

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РАЗВИТИИ КРИТИЧЕСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Хуторная М.В.¹, Понасенко А.В.¹, Радивилко А.С.¹,
Кутихин А.Г.¹, Жидкова И.И.¹, Крутицкий С.С.¹,
Салахов Р.Р.¹, Григорьев Е.В.¹, Головкин А.С.²

Контактная информация:
Хуторная Мария Владимировна
ФГБНУ «НИИ КПССЗ»
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово,
Россия, 650002
E-mail: masha_hut@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 30.08.2017
и принята к печати 08.11.2017.

Резюме

Введение. Появление критических осложнений (полиорганной недостаточности — ПОН) после операций коронарного шунтирования является результатом нарушения функций иммунитета, что обусловлено особенностями реагирования иммунной системы у конкретного индивидуума и генетическим программированием, которое реализуется через врожденный иммунный ответ. **Цель исследования.** Оценить вклад наследственной компоненты на основании анализа частоты встречаемости аллельных вариантов локусов генов рецепторов врожденного иммунного ответа в развитие критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования. **Материалы и методы.** Проведено исследование с включением 680 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, перенесших операцию коронарного шунтирования. Генотипирование полиморфных локусов генов *TREM-1* и *TLRs* осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. **Результаты.** Обнаружено, что аллель G полиморфного варианта rs1817537 (OR = 2,94 (95%CI = 1,09-7,92); p = 0,019), аллель T rs2234246 (OR = 3,64 (95%CI = 1,24-10,73); p = 0,0076) и аллель T rs3804277 (OR = 2,94 (95%CI = 1,09-7,92); p = 0,019) гена *TREM-1* по доминантной модели наследования ассоциированы с повышенным риском развития ПОН в послеоперационном периоде. Со сниженным риском развития ПОН в послеоперационном периоде были ассоциированы: аллель C rs3775073 гена *TLR6* (OR = 0,33 (95%CI = 0,15-0,71); p = 0,0045), аллель A rs7768162 *TREM-1* (OR = 0,46 (95%CI = 0,21-0,98); p = 0,043) по доминантной модели наследования и генотип T/T rs4711668 *TREM-1* (OR = 0,22 (95%CI = 0,05-0,97); p = 0,015) по рецессивной модели наследования. **Заключение.** Носительство редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах генов врожденного иммунитета демонстрирует свою значимость в развитие полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; полиорганная недостаточность; коронарное шунтирование, врожденный иммунитет; *TREM-1*; *TLR*.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (5): 15–27

IMPACT OF INNATE IMMUNITY GENES IN DEVELOPMENT OF CRITICAL POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AFTER CORONARY ARTERY BYPASSES GRAFTING

Khutornaya M.V.¹, Ponasenko A.V.¹, Radivilko A.S.¹,
Kutikhin A.G.¹, Zhidkova I.I.¹, Krutitskiy S.S.¹,
Salakhov R.R.¹, Grigoryev E.V.¹, Golovkin A.S.²

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author
Maria V. Khutornaya
Research Institute for Complex Issues
of Cardiovascular Diseases
Sosnoviy blvd., 6
Kemerovo, Russia, 650002
E-mail: masha_hut@mail.ru

Received 30 August 2017
accepted 08 November 2017.

Abstract

Introduction. Postoperative critical complications after coronary artery bypass grafting are the result of innate immunity functioning that related with individual features and sometimes genetically determined. **The aim:** to evaluate the contribution of innate immunity genes polymorphisms in the development of critical postoperative complications of coronary artery bypass grafting. **Design and methods:** 680 patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting were involved in the investigation. *TREM-1* and *TLR* genes polymorph loci were genotyped using allele-specific real-time PCR. **Results.** It was found that allele G rs1817537 (OR = 2,94 (95%CI = 1,09-7,92); p = 0,019), allele T rs2234246 (OR = 3,64 (95%CI = 1,24-10,73); p = 0,0076) and allele T rs3804277 (OR = 2,94 (95%CI = 1,09-7,92); p = 0,019) of *TREM-1* gene are associated with high risk of multiple organ failure while allele C rs3775073 *TLR6* (OR = 0,33 (95%CI = 0,15-0,71); p = 0,0045), allele A rs7768162 *TREM-1* (OR = 0,46 (95%CI = 0,21-0,98); p = 0,043) and T/T genotype of rs4711668 *TREM-1* (OR = 0,22 (95%CI = 0,05-0,97); p = 0,015) are associated with decreased risk. **Conclusion.** Rare alleles in some polymorphic sites of innate immunity genes demonstrate the importance in multiple organ failure development.

Key words: coronary artery disease; multiple organ failure; coronary bypass grafting; innate immunity; *TREM-1*; *TLR*.

For citation: *Translyatsionnaya meditsina — Translational Medicine*. 2017; 4 (5): 15–27.

Список сокращений[^]

АГ — артериальная гипертензия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИК — искусственное кровообращение
ИМ — инфаркт миокарда
СВР — системная воспалительная реакция
КШ — коронарное шунтирование,
ПОН — полиорганная недостаточность

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний, а также ведущей причиной инвалиди-

зации и смертности как в РФ, так и в других странах мира [1]. Одним из основных и наиболее эффективных способов лечения данной категории пациентов на сегодняшний день является проведение шунтирующих операций на сердце. Однако данная операция часто сопровождается развитием системной воспалительной реакции (СВР) неинфекционного генеза [2, 3]. Запуск чрезмерно активного системного ответа обусловлено не только наличием патологических состояний, но и воздействием на организм целого комплекса повреждающих факторов (интенсивная терапия с использованием широкого спектра лекарственных препаратов, средства

для наркоза, хирургическая травма, контакт клеток крови с контуром аппарата искусственного кровообращения) [2]. В ряде ситуаций СВР носит характер осложненного [4].

