229
A	63,5 (146)	71,1 (54)	

Таблица 6

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в зависимости от наличия СД II типа

Table 6

Distribution of genotypes and alleles of polymorphic variants rs2305619 and rs3816527 of the *PTX3* gene in patients with HCM depending on the presence of type 2 diabetes mellitus

Генотипы и аллели	Группа ГКМП без СД (n = 122), % (n)	Группа ГКМП с СД II типа (n = 31), % (n)	p
rs2305619 гена PTX3			
AA	24,6 (30)	0 (0)	p<0,008
AG	43,4 (53)	61,3 (19)	
GG	32,0 (39)	38,7 (12)	
A	46,3 (113)	30,6 (19)	p<0,026
G	53,7 (131)	69,4 (43)	
rs3816527 гена PTX3			
CC	13,9 (17)	3,2 (1)	p<0,204
AC	45,9 (56)	45,2 (14)	
AA	40,2 (49)	51,6 (16)	
C	36,9 (90)	25,8 (16)	p<0,102
A	63,1 (154)	74,2 (46)	

ской дисфункцией ЛЖ ассоциировано с высоким риском ВСС и терминальной ХСН. В нашем предыдущем исследовании [17] также показано, что симптомное течение ГКМП (один и более путей прогрессирования заболевания) у лиц, как мужского, так и женского пола, характеризуется значимо бóльшей частотой летальных исходов, по сравнению с малосимптомным течением (без путей прогрессирования на фоне медикаментозной терапии).

В настоящей работе мы также продемонстрировали ассоциацию аллеля G и генотипов AG и GG полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* с наличием СД II типа у пациентов с ГКМП (возраст — 63 [58; 75] года). Результаты исследования, посвященного генетическим вариантам *PTX3* при СД II типа в китайской популяции, были опубликованы H. Zhu, W. Yu et al. в 2017 г. [18]. Несмотря на то, что генетический анализ распределения генотипов и аллелей различных полиморфизмов гена *PTX3* не выявил значимых различий от группы контроля без СД II типа, авторы показали, что GG генотип полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* ассоциирован с повышенным риском развития диабетической нефропатии у китайцев с СД II типа.

Данное исследование — первое, посвященное ассоциации генетических вариантов *PTX3* с клиническими особенностями течения и прогнозом ГКМП. При этом оно имеет ряд ограничений из-за небольшого числа обследуемых пациентов и отсутствия у них данных об измерении уровня *PTX3* в плазме.

ВЫВОДЫ

1. Симптомное течение у больных ГКМП в возрастной группе ≥18 лет с наличием одного и более путей прогрессирования заболевания характеризуется неблагоприятным прогнозом.

2. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2305619 и rs3816527 гена *PTX3* у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет не показало значимых различий от группы контроля.

3. Аллель G полиморфного варианта rs2305619 ассоциирован с наличием ХСН со средней и сниженной ФВ ЛЖ (<49 %) у пациентов с ГКМП в возрасте ≥18 лет.

4. Ассоциации аллеля G и генотипов AG и GG полиморфного варианта rs2305619 гена *PTX3* с наличием СД II типа наблюдаются у пациентов с ГКМП в старшей возрастной группе.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Молекулярно-генетические предикторы и морфофункциональные фенотипы сердеч-

ной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза», № госрегистрации АААА-А18-118070690073–2.

Financing

The study was preformed within the State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: «Molecular and genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in various cardiomyopathies» state registration № АААА-А18-118070690073–2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Iyngkaran P., Liew D., Neil C. et al.* Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients With Multiple Comorbidities and Older Age. Clinical Medicine Insights // Cardiology. – 2018. – Vol. 12. – P. 1179546818809358. Doi: 10.1177/1179546818809358

2. *Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al*. ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Circulation. – 2017. – Vol. 136, № 6. – P. E137–E161. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

3. *Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E. et al.* PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer // Physiological reviews. – 2018. – Vol. 98, № 2. P. 623–639. Doi: 10.1152/physrev.00016.2017.

