

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1

Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7)

А. А. Стрельцова¹, А. Я. Гудкова^{1,2}, Т. Г. Бежанишвили²,
А. А. Козырева¹, А. С. Муравьев², С. Е. Андреева²,
А. Н. Крутиков¹, Е. Н. Семернин¹, С. А. Пыко^{1,3},
К. А. Хмельницкая², М. Ю. Ситникова^{1,2},
А. А. Костарева^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Стрельцова Анна Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anikas1985@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
15.10.19 и принята к печати 21.11.19.*

Резюме

Цель исследования — изучить гендерные особенности клинического течения и исходов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и выявление их связи с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7). **Материалы и методы.** В исследование включен 171 пациент с подтвержденной, согласно международным рекомендациям, ГКМП в возрасте ≥ 18 лет. Дизайн исследования включал в себя оценку гендерных особенностей клинического течения, определения исходов ГКМП с применением нового методического подхода, предложенного E. J. Rowin и соавторами (2017). Полиморфный вариант rs1739843 гена HSPB7 был идентифицирован методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени». **Результаты.** Согласно полученным нами результатам анализа клинического течения ГКМП значимых гендерных различий получено не было. Аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) (I–IV функционального класса (ФК)) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($\geq 50\%$) у пациентов женского пола с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет (С: Т, отношение шансов (ОШ) = 0,213, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 0,077–0,593, $p < 0,002$). Размер левого предсердия (ЛП) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет (при меньших значениях индекса КДР ЛЖ). У мужчин с ГКМП и ХСН III–IV ФК была выявлена значимо более высокая встречаемость генотипа ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, по сравнению

с аналогичным показателем среди лиц с ХСН I–II ФК (ТТ: ТС + СС, ОШ = 0,212, 95 % ДИ = 0,065–0,688, $p < 0,03$). Распределение аллелей С: Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у мужчин с ГКМП и ХСН III–IV ФК составило 46,9: 53,1 % против 69,5: 30,5 % в группе ХСН I–II ФК (С: Т, ОШ = 0,387, 95 % ДИ = 0,196–0,764, $p < 0,006$). У мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 встречался чаще при прогрессировании ХСН до III–IV ФК (26,5 % против 16,0 % соответственно), а также при прогрессировании ХСН до III–IV ФК и появлении фибрилляции предсердий (ФП) (17,6 % против 6,0 % соответственно), по сравнению с аллелем С. **Заключение.** У женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет выявлен меньший размер ЛП и КДР ЛЖ при больших значениях индекса КДР, по сравнению с мужчинами. Значимых гендерных различий по результатам анализа клинического течения ГКМП получено не было. Особенностью течения ХСН (I–IV ФК) с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) у женщин с ГКМП является ассоциация с аллелем Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7. У мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с наличием тяжелой ХСН (III–IV ФК).

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гендерные различия, синдромы гипертрофической кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, полиморфный вариант rs1739843 гена HSPB7

Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Бежанишвили Т. Г., Козырева А. А., Муравьев А. С., Андреева С. Е., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Пыко С. А., Хмельницкая К. А., Ситникова М. Ю., Костарева А. А. Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7). Артериальная гипертензия. 2019;25(5):478–488. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488

Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene

A. A. Streltsova¹, A. Ya. Gudkova^{1,2}, T. G. Bezhanishvili²,
A. A. Kozyreva¹, A. S. Muravyev², S. E. Andreeva²,
A. N. Krutikov¹, E. N. Semernin¹, S. A. Pyko^{1,3},
K. A. Khmel'nitskaja², M. Yu. Sitnikova^{1,2},
A. A. Kostareva^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

³ St. Petersburg Electrotechnical University "LETI",
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna A. Streltsova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: anikas1985@gmail.com

