

Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование

Для корреспонденции: Дмитрий Владимирович Белов, belof20@ya.ru

Поступила в редакцию 13 июня 2023 г. Исправлена 28 ноября 2023 г. Принята к печати 29 ноября 2023 г.

Цитировать: Белов Д.В., Абрамовских О.С., Зотова М.А., Логинова Ю.В., Фокин А.А. Генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце: проспективное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023;27(4):77-88. <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-77-88>

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016/>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: О.С. Абрамовских, А.А. Фокин, Д.В. Белов
Сбор и анализ данных: Ю.В. Логинова
Статистическая обработка данных: М.А. Зотова
Написание статьи: Д.В. Белов
Исправление статьи: Ю.В. Логинова
Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID

Д.В. Белов, <https://orcid.org/0000-0003-4985-9716>
О.С. Абрамовских, <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>
М.А. Зотова, <https://orcid.org/0000-0002-2391-7765>
Ю.В. Логинова, <https://orcid.org/0000-0002-4666-2961>
А.А. Фокин, <https://orcid.org/0000-0001-7806-2357>

Д.В. Белов^{1,2}, **О.С. Абрамовских**¹, **М.А. Зотова**¹, **Ю.В. Логинова**¹, **А.А. Фокин**¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск), Челябинск, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Прогнозирование послеоперационных абдоминальных осложнений — важная проблема кардиохирургии. Выявление генетических предикторов позволит лучше понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе нарушений послеоперационного периода, и осуществлять их профилактику.

Цель. Выявить генетические предикторы абдоминальных осложнений после операций на сердце.

Методы. Провели проспективное исследование 72 пациентов с абдоминальными осложнениями и 102 пациентов без абдоминальных осложнений в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с использованием точного метода по алгоритму SNP-HWE в пакете PLINK (версия 1.9). Для поиска генов — маркеров риска абдоминальных осложнений для каждого полиморфного гена оценивали 6 моделей: аллельную, кодоминантную, доминантную, рецессивную, сверхдоминантную и лог-аддитивную. Для анализа однонуклеотидных полиморфизмов генов *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *SERPINE1* (rs1799768) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе Rotor-Gene 6000 (Corbett Research Pty Ltd., Мортлейк, Австралия) с использованием праймеров и зондов производства ЗАО «Синтол» (Москва, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Однонуклеотидные полиморфизмы генов *IL1B* (rs1143634), *CXCL8* (rs4073), *IL10* (rs1800872), *APOE* (rs429358), *FABP2* (rs1799883), *NOS3* (rs1799983), *VEGFA* (rs699947) исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на анализаторе «ДТпрайм 4» (ООО «НПО «ДНК-Технология», г. Протвино Московской обл., Россия) с использованием праймеров и зондов производства ООО «ТестГен» (Ульяновск, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Однонуклеотидный полиморфизм гена *TLR3* (rs3775291) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по кривым плавления с использованием наборов реагентов ООО «ТестГен» на анализаторе «ДТпрайм 4».

Результаты. С риском развития абдоминальных осложнений ассоциированы гены *IL1B* (rs1143634) и *FABP2* (rs1799883), из которых после поправки на множественность сравнений статистически значимым остался только второй. Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* в качестве предиктора риска абдоминальных осложнений может рассматриваться в кодоминантной и доминантной моделях, которые были близки по значению p (0,003 и 0,002 соответственно или 0,033 и 0,022 с поправкой на множественность сравнений). Риск развития абдоминальных осложнений связан с наличием в геноме мутантного аллеля *S*, который, вероятно, является доминантным: отношение шансов для доминантной модели 3,53 [95% доверительный интервал 1,62; 7,70].

© Белов Д.В.,
Абрамовских О.С.,
Зотова М.А.,
Логинова Ю.В.,
Фокин А.А., 2023



Заключение. Наиболее сильные маркеры риска абдоминальных осложнений — гены *IL1B* (rs1143634) и *FABP2* (rs1799883), из которых после поправки на множественность сравнений статистически значимым остался *FABP2* (rs1799883). Его полиморфизм в качестве предиктора абдоминальных осложнений может рассматриваться в кодоминантной и доминантной моделях.

Ключевые слова: ген; искусственное кровообращение; осложнение; предиктор; прогнозирование

Введение

Прогнозирование периоперационных рисков смертности и заболеваемости остается важной проблемой кардиохирургии взрослых. За последнее десятилетие установлена генетическая предрасположенность ко многим видам осложнений после кардиохирургических операций (кардиологические, неврологические и так далее) [1; 2]. В то же время в литературе недостаточно данных об осложнениях со стороны органов брюшной полости после операций на сердце. Несмотря на то, что абдоминальные осложнения встречаются у 1,01 % пациентов, перенесших открытые операции на сердце, при развитии острой мезентериальной ишемии летальность составляет 52,6 % [3]. Высокая смертность обусловлена, с одной стороны, общим тяжелым состоянием больных в послеоперационном периоде, с другой стороны — запоздалой диагностикой из-за стертой клинической картины и ведущей ролью висцеральной ишемии в патогенезе. Увеличить выявляемость и улучшить понимание патофизиологии данных осложнений могло бы определение генов, ответственных за их развитие. Однако в литературе до сих пор не определена генетическая предрасположенность к абдоминальным осложнениям.

Цель исследования — выявление генетических предикторов абдоминальных осложнений после операций на сердце.

Методы

Проведено проспективное исследование потенциальных генетических предикторов абдоминальных осложнений у 174 пациентов, прооперированных в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск). От всех больных, включенных в исследование, получены письменные добровольные информированные согласия. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Челябинск) (протокол № 3 от 04.09.2022 г.).

Больных разделили на две группы:

1. Пациенты с абдоминальными осложнениями после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операция с искусственным кровообращением, развитие острого холецистита, паралитической кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения, острой мезентериальной ишемии, подтвержденных клинически, а также данными лабораторных и инструментальных исследований. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, операция без искусственного кровообращения.

2. Пациенты после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения без абдоминальных осложнений. Критерии включения: возраст старше 18 лет, операция с искусственным кровообращением, отсутствие осложнений со стороны органов брюшной полости. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, операция без искусственного кровообращения, развитие острого холецистита, паралитической кишечной непроходимости, желудочно-кишечного кровотечения, острой мезентериальной ишемии.

Научную работу проводили в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Материалом для генотипирования послужили образцы ДНК, полученные из лейкоцитов периферической венозной крови обследуемых с использованием набора реагентов «К-Сорб-100» (ЗАО «Синтол», Москва, Россия).