4. *Du Clos T. W.* Pentraxins: structure, function, and role in inflammation // ISRN Inflammation. – 2013. – Vol. 2013. – P. 379040. Doi: 10.1155/2013/379040.

5. *Latini R., Gullestad L., Masson S. et al.* Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials // European Journal of Heart Failure. – 2012. – Vol. 14, № 9. – P. 992–999. Doi: 10.1093/eurjhf/hfs092.

6. *Liu H., Guo X., Yao K. et al.* Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure // BioMed research international. – 2015. – Vol. 2015. – P. 817615. Doi: 10.1155/2015/817615.

7. Authors/Task Force members, Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 39. – P. 2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

8. *Rowin E. J., Maron M. S., Chan R. H. et al.* Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy // The American Journal of Cardiology.– 2017. – Vol. 120, № 12. – P. 2256–2264. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.048.

9. *Naito A., Tanabe N., Jujo T. et al*. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. E113086. Doi: 10.1371/journal.pone.0113086.

10. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy / B. J. Maron, E. J. Rowin, J. E. Udelson, M. S. Maron // JACC Heart Failure. – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 353–363. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.011.

11. *Fujino N., Konno T., Hayashi K. et al.* Impact of systolic dysfunction in genotyped hypertrophic cardiomyopathy // Clinical Cardiology. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 160–165. Doi: 10.1002/clc.22082.

12. *Hartiala J., Schwartzman W. S., Gabbay J. et al.* The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities // Current atherosclerosis reports. – 2017. – Vol.19, № 2. – P. 6. Doi: 10.1007/s11883-017-0641-6.

13. *Полякова А. А., Семернин Е. Н., Стрельцова А. А. и др.* Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 6. – С. 502–505. Doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-502-505.

14. *Ковалевская Е. А., Крылова Н. С., Потешкина Н. Г.* Гипертрофическая кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца: проблема сочетания патологий // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 1S. – С. 31–35. Doi: 10.18087/cardio.2386.

15. *Maron M. S., Finley J. J., Bos J. M. et al.* Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2008. – Vol. 118, № 15. – P. 1541–1549. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.

16. *Towe E. C., Bos J. M., Ommen S. R. et al*. Genotype-Phenotype Correlations in Apical Variant Hypertrophic Cardiomyopathy // Congenital Heart Disease. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. E139–E145. Doi: 10.1111/chd.12242

17. *Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Бежанишвили Т. Г. и др.* Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 478–488. Doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488.

18. *Zhu H., Yu W., Xie Y. et al.* Association of Pentraxin 3 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Diabetic Nephropathy // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2017. – Vol. 23. – P. 428–436. Doi: 10.12659/msm.902783.

REFERENCES

1. Iyngkaran P., Liew D., Neil C., Driscoll A., Marwick T. H., Hare D. L. Moving From Heart Failure Guidelines to Clinical Practice: Gaps Contributing to Readmissions in Patients With Multiple Comorbidities and Older Age. Clinical Medicine Insights // Cardiology. 2018;(12):1179546818809358. Doi: 10.1177/1179546818809358.

2. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Circulation. 2017;136(6):E137–E161. Doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.

3. Garlanda C., Bottazzi B., Magrini E., Inforzato A., Mantovani A. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer // Physiological reviews. 2018;98(2):623–639. Doi: 10.1152/physrev.00016.2017

4. Du Clos T. W. Pentraxins: structure, function, and role in inflammation // ISRN Inflammation. 2013;(2013):379040. Doi: 10.1155/2013/379040.

5. Latini R. Gullestad L. Masson S. et al. Pentraxin-3 in chronic heart failure: the CORONA and GISSI-HF trials // European Journal of Heart Failure. 2012;14(9):992–999. Doi: 10.1093/eurjhf/hfs092.

6. Liu H., Guo X., Yao K., Wang C., Chen G., Gao W., Yuan J., Yu W., Ge J. Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure // BioMed research international. 2015;(2015):817615. Doi: 10.1155/2015/817615.

7. Authors/Task Force members, Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M. A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the

Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2014;35(39):2733–2779. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.