Received 15 October 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Objective. The aim of this study was to investigate gender-specific differences in the clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and to determine the impact of polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene on clinical profile and outcomes in women and men with HCM. **Design and methods.** The study population consisted of 171 patients with HCM ≥ 18 years old. A novel disease pathway model was employed to assess clinical course of HCM. Single nucleotide polymorphism (SNP) rs1739843 of the HSPB7 gene was genotyped by allele-specific real-time polymerase chain reaction assay. **Results.** We found no significant gender-specific differences in clinical course of HCM in patients ≥ 18 years old during 10-year follow-up. High prevalence of T allele of rs1739843 of the HSPB7 gene was observed in women ≥ 18 years old with HCM and chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (EF) (≥ 50 %) (C: T, odds ratio (OR) = 0,213, 95 %

confidence interval (CI) = 0,077–0,593, $p < 0,002$). Left atrium (LA) and left ventricle (LV) diastolic diameters were higher and LV diastolic diameter / body surface area was smaller in men than in women with HCM ≥ 18 years old. The frequency of TT genotype of rs1739843 of the HSPB7 gene was greater in men ≥ 18 years old with HCM and CHF III–IV (NYHA) functional class (FC), compared to those with CHF I–II FC (NYHA) (TT: TC + CC, OR = 0,212, 95 % CI = 0,065–0,688, $p < 0,03$). The allele frequency (C: T) also differs between HCM male patients with CHF III–IV FC (NYHA), compared to those with CHF I–II FC (NYHA) — 46,9: 53,1 % vs 69,5: 30,5 % (OR = 0,387, 95 % CI = 0,196–0,764, $p < 0,006$). Men with HCM ≥ 18 years old showed higher T allele frequency in case of HCM progression including those advancing up to CHF III–IV FC (NYHA) and those with CHF III–IV FC (NYHA) + atrial fibrillation. **Conclusions.** LA and LV diastolic diameters were smaller and LV diastolic diameter / body surface area was higher in women than in men with HCM ≥ 18 years old. There were no significant gender-specific differences in clinical profile of HCM in patients ≥ 18 years old during 10-year follow-up. Allele T of rs1739843 of the HSPB7 gene is associated with HCM and CHF with preserved ejection fraction (≥ 50 %) in women ≥ 18 years old. The T allele and TT genotype of rs1739843 of the HSPB7 gene is also associated with HCM and CHF III–IV FC (NYHA) in men ≥ 18 years old.

Key words: gender differences, hypertrophic cardiomyopathy, adverse pathways of hypertrophic cardiomyopathy progression, chronic heart failure with preserved ejection fraction, polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene

For citation: Streltsova AA, Gudkova AY, Bezhnashvili TG, Kozyreva AA, Muravyev AS, Andreeva SE, Krutikov AN, Semernin EN, Pyko SA, Khmel'nitskaja KA, Sitnikova MYu, Kostareva AA. Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):478–488. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — самое распространенное наследственное заболевание сердца [1]. По данным современной литературы, одной из важнейших детерминант, обуславливающих эпидемиологические и клиничко-морфологические особенности ГКМП, является пол [2, 3]. Различия, определяющие гетерогенность заболевания у представителей разных полов, связывают прежде всего с гендерными особенностями функционирования эндокринной системы [2]. Меньшее содержание циркулирующих эстрогенов у мужчин по сравнению с женщинами, а также специфичные для пола различия в концентрации эстрогеновых рецепторов в кардиомиоцитах определяют большую распространенность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у лиц мужского пола [4].

В 2017 году E. J. Rowin, M. S. Maron с соавторами, проанализировав течение заболевания более чем у 1000 пациентов на протяжении более 10 лет, предложили новую систему оценки клинического течения и исходов ГКМП, предполагающую 8 вариантов возможного развития заболевания, с учетом появления синдромов: хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) (NYHA), фибрилляции предсердий (ФП), внезапной сердечной смерти (ВСС) и их возможных сочетаний [5]. Применение данной модели для изучения гендерных особенностей клинического течения ГКМП до настоящего времени широко не представлено в современной литературе.

Помимо гендерных детерминант в реализации разнообразия фенотипических проявлений ГКМП существенная роль принадлежит генам-модификаторам, значимость которых, в том числе, определяется полом пациента [6, 7]. Среди наиболее изученных в отношении фенотипической реализации ГКМП генов можно перечислить гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT), а также гены саркомерных белков (MYH7, MYBPC) [8, 9]. С учетом недавно предложенной E. J. Rowin, M. S. Maron классификации [5] актуальной представляется оценка влияния генов, определяющих течение ХСН и ремоделирование миокарда, на варианты клинического течения ГКМП.