Крайней степенью выраженности СВР является полиорганная недостаточность (ПОН), развивающаяся в 1–2% случаев всех кардиохирургических вмешательств. Осложненный СВР и ПОН являются критическими состояниями, увеличивающими риск летального исхода до 80% [4].

До настоящего времени в кардиохирургической практике возникали трудности с разграничением неосложненного и осложненного СВР. Клиническими критериями системного воспалительного ответа считали наличие у пациента хотя бы двух признаков, предложенных R.C. Vane в 1991 году на Согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества медицины критических состояний (США) [5]. В связи с недостаточно полной характеристикой данного клинического состояния и низкой специфичностью данных критериев (температура тела более 38 °С или менее 36 °С, частота сердечных сокращений более 90 уд/мин; частота дыхания более 20 в минуту; уровень лейкоцитов крови более $12 \times 10^9/\text{л}$ или менее $4 \times 10^9/\text{л}$ и содержание молодых форм гранулоцитов более 10) в последние годы многие авторы предлагали различные диагностические исследования, которые также не получили широкого клинического применения в кардиохирургии. В конце 2016 года на 3-й Согласительной конференции по сепсису [6] было рекомендовано использовать шкалу SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) для диагностики пациентов с СВР инфекционного и неинфекционного генеза, в которой суммарная оценка складывается из показателей выраженности недостаточности различных систем организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, выделительной, пищеварительной, гемостаза и функции печени).

Предполагается, что условиями для развития СВР могут быть не только возраст, основная и сопутствующая патология пациента, особенности терапии, но и иммунологические факторы, генетически детерминированные, обуславливающие особенности реагирования иммунной системы у конкретного индивидуума [4].

Важными эффекторами врожденного иммунитета являются Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs), триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (Triggering receptor expressed on myeloid cells, TREM-1) и цитокины. При этом Toll-подобные рецепторы признаны

ключевыми регуляторами восприимчивости к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, а TREM-1 является модулятором интенсивности внутриклеточных сигналов, способным синергетически амплифицировать воспалительную реакцию. Гены, кодирующие эти белки, характеризуются структурной консервативностью, выработанной в процессе эволюции [7]. Тем не менее полиморфизм с однонуклеотидными заменами, присущий и этим генам, может сопровождаться изменением структуры и экспрессии кодируемых ими белков, что, в свою очередь, определяет характер протекания иммунного ответа [8].

Проблема прогнозирования, предупреждения и раннего интенсивного лечения пациент-ассоциированных послеоперационных осложнений, среди которых наибольший научно-практический интерес вызывает ПОН, является чрезвычайно важными с клинической точки зрения. Проблема предиктивной персонализированной медицины является наиболее значимой для осуществления правильного ведения пациентов в дооперационном и в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования (КШ).

Цель

На основании анализа частоты встречаемости аллельных вариантов локусов генов рецепторов врожденного иммунного ответа оценить вклад наследственной компоненты в развитие критических послеоперационных осложнений коронарного шунтирования.

Материалы и методы

Данная работа выполнена в рамках регистра аортокоронарного шунтирования (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2012620868 от 27.08.2012 г. «Электронный архив пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования»). В исследование включено 680 пациентов (539 мужчин (79,3 %) и 141 женщина (20,7 %) в возрасте от 33 до 78 лет (средний возраст 59 лет)) с диагнозом ишемической болезни сердца, которым в плановом порядке проведено оперативное вмешательство на коронарных артериях. Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии. При оценке функционального класса стенокардии применяли Канадскую классификацию, для характеристики хронической сердечной недостаточности использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Большинству — 592 (87,1 %) больным хирургическое вмешательство было проведено в условиях нормотермического непульсирующего искусственного кровообращения (ИК) в условиях кардиоплегического ареста с использованием кровяной холодной кардиopleгии и стандартизованным протоколом перфузии, остальным 88 (12,9 %) — на работающем сердце. Данная выборка пациентов характеризуется отсутствием в анамнезе злокачественных опухолей, сопутствующих аутоиммунных и психических заболеваний, острых инфекций и хирургических осложнений в послеоперационном периоде. Все пациенты являются жителями Кемеровской области и принадлежат к европеоидной расе. Они были ознакомлены с условиями исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Работа была одобрена локальным этическим комитетом института.

Учитывая течение раннего послеоперационного периода, все пациенты ретроспективно были разделены на две группы по наличию или отсутствию ПОН на основании объективных критериев состояния организма в послеоперационном периоде.

Динамическую оценку выраженности органной недостаточности в послеоперационном периоде проводили с использованием шкалы SOFA [6, 9].

Так, в первую группу без ПОН вошли 650 пациентов (95,6 %) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода и без клинически выраженных признаков полиорганной недостаточности (оценка по шкале SOFA от 0 до 4 баллов), а вторую группу с ПОН составили 30 пациентов (4,4 %), у которых в раннем послеоперационном периоде было диагностировано осложнённое течение раннего послеоперационного периода с клинической картиной ПОН (SOFA 4 и более баллов). Летальность в стационаре после оперативного вмешательства, у данной категории пациентов, составила 50%. Основные клиничко-анамнестические характеристики обследуемой когорты представлены в таблице 1.

Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К [10]. Концентрацию и качество выделения ДНК проверя-

Таблица 1. Основные клиничко-анамнестические характеристики обследованных больных

Характеристики		Пациенты с ПОН (n = 30), n (%)	Пациенты без ПОН (n = 650), n (%)	p
Пол	Женщины	6 (20,0)	135 (20,8)	0,898
	Мужчины	24 (80,0)	515 (79,2)	
Возраст	до 60 лет	11 (36,7)	379 (58,3)	0,031
	≥ 60 лет	19 (63,3)	271 (41,7)	
Курящие		9 (30,0)	226 (34,8)	0,733
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)		12 (40,0)	224 (34,5)	0,669
Сахарный диабет 2-го типа		9 (30,0)	191 (29,4)	0,895
Артериальная гипертензия		27 (90,0)	596 (91,7)	0,732
Инфаркт миокарда		23 (76,7)	470 (72,3)	0,754
Значимые нарушения ритма		8 (26,7)	191 (29,4)	0,909
Стенозы брахицефальных артерий ≥ 50 %		7 (23,3)	88 (13,5)	0,214
Острое нарушение мозгового кровообращения (ишемическое)		5 (16,7)	54 (8,3)	0,171
Хр. ишемия головного мозга		8 (26,7)	176 (27,1)	0,872
Хр. ишемия нижних конечностей		13 (43,3)	153 (23,5)	0,024
Хр. обструктивная болезнь легких		4 (13,3)	14 (2,2)	0,006
Хр. почечная недостаточность		2 (6,7)	30 (4,6)	0,647

ли на спектрофотометре «NanoDrop-2000» («TFS», США). Генотипирование осуществляли методом TaqMan с использованием флуоресцентно-меченных зондов производства компании «Applied Biosystems» (США) в формате полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на анализаторе «ViiA™7» («Applied Biosystems», США) в соответствии с инструкцией производителя.

В исследование включены 16 полиморфных вариантов изучаемых генов, для отбора которых использовались базы данных dbSNP, SNPinfo и SNPnexus: *TREM-1* (rs1817537, rs3804277, rs6910730, rs7768162, rs2234246, rs4711668, rs9471535, rs2234237), *TLR1* (rs5743551, rs5743611), *TLR2* (rs3804099, rs5743708), *TLR4* (rs4986790, rs4986791), *TLR6* (rs3775073, rs5743810). Выбор

однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен достаточной для исследования степенью гетерозиготности, функциональной активностью исследуемых рецепторов и полным отсутствием исследований, оценивающих роль того или иного полиморфного локуса в развитии ранних послеоперационных осложнений КШ. Характеристика полиморфных сайтов генов врожденного иммунного ответа представлена в таблице 2.

Статистический анализ проводили с использованием пакетов программного обеспечения «Statistica 10.0», «SNPStats», «Prism 6». При анализе результатов генотипирования учитывали соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга (HWE) с помощью теста χ^2 .

Таблица 2. Характеристика полиморфных сайтов генов семейства *TLRs* и *TREM-1*

Полиморфизм	Место локализации	MAF	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена
<i>TLR1</i>				
rs5743551	интрон	0,43	CTGAG[C/T]AGCTT	
rs5743611	экзон	0,02	TAATA[C/G]AATCC	Arg80Thr
<i>TLR2</i>				
rs3804099	экзон	0,41	CAGAA[C/T]GTAAG	Asn199Asn
rs5743708	экзон	0,01	GCTGC[A/G]GAAGA	Arg753Gln
<i>TLR4</i>				
rs4986790	экзон	0,06	CGATG[A/G]TATTA	Asp299Gly
rs4986791	экзон	0,04	GACAA[C/T]CAGCC	Thr399Ile
<i>TLR6</i>				
rs3775073	экзон	0,46	CATAA[C/T]GAAAA	Lys421Lys
rs5743810	экзон	0,12	GAGGT[A/G]CAACC	Ser249Pro
<i>TREM-1</i>				
rs1817537	интрон	0,37	CCTTT[C/G]TGTTT	
rs3804277	интрон	0,37	AGTGC[C/T]CCACC	
rs6910730	интрон	0,27	GCAAG[A/G]AATCT	
rs7768162	интрон	0,29	AAAAA[A/G]TAACT	
rs2234246	3' UTR	0,37	TCACC[C/T]GCTAT	
rs4711668	интрон	0,30	CTGGA[C/T]TTTGG	
rs9471535	интрон	0,16	ATTCC[C/T]ACTGC	
rs2234237	экзон	0,16	AATTA[A/T]CTGAG	Thr25Ser

Примечание: MAF (Minor allele frequency) — частота минорного (редкого) аллеля в проекте «1000 Genomes».

Для попарного сравнения частот генотипов и аллелей между анализируемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность или точный тест Фишера при объеме выборки ≤ 5 . Для оценки риска вычислялись отношение шансов (OR) и 95 % доверительный интервал (CI) для OR по трем моделям наследования (кодминантной, доминантной, рецессивной). Выбор наиболее вероятной модели наследования осуществлялся по информационному критерию Акаике (Akaike information criterion, AIC); модель с наименьшим значением этого критерия принималась в качестве наиболее вероятной. Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Для устранения различий между группами и снижения вероятности получения ложноположительных ассоциативных связей с учетом влияния многих факторов риска на развитие осложнений вводились поправки на модифицируемые (факт курения, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), нарушения ритма, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), стеноз брахицефальных артерий (БЦА) $> 50\%$, хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе и не модифицируемые (пол, возраст) факторы риска.

Для многофакторного анализа проведена логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением (MedCalc Software) с вычислением площади под этой кривой.

Результаты

Распределение частот генотипов в общей выборке пациентов по 14 исследованным локусам из 16 соответствовало ожидаемому и было в равновесии Харди–Вайнберга. Отклонение от равновесия Харди–Вайнберга было выявлено для двух локусов rs3804099 *TLR2* и rs4711668 *TREM-1*. При этом у пациентов в данных полиморфных локусах было снижение наблюдаемых гетерозигот. Данное смещение от равновесия Харди–Вайнберга может быть обусловлено отбором пациентов с определенной патологией за счет дополнительных критериев включения и исключения.

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследованных полиморфных вариантов между группами пациентов, которым операция выполнялась в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце, не показал статистически значимых различий ($p > 0,05$). Таким образом, всех пациентов рассматривали как единую выборку для проведения ассоциативного исследования геноти-

пов генов *TLR* и *TREM-1* с риском развития ПОН, а наличие ИК считали модифицируемым фактором риска.