Для анализа однонуклеотидных полиморфизмов (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) генов *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), *SERPINE1* (rs1799768) применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе Rotor-Gene 6000 (Corbett Research Pty Ltd., Мортлейк, Австралия) с использованием праймеров и зондов производства ЗАО «Синтол» согласно инструкции фирмы-производителя. Анализ SNP генов *IL1B* (rs1143634), *CXCL8* (rs4073), *IL10* (rs1800872), *APOE* (rs429358), *FABP2* (rs1799883), *NOS3* (rs1799983), *VEGFA* (rs699947) выполняли методом ПЦР в режиме реального време-



Частоты встречаемости абдоминальных осложнений в выборке пациентов, участвовавших в молекулярно-генетическом исследовании

ни на анализаторе «ДТпрайм 4» (ООО «НПО «ДНК-Технология», г. Протвино Московской обл., Россия) с использованием праймеров и зондов производства ООО «ТестГен» (Ульяновск, Россия) согласно инструкции фирмы-производителя. Определение SNP гена *TLR3* (rs3775291) проводили методом ПЦР в режиме реального времени по кривым плавления с использованием наборов реагентов ООО «ТестГен» на анализаторе «ДТпрайм 4».

Табл. 1. Характеристика групп пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по количественным показателям

Показатель	Группа абдоминальных осложнений, n = 72	Группа без абдоминальных осложнений, n = 102	p
Возраст, годы			
Min – Max	27–79	44–77	0,429
Me (Q ₁ –Q ₃)	65 (58–70)	66 (60–71)	
Рост, см			
Min – Max	152–189	145–195	0,003**
Me (Q ₁ –Q ₃)	172 (163–176)	167 (158–173)	
Масса тела, кг			
Min – Max	47–121	44–127	< 0,001***
Me (Q ₁ –Q ₃)	90 (79–99)	79 (73,5–91,0)	
Индекс массы тела, кг/м²			
Min – Max	18,4–41,5	17,6–42,9	0,096 [?]
Me (Q ₁ –Q ₃)	30,7 (27,2–33,9)	29,0 (26,4–32,9)	
Фракция выброса левого желудочка, %			
Min – Max	29–70	25–72	0,841
Me (Q ₁ –Q ₃)	58,2 (49,4–61,2)	57,0 (48,8–62,0)	
Время искусственного кровообращения, мин			
Min – Max	0–330	0–246	< 0,001***
Me (Q ₁ –Q ₃)	82,5 (56,3–161,0)	62,0 (49,8–99,0)	
Время пережатия аорты, мин			
Min – Max	0–228	0–185	< 0,001***
Me (Q ₁ –Q ₃)	44 (30–108)	31,5 (24,8–53,0)	

Примечание. * — p < 0,05; ** — p < 0,010; *** — p < 0,001; [?] — 0,05 < p < 0,10.

Статистический анализ

При анализе данных для всех 11 генов рассчитывали абсолютные и относительные (в %) частоты встречаемости аллелей и генотипов в группах с абдоминальными осложнениями (n = 72) и без них (n = 102), а также в объединенной выборке (n = 174). Сравнение выборок по количественным показателям проводили критерием Манна – Уитни, по качественным — критерием хи-квадрат Пирсона, а в случае слабой насыщенности таблиц (имелись ячейки со значениями менее 5) значения p вычисляли рандомизационной процедурой Монте-Карло (n = 99 999). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с использованием точного метода по алгоритму SNP-HWE в пакете PLINK (версия 1.9). Для поиска генов — маркеров риска абдоминальных осложнений для каждого полиморфного гена оценивали 6 моделей: аллельную, кодоминантную, доминантную, рецессивную, сверхдоминантную и лог-аддитивную. В качестве величины эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), а поправку на множественность сравнений делали по средней доле ложных отклонений гипотез [4]. Расчеты выполняли в пакетах SNPStats и PAST (версия 4.11). Статистически значимыми признавали эффекты при p ≤ 0,05, незначимыми — при p > 0,10.

Результаты

В выборке пациентов с абдоминальными осложнениями (n = 72) отмечено 73 осложнения. В подавляющем большинстве случаев они были представлены единичными патологиями, у одного пациента имелось сочетание желудочно-кишечного кровотечения и паралитической кишечной непроходимости (рисунк).

Табл. 2. Характеристика групп пациентов с абдоминальными осложнениями и без них по клиническим критериям, видам вмешательства и сопутствующей патологии

Показатель	Группа абдоминальных осложнений, n (%) [95% ДИ]	Группа без абдоминальных осложнений, n (%) [95% ДИ]	p
Коронарное шунтирование	62 (86,1) [76,8; 92,6]	94 (92,2) [85,7; 96,2]	0,197
Клапанная коррекция	25 (34,7) [24,5; 46,1]	23 (22,5) [15,3; 31,4]	0,077 [?]
Пол мужской	60 (83,3) [73,5; 90,6]	69 (67,6) [58,2; 76,1]	0,020*
Ишемическая болезнь сердца	60 (83,3) [73,5; 90,6]	93 (91,2) [84,5; 95,5]	0,118
Постинфарктный кардиосклероз	37 (51,4) [40,0; 62,7]	50 (49,0) [39,5; 58,6]	0,758
Фибрилляция предсердий	22 (30,6) [20,8; 41,8]	23 (22,5) [15,3; 31,4]	0,235
Сахарный диабет	16 (22,2) [13,8; 32,8]	22 (21,6) [14,4; 30,3]	0,918
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (5,6) [1,9; 12,7]	8 (7,8) [3,8; 14,3]	0,763
Атеросклероз ветвей дуги аорты	52 (72,2) [62,1; 81,5]	29 (28,4) [20,4; 37,7]	< 0,001***
Рестернотомия	11 (15,3) [8,4; 24,9]	3 (2,9) [0,8; 7,6]	0,004**
Рестернотомия, связанная с кровотечением	7 (9,7) [4,5; 18,1]	3 (2,9) [0,8; 7,6]	0,097 [?]
Периоперационный инфаркт миокарда	5 (6,9) [2,7; 14,6]	0 (0,0) [0,0; 2,4]	0,012*
Послеоперационное острое нарушение мозгового кровообращения	1 (1,4) [0,2; 6,3]	1 (1,0) [0,1; 4,5]	> 0,999
Экстракорпоральная мембранная оксигенация	3 (4,2) [1,2; 10,7]	0 (0,0) [0,0; 2,4]	0,068 [?]
Внутриаортальная баллонная контрпульсация	1 (1,4) [0,2; 6,3]	0 (0,0) [0,0; 2,4]	0,414

Примечание. ДИ — доверительный интервал; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,010$; *** — $p < 0,001$; [?] — $0,05 < p < 0,10$.

Результаты сравнения показателей групп с абдоминальными осложнениями и без них по количественным и качественным признакам представлены соответственно в табл. 1 и 2. Из табл. 1 видно, что группы различались по росту и массе тела, что закономерно, так как они отличались соотношением полов. Также имелась тенденция к более высокому значению индекса массы тела в группе с абдо-

минальными осложнениями. Наиболее значимые статистические различия отмечены по продолжительности искусственного кровообращения и пережатия аорты, которая в группе пациентов с осложнениями была в 1,5–1,6 раза больше.