В качестве одного из новых перспективных генетических маркеров развития ХСН сегодня рассматривается генетический вариант rs1739843 гена HSPB7 [10]. Белок теплового шока 7 (HSPB7, heat shock protein family B (small) member 7) играет важнейшую роль в поддержании нормальной функции сердечной мышцы и регуляции кардиального ответа на стрессовые воздействия [11]. Так, в отечественных работах была показана ассоциация данного полиморфного варианта с ремоделированием миокарда после инфаркта миокарда [12]. Несомненный интерес также представляет его изучение при ГКМП в рамках адаптационного синдрома к развитию и прогрессированию ХСН у этой категории пациентов. Ранее нами была выявлена значимо большая встречаемость генотипа TT и аллеля T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у боль-

ных ГКМП и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($\geq 50\%$) в возрасте ≥ 45 лет по сравнению с контрольной группой (без сердечно-сосудистых заболеваний) [13].

Исследования, посвященные взаимосвязи полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 с вариантами клинического течения, прогноза и гендерными особенностями фенотипов ГКМП, в современной литературе отсутствуют.

В то же время выявление ассоциации молекулярно-генетических маркеров с гендерными особенностями клинического течения ГКМП может способствовать развитию стратификации риска, уточняя прогноз пациентов с данным заболеванием с учетом пола.

В связи с этим **целью** данной **работы** явилось изучение гендерных особенностей клинического течения и исходов ГКМП и выявление их связи с генотипами полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой сочетание ретроспективного (7 лет) и проспективного (3 года) когортного исследования. В исследование был включен 171 пациент в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом ГКМП согласно международным критериям. Обследование пациентов проводилось в период их госпитализации, которая происходила в связи с нарастанием проявлений ХСН, для коррекции желудочковых нарушений ритма и постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), купирования ФП, для решения вопроса о хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), в том числе с помощью интервенционных методов, а также для проведения трансплантации сердца.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, включая генетический анализ.

Общеклинические методы обследования включали в себя оценку жалоб, анамнеза, особенностей клинической картины заболевания, а также анализ стандартных лабораторных (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи) и инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭХО-КГ)) методов диагностики.

Оценка клинического течения ГКМП проводилась с применением новой модели определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron и соавторами [5]. В соответствии с данной моделью были выделены следующие 3 основных синдрома ГКМП:

1. ВСС, постановка ИКД по причине документированной фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии или успешно проведенные реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца во внебольничных условиях — ВСС;

2. Прогрессирование симптомов ХСН до III–IV ФК, рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное / не связанное с наличием обструкции выходного тракта ЛЖ, с сохраненной/сниженной ФВ ЛЖ — ХСН III–IV ФК;

3. Постоянная или персистирующая ФП или повторяющиеся симптомные или клинически определяемые пароксизмальные эпизоды ($n > 2$), требующие медикаментозного вмешательства для восстановления ритма — ФП.

В соответствии с отсутствием/наличием данных синдромов и их возможных сочетаний, варианты возможного развития ГКМП классифицировались по 8 основным группам.

Для проведения генетического исследования ДНК выделялась из периферической крови с помощью набора Qiagen FlexiGene в соответствии с инструкциями производителя. Генотипирование варианта rs1739843 гена HSPB7 проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфических праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (США) и набора реагентов фирмы «Синтол» (Россия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, IBM SPSS (пробная версия) и MATLAB R2013a (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. При распределении, не являющемся нормальным, указаны медиана и квартили. В начале исследований нормальность распределения проверялась с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. При выявлении связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот, как в абсолютных единицах, так и в процентах. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона — χ^2 . Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была менее 5, то применялся точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2×2 при небольшом числе объектов

(до 40–50) использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) — точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе пациентов с ГКМП мужчины составили 52 % ($n = 89$), женщины — 48 % ($n = 82$), средний возраст мужчин был меньше, чем женщин. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы ГКМП представлена в таблице 1. На момент первичного обследования большинство пациентов имели «классический фенотип» ГКМП — морфофункциональный фенотип

ГКМП, при котором сочетаются асимметричная гипертрофия ЛЖ (гипертрофия МЖП), уменьшенный размер полости ЛЖ и обструкция выходного тракта ЛЖ. У 51 % женщин и 49 % мужчин определялась обструктивная ГКМП. Частота выявления ФП, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и другой сопутствующей патологии были сопоставимы у пациентов с ГКМП мужского и женского пола. У двух женщин к концу периода наблюдения была диагностирована дилатационная фаза заболевания. У большинства обследованных пациентов отмечена АГ, у 27 % мужчин и 16 % женщин — ФП. Сахарный диабет 2-го типа встречался у 13,5 % мужчин и 23,2 % женщин. У более четверти пациентов была диагностирована ишемическая болезнь