При анализе частот генотипов и аллелей найдены статистически значимые ассоциации по пяти полиморфным локусам гена *TREM-1* и одному локусу гена *TLR6* между группами с ПОН и без ПОН (таблица 3). Установлено, что rs1817537, rs2234246, rs3804277 гена *TREM-1* значимо ассоциированы с развитием ПОН в послеоперационном периоде у пациентов после КШ. Так, аллель G полиморфного варианта rs1817537 (OR = 2,94 (95%CI = 1,09-7,92); $p = 0,019$), аллель T rs2234246 (OR = 3,64 (95%CI = 1,24-10,73); $p = 0,0076$) и аллель T rs3804277 (OR = 2,94 (95%CI = 1,09-7,92); $p = 0,019$) гена *TREM-1* по доминантной модели наследования ассоциированы с повышенным риском развития ПОН в послеоперационном периоде. Со сниженным риском развития ПОН в послеоперационном периоде были ассоциированы: аллель C rs3775073 *TLR6* (OR = 0,33 (95%CI = 0,15-0,71); $p = 0,0045$), аллель A rs7768162 *TREM-1* (OR = 0,46 (95%CI = 0,21-0,98); $p = 0,043$) по доминантной модели наследования и генотип T/T rs4711668 *TREM-1* (OR = 0,22 (95%CI = 0,05-0,97); $p = 0,015$) по рецессивной модели наследования.

При анализе ассоциаций различных гаплотипов по полиморфным сайтам генов *TREM-1* и *TLR* не выявлено статистически значимых связей между наследуемым гаплотипом и риском развития ПОН.

В ходе дальнейшего анализа, при разделении пациентов по половой принадлежности, обнаружена статистически значимая связь по частотам генотипов локуса rs2234246 *TREM-1*. Так носительство генотипов C/T или T/T увеличивает риск развития ПОН после операции КШ у мужчин более чем в три раза (OR = 3,51 (95%CI = 1,03-11,93); $p = 0,042$). В подгруппе женщин такой ассоциации выявлено не было.

При разделении пациентов в зависимости от возрастной категории (группа: младше 60 лет и группа: 60 лет и старше) обнаружено, что у пациентов с ИБС младше 60 лет и являющихся носителями редкого аллеля C (OR = 3,85 (95%CI = 1,55-9,56); $p = 0,003$) локуса rs3804099 *TLR2*, риск развития ПОН после операции увеличивается. Помимо различий в частотах аллелей варианта rs3804099 показаны достоверные отличия в частотах генотипов ($p = 0,009$). Для лиц старше 60 лет такой ассоциации выявлено не было.

Анализ вклада изучаемых полиморфных вариантов в развитие ПОН после операции КШ был также проведен с учетом факторов риска сердечно-сосудистого континуума (АГ, ИМ, ОНМК,

ХОБЛ, ХПН, СД 2-го типа, ожирение, стеноз БЦА >50%). Установлено, что риск развития критических осложнений после операции КШ увеличивается более чем в три раза при сочетании такого фактора, как наличие АГ в анамнезе у пациентов и носительства гомозиготного и гетерозиготного генотипов, содержащих редкий аллель Т (С/Т + Т/Т) rs2234246 (OR = 3,13 (95%CI = 1,07-9,17); p = 0,036), Т (С/Т + Т/Т) rs3804277 и G (C/G + G/G) rs1817537 *TREM-1* (OR = 3,29 (95%CI = 1,12-9,65); p = 0,023) по сравнению с группой пациентов без АГ. У пациентов с ИМ в анамнезе также показаны ассоциации частот генотипов полиморфных вариантов rs2234246 (p = 0,002), rs3804277 и rs1817537

TREM-1 (p = 0,011) с риском развития критических осложнений после операции КШ. Кроме того, помимо отличий в частотах генотипов варианта rs2234246, носительство редкого аллеля Т в сочетании с ИМ в анамнезе приводит к повышенному риску ПОН (OR = 1,92 (95%CI = 1,05-3,50); p = 0,034).

При разделении когорты пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ожирения показаны различия в частотах аллелей для полиморфных вариантов rs1817537 и rs3804277 гена *TREM-1*. Так, у пациентов с ожирением и носительством редких аллелей обоих вариантов частота развития ПОН значимо выше (OR = 2,60 (95%CI = 1,11-6,07); p = 0,031) по сравнению с лицами без ожирения.

Таблица 3. Связь полиморфных вариантов генов *TLRs* и *TREM-1* с риском развития ПОН после КШ

Ген/ Локус	Модель наследования	Генотип	Пациенты без ПОН		Пациенты с ПОН		OR (95%CI)	p	AIC	HWE
			n	%	n	%				
<i>TLR 1</i> rs5743551 (n = 678)	Кодоминантная	T/T	423	65,3	15	50	1,00	0,33	260,9	0,81
		C/T	202	31,2	14	46,7	1,79 (0,84-3,85)			
		C/C	23	3,5	1	3,3	1,14 (0,14-9,30)			
	Доминантная	T/T	423	65,3	15	50	1,00	0,16	259,1	
		C/T-C/C	225	34,7	15	50	1,73 (0,82-3,65)			
	Рецессивная	T/T-C/T	625	96,5	29	96,7	1,00	0,92	261,1	
C/C		23	3,5	1	3,3	0,90 (0,11-7,13)				
<i>TLR 1</i> rs5743611 (n = 680)	Кодоминантная	C/C	369	56,8	16	53,3	1,00	0,84	262,9	0,21
		C/G	250	38,5	12	40	0,99 (0,45-2,18)			
		G/G	31	4,8	2	6,7	1,63 (0,34-7,81)			
	Доминантная	C/C	369	56,8	16	53,3	1,00	0,9	261,2	
		C/G-G/G	281	43,2	14	46,7	1,05 (0,49-2,23)			
	Рецессивная	C/C-C/G	619	95,2	28	93,3	1,00	0,55	260,9	
G/G		31	4,8	2	6,7	1,64 (0,35-7,56)				
<i>TLR 2</i> rs5743708 (n = 679)	Кодоминантная	G/G	602	92,8	30	100	1,00	0,11	258,7	0,58
		A/G	46	7,1	0	0	0,00 (0,00-NA)			
		A/A	1	0,2	0	0	0,00 (0,00-NA)			
	Доминантная	G/G	602	92,8	30	100	1,00	0,035	256,7	
		A/G-A/A	47	7,2	0	0	0,00 (0,00-NA)			
	Рецессивная	G/G-A/G	648	99,8	30	100	1,00	0,83	261,1	
A/A		1	0,2	0	0	0,00 (0,00-NA)				
<i>TLR 2</i> rs3804099 (n = 679)	Кодоминантная	T/T	283	43,6	11	36,7	1,00	0,6	262,1	<0,05
		C/T	266	41	13	43,3	1,32 (0,57-3,03)			
		C/C	100	15,4	6	20	1,70 (0,59-4,89)			
	Доминантная	T/T	283	43,6	11	36,7	1,00	0,37	260,4	
		C/T-C/C	366	56,4	19	63,3	1,42 (0,65-3,07)			
	Рецессивная	T/T-C/T	549	84,6	24	80	1,00	0,43	260,5	
C/C		100	15,4	6	20	1,48 (0,57-3,84)				