Из качественных признаков, кроме отмеченных различий в соотношении полов (в группе с абдоминальными осложнениями мужчин 83,3 %, в группе без осложнений — 67,6 %), значимые различия имелись по частоте периоперационного инфаркта миокарда (6,9 % в группе с абдоминальными осложнениями против 0 % в группе без осложнений) и рестернотомий (в 5,3 раза больше в группе с абдоминальными осложнениями). Статистически значимые различия имелись по развитию атеросклероза ветвей дуги аорты, который в группе осложнений наблюдался в 2,9 раза чаще. Пациентам с абдоминальными осложнениями чаще проводили клапанную коррекцию, рестернотомию из-за послеоперационного кровотечения, экстракорпоральную мембранную оксигенацию. По остальным показателям группы были сходны и статистически значимо не различались.

Результаты проверки соответствия генотипов изучаемых генов равновесию Харди – Вайнберга представлены в табл. 3.

В табл. 4 приведено соотношение аллелей и генотипов в группах с абдоминальными осложнениями и без них, а также дана оценка нескольких моделей наследования, приводящих к риску возникновения абдоминальных осложнений.

Табл. 3. Соответствие распределения генотипов изучаемых генов равновесию Харди – Вайнберга: точные p-значения

Ген / rsID	Группа абдоминальных осложнений, n = 72	Группа без абдоминальных осложнений, n = 102	Объединенная выборка, n = 174
IL1B / rs1143634	0,556	0,236	0,682
IL6 / rs1800795	0,473	> 0,999	0,647
CXCL8 / rs4073	0,054 [?]	0,002**	< 0,001***
IL10 / rs1800872	> 0,999	0,757	> 0,999
TLR3 / rs3775291	> 0,999	0,059 [?]	0,154
TNF / rs1800629	> 0,999	> 0,999	> 0,999
APOE / rs429358	0,448	> 0,999	0,652
FABP2 / rs1799883	0,092 [?]	< 0,001***	< 0,001***
NOS3 / rs1799983	0,579	0,494	0,858
VEGFA / rs699947	0,231	> 0,999	0,446
SERPINE1 / rs1799768	0,230	0,524	0,154

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,010$; *** — $p < 0,001$; [?] — $0,05 < p < 0,10$.

Табл. 4. Распределение аллелей, генотипов и модели наследования в группах пациентов с абдоминальными осложнениями и без них

Модель	Аллель или генотип	Группа абдоминальных осложнений, n (%)	Группа без абдоминальных осложнений, n (%)	Отношение шансов [95% доверительный интервал]	p
<i>IL1B / rs1143634 / (-511) G>A*</i>					
Аллельная	G	104 (72,2)	160 (78,4)	1	0,183
	A	40 (27,8)	44 (21,6)	1,40 [0,85; 2,29]	
Кодоминантная*	G/G	36 (50,0)	65 (63,7)	1	0,125
	G/A	32 (44,4)	30 (29,4)	1,93 [1,01; 3,66]	
	A/A	4 (5,6)	7 (6,9)	1,03 [0,28; 3,76]	
Доминантная	G/G	36 (50)	65 (63,7)	1	0,072
	G/A + A/A	36 (50)	37 (36,3)	1,76 [0,95; 3,24]	
Рецессивная	G/G + G/A	68 (94,4)	95 (93,1)	1	0,728
	A/A	4 (5,6)	7 (6,9)	0,80 [0,22; 2,84]	
Сверхдоминантная*	G/G + A/A	40 (55,6)	72 (70,6)	1	0,042
	G/A	32 (44,4)	30 (29,4)	1,92 [1,02; 3,61]*	
Лог-аддитивная	G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2			1,39 [0,85; 2,27]	0,190
<i>IL6 / rs1800795 / (-174) C>G</i>					
Аллельная	C	60 (41,7)	95 (46,6)	1	0,365
	G	84 (58,3)	109 (53,4)	1,22 [0,79; 1,88]	
Кодоминантная	C/C	14 (19,4)	22 (21,6)	1	0,562
	C/G	32 (44,4)	51 (50)	0,99 [0,44; 2,20]	
	G/G	26 (36,1)	29 (28,4)	1,41 [0,62; 3,31]	
Доминантная	C/C	14 (19,4)	22 (21,6)	1	0,733
	G/G + C/G	58 (80,6)	80 (78,4)	1,14 [0,54; 2,41]	
Рецессивная	C/G + C/C	46 (63,9)	73 (71,6)	1	0,284
	G/G	26 (36,1)	29 (28,4)	1,42 [0,75; 2,71]	
Сверхдоминантная	G/G + C/C	40 (55,6)	51 (50)	1	0,470
	C/G	32 (44,4)	51 (50)	0,80 [0,44; 1,47]	
Лог-аддитивная	C/C = 0; C/G = 1; G/G = 2			1,22 [0,79; 1,85]	0,372
<i>CXCL8 / rs4073 / (-251) A>T*</i>					
Аллельная	A	83 (57,6)	135 (66,2)	1	0,105
	T	61 (42,4)	69 (33,8)	1,44 [0,93; 2,23]	
Кодоминантная	A/A	28 (38,9)	52 (51)	1	0,288
	A/T	27 (37,5)	31 (30,4)	1,62 [0,81; 3,23]	
	T/T	17 (23,6)	19 (18,6)	1,66 [0,75; 3,70]	
Доминантная	A/A	28 (38,9)	52 (51)	1	0,116
	A/T + T/T	44 (61,1)	50 (49)	1,63 [0,89; 3,02]	
Рецессивная	A/A + A/T	55 (76,4)	83 (81,4)	1	0,425
	T/T	17 (23,6)	19 (18,6)	1,35 [0,65; 2,82]	
Сверхдоминантная	A/A + T/T	45 (62,5)	71 (69,6)	1	0,328
	A/T	27 (37,5)	31 (30,4)	1,37 [0,73; 2,60]	
Лог-аддитивная	A/A = 0; A/T = 1; T/T = 2			1,33 [0,90; 1,96]	0,150
<i>IL10 / rs1800872 / (-592) A>C</i>					
Аллельная	A	113 (78,5)	165 (80,9)	1	0,581
	C	31 (21,5)	39 (19,1)	1,16 [0,68; 1,97]	
Кодоминантная	A/A	44 (61,1)	67 (65,7)	1	0,823
	A/C	25 (34,7)	31 (30,4)	1,23 [0,64; 2,35]	
	C/C	3 (4,2)	4 (3,9)	1,14 [0,24; 5,35]	
Доминантная	A/A	44 (61,1)	67 (65,7)	1	0,536
	A/C + C/C	28 (38,9)	35 (34,3)	1,22 [0,65; 2,28]	
Рецессивная	A/A + A/C	69 (95,8)	98 (96,1)	1	0,935
	C/C	3 (4,2)	4 (3,9)	1,07 [0,23; 4,91]	
Сверхдоминантная	A/A + C/C	47 (65,3)	71 (69,6)	1	0,547
	A/C	25 (34,7)	31 (30,4)	1,22 [0,64; 2,32]	
Лог-аддитивная	A/A = 0; A/C = 1; C/C = 2			1,16 [0,68; 1,97]	0,580
<i>TLR3 / rs3775291 / Leu412Phe C>T</i>					
Аллельная	C	99 (68,8)	142 (69,6)	1	0,864
	T	45 (31,3)	62 (30,4)	1,04 [0,66; 1,65]	
Кодоминантная	C/C	34 (47,2)	45 (44,1)	1	0,356
	C/T	31 (43,1)	52 (51,0)	0,79 [0,42; 1,48]	
	T/T	7 (9,7)	5 (4,9)	1,85 [0,54; 6,35]	
Доминантная	C/C	34 (47,2)	45 (44,1)	1	0,685
	C/T + T/T	38 (52,8)	57 (55,9)	0,88 [0,48; 1,62]	
Рецессивная	C/C + C/T	65 (90,3)	97 (95,1)	1	0,225
	T/T	7 (9,7)	5 (4,9)	2,09 [0,64; 6,87]	
Сверхдоминантная	C/C + T/T	41 (56,9)	50 (49,0)	1	0,303
	C/T	31 (43,1)	52 (51,0)	0,73 [0,40; 1,33]	
Лог-аддитивная	C/C = 0; C/T = 1; T/T = 2			1,05 [0,64; 1,71]	0,860