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ НА МОМЕНТ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ($n = 171$)

Параметр	Мужчины ($n = 89$)	Женщины ($n = 82$)	p
Возраст, Ме (min; max), годы	53 [42; 62]	61 [46; 73]	0,001
Обструктивная ГКМП, n (%)	27 (49,1)	28 (50,9)	0,523
АГ, n (%)	52 (58,4)	54 (65,9)	0,32
ИБС, n (%)	24 (27,0)	22 (26,8)	0,98
ПИКС, n (%)	12 (13,5)	13 (15,9)	0,66
ФП, n (%)	24 (27,0%)	13 (15,9%)	0,078
Ожирение, n (%)	34 (38,2%)	35 (42,7%)	0,55
СД 2-го типа, n (%)	12 (13,5)	19 (23,2)	0,1

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ К КОНЦУ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ ($n = 171$)

Параметр	Мужчины ($n = 89$)	Женщины ($n = 82$)	p
ХСН к концу периода наблюдения, n (%)			
I ФК	7 (7,9)	1 (1,2)	0,004
II ФК	41 (46,1)	42 (51,2)	
III ФК	28 (31,5)	37 (45,1)	
IV ФК	13 (14,6)	2 (2,4)	
ФВ ЛЖ к концу периода наблюдения, n (%)			
ФВ ЛЖ ≥ 50 %	65 (73,03)	66 (80,5)	0,484
ФВ ЛЖ 40–49 %	11 (12,4)	6 (7,3)	
ФВ ЛЖ < 40 %	12 (13,5)	10 (12,2)	
Нет данных	1 (0,01)		
Дилатационная фаза ГКМП	0 (0)	2 (2,4)	

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

сердца, и у более 10% мужчин и женщин имел место верифицированный с помощью визуализирующих методик постинфарктный кардиосклероз.

У всех пациентов на момент первичного обследования определялась ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) на уровне II ФК. У более 40% мужчин и женщин (45,1% и 47% соответственно) в течение периода наблюдения ухудшился ФК ХСН (табл. 2). При этом ХСН I ФК выявлялась преимущественно у мужчин с ГКМП, а ХСН III ФК — у женщин: 45,1% против 31,5%, ($p = 0,004$). ХСН IV ФК практически в 6 раз чаще наблюдалась у мужчин (14,6%), чем у женщин (2,4%).

За указанный период наблюдения у 24 мужчин и 16 женщин ФВ ЛЖ стала ниже 49%. У мужчин и части женщин нарушение систолической функции ЛЖ было связано с ухудшением течения заболевания на фоне появления синдромов (ХСН III–IV ФК, ФП, ВСС и их сочетаний), а также за счет вклада коморбидной патологии.

Среди женщин со сниженной и средней ФВ ЛЖ ($< 49\%$) также присутствовали пациентки с крайне неблагоприятными генетически детерминированными вариантами ремоделирования миокарда, в том числе с дилатационной фазой ГКМП, ГКМП с обструкцией ЛЖ на срединном уровне, осложнившейся развитием апикальной аневризмы.

При анализе ЭХО-КГ параметров (табл. 3) значимые гендерные различия были получены для таких показателей, как размер левого предсердия (ЛП) (у пациентов мужского пола с ГКМП этот показатель выше) и индекс конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ (у лиц женского пола он был выше по сравнению с мужчинами). Значимых гендерных различий по толщине МЖП, задней стенки ЛЖ, индексу массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ получено не было. Также не было установлено

гендерных различий по тяжести диастолической дисфункции.

По результатам анализа клинического течения ГКМП (табл. 4) с применением модели, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron в 2017 году [5], значимых гендерных различий получено не было ($p < 0,426$). Как у мужчин, так и у женщин с ГКМП наиболее часто встречался клинический вариант ГКМП с прогрессированием ХСН до III–IV ФК — у 29,2% ($n = 26$) и у 34,1% ($n = 28$) соответственно.