Продолжение таблицы 3

Ген/ Локус	Модель наследования	Генотип	Пациенты без ПОН		Пациенты с ПОН		OR (95%CI)	p	AIC	HWE
			n	%	n	%				
<i>TLR 4</i> rs4986790 (n = 679)	Кодоминантная	A/A	548	84,4	29	96,7	1,00	0,091	258,3	1
		A/G	97	14,9	1	3,3	0,19 (0,03–1,47)			
		G/G	4	0,6	0	0	0,00 (0,00–NA)			
	Доминантная	A/A	548	84,4	29	96,7	1,00	0,031	256,5	
		A/G-G/G	101	15,6	1	3,3	0,18 (0,02–1,36)			
	Рецессивная	A/A-A/G	645	99,4	30	100	1,00	0,43	260,5	
G/G		4	0,6	0	0	0,00 (0,00–NA)				
<i>TLR 4</i> rs4986791 (n = 679)	Кодоминантная	C/C	545	84	29	96,7	1,00	0,083	258,2	1
		C/T	100	15,4	1	3,3	0,19 (0,03–1,43)			
		T/T	4	0,6	0	0	0,00 (0,00–NA)			
	Доминантная	C/C	545	84	29	96,7	1,00	0,028	256,3	
		C/T-T/T	104	16	1	3,3	0,18 (0,02–1,33)			
	Рецессивная	C/C-C/T	645	99,4	30	100	1,00	0,43	260,5	
T/T		4	0,6	0	0	0,00 (0,00–NA)				
<i>TLR 6</i> rs3775073 (n = 680)	Кодоминантная	T/T	191	29,4	16	53,3	1,00	0,016	255	0,48
		T/C	334	51,4	11	36,7	0,35 (0,15–0,79)			
		C/C	125	19,2	3	10	0,27 (0,08–0,97)			
	Доминантная	T/T	191	29,4	16	53,3	1,00	0,0045	253,2	
		T/C-C/C	459	70,6	14	46,7	0,33 (0,15–0,71)			
	Рецессивная	T/T-T/C	525	80,8	27	90	1,00	0,19	259,5	
C/C		125	19,2	3	10	0,48 (0,14–1,62)				
<i>TLR 6</i> rs5743810 (n = 679)	Кодоминантная	G/G	282	43,5	12	40	1,00	0,24	260,3	0,73
		A/G	292	45	17	56,7	1,41 (0,65–3,05)			
		A/A	75	11,6	1	3,3	0,35 (0,04–2,79)			
	Доминантная	G/G	282	43,5	12	40	1,00	0,63	260,9	
		A/G-A/A	367	56,5	18	60	1,21 (0,56–2,59)			
	Рецессивная	G/G-A/G	574	88,4	29	96,7	1,00	0,15	259,1	
A/A		75	11,6	1	3,3	0,29 (0,04–2,20)				
<i>TREM-1</i> rs2234246 (n = 680)	Кодоминантная	C/C	229	35,2	4	13,3	1,00	0,028	256	0,43
		C/T	302	46,5	19	63,3	3,73 (1,23–11,33)			
		T/T	119	18,3	7	23,3	3,42 (0,96–12,14)			
	Доминантная	C/C	229	35,2	4	13,3	1,00	0,0076	254,1	
		C/T-T/T	421	64,8	26	86,7	3,64 (1,24–10,73)			
	Рецессивная	C/C-C/T	531	81,7	23	76,7	1,00	0,52	260,8	
T/T		119	18,3	7	23,3	1,35 (0,56–3,29)				
<i>TREM-1</i> rs4711668 (n = 678)	Кодоминантная	C/C	238	36,7	18	60	1,00	0,019	255,2	<0,05
		T/C	258	39,8	10	33,3	0,57 (0,25–1,27)			
		T/T	152	23,5	2	6,7	0,18 (0,04–0,78)			
	Доминантная	C/C	238	36,7	18	60	1,00	0,023	255,9	
		T/C-T/T	410	63,3	12	40	0,42 (0,20–0,89)			
	Рецессивная	C/C-T/C	496	76,5	28	93,3	1,00	0,015	255,1	
T/T		152	23,5	2	6,7	0,22 (0,05–0,97)				