Модель	Аллель или генотип	Группа абдоминальных осложнений, n (%)	Группа без абдоминальных осложнений, n (%)	Отношение шансов [95% доверительный интервал]	p
<i>TNF / rs1800629 / (-308) G>A</i>					
Аллельная	G	124 (86,1)	173 (84,8)	1	0,734
	A	20 (13,9)	31 (15,2)	0,90 [0,49; 1,65]	
Кодоминантная	G/G	53 (73,6)	73 (71,6)	1	0,933
	G/A	18 (25,0)	27 (26,5)	0,92 [0,46; 1,84]	
Доминантная	A/A	1 (1,4)	2 (2,0)	0,69 [0,06; 7,79]	0,767
	G/G	53 (73,6)	73 (71,6)	1	
Рецессивная	G/A + A/A	19 (26,4)	29 (28,4)	0,90 [0,46; 1,78]	0,776
	G/G + G/A	71 (98,6)	100 (98)	1	
Сверхдоминантная	A/A	1 (1,4)	2 (2,0)	0,70 [0,06; 7,92]	0,827
	G/G + A/A	54 (75,0)	75 (73,5)	1	
Лог-аддитивная	G/A	18 (25,0)	27 (26,5)	0,93 [0,46; 1,85]	0,730
<i>APOE / rs429358 / Cys112Arg T>C</i>					
Аллельная	T	131 (91,0)	184 (90,2)	1	0,808
	C	13 (9,0)	20 (9,8)	0,91 [0,44; 1,90]	
Кодоминантная	T/T	60 (83,3)	83 (81,4)	1	0,894
	T/C	11 (15,3)	18 (17,6)	0,85 [0,37; 1,92]	
Доминантная	C/C	1 (1,4)	1 (1,0)	1,38 [0,08; 22,6]	0,739
	T/T	60 (83,3)	83 (81,4)	1	
Рецессивная	T/C + C/C	12 (16,7)	19 (18,6)	0,87 [0,39; 1,94]	0,804
	T/T + T/C	71 (98,6)	101 (99,0)	1	
Сверхдоминантная	C/C	1 (1,4)	1 (1,0)	1,42 [0,09; 23,1]	0,680
	T/T + C/C	61 (84,7)	84 (82,3)	1	
Лог-аддитивная	T/C	11 (15,3)	18 (17,6)	0,84 [0,37; 1,91]	0,810
<i>FABP2 / rs1799883 / Ala54Thr T>C*</i>					
Аллельная	T	44 (30,6)	94 (46,1)	1	0,004
	C	100 (69,4)	110 (53,9)	1,94 [1,24; 3,04]	
Кодоминантная*	T/T	10 (13,9)	37 (36,3)	1	0,003
	T/C	24 (33,3)	20 (19,6)	4,44 [1,78; 11,10]	
Доминантная*	C/C	38 (52,8)	45 (44,1)	3,12 [1,37; 7,10]	0,022
	T/T	10 (13,9)	37 (36,3)	1	
Рецессивная	T/C + C/C	62 (86,1)	65 (63,7)	3,53 [1,62; 7,70]	0,261
	T/T + T/C	34 (47,2)	57 (55,9)	1	
Сверхдоминантная	C/C	38 (52,8)	45 (44,1)	0,28 [0,13; 0,62]	0,042
	T/T + C/C	48 (66,7)	82 (80,4)	1	
Лог-аддитивная	T/C	24 (33,3)	20 (19,6)	2,05 [1,03; 4,10]	0,015
<i>NOS3 / rs1799983 / 894 G>T</i>					
Аллельная	G	102 (70,8)	141 (69,1)	1	0,731
	T	42 (29,2)	63 (30,9)	0,92 [0,58; 1,47]	
Кодоминантная	G/G	37 (51,4)	47 (46,1)	1	0,630
	G/T	28 (38,9)	47 (46,1)	0,76 [0,40; 1,43]	
Доминантная	T/T	7 (9,7)	8 (7,8)	1,11 [0,37; 3,35]	0,490
	G/G	37 (51,4)	47 (46,1)	1	
Рецессивная	G/T + T/T	35 (48,6)	55 (53,9)	0,81 [0,44; 1,48]	0,664
	G/G + G/T	65 (90,3)	94 (92,2)	1	
Сверхдоминантная	T/T	7 (9,7)	8 (7,8)	1,27 [0,44; 3,66]	0,346
	G/G + T/T	44 (61,1)	55 (53,9)	1	
Лог-аддитивная	G/T	28 (38,9)	47 (46,1)	0,74 [0,40; 1,38]	0,730
<i>VEGFA / rs699947 / (-2578) C>A</i>					
Аллельная	C	80 (55,6)	107 (52,5)	1	0,567
	A	64 (44,4)	97 (47,5)	0,88 [0,58; 1,35]	
Кодоминантная	C/C	25 (34,7)	28 (27,4)	1	0,501
	C/A	30 (41,7)	51 (50,0)	0,66 [0,33; 1,33]	
Доминантная	A/A	17 (23,6)	23 (22,6)	0,83 [0,36; 1,89]	0,306
	C/C	25 (34,7)	28 (27,4)	1	
Рецессивная	C/A + A/A	47 (65,3)	74 (72,5)	0,71 [0,37; 1,36]	0,870
	C/C + C/A	55 (76,4)	79 (77,5)	1	
Сверхдоминантная	A/A	17 (23,6)	23 (22,6)	1,06 [0,52; 2,17]	0,278
	C/C + A/A	42 (58,3)	51 (50,0)	1	
Лог-аддитивная	C/A	30 (41,7)	51 (50,0)	0,71 [0,39; 1,31]	0,580
<i>G/G = 0; G/A = 1; A/A = 2</i>					