И у мужчин, и у женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет были выявлены значимые различия по частоте летальных исходов, в зависимости от симптомного или малосимптомного течения ГКМП (табл. 5). При симптомном течении ГКМП (1 синдром и более) у пациентов мужского пола смертность за 10 лет практически в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе пациентов с малосимптомным течением (отсутствием синдромов на фоне медикаментозной терапии) ($p < 0,003$). У пациентов женского пола при симптомном течении ГКМП (1 синдром и более) смертность за 10 лет более чем в 6 раз превышает аналогичный показатель в группе пациентов с малосимптомным течением ($p < 0,001$).

В группу для проведения генетического исследования было включено 146 пациентов с ГКМП (мужчин — 50%, женщин — 50%). Нами была проанализирована связь генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 и клинических показателей в группе пациентов с ГКМП в зависимости от пола.

Были обнаружены значимые различия в распределении генотипов и встречаемости аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у пациентов мужского пола с различной тяжестью ХСН (табл. 6). Установлено, что аллель Т у пациентов

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ

Параметр	Мужчины (n = 89) Me (min; max)	Женщины (n = 82) Me (min; max)	P
МЖП, мм	20 [16; 25]	19,3 [17; 24]	0,86
ЗС ЛЖ, мм	13,6 [10,3; 16]	13 [11; 16]	0,67
КДР ЛЖ, мм	49 [44; 55]	44 [40; 50]	0,001
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	24,6 [22; 26,6]	26,3 [23,2; 28,5]	0,008
ИММ ЛЖ, г/м ²	176,5 [142,6; 220,1]	177 [150,2; 238,8]	0,525
ЛП, мм	49 [44; 55,7]	45,4 [42; 49]	0,001
ФВ ЛЖ, %	60 [48; 67]	63,5 [56; 69]	0,12

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

**ГЕНДЕРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РАЗВИТИЯ
И ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ
В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ (n = 171)**

Пути прогрессирования	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	p
Малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии	34 (38,2)	38 (46,3)	0,426
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК	26 (29,2)	28 (34,1)	
Постоянная или персистирующая ФП	12 (13,5)	5 (6,1)	
ВСС	2 (2,2)	0 (0)	
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК + ФП	9 (10,1)	7 (8,5)	
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК + ВСС	3 (3,4)	3 (3,7)	
ФП + ВСС	0 (0)	0 (0)	
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК + ФП + ВСС	3 (3,4)	1 (1,2)	

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ВСС — внезапная сердечная смерть.

Таблица 5

**ГЕНДЕРНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ
ПРИ МАЛОСИМПТОМНОМ И СИМПТОМНОМ ТЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ
У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ (n = 171)**

	Малосимптомное течение (отсутствие синдромов)	Симптомное течение ГКМП (1 синдром и более)	p
Мужчины			0,003
Живы, n (%)	29 (85,3)	28 (50,9)	
Летальный исход, n (%)	5 (14,7)	16 (29,1)	
Трансплантация сердца, n (%)	0 (0)	1 (1,8)	
Нет данных, n (%)	0 (0)	10 (18,2)	
Женщины			0,001
Живы, n (%)	35 (92,1)	16 (36,4)	
Летальный исход, n (%)	2 (5,3)	16 (36,4)	
Трансплантация сердца, n (%)	0 (0)	2 (4,5)	
Нет данных, n (%)	1 (2,6)	10 (22,7)	

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 6

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1739843 ГЕНА
HSPB7 ПО ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (n = 73)**

Генотипы и аллели полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, % (ОШ)	ХСН I–II ФК (n = 41)	ХСН III–IV ФК (n = 32)	p
ТТ	4 (0,098)	11 (0,344)	0,03
СТ	17 (0,586)	12 (0,375)	
СС	20 (0,488)	9 (0,281)	
Т	25 (0,305)	34 (0,531)	0,006
С	57 (0,695)	30 (0,469)	

Примечание: HSPB7 — белок теплового шока 7; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ОШ — отношение шансов.

Таблица 7

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1739843 ГЕНА HSPB7
ПО КОНЕЧНОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (n = 73)**

Аллели полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, % (ОШ)	ФВ ЛЖ (< 49 %)	ФВ ЛЖ (≥ 50 %)	p
T	5 (0,156)	53 (0,465)	0,002
C	27 (0,844)	61 (0,535)	

Примечание: HSPB7 — белок теплового шока 7; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ОШ — отношение шансов.

