

компенсации тяжелого ТТ все пациенты имели ХСН: ХСН I функционального класса (ФК) (классификация NYHA, 1964 г.) зарегистрирована у 17,3 % ($n = 9$) обследованных, ХСН II ФК – у 75,0 % ($n = 39$), ХСН III ФК – у 7,7 % ($n = 4$) ($p_{1-2} = 0,02$, $p_{1-3} = 0,59$, $p_{2-3} = 0,03$). Проводимая тиреостатическая терапия тирозолом, кардиопротективная терапия β -блокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов у больных с тяжелым ТТ способствовали не только наступлению субклинического ТТ, но и снижению ФК ХСН. Так, ХСН I ФК зарегистрирована у 13,5 % ($n = 7$) человек, ХСН II ФК – у 55,8 % ($n = 29$) ($p = 0,01$), ХСН III и IV ФК не выявлена. В период декомпенсации тяжелого ТТ у 59,6 % ($n = 31$) пациентов регистрировалась фибрилляция предсердий (ФП): у 19,2 % ($n = 10$) – персистирующей, у 40,4 % ($n = 21$) – пароксизмальной формы ($p = 0,01$). На фоне лечения тиреостатиками пароксизмальная и персистирующая формы ФП были купированы у всех пациентов.

У всех больных БГ зарегистрированы нарушения микроэлементного (МЭ) состава волос, встречавшиеся более часто при тяжелой степени. Так, дефицит цинка имели 82,7 % ($n = 43$), селена – 76,9 % ($n = 40$), меди – 76,9 % ($n = 40$) пациентов с тяжелым ТТ и ХСН. У здоровых добровольцев дефицит цинка встречался реже – в 27,0 % случаев ($n = 10$; $p = 0,01$), дефицит селена – в 15,5 % ($n = 6$; $p = 0,01$), дефицит меди – в 10,8 % ($n = 4$; $p = 0,01$). При средней степени тяжести БГ нарушение МЭ регистрировалось реже, чем при тяжелой степени: дефицит селена – у 42,6 % ($n = 26$); $p = 0,02$, дефицит цинка – у 52,5 % ($n = 32$; $p = 0,01$), однако уровень меди у всех больных был повышен по сравнению с группой контроля и с тяжелым ТТ

($p = 0,01$). Среди больных с ФП дефицит селена зарегистрирован у 70,9 % ($n = 22$), дефицит цинка – у 77,4 % ($n = 24$), дефицит меди – у 67,7 % ($n = 21$) пациентов.

С помощью логистической регрессии и ROC-анализа составлена диагностическая модель и таблица факторов риска тиреотоксической кардиомиопатии в баллах, учитывающая содержание ТТГ, св.Т4, АТ к рТТГ в дебюте БГ, объем ШЖ, длительность течения ТТ, количество рецидивов, длительность периода отсутствия лечения тиреостатиками, обеспеченность селеном, цинком, медью. Таблицу целесообразно использовать у всех больных БГ в дебюте для определения степени риска развития ТТ и персонализированного подхода к ее профилактике. Учитывая значительные нарушения МЭ состава волос при средней и тяжелой степени БГ, больным с высоким и средним риском развития ТТ в схему лечения с профилактической целью целесообразно включать, помимо тиреостатической и кардиопротективной терапии, препараты селена, цинка, меди.

Выводы.

1. У всех больных тяжелой степенью БГ с ХСН в волосах встречался дефицит МЭ: цинка – у 82,7 % ($n = 43$), селена – у 76,9 % ($n = 40$), меди – у 76,9 % ($n = 40$) пациентов.

2. Всем больным БГ целесообразно определение МЭ при постановке диагноза и в динамике заболевания.

3. Разработанная модель позволяет в дебюте БГ оценить риск развития ХСН и дифференцированно подойти к ее профилактике. При среднем и высоком риске развития ХСН в дебюте заболевания в схему лечения БГ помимо тиреостатической, кардиопротективной терапии следует включать препараты цинка, меди, селена.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-417-420

Ассоциация полиморфного варианта гена *PLAUR* и концентрации растворимой формы его продукта *uPAR* в сыворотке крови с тяжестью течения COVID-19

Л.А. Некрасова^{1, 2}, Л.М. Самоходская¹, Е.В. Семина^{1, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

³ ФГБУ НМИЦ Кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Определение факторов, ассоциированных с тяжестью заболевания при COVID-19, может помочь в ранней стратификации пациентов, выборе оптимальной тактики лечения, улучшении