Модель	Аллель или генотип	Группа абдоминальных осложнений, n (%)	Группа без абдоминальных осложнений, n (%)	Отношение шансов [95% доверительный интервал]	p
<i>SERPINE1</i> / rs1799768 / (-675) 5G/4G					
Аллельная	5G	62 (43,1)	76 (37,3)	1	0,276
	4G	82 (56,9)	128 (62,7)	0,79 [0,51; 1,21]	
Кодоминантная	5G/5G	16 (22,2)	16 (15,7)	1	0,528
	5G/4G	30 (41,7)	44 (43,1)	0,68 [0,30; 1,57]	
Доминантная	4G/4G	26 (36,1)	42 (41,2)	0,62 [0,27; 1,45]	0,275
	5G/5G	16 (22,2)	16 (15,7)	1	
Рецессивная	5G/4G + 4G/4G	56 (77,8)	86 (84,3)	0,65 [0,30; 1,41]	0,500
	5G/5G + 5G/4G	46 (63,9)	60 (58,8)	1	
Сверхдоминантная	4G/4G	26 (36,1)	42 (41,2)	0,81 [0,43; 1,50]	0,847
	5G/5G + 4G/4G	42 (58,3)	58 (56,9)	1	
Лог-аддитивная	5G/4G	30 (41,7)	44 (43,1)	0,94 [0,51; 1,73]	0,302
	5G/5G = 0; 5G/4G = 1; 4G/4G = 2			0,80 [0,53; 1,22]	0,302

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,010$; *** — $p < 0,001$; ? — $0,05 < p < 0,10$. Подчеркнуты значения p с учетом поправки на множественность сравнений.

Прежде чем перейти к характеристике моделей для генов, потенциально влияющих на риск абдоминальных осложнений, отметим обнаруженную особенность в наборе данных. Для трех генов частота мутантного аллеля была выше, чем аллеля дикого типа. Это были *IL6* (rs1800795) с преобладанием аллеля G (55,5 %) над C (44,5 %), *FABP2* (rs1799883) с преобладанием аллеля C (60,3 %) над T (39,7 %) и *SERPINE1* (rs1799768) с преобладанием варианта 4G (60,3 %) над 5G (39,7 %). Превышение минорного аллеля над мажорным в этих генах косвенно указывает на их участие в развитии сосудистых заболеваний и свидетельствует о преобладании носителей данных генотипов в выборке прооперированных пациентов. Данные случаи потребовали специальной настройки моделей риска, поскольку программы типа SNPStats автоматически назначают наиболее часто встречающийся аллель обычным, а редкий — мутантным, что приводит к путанице между доминантной и рецессивной моделями и неверному вычислению отношений шансов во всех моделях, кроме сверхдоминантной.

Наиболее сильными маркерами риска абдоминальных осложнений оказались гены *IL1B* (rs1143634) и *FABP2* (rs1799883), из которых после поправки на множественность сравнений статистически значимым остался только второй. Генотип G/A rs1143634 гена *IL1B* имел тенденцию к ассоциации с риском развития абдоминальных осложнений, для которого отношение шансов составило 1,92 [95% ДИ 1,02; 3,61].

Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* в качестве предиктора риска абдоминальных осложнений может рассматриваться в кодоминантной и доминантной моделях, которые были близки по значению p (0,003 и 0,002 соответственно, после поправок — 0,033 и 0,022). В целом анализ полученных данных

показал, что риск развития абдоминальных осложнений связан с наличием в геноме мутантного аллеля C, который, вероятно, является доминантным: для доминантной модели отношение шансов составило 3,53 [95% ДИ 1,62; 7,70].

Полиморфизм rs4073 гена *CXCL8* не проявился в качестве значимого маркера абдоминальных осложнений, но продемонстрировал достаточно низкие значения p для моделей, где в качестве предиктора риска выступал мутантный аллель T. Проверка данной гипотезы требует проведения дальнейших исследований с увеличением объема выборки.

Обсуждение

В последнее время в литературе уделяется большое внимание осложнениям после кардиохирургических операций и определению генетической предрасположенности к их развитию [5; 6]. Однако исследования генетических предикторов осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце отсутствуют. Для поиска генов, потенциально ответственных за развитие абдоминальных осложнений, нами были установлены факторы риска таких осложнений после коронарного шунтирования и коррекции приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения [7; 8]. Ведущими оказались экстракорпоральная мембранная оксигенация, внутриаортальная баллонная контрпульсация, острая сердечная недостаточность, острый периперационный инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, продолжительность искусственного кровообращения более 125 мин, рестернотомия в послеоперационном периоде, фибрилляция предсердий в послеоперационном периоде. Данные факторы риска путем централизации кровообращения за

счет снижения циркулирующего объема крови и сердечного выброса, а также развития системной воспалительной реакции обуславливают нарушение мезентериальной перфузии, что является основной причиной осложнений со стороны органов брюшной полости после операций на сердце. Кроме инициации осложнений органов брюшной полости, висцеральная ишемия может играть даже более важную роль как в послеоперационном периоде, так и в других критических состояниях, являясь активатором синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Так, нарушения кишечного барьера на фоне недостаточной перфузии приводят к транслокации микроорганизмов, бактериальных антигенов в кровотоки и их взаимодействию с иммунной системой, активируя системный воспалительный ответ. В связи с чем для поиска потенциальных генетических предикторов абдоминальных осложнений была проведена оценка роли генов, ответственных за развитие полиорганной недостаточности, системной воспалительной реакции и функционирование кишечной стенки в патогенезе абдоминальных осложнений.