мужского пола встречался значимо чаще у пациентов с ГКМП и ХСН III–IV ФК по сравнению с ХСН I–II ФК (53,1 % против 30,5 %, $p < 0,006$), в то время как аллель С определялся преимущественно в группе мужчин с ГКМП и ХСН I–II ФК (С: Т, отношение шансов (ОШ) = 0,387, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 0,196–0,764, $p < 0,006$). Сходным образом у мужчин с ГКМП и ХСН III–IV ФК обнаружена более высокая распространенность генотипов ТТ и ТС, по сравнению с таковыми при ХСН I–II ФК (ТТ: ТС + СС, ОШ = 0,212, 95 % ДИ = 0,065–0,688, $p < 0,03$). Было выявлено, что у мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 встречался чаще при прогрессировании ХСН до III–IV ФК (26,5 % против 16,0 % соответственно), а также при прогрессировании ХСН до III–IV ФК и появлении ФП (17,6 % против 6,0 % соответственно). Значимых различий в распределении аллелей Т и С полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в зависимости от конечной ФВ ЛЖ среди лиц мужского пола выявлено не было.

Для пациентов с ГКМП женского пола выявлены значимые различия в распределении аллелей Т и С полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в зависимости от конечной ФВ ЛЖ. У пациенток с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) преобладал аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, по сравнению с женщинами со средней и сниженной ФВ ЛЖ (< 49 %) (46,5 % против 15,6 % соответственно). Аллель С полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 с большей частотой встречался у женщин со сниженной и средней ФВ ЛЖ (< 49 %) (С: Т, ОШ = 0,213, 95 % ДИ = 0,077–0,593, $p < 0,002$) (табл. 7).

Обсуждение

Гендерная медицина — одно из самых перспективных развивающихся научных направлений, учитывающее эпидемиологические, патофизиологические и клинические особенности течения заболеваний у мужчин и женщин [14]. Изучение ген-

дерных особенностей клинического течения и исходов ГКМП позволит персонифицировать подход к выбору тактики ведения пациентов.

В настоящем исследовании в группе пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет было выявлено незначительное преобладание лиц мужского пола, что не расходится с официальной медицинской статистикой [1]. Размер ЛП и КДР ЛЖ у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет (при меньших значениях индекса КДР ЛЖ). Схожие данные приводят в своих исследованиях Т. Kubo и соавторы (2010) [3], а также А. А. Полякова и соавторы (2018) [15]. Несмотря на это, анализ клинического течения ГКМП (с применением новой модели, разработанной Е. J. Rowin, M. S. Maron и соавторами в 2017 году [5]) в исследуемых нами группах не выявил значимых гендерных различий.

Показанные в настоящей работе особенности клинического течения ГКМП согласуются с результатами исследования Е. J. Rowin, M. S. Maron и соавторов (2017) [5].

Частота летальных исходов при симптомном течении ГКМП (1 синдром и более) за 10 лет значимо превышает аналогичный показатель в группе пациентов с малосимптомным течением (отсутствием синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии) как мужского, так и женского пола. Более тяжелое течение ГКМП у женщин в пожилом возрасте, обусловленное частым развитием обструктивных форм и дилатационной фазы заболевания, подробно описано в ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов [15, 16]. Эти результаты находят подтверждение в работе J. B. Geske и соавторов (2017), где на большой когорте пациентов ($n = 3673$, средний возраст — 55 ± 16 лет, 55 % мужчин) показано, что женщины с ГКМП имеют более низкую выживаемость по сравнению с мужчинами [17]. С этим согласуются и данные, полученные в исследуемой нами группе, в которой к концу периода наблюдения дилатационная фаза заболевания ($n = 2$) была выявлена только у женщин с ГКМП (в обоих случаях зарегистрированы летальные исходы).

На сегодняшний день данные о гендерных особенностях при распределении генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 при ГКМП в современной литературе отсутствуют.

Единого мнения о механизмах протективных эффектов генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в настоящее время нет [10, 12, 18], что может быть обусловлено этнической разнородностью исследуемых групп, а также присутствием дополнительных этиологических, генетических, демографических факторов, модифицирующих проявления заболевания. В настоящем исследовании мы описали значимое преобладание аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в случаях тяжелой ХСН (III–IV ФК) у лиц мужского пола в группе пациентов с ГКМП. Таким образом, представленные нами результаты позволяют высказать предположение о наличии протективного эффекта аллеля С в отношении тяжести ХСН в группе ГКМП среди лиц мужского пола.