результатов лечения пациентов и снижении нагрузки на систему здравоохранения. В последнее время появились данные о возможной наследственной предрасположенности к определенно-

му варианту течения заболевания COVID-19 [1]. Известно, что полиморфные варианты генов, участвующие в формировании эндотелиальной дисфункции, ассоциированы с тяжестью течения сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз и тромбоз [2]. В норме варианты генов не являются причиной развития серьезных изменений сосудов, однако в случае бактериальных или вирусных инфекций, нарушений гемостаза или при развитии воспалительных реакций это может быть фактором, усиливающим тяжесть заболевания [3, 4]. В этой связи перспективными мишенями для изучения механизмов развития эндотелиальной дисфункции при COVID-19 являются гены, участвующие в формировании коммуникаций между эндотелиальными клетками, клетками стромы и иммунными клетками, а также кровью, и определяющими барьерную функцию эндотелия [1]. Среди таких генов огромную роль играют гены, кодирующие активатор плазминогена uPA (урокиназу) и его рецептор uPAR, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, сам плазминоген, эндотелиальную синтазу оксида азота eNOS.

Цель. Изучение взаимосвязи полиморфных вариантов генов системы фибринолиза и генов, кодирующих факторы, регулирующие сосудистый тонус, с тяжестью течения COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены пациенты ($n = 151$), проходившие стационарное лечение на базе Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, с подтвержденным диагнозом COVID-19. Объектом являлись образцы крови и сыворотки крови, а также результаты лабораторных исследований крови пациентов с диагностированным COVID-19 различной степени тяжести заболевания по результатам компьютерной томографии.

Диагноз COVID-19 подтверждали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Анализ показателей гемостаза проводился на автоматическом анализаторе Stago STA Compact (Stago, Франция), биохимических показателей крови — с использованием автоматического биохимического анализатора AU480 (Beckman Coulter, Германия). Геномную ДНК экстрагировали из периферической венозной крови с использованием набора для выделения ДНК «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ДНК-Технология, Россия). Полиморфные варианты исследуемых генов были генотипированы с использованием наборов с аллель-специфичными праймерами (ДНК-технология, Россия). Количественную ПЦР проводили на устройстве

для ПЦР в реальном времени «ДТ-96» (ДНК-технология, Россия). Генотипы определяли по температурам плавления продуктов амплификации в каналах FAM и HEX. Содержание растворимого uPAR в образцах сыворотки измеряли с помощью иммуноферментного анализа с использованием набора Human uPAR ELISA Kit (Abcam, США). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы R (версия 4.2.1) и встроенных пакетов epitools (версии 0.5-10.1), genetics (версия 1.3.8.1.3), haplo.stats (версия 1.8.9), ROCit (версия 2.1.1), forestmodel (версия 0.6.2), ggpubr (версия 0.4.0) и ggplot2 (версия 3.3.6).

Результаты. В настоящем исследовании определяли следующие полиморфные варианты генов: *NOS3* (rs2070744, rs1799983), *SERPINE1* (rs1799768), *PLAU* (rs2227564) и *PLAUR* (rs344781, rs2302524). Не обнаружено существенной связи анализируемых полиморфизмов генов *NOS3*, *SERPINE1*, *PLAU* и однонуклеотидного полиморфного варианта rs344781 гена *PLAUR* с тяжестью поражения легких, обусловленного COVID-19. Вариант rs2302524 гена *PLAUR*, вызывающий миссенс-мутацию Lys220Arg, выявлен как достоверно связанный с определенной тяжестью поражения легких (таблица). Гетерозиготный генотип rs2302524 Т/С продемонстрировал защитный эффект, будучи достоверно более частым в группе пациентов с «легкой» степенью поражения легких при COVID-19, предполагая кодоминантную модель наследования. Для корректировки параметров возраста и пола выполнена логистическая регрессия. Тенденция ассоциации генотипа rs2302524 Т/С с «легкой» степенью поражения легких у больных COVID-19 сохранялась (отношение шансов (ОШ) 0,315 [95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,130–0,708] ($p = 0,0069$) в кодоминантной модели наследования (Т/С против Т/Т)). В доминантной модели наследования (Т/С-С/С против Т/Т) прослеживается аналогичная закономерность: ОШ 0,345 [95 % ДИ 0,152–0,741] ($p = 0,0081$). Также в сверхдоминантной модели наследования (Т/С против Т/Т-С/С) определено ОШ 0,321 [95 % ДИ 0,133–0,719] ($p = 0,0077$).