8. Rowin E. J., Maron M. S., Chan R. H., Hausvater A., Wang W., Rastegar H., Maron B. J. Interaction of Adverse Disease Related Pathways in Hypertrophic Cardiomyopathy // The American Journal of Cardiology. 2017;120(12):2256–2264. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.08.048.

9. Naito A., Tanabe N., Jujo T., Shigeta A., Siguira T., Sakao S., Ishida K., Tatsumi K. Pentraxin3 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a new biomarker for screening from remitted pulmonary thromboembolism // PLoS One. 2014;9(11):E113086. Doi: 10.1371/journal.pone. 0113086.

10. Maron B. J., Rowin E. J., Udelson J. E., Maron M. S. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy // JACC Heart Failure. 2018;6(5):353–363. Doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.011

11. Fujino N., Konno T., Hayashi K., Hodatsu A., Fujita T., Tsuda T., Nagata Y., Kawashiri M. A., Ino H., Yamagishi M. Impact of systolic dysfunction in genotyped hypertrophic cardiomyopathy // Clinical Cardiology. 2013;36(3):160–165. Doi: 10.1002/clc.22082.

12. Hartiala J., Schwartzman W. S., Gabbay J., Ghazalpour A., Bennett B. J., Allayee H. The Genetic Architecture of Coronary Artery Disease: Current Knowledge and Future Opportunities // Current atherosclerosis reports. 2017;19(2):6. Doi: 10.1007/s11883-017-0641-6.

13. Poliakova A. A., Semernin E. N., Streltcova A. A., Kostareva A. A., Gudkova A. Y. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly people // Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(6):502–505. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2013-19-6-502-505.

14. Kovalevskaya E. A., Krylova N. S., Poteshkina N. G. Hypertrophic cardiomyopathy and ischemic heart disease: the problem of pathology combination // Kardiologiia. 2018;58(1S):31–35. (In Russ.). Doi: 10.18087/cardio.2386.

15. Maron M. S., Finley J. J., Bos J. M., Hauser T. H., Manning W. J., Haas T. S., Lesser J. R., Udelson J. E., Ackerman M. J., Maron B. J. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. 2008;118(15):1541–1549. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781401.

16. Towe E. C., Bos J. M., Ommen S. R., Gersh B. J., Ackerman M. J. Genotype-Phenotype Correlations in Apical Variant Hypertrophic Cardiomyopathy // Congenital Heart Disease. 2015;10(3):E139–E145. Doi: 10.1111/chd.12242.

17. Streltsova A. A., Gudkova A. Y., Bezhanishvili T. G., Kozyreva A. A., Muravyev A. S., Andreeva S. E., Krutikov A. N., Semernin E. N., Pyko S. A., Khmelnitskaja K. A., Sitnikova M. Y., Kostareva A. A. Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene // Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):478–488. (In Russ.). Doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488.

18. Zhu H., Yu W., Xie Y., Zhang H., Bi Y., Zhu D. Association of Pentraxin 3 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Diabetic Nephropathy // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2017;(23):428–436. Doi: 10.12659/msm.902783.

Информация об авторах

Стрельцова Анна Алексеевна, врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики с ультразвуковыми методами исследования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2766-8946; **Гудкова Александра Яковлевна**, доктор медицинских наук, зав. лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-0156-8821; **Пыко Светлана Анатольевна**, кандидат технических наук, доцент кафедры радиотехнических систем, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-6625-3770; **Семернин Евгений Николаевич**, кандидат медицинских наук, руководитель отдела НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8447-6919; **Костарева Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), директор Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-9349-6257.

Information about authors

Streltsova Anna A., Ultrasound Specialist of the Department of Functional Diagnostics with Ultrasound Research Methods, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2766-8946; **Gudkova Aleksandra Ya.,** Dr. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of the Institute of Cardiovascular Diseases, Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Leading Research Fellow of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-0156-8821; **Pyko Svetlana A.,** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Radio Engineering Systems, Saint Petersburg Electrotechnical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-6625-3770; **Semernin Evgenii N.,** Cand. of Sci. (Med.), Head of the Research Department of Infiltrative Heart Diseases of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8447-6919; **Kostareva Anna A.,** Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-9349-6257.