Из табл. 3 видно, что для двух генов, *CXCL8* и *FABP2*, имелись статистически значимые различия. Подобные отклонения, особенно в контрольных популяциях здоровых людей, могут указывать на ошибки генотипирования и используются в качестве одного из быстрых тестов на их обнаружение. Однако отклонения могут возникать также вследствие множества других причин: действия отбора, изменчивости числа копий гена, инбридинга и субструктурирования популяции [9]. Поскольку в нашем случае исследовались не здоровые люди, а пациенты, перенесшие операции на сердце, полагаем, что мы имеем дело именно с последней причиной, то есть особенностью выборки лиц, включенных в исследование. Поэтому наиболее вероятной интерпретацией отклонения от частот Харди – Вайнберга является участие данных генов в формировании нарушений в организме, приведших к операции на сердце. Сравнение наблюдаемых частот f с ожидаемыми равновесными \hat{f} показало, что для гена *CXCL8* наблюдался избыток гомозигот (A/A: $f = 80$, $\hat{f} = 68,3$; T/T: $f = 36$, $\hat{f} = 24,3$) и недостаток гетерозигот (A/T: $f = 58$, $\hat{f} = 81,4$). Для гена *FABP2* также наблюдался избыток гомозигот (T/T: $f = 47$, $\hat{f} = 27,4$; C/C: $f = 83$, $\hat{f} = 63,4$) и двукратный недостаток гетерозигот (T/C: $f = 44$, $\hat{f} = 83,3$), но при этом частота в выборке мутантного аллеля С превышала частоту аллеля дикого типа Т. Это указывает на сильную

вовлеченность работы гена *FABP2* в формирование риска заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Мы установили, что статистически значимыми маркерами риска абдоминальных осложнений до поправки на множественность сравнений являются SNP rs1143634 гена *IL1B* и rs1799883 гена *FABP2*. Ген *FABP2* кодирует кишечный белок, связывающий жирные кислоты (англ. Intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP), который участвует в поглощении, внутриклеточном метаболизме и транспорте длинноцепочечных жирных кислот. Ген состоит из 3 382 нуклеотидов, расположенных в хромосомной области 4q28–4q31 в четырех экзонах и трех интронах. Белок I-FABP (*FABP2*) состоит из 131 аминокислотного остатка и имеет высокое содержание β -цепочечной структуры. Внутренняя связывающая полость способна связывать одну молекулу лиганда с аффинностью, зависящей от идентичности жирных кислот. I-FABP (*FABP2*) имеет две формы — аланинсодержащий (A54) или треонинсодержащий (T54) белок, которые демонстрируют различия в связывании и транспортировке жирных кислот через клетки. Полиморфизм обусловлен олигонуклеотидной заменой в кодоне 54 гена *FABP2*, что приводит к замене аланина на треонин (Ala54Thr) в экзоне 2. Треонинсодержащий белок обладает большей способностью транспортировать длинноцепочечные жирные кислоты, чем аланинсодержащий.

Полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* встречается примерно у 30 % представителей большинства популяций и связан с резистентностью к инсулину [10], дислипидемией и ожирением [11] как основными проявлениями метаболического синдрома. Указанный синдром относится к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний. Y. Yamada и соавт., изучая наследственную предрасположенность к атеротромботическому инфаркту мозга у лиц с метаболическим синдромом, исследовали популяцию из 1 284 неродственных японцев с метаболическим синдромом, в том числе 313 человек с атеротромботическим инфарктом мозга и 971 человека контрольной группы. Результаты показали, что полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с атеротромботическим инфарктом мозга у лиц с метаболическим синдромом: генотип AA и аллель А связаны с повышенным риском развития данного состояния [12]. Влияние rs1799883 гена *FABP2* на резистентность к инсулину и метаболизм липидов может объяснить его вклад в формирование предрасположенности к атеротромботическому инфаркту головного мозга. Кроме того, установлено, что ал-

Алель A rs1799883 гена *FABP2* ассоциирован с инсультом у родителей в анамнезе у шведского населения. A. Georgououlos и соавт. показали, что полиморфизм Thr54 гена *FABP2* связан с 2,0–3,5-кратным увеличением сердечно-сосудистого риска у мужчин с дислипидемией и диабетом по сравнению с пациентами с дислипидемией, но без диабета [13].

Особое внимание следует обратить на работы, где изучается взаимосвязь между rs1799883 гена *FABP2* и воспалительными факторами. D.A. de Luis и соавт. выявили, что люди с ожирением, не страдающие диабетом, с генотипами Ala54Thr и Thr54 имели более высокие уровни С-реактивного белка и IL-6 по сравнению с носителями генотипа Ala54 [14]. P.J. Liu и соавт. не обнаружили существенных различий в концентрациях IL-6 или TNF- α до и после соблюдения диеты с низким гликемическим индексом у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, гомозиготных по аллелям G и A [15].

Интерлейкин-1 β (IL-1 β), кодируемый геном *IL1B*, является представителем семейства цитокинов интерлейкина-1, относится к провоспалительным факторам и продуцируется активированными макрофагами, а также другими типами клеток. IL-1 β подавляет секрецию желудочного сока. Ген *IL1B* у человека расположен на длинном плече хромосомы 2 в регионе q13. Полиморфизмы rs1143627 в промоторной области и rs1143634 в экзоне 5 представляют собой два функциональных SNP этого гена [16].

Окислительный стресс и воспаление с высоким уровнем цитокинов являются патогенетическими звеньями развития сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что скопление иммунокомпетентных клеток в очагах с атеросклеротическими бляшками может способствовать прогрессированию и дестабилизации последних. Цитокин IL-1 β , продуцируемый иммунокомпетентными клетками, влияет на прогрессирование атеросклероза. Так, экспрессия матричной РНК гена *IL1B* увеличена в эндотелии пораженных атеросклеротическими бляшками артерий. T.-C. Yang и соавт. предположили, что L5-LDL активирует каспазу-1 и NF- κ B через LOX-1-зависимый путь, индуцирующий продукцию IL-1 β макрофагами, что объясняет участие L5-LDL и IL-1 β в патогенезе инфаркта миокарда [17]. B. Chen и соавт. обнаружили, что IL-1 β может ускорять прогрессирование сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда, индуцируя экспрессию sST2 [18].

Данные исследований о взаимосвязи между SNP гена *IL1B* и риском развития инфаркта миокарда противоречивы. A. Daraei и соавт. показали, что ге-

нотип T/T rs1143634 гена *IL1B* обладает протекторным действием в отношении риска развития инфаркта миокарда в иранской популяции [19], в то время как во многих других работах не удалось представить достаточных доказательств связи между этим полиморфным маркером гена *IL1B* и указанной патологией [20]. Y. Fang и соавт. определили, что аллель T rs1143634 гена *IL1B* ассоциирован с высоким риском инфаркта миокарда у представителей европеоидной расы [21]. Q. Pan и соавт. в исследовании, включавшем 369 пациентов с инфарктом миокарда и 465 условно здоровых лиц контрольной группы, изучая ассоциации между rs1143634 гена *IL1B* и инфарктом миокарда в восточно-китайской популяции, обнаружили, что у носителей аллеля T риск выше, чем у представителей контрольной группы [22]. Подобные результаты также наблюдались у мужчин, курильщиков (независимо от гендерной принадлежности) и лиц с сахарным диабетом при анализе подгрупп. Кроме того, авторы определяли взаимосвязь между rs1143634 гена *IL1B* и клинико-лабораторными параметрами (возраст, индекс массы тела, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности и триглицериды): в группе больных инфарктом миокарда у гетерозигот СТ rs1143634 гена *IL1B* статистически значимо снижен уровень общего холестерина и повышен уровень липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови в сравнении с гомозиготами по аллелям С и Т, а у гомозигот по аллелю Т снижено содержание триглицеридов в сыворотке крови в сравнении с гетерозиготами СТ и гомозиготами СС.