В то же время особенностью течения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) у женщин с ГКМП является ассоциация с аллелем Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7. Напротив, аллель С данного полиморфного варианта с большей частотой встречался у женщин со сниженной и средней ФВ ЛЖ ($< 49\%$). Одним из возможных объяснений данного противоречия может являться неоднородность группы женщин с ГКМП и ХСН со сниженной и средней ФВ ЛЖ ($< 49\%$), в которой присутствовали пациентки не с «классическим фенотипом» ГКМП, а с крайне неблагоприятными генетически детерминированными вариантами ремоделирования миокарда, в том числе с дилатационной фазой ГКМП, ГКМП с обструкцией ЛЖ на среднем уровне, осложнившейся развитием апикальной аневризмы. Терминальный период у этих пациенток протекал на фоне электрической нестабильности миокарда, появления фатальных желудочковых аритмий и эпизодов острой левожелудочковой сердечной недостаточности.

При этом ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) характерна в большей степени для женщин, чем мужчин, что объясняется гендерными различиями в адаптации к развитию ХСН [2]. При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) у лиц женского пола отмечается меньшая степень дилатации, но более выраженная ригидность ЛЖ по сравнению с мужчинами, что может быть связано с различным составом соединительной ткани или кинетикой расслабления, за счет половых различий в процессе обмена кальция [2, 19]. Эти гендерные различия в ремоделировании ЛЖ и развитии фиброза миокарда находят подтверждение в результатах магнитно-

резонансной томографии (МРТ-исследования) [20]. Несмотря на то, что в настоящей работе не было установлено гендерных различий по тяжести диастолической дисфункции, существуют данные о том, что механизмы ремоделирования ЛЖ и развития фиброза могут привести к диастолической дисфункции с более высокой восприимчивостью к неблагоприятному клиническому исходу у женщин [21].

Таким образом, преобладание аллеля Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у женщин с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) ассоциировано с «классическим фенотипом» ГКМП.

Полученные данные требуют уточнения при расширении обследуемых групп.

В целом представленные нами результаты не противоречат гипотезе о важной роли данного полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 для развития ХСН в рамках ГКМП. Выявленные гендерные различия в фенотипическом проявлении ГКМП позволяют предполагать, что как эндокринные факторы, так и генетические детерминанты могут влиять на клиническое течение и исходы ГКМП.

Заключение

У женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет выявлен меньший размер ЛП и КДР ЛЖ при больших значениях индекса КДР по сравнению с мужчинами. Значимых гендерных различий по результатам анализа клинического течения ГКМП в соответствии с новой моделью, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron в 2017 году [5], получено не было. У мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с наличием тяжелой ХСН (III–IV ФК). Особенностью течения ХСН (I–IV ФК) с сохраненной ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$) у женщин с ГКМП является ассоциация с аллелем Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7.

Финансирование / Financial support

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: «Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза» № госрегистрации АААА-А18–118070690073–2. / The study is preformed within the Governmental Taskforce of the Ministry of Health of the Russian Federation “Molecular and genetic

predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in various cardiomyopathies” № AAAA-A18-118070690073-2