Установлено, что сывороточная концентрация uPAR (продукт гена *PLAUR*) в группе пациентов с «тяжелой» степенью повреждения легких значительно больше, чем у лиц с «легкой» степенью COVID-19 (соответственно $9,40 \pm 0,58$ и $6,20 \pm 0,28$ нг/мл, $p = 3,43 \times 10^{-6}$, t-тест). Уровень uPAR положительно коррелировал с выраженностью поражения легких ($r = 0,45$, $p = 5,5 \times 10^{-8}$). Также ROC-анализ показал, что

Распределение генотипов у пациентов с «легкой» и «тяжелой» степенью поражения легких при COVID-19

Полиморфизм	Генотип	Частота генотипа, n (%)		p (точный критерий Фишера)	ОШ [95 % ДИ]	p (точный критерий Фишера)
		«Легкая» степень COVID-19	«Тяжелая» степень COVID-19			
NOS3: -769 T>C	TT	30 (36)	26 (39)	0,6566	1	
	CT	41 (49)	28 (42)		0,790 [0,385–1,617]	0,5871
	CC	13 (15)	13 (19)		1,152 [0,447–2,972]	0,8151
NOS3, rs1799983	GG	43 (51)	28 (42)	0,3233	1	
	GT	36 (43)	31 (46)		1,319 [0,669–2,614]	0,4918
	TT	5 (6)	8 (12)		2,406 [0,713–8,930]	0,2220
SERPINE1, rs1799768	4G4G	19 (23)	19 (28)	0,6349	1	
	4G5G	45 (54)	31 (46)		0,692 [0,312–1,524]	0,4243
	5G5G	20 (24)	17 (25)		0,852 [0,339–2,131]	0,8185
PLAU, rs2227564	CC	49 (58)	42 (63)	0,1957	1	
	CT	34 (40)	21 (31)		0,723 [0,361–1,430]	0,3909
	TT	1 (1)	4 (6)		4,190 [0,554–117,613]	0,1906
PLAUR, rs344781	TT	45 (54)	37 (55)	0,6836	1	
	TC	33 (39)	23 (34)		0,850 [0,423–1,692]	0,7272
	CC	6 (7)	7 (10)		1,409 [0,422–4,846]	0,5676
PLAUR, rs2302524	TT	53 (63)	55 (82)	0,0199	1	
	TC	28 (33)	10 (15)		0,349 [0,147–0,773]	0,0130
	CC	3 (4)	2 (3)		0,660 [0,074–4,495]	0,6790

концентрация uPAR в крови пациента может быть использована для прогнозирования повреждения легких более 25 % по результатам компьютерной томографии, площадь под кривой AUC 0,738, 95 % ДИ 0,651–0,825 (рис. 1).

В ходе проведенного исследования не обнаружено значимой связи между уровнем uPAR в

сыворотке крови и изучаемыми полиморфными вариантами PLAUR (rs344781 и rs2302524) или другими протестированными полиморфизмами (рис. 2).

Выводы.

1. Не выявлено существенной связи анализируемых полиморфизмов генов NOS3, SERPINE1, PLAU и однонуклеотидного полиморфного варианта rs344781 гена PLAUR с тяжестью поражения легких, обусловленного COVID-19.

2. Установлено, что гетерозиготный генотип T/C полиморфного варианта гена PLAUR rs2302524 ассоциирован с легкой степенью повреждения легких у пациентов с COVID-19.

3. У больных с поражением легких 25 % и более наблюдается достоверно высокий уровень растворимой формы рецептора урокиназы uPAR (продукт гена PLAUR) в сыворотке крови. Данный показатель демонстрирует высокую прогностическую значимость при предположении тяжелого течения COVID-19.