Заключение

Наиболее сильными маркерами риска абдоминальных осложнений оказались гены *IL1B* (rs1143634) и *FABP2* (rs1799883), из которых после поправки на множественность сравнений статистически значимым остался *FABP2* (rs1799883). Его полиморфизм в качестве предиктора абдоминальных осложнений может рассматриваться в кодоминантной и доминантной моделях. Изучение роли полиморфизмов rs4073 гена *CXCL8* и rs1143634 гена *IL1B* требует проведения дальнейших исследований с увеличением объема выборки.

Список литературы / References

1. Кокшенева И.В., Закаряя И.Т., Малороева А.И. Генетические факторы риска развития периперационного инфаркта миокарда. Часть 2. *Клиническая физиология кровообращения*. 2021;18(2):109-117. <https://dx.doi.org/10.24022/1814-6910-2021-18-2-109-117>

- Koksheneva I.V., Zakaraya I.T., Maloroeva A.I. Genetic risk factors of perioperative myocardial infarction. Part 2. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*. 2021;18(2):109-117. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.24022/1814-6910-2021-18-2-109-117>
2. Кокшенева И.В., Закарая И.Т. Генетические маркеры риска неврологических осложнений в кардиохирургии. Часть 3. *Клиническая физиология кровообращения*. 2021;18(3):193-200. <https://dx.doi.org/10.24022/1814-6910-2021-18-3-193-200>
- Koksheneva I.V., Zakaraya I.T. Genetic markers of risk of neurological complications in cardiac surgery. Part 3. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*. 2021;18(3):193-200. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.24022/1814-6910-2021-18-3-193-200>
3. Белов Д.В., Лукин О.П., Фокин А.А., Абрамовских О.С., Наймушина Ю.В. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения: анализ данных за 2011–2021 гг. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2022;10(1):96-102. <https://dx.doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-1-96-102>
- Belov D.V., Lukin O.P., Fokin A.A., Abramovskikh O.S., Naimushina Yu.V. Abdominal complications after cardiopulmonary bypass surgery: data analysis for 2011–2021. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(1):96-102. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.33029/2308-1198-2022-10-1-96-102>
4. Кутихин А.Г., Южалин А.Е., Понасенко А.В. Современные тенденции статистической обработки данных и представления результатов в кандидатных генетико-эпидемиологических исследованиях. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;2(2):77-82. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82>
- Kutikhin A.G., Yuzhalin A.E., Ponasenko A.V. How to analyze and present genetic epidemiology data in candidate studies. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;2(2):77-82. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-77-82>
5. Gholamipoor Z., Rahimzadeh M., Montazerghaem H., Naderi N. RORC gene polymorphism is associated with acute kidney injury following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(10):1397-1403. PMID: 34252205. <https://dx.doi.org/10.1111/aas.13949>
6. Dumeny L., Chantra M., Langae T., Duong B.Q., Zambano D.H., Han F., Lopez-Colon D., Humma J.F., Dacosta J., Lovato T., Mei C., Duarte J.D., Johnson J.A., Peek G.J., Jacobs J.P., Bleiweis M.S., Cavallari L.H. β 1-receptor polymorphisms and junctional ectopic tachycardia in children after cardiac surgery. *Clin Transl Sci*. 2022;15(3):619-625. PMID: 34713976; PMID: PMC8932827. <https://dx.doi.org/10.1111/cts.13178>
7. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Фокин А.А., Наймушина Ю.В., Милюевская Е.Б., Лукин О.П., Пешиков О.В. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;61(3):190-196. <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-3-190-196>
- Belov D.V., Garbuzenko D.V., Fokin A.A., Naymushina Yu.V., Milievskaya E.B., Lukin O.P., Peshikov O.V. A prognostic scale for the prediction of early abdominal complications after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019;61(3):190-196. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-3-190-196>
8. Белов Д.В., Гарбузенко Д.В., Наймушина Ю.В., Лукин О.П., Милюевская Е.Б., Леонтьев С.Н., Мезенцев В.И. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коррекции пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;62(5):426-431. <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2020-62-5-426-431>
- Belov D.V., Garbuzenko D.V., Naymushina Yu.V., Lukin O.P., Milievskaya E.B., Leontev S.N., Mezentsev V.I. Prognostic scale for the prediction of early abdominal complications after correction of heart diseases with cardiopulmonary bypass. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020;62(5):426-431. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2020-62-5-426-431>
9. Chen B., Cole J.W., Grond-Ginsbach C. Departure from Hardy Weinberg equilibrium and genotyping error. *Front Genet*. 2017;8:167. PMID: 29163635; PMID: PMC5671567. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2017.00167>
10. Chamberlain A.M., Schreiner P.J., Fornage M., Loria C.M., Siscovick D., Boerwinkle E. Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene and saturated fat intake in relation to lipid levels and insulin resistance: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Metabolism*. 2009;58(9):1222-1228. PMID: 19439328; PMID: PMC2728792. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.04.007>
11. de Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R. Metabolic syndrome and ALA54THR polymorphism of fatty acid-binding protein 2 in obese patients. *Metabolism*. 2011;60(5):664-668. PMID: 20723947. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.06.018>
12. Yamada Y., Kato K., Oguri M., Yoshida T., Yokoi K., Watanabe S., Metoki N., Yoshida H., Satoh K., Ichihara S., Aoyagi Y., Yasunaga A., Park H., Tanaka M., Nozawa Y. Association of genetic variants with atherothrombotic cerebral infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Int J Mol Med*. 2008;21(6):801-808. PMID: 18506375. <https://doi.org/10.3892/ijmm.21.6.801>
13. Georgopoulos A., Bloomfield H., Collins D., Brousseau M.E., Ordovas J.M., O'Connor J.J., Robins S.J., Schaefer E.J. Codon 54 polymorphism of the fatty acid binding protein (FABP) 2 gene is associated with increased cardiovascular risk in the dyslipidemic diabetic participants of the Veterans Affairs HDL intervention trial (VA-HIT). *Atherosclerosis*. 2007;194(1):169-174. PMID: 16945373. <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.07.022>
14. de Luis D.A., Aller R., Izaola O., Sagrado M.G., Conde R. Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subjects. *Ann Nutr Metab*. 2006;50(4):354-360. PMID: 16809903. <https://dx.doi.org/10.1159/000094299>
15. Liu P.J., Liu Y.P., Qin H.K., Xing T., Li S.S., Bao Y.Y. Effects of polymorphism in FABP2 Ala54Thr on serum lipids and glycemic control in low glycemic index diets are associated with gender among Han Chinese with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:413-421. PMID: 30988637; PMID: PMC6441458. <https://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S196738>
16. Song X., Wang D., Ben B., Xiao C., Bai L., Xiao H., Zhang W., Li W., Jia J., Qi Y. Association between interleukin gene poly-