Окончание таблицы 3

Ген/ Локус	Модель наследования	Генотип	Пациенты без ПОН		Пациенты с ПОН		OR (95%CI)	p	AIC	HWE
			n	%	n	%				
<i>TREM-1</i> rs3804277 (n = 680)	Кодоминантная	C/C	238	36,6	5	16,7	1,00	0,064	257,7	0,21
		C/T	295	45,4	18	60	2,99 (1,07–8,32)			
		T/T	117	18	7	23,3	2,82 (0,86–9,29)			
	Доминантная	C/C	238	36,6	5	16,7	1,00	0,019	255,7	
		C/T-T/T	412	63,4	25	83,3	2,94 (1,09–7,92)			
	Рецессивная	C/C-C/T	533	82	23	76,7	1,00	0,53	260,8	
T/T		117	18	7	23,3	1,34 (0,55–3,27)				
<i>TREM-1</i> rs2234237 (n = 680)	Кодоминантная	T/T	502	77,2	21	70	1,00	0,32	260,9	0,085
		A/T	132	20,3	9	30	1,58 (0,69–3,60)			
		A/A	16	2,5	0	0	0,00 (0,00–NA)			
	Доминантная	T/T	502	77,2	21	70	1,00	0,4	260,5	
		A/T-A/A	148	22,8	9	30	1,43 (0,63–3,26)			
	Рецессивная	T/T-A/T	634	97,5	30	100	1,00	0,28	260	
A/A		16	2,5	0	0	0,00 (0,00–NA)				
<i>TREM-1</i> rs6910730 (n = 680)	Кодоминантная	A/A	502	77,2	21	70	1,00	0,36	261,2	0,16
		A/G	133	20,5	9	30	1,50 (0,65–3,44)			
		G/G	15	2,3	0	0	0,00 (0,00–NA)			
	Доминантная	A/A	502	77,2	21	70	1,00	0,47	260,7	
		A/G-G/G	148	22,8	9	30	1,36 (0,60–3,12)			
	Рецессивная	A/A-A/G	635	97,7	30	100	1,00	0,28	260,1	
G/G		15	2,3	0	0	0,00 (0,00–NA)				
<i>TREM-1</i> rs1817537 (n = 680)	Кодоминантная	C/C	238	36,6	5	16,7	1,00	0,064	257,7	0,21
		C/G	295	45,4	18	60	2,99 (1,07–8,32)			
		G/G	117	18	7	23,3	2,82 (0,86–9,29)			
	Доминантная	C/C	238	36,6	5	16,7	1,00	0,019	255,7	
		C/G-G/G	412	63,4	25	83,3	2,94 (1,09–7,92)			
	Рецессивная	C/C-C/G	533	82	23	76,7	1,00	0,53	260,8	
G/G		117	18	7	23,3	1,34 (0,55–3,27)				
<i>TREM-1</i> rs9471535 (n = 677)	Кодоминантная	T/T	498	77	21	70	1,00	0,33	260,8	0,12
		C/T	133	20,6	9	30	1,56 (0,68–3,55)			
		C/C	16	2,5	0	0	0,00 (0,00–NA)			
	Доминантная	T/T	498	77	21	70	1,00	0,42	260,4	
		C/T-C/C	149	23	9	30	1,41 (0,62–3,22)			
	Рецессивная	T/T-C/T	631	97,5	30	100	1,00	0,28	259,9	
C/C		16	2,5	0	0	0,00 (0,00–NA)				
<i>TREM-1</i> rs7768162 (n = 677)	Кодоминантная	G/G	249	38,5	18	60	1,00	0,002	250,6	0,1
		A/G	288	44,5	12	40	0,66 (0,31–1,41)			
		A/A	110	17	0	0	0,00 (0,00–NA)			
	Доминантная	G/G	249	38,5	18	60	1,00	0,043	257	
		A/G-A/A	398	61,5	12	40	0,46 (0,21–0,98)			
	Рецессивная	G/G-A/G	537	83	30	100	1,00	8e-04	249,8	
A/A		110	17	0	0	0,00 (0,00–NA)				

В ходе анализа оценки вклада изученных полиморфных вариантов в развитие ПОН при наличии такого фактора риска как курение была найдена одна ассоциация. Так, у курящих пациентов, являющихся носителями минорного аллеля G полиморфного варианта rs5743611 гена *TLR1* (OR = 3,71 (95%CI = 1,43-9,60); p = 0,008), риск развития критических послеоперационных осложнений увеличивается почти в четыре раза. Помимо отличий в частотах аллелей варианта rs5743611 найдена ассоциация по частотам генотипов (p = 0,010). Для некурящих пациентов такой ассоциации выявлено не было.

При изучении остальных полиморфных вариантов в отношении развития ПОН значимых отличий выявлено не было.

С целью выявления независимых предикторов развития ПОН использовали бинарную логистическую регрессию с пошаговым включением и исключением предикторов. В данной модели зависимой переменной являлся диагностированный синдром полиорганной недостаточности; переменные вводились в модель при p менее 0,05, а исключались при p более 0,1.

В результате из 72 факторов риска (48 генотипов 16 полиморфных сайтов пяти генов и 24 варианта 12 клинических факторов) были определены четыре фактора, имеющих статистически значимую прогностическую ценность: генотип T/T rs3775073 гена *TLR6*, генотип T/T rs2234246 гена *TREM-1*, наличие хронической обструктивной болезни легких и возраст 60 лет и старше (таблица 4).

При оценке качества прогностической модели установлено, что правильность классификации пациентов по группам с синдромом и без синдрома полиорганной недостаточности с применением оценочных критериев составляет 95,07 %, p = 0,0003. Качество бинарной классификации оценивали с помощью построения ROC-кривой. При этом площадь под ROC-кривой равнялась 0,742 (95% CI 0,705-0,777).

Обсуждение

В настоящее время функциональная значимость рецепторов врожденного иммунного ответа определена. Однако на сегодняшний день недо-

статочно информации по такому вопросу, как их генетическая изменчивость, в том числе и относительно предрасположенности к развитию послеоперационных осложнений хирургического лечения различных заболеваний. Несмотря на то, что *TREM-1* был описан как важнейший активирующий рецептор воспалительного ответа, роль полиморфных локусов данного гена в определении восприимчивости к различным заболеваниям в настоящее время недостаточно изучена [11]. Тем не менее рядом исследований было показано, что полиморфные варианты гена *TREM-1* были ассоциированы с повышенной предрасположенностью к развитию неонатальной смертности [12], воспалительных заболеваний кишечника [13], пневмонии у пациентов с термическими ожогами [14], болезни Альцгеймера [15]. Стоит отметить, что большая часть работ по изучению гена *TREM-1* направлена на исследование септических заболеваний [16, 17]. Имеются также работы, где не выявлено достоверной связи полиморфизма гена *TREM-1* с развитием сепсиса [18] и инфекционного эндокардита [19].