4. Не обнаружено существенной связи между носительством полиморфного варианта PLAUR rs2302524, ассоциированного с легкой степенью повреждения легких при COVID-19, и уровнем uPAR в сыворотке крови.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова «Разработка методов

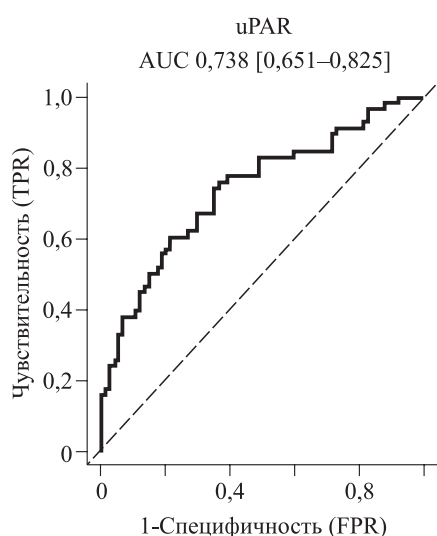


Рис. 1. ROC-кривая сывороточной концентрации uPAR при прогнозировании «тяжелой» степени поражения легких

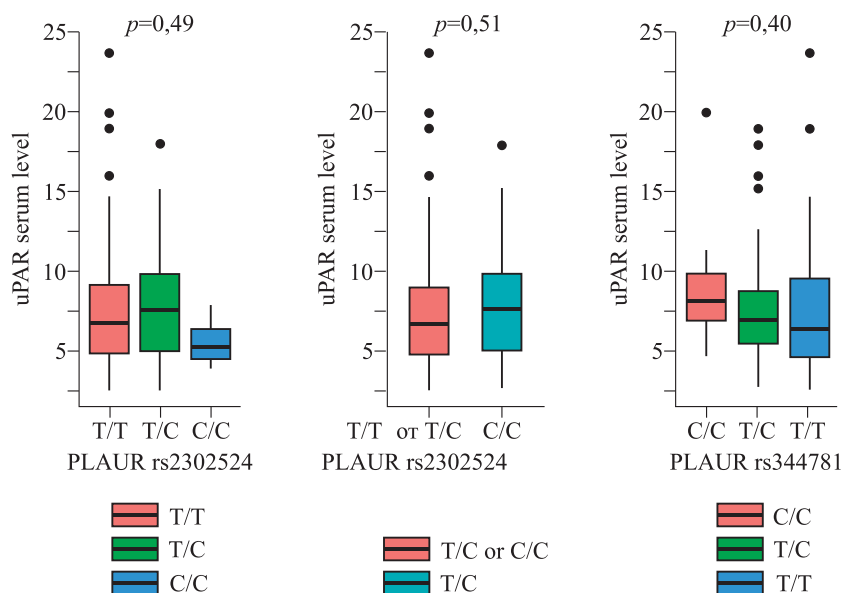


Рис. 2. Ассоциация полиморфизмов гена *PLAUR* с уровнем uPAR в сыворотке крови. Приведены значения *p*, полученные с помощью дисперсионного анализа

диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах развития болезни» № 0908.002, номер ЦИТИС (Центр информационных технологий и систем органов исполнительной власти) 121061800142-0 и при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60029.

Литература

1. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature*, 2021; 600 (7889): 472–477.
2. Zarkasi K.A., Abdul Murad N.A., Ahmad N., Jamal R., Abdullah N. Coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus: genetic factors and their mechanisms, gene-gene, and gene-environment interactions in the Asian populations. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022; 19 (2): 647. doi: 10.3390/ijerph19020647
3. Balta G., Altay C., Gurgey A. *PAI-1* gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. *Am. J. Hematol.*, 2002; 71 (2): 89–93.
4. Guo X., Chen Z., Xia Y., Lin W., Li H. Investigation of the genetic variation in ACE on the structural recognition by the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *J. Transl. Med.*, 2020; 18 (2): 321.

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-420-421

Биочип для мультиплексного обнаружения биомаркеров изолированных и множественных аутоиммунных эндокринных заболеваний

Е.Н. Савватеева¹, М.Ю. Юкина², Н.Ф. Нуралиева², В.В. Соколова¹,
М.А. Филиппова¹, Е.А. Трошина², Д.А. Грядун¹

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, г. Москва, Россия

Большинство аутоиммунных эндокринных заболеваний являются тяжелыми инвалидизирующими патологиями, манифестирующими на протяжении всей жизни пациента, как правило, комбинацией поражений различных эндокринных желез, что требует комплексной комбинированной терапии. Более того, при данных

нозологиях необходима сложная и в то же время своевременная диагностика, так как многие из них являются потенциально опасными для жизни в отсутствие лечения. Для выявления множественных аутоиммунных заболеваний требуется проведение регулярного дорогостоящего скрининга. В подавляющем большинстве случаев