- morphisms and susceptibility to gastric cancer in the Qinghai population. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211004755. PMID: 33942631; PMCID: PMC8113958. <https://dx.doi.org/10.1177/03000605211004755>
17. Yang T.-C., Chang P.-Y., Lu S.-C. L5-LDL from ST-elevation myocardial infarction patients induces IL-1beta production via LOX-1 and NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(2):H265-H274. PMID: 27864235. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00509.2016>
 18. Chen B., Geng J., Gao S.-X., Yue W.-W., Liu Q. Eplerenone modulates interleukin-33/sST2 signaling and IL-1beta in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *J Interferon Cytokine Res.* 2018;38(3):137-144. PMID: 29565745. <https://dx.doi.org/10.1089/jir.2017.0067>
 19. Daraei A., Mansoori Y., Zendeabad Z., Tavakkoly-Bazzaz J., Madadzadeh F., Naghizadeh M.M., Arghavani A., Mansoori B. Influences of IL-1b-3953 C>T and MMP-9-1562 C>T gene variants on myocardial infarction susceptibility in a subset of the Iranian population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21(1):33-38. PMID: 27824519. <https://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2016.0240>
 20. Wang S., Dai Y.X., Chen L.L., Jiang T., Zheng M.Q., Li C.G., Chen Y.P., Lin W.H., Zhang J.F., Jiang J. Effect of IL-1beta, IL-8, and IL-10 polymorphisms on the development of myocardial infarction. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):12016-12021. PMID: 26505348. <https://dx.doi.org/10.4238/2015.October.5.14>
 21. Fang Y., Xie H., Lin Z. Association between IL-1beta + 3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):11645. PMID: 30045312; PMCID: PMC6078675. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011645>
 22. Pan Q., Hui D., Hu C. A variant of IL1B is associated with the risk and blood lipid levels of myocardial infarction in Eastern Chinese individuals. *Immunol Invest.* 2022;51(5):1162-1169. PMID: 33941028. <https://dx.doi.org/10.1080/08820139.2021.1914081>

Genetic predictors of abdominal complications after cardiac surgery: a prospective study

Dmitry V. Belov^{1,2}, Olga S. Abramovskikh¹, Mariya A. Zotova¹, Yulia V. Loginova¹, Alexey A. Fokin¹

¹South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russian Federation, Chelyabinsk, Russian Federation

Corresponding author: Dmitry V. Belov, belof20@ya.ru

Abstract

Introduction: The prediction of postoperative abdominal complications is a continuing concern in the cardiac surgery. Identifying genetic predictors will allow a better understanding of the pathophysiological mechanisms underlying postoperative disorders and their prevention.

Objective: To identify genetic predictors of abdominal complications after heart surgery.

Methods: A prospective study was carried out at the Federal Center for Cardiovascular Surgery (Chelyabinsk) involving 72 patients with abdominal complications and 102 controls without such complications. The distribution of genotypes was assessed for adherence to the Hardy-Weinberg distribution using the exact method according to the SNP-HWE algorithm in the PLINK package (version 1.9). To identify marker genes associated with the risk of abdominal complications, 6 models were evaluated for each polymorphic gene: allelic, codominant, dominant, recessive, overdominant, and log-additive. To analyze the SNPs of the *IL6* (rs1800795), *TNF* (rs1800629), and *SERPINE1* (rs1799768) genes, real-time polymerase chain reaction (PCR) was performed on a Rotor-Gene 6000 detecting cyclor (Corbett Research Pty Ltd., Mortlake, Australia) using primers and probes manufactured by Syntol CJSC (Moscow, Russia) according to the manufacturer's instructions. To analyze the SNPs of the *IL1B* (rs1143634), *CXCL8* (rs4073), *IL10* (rs1800872), *APOE* (rs429358), *FABP2* (rs1799883), *NOS3* (rs1799983), *VEGFA* (rs699947) genes, real-time PCR was performed on a DTprime 4 analyzer (DNA-Technology, Moscow, Russia) using primers and probes manufactured by TestGene LLC (Ulyanovsk, Russia) according to the manufacturer's instructions. The determination of the SNP of the *TLR3* gene (rs3775291) relied on real-time PCR according to melting curves using TestGene LLC reagent kits on a DTprime 4 device.

Results: Two genes, *IL1B* rs1143634 and *FABP2* rs1799883, were found to be associated with the risk of abdominal complications. Following the adjustment for multiple comparisons, only *FABP2* rs1799883 remained statistically significant. The rs1799883 polymorphism of the *FABP2* gene can be considered a predictor of the risk of abdominal complications and can be evaluated within the codominant and dominant models, which exhibit similar p-values (0.003 and 0.002, respectively). Overall, the analysis of the obtained data suggests that the risk of abdominal complications is associated with the presence of the mutant allele C in the genome, likely due to its dominance. Specifically, in the dominant model, the odds ratio was 3.53 (95% CI 1.62 to 7.70).

Conclusion: The most significant markers of the risk of abdominal complications were the *IL1B* (rs1143634) and *FABP2* (rs1799883) genes, of which *FABP2* (rs1799883) remained statistically significant after adjusting for multiple comparisons. Its polymorphism as a predictor of abdominal complications can be evaluated within the codominant and dominant models.

Keywords: Alleles; Genes; Genotype; Polymorphism, Single Nucleotide; Prospective Studies; Real-Time Polymerase Chain Reaction

Received 13 June 2023. Revised 28 November 2023. Accepted 29 November 2023.

Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 22-25-20016, <https://rscf.ru/project/22-25-20016/>

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors

Conception and study design: O.S. Abramovskikh, A.A. Fokin, D.V. Belov

Data collection and analysis: Yu.V. Loginova

Statistical analysis: M.A. Zotova

Drafting the article: D.V. Belov

Critical revision of the article: Yu.V. Loginova

Final approval of the version to be published: D.V. Belov, O.S. Abramovskikh, M.A. Zotova, Yu.V. Loginova, A.A. Fokin

ORCID

D.V. Belov, <https://orcid.org/0000-0003-4985-9716>

O.S. Abramovskikh, <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>

M.A. Zotova, <https://orcid.org/0000-0002-2391-7765>

Yu.V. Loginova, <https://orcid.org/0000-0002-4666-2961>

A.A. Fokin, <https://orcid.org/0000-0001-7806-2357>

Copyright: © 2023 Belov et al.

How to cite: Belov D.V., Abramovskikh O.S., Zotova M.A., Loginova Yu.V., Fokin A.A. Genetic predictors of abdominal complications after cardiac surgery: a prospective study. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2023;27(4):77-88. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-77-88>