Также ранее нами было проведено исследование по поиску ассоциативных связей данных полиморфных вариантов *TREM-1* с вероятностью возникновения ишемической болезни сердца [20]. Определено, что почти все полиморфные варианты ассоциированы с риском развития ишемической болезни сердца. Стоит отметить, что аллели G rs1817537, T rs2234246 и T rs3804277 *TREM-1* имеют статистически значимую корреляцию со сниженной вероятностью возникновения ИБС (OR = 0,57 (95%CI = 0,40-0,81), p = 0,0013; OR = 0,59 (95%CI = 0,42-0,84), p = 0,003 и OR = 0,58 (95% CI = 0,41-0,81), p = 0,0014 соответственно) [20], но при этом в настоящей работе нами показаны ассоциации данных полиморфных вариантов с повышенным риском развития ПОН после операции КШ. И, напротив, ранее было показано, что генотип T/T rs4711668 (OR = 1,66 (95%CI = 1,10-2,52), p = 0,014) связан с повышенным риском развития ИБС [20], но после операции КШ обладает протективными свойствами в отношении развития ПОН. Возможно, это связано с тем, что ключевым звеном в развитии атеросклероза и возникновении осложнений является воспаление. Однако,

Таблица 4. Результаты бинарной логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов

Переменная	OR	95%CI	p
Возраст старше 60 лет	2,34	1,05-5,21	0,037
Наличие хронической обструктивной болезни легких	6,71	1,61-28,06	0,009
Генотип T/T rs3775073 гена <i>TLR6</i>	2,70	1,23-5,90	0,013
Генотип T/T rs2234246 гена <i>TREM-1</i>	3,10	1,05-9,19	0,042

в первом случае данный процесс хронический, а во втором немедленная реакция организма. Поэтому межиндивидуальные различия в данных генах при выработке молекул повреждения тканей и внедрении внешних патогенов определяют различный характер течения воспалительного ответа.

На сегодняшний день роль полиморфных локусов генов *TLR*, в отличие от генов *TREM-1*, более изучена и весьма широко описана в развитии не только атеросклероза [21, 22], но и других сердечно-сосудистых заболеваний [23]. Однако до настоящего времени роль генов Toll-подобных рецепторов также не исследовалась в определении предрасположенности к развитию послеоперационных осложнений.

В данной работе показана ассоциация локуса rs3775073 *TLR6* со сниженным риском развития ПОН в послеоперационном периоде в общей выборке мужчин и женщин. Однако по результатам проведенных нами ранее исследований установлено, что гетерозиготный генотип (Т/С) rs3775073 *TLR6* статистически значимо ассоциирован с повышенным риском развития ишемической болезни сердца у мужчин (OR = 1,68 (95%CI = 1,03–2,73), $p < 0,05$) [24].

Нужно отметить, что, несмотря на малую частоту минорного аллеля полиморфных вариантов генов *TLR1* (rs5743611), *TLR2* (rs5743708), *TLR4* (rs4986791), в данном исследовании нам удалось найти значимые ассоциации между анализируемыми полиморфизмами и риском развития ПОН только по одному локусу rs5743611 гена *TLR1* и наличием факта курения. Определено, что табакокурение пациентами с ИБС и генетической предрасположенностью к развитию ПОН после операции КШ, дополнительно увеличивает риск развития данных осложнений, инициируя воспалительный ответ.

Следовательно, совокупность наличия нескольких признаков: генетической предрасположенности пациентов с ИБС к развитию критических послеоперационных осложнений и некоторых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ИМ, АГ, ожирения), а также проведение кардиохирургического вмешательства в условиях ИК могут усугублять прогноз пациентов. Учитывая исходную тяжесть состояния данной категории больных, остается значимой проблема предупреждения и раннего интенсивного лечения осложнений, возникающих как во время, так и после оперативного вмешательства.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые показана ассоциация 5 аллельных вариантов гена *TREM-1* (rs1817537, rs2234246, rs3804277, rs4711668, rs7768162) и 3 *TLR* (rs3775073, rs5743611,

rs3804099) с риском развития полиорганной недостаточности после операции коронарного шунтирования.

Заключение

В данной работе установлены ассоциации полиморфных вариантов генов врожденного иммунитета с развитием критических осложнений после операции коронарного шунтирования. А также определен вклад изучаемых полиморфных вариантов генов врожденного иммунного ответа в формирование предрасположенности к развитию ПОН у больных ИБС. По результатам исследования определено, что носительство редких аллелей в отдельных полиморфных сайтах *TREM-1* и *TLR6* демонстрирует свою потенциальную прогностическую силу в определении риска развития полиорганной недостаточности.

Финансирование/Funding

Данная работа была поддержана Фондом молодых ученых в области биомедицинских наук в 2016 году (научный проект № 15-005).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA et al. 2014 global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: statistics from World Health Organisation and United Nations. *International Journal of Cardiology*. 2014; 174(2): 293–298.
2. Møller CH, Steinbrüchel DA. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Current Cardiology Reports Journal*. 2014; 16(3):455
3. Plotnikov GP, SHukevich DL, Grigor'ev EV. Abdominal complication in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Complex problems of cardiovascular diseases = Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2014; 1:75–86. In Russian [Плотников Г. П., Шукевич Д. Л., Григорьев Е. В. Абдоминальные осложнения при операциях на сердце с искусственным кровообращением. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014, 1:75–86].
4. Hatakeyama N, Matsuda N. Alert cell strategy: mechanisms of inflammatory response and organ protection. *Current Pharmaceutical Design Journal*. 2014; 20(36): 5766–5778.
5. Bone RC. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference

- Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. 1992; 20: 864–874.
6. Scott MC. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2017; 35 (1): 1–9.
7. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*. 2015; 16 (4): 343–353.
8. Pothlichet J, Quintana-Murci L. The genetics of innate immunity sensors and human disease. *International Reviews of Immunology*. 2013; 32 (2): 157–208.
9. Vincent J-L, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 1996; 22 (7): 707–710.
10. Smith K, Kliko C, Cantor C. Puls-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. *The Analysis of the genome. Methods: the Lane with English M: World*, 1990. 58–94.
11. Хуторная МВ, Понасенко АВ, Головкин АС. Трiggering receptor expressed on myeloid cells (trem1): генетические полиморфизмы и роль в иммунных ответах. *Medicine in Kuzbass = Medicina v Kuzbasse*. 2013; 4(12):14–18. In Russian [Хуторная М. В., Понасенко А. В., Головкин А. С. Триггерный рецептор экспрессируемый на миелоидных клетках (TREM-1): генетический полиморфизм и роль в реализации иммунного ответа. *Медицина в Кузбассе*. 2013, 4 (12): 14–18].
12. Velez DR, Fortunato SJ, Thorsen P et al. Pre-term birth in Caucasians is associated with coagulation and inflammation pathway gene variants. *PLoS One*. 2008; 3(9):e3283.
13. Jung ES, Kim SW, Moon CM et al. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and inflammatory bowel diseases in the Korean population. *Life Sci*. 2011; 89 (9–10):289–294.
14. Rivera-Chávez FA, Huebinger RM, Burris A et al. A TREM-1 Polymorphism A/T within the Exon 2 Is Associated with Pneumonia in Burn-Injured Patients. *ISRN Inflamm*. 2013; 2013: 431739.
15. Replogle JM, Chan G, White CC et al. A TREM1 variant alters the accumulation of Alzheimer-related amyloid pathology. *Ann Neurol*. 2015; 77 (3): 469–477.
16. Su L, Liu C, Li C et al. Dynamic Changes in Serum Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) and its Gene Polymorphisms are Associated with Sepsis Prognosis. *Inflammation*. 2012; 35: 1833.
17. Peng L-S, Li J, Zhou G-S, Deng L-H et al. Relationships between genetic polymorphisms of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 and septic shock in a Chinese Han population. *World Journal of Emergency Medicine*. 2015; 2 (6): 123–130.
18. Chen Q, Zhou H, Wu S, et al. Lack of association between TREM-1 gene polymorphisms and severe sepsis in a Chinese Han population. *Hum Immunol*. 2008; 69 (3): 220–226.
19. Понасенко АВ, Кутихин АГ, Хуторная МВ et al. Polymorphisms within innate immune response, calcium metabolism and lipid metabolism are predictors of infective endocarditis. *Infection and immunity = Infektsiya i immunitet*. 2015; 4 (5): 331–338. In Russian [Понасенко А. В., Кутихин А. Г., Хуторная М. В. и др. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с инфекционным эндокардитом. *Инфекция и иммунитет*. 2015, 4 (5): 331–338].
20. Понасенко АВ, Головкин АС, Хуторная МВ et al. Association of TREM-gene polymorphisms with the risk of the coronary artery disease in Russian population. *Molecular medicine = Molekulyarnaya medicina*. 2017; 1 (15): 34–39. In Russian [Понасенко А. В., Головкин А. С., Хуторная М. В. и др. Связь полиморфизмов гена TREM-1 с риском развития ишемической болезни сердца в русской популяции. *Молекулярная медицина*. 2017, 1 (15): 34–39].
21. Xie X, Shi X, Liu M. The Roles of TLR Gene Polymorphisms in Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 35,317 Subjects. *Scand J Immunol*. 2017; 86 (1): 50–58.
22. den Dekker WK, Cheng C, Pasterkamp G, Duckers HJ. Toll like receptor 4 in atherosclerosis and plaque destabilization. *Atherosclerosis*. 2010; 209(2):314–320.
23. Vallejo JG. Role of Toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 121 (1): 1–10.
24. Понасенко АВ, Хуторная МВ, Кутихин АГ et al. The role of polymorphisms within genes encoding toll-like receptors in coronary atherosclerosis. *Атеросклероз*. 2015; 3(11):22–28. In Russian [Понасенко А. В., Хуторная М. В., Кутихин А. Г. и др. Роль полиморфизмов генов семейства Toll-подобных рецепторов в атеросклеротическом поражении сосудов сердца. *Атеросклероз*. 2015, 3 (11): 22–28].

Информация об авторах:

Хуторная Мария Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ;

Понасенко Анастасия Валериевна, к.м.н., заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ;

Радивилко Артем Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ;

Кутихин Антон Геннадьевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ;

Жидкова Ирина Игоревна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ;

Крутицкий Сергей Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории критических состояний отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ;

Салахов Рамиль Ринатович, к.м.н., научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ;

Григорьев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и лечебной работе НИИ КПССЗ;

Головкин Алексей Сергеевич, д.м.н., руководитель группы генно-клеточной инженерии института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Author information:

Khutornaya Maria V., Junior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Ponassenko Anastasia V., PhD (Medicine), Head of the Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Radivilko Artem S., PhD (Medicine), Researcher Associate, Laboratory of critical states, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Kutikhin Anton G., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Zhidkova Irina I., PhD (Medicine), Researcher Associate, Laboratory of Circulation Pathology, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Salakhov Ramil R., PhD (Medicine), Researcher Associate, Laboratory of Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Krutitskiy Sergey S., Junior Researcher, Laboratory of critical states, Department of Multivessel Coronary Artery Disease and Polyvascular Disease, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Grigoryev Evgeny V., PhD (Medicine), Professor, deputy director on scientific and medical work at Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases;

Golovkin Alexey S., PhD (Medicine), PI, institute of molecular biology and genetics, National Almazov medical research Centre.