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы/References

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
2. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2017;97(1):1–37. doi:10.1152/physrev.00021.2015
3. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N et al. Gender-specific differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in a community-based Japanese population: results from Kochi RYOMA study. *J Cardiol*. 2010;56(3):314–319. doi:10.1016/j.jcc.2010.07.004
4. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, Ashley E, Papadakis M, Tome-Esteban M et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007161. doi:10.1161/JAHA.117.007161
5. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, Hausvater A, Wang W, Rastegar H et al. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2256–2264. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.048
6. Lind JM, Chiu C, Ingles J, Yeates L, Humphries SE, Heather AK et al. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;45(2):217–222. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.05.016
7. Wang SX, Fu CY, Zou YB, Wang H, Shi Y, Xu XQ et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene associated with magnitude of left ventricular hypertrophy in male patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(1):27–31.
8. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, Schlachter A, Dash R, Fleischmann D et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217612. doi:10.1371/journal.pone.0217612
9. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):30–41. doi:10.1007/s00392-017-1155-5.
10. Cappola TP, Li M, He J, Ky B, Gilmore J, Qu L et al. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(2):147–154. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.898395
11. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones*. 2009;14(1):105–111. doi:10.1007/s12192-008-0068-7
12. Тишкова В. М., Прокопова Л. В., Костарева А. А., Ситникова М. Ю. Распространенность полиморфизмов rs10519210, rs1739843, rs6787362 у пациентов с ХСН ишемического генеза. Сердечная недостаточность. 2017;18(2):115–121. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2318 [Tishkova VM, Prokopova LV, Kostareva AA, Sitnikova MYu. Prevalence of rs10519210, rs1739843, and rs6787362 polymorphisms in patients with CHF of ischemic origin. *Heart Failure*. 2017;18(2):115–121. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2318. In Russian].
13. Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Полякова А. А., Пыко С. А., Костарева А. А. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):7–15. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15 [Streltsova AA, Gudkova AY, Polyakova AA, Pyko SA, Kostareva AA. Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (HSPB7) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):7–15. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15. In Russian].
14. Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: why we need gender medicine. *Internist (Berl)*. 2017;58(4):336–343. doi:10.1007/s00108-017-0214-3
15. Полякова А. А., Баранова Е. И., Семернин Е. Н., Крутиков А. Н., Мельник О. В., Пыко С. А. и др. Гендерные различия клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте. Российский кардиологический журнал. 2018;2(154):13–18. [Polyakova AA, Baranova EI, Semernin EN, Krutikov AN, Melnik OV, Pyko SA et al. Gender differences of clinical manifestation and cardiac remodelling in idiopathic Hypertrophic Cardiomyopathy in elderly patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;2(154):13–18. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-13-18. In Russian].
16. Olivetto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):480–487. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.043
17. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. *Eur Heart J*. 2017;38(46):3434–3440. doi:10.1093/eurheartj/ehx527
18. Wang M, Ding H, Kang J, Hu K, Lu W, Zhou X et al. Association between polymorphisms of the HSPB7 gene and Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;221:926–931. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.107
19. Лясникова Е. А., Улитин А. М., Тишкова В. М., Куулар А. А., Муравьев А. С., Козырева А. А. и др. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 [Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM, Kuular AA, Muraviev AS, Kozyreva AA et al. Genetic determinants associated with the development and prognosis of postinfarction remodelling and chronic heart failure. *Translational Medicine*. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 In Russian].
20. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49(4):241–251. doi:10.1016/j.pcad.2006.08.011
21. Chen YZ, Qiao SB, Hu FH, Yuan JS, Yang WX, Cui JG et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: sex

differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol.* 2015;84(8):1487–1492. doi:10.1016/j.ejrad.2015.04.026

Информация об авторах

Стрельцова Анна Алексеевна — врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: anikas1985@gmail.com, ORCID: 0000–0002–2766–8946;

Гудкова Александра Яковлевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0156–8821;

Бежанишвили Тинатин Гелаевна — клинический ординатор по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, e-mail: tinatin93@rambler.ru, ORCID: 0000–0002–3167–6340;

Козырева Александра Анатольевна — старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: fairb@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0656–7967;

Муравьев Алексей Сергеевич — студент ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0171–2475;

Андреева София Евгеньевна — студентка лечебного факультета 6-го курса ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: andreeva.sofi2012@yandex.ru;

Крутиков Александр Николаевич — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Семернин Евгений Николаевич — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: e.semernin@yandex.ru;

Пыко Светлана Анатольевна — кандидат технических наук, доцент кафедры радиотехнических систем СПбГЭТУ «ЛЭТИ», e-mail: svet.pyko@gmail.com, ORCID: 0000–0001–6625–3770;

Хмельницкая Карина Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: cardiocal@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0751–375X;

Ситникова Мария Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности и профессор кафедры терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: drsitnikova@mail.ru;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000–0002–9349–6257.

Author information

Anna A. Streltsova, MD, Specialist of Functional Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: anikas1985@gmail.com, ORCID: 0000–0002–2766–8946;

Aleksandra Ya. Gudkova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Cardiomyopathies, Institute of Cardiovascular Diseases, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, External Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0156–8821;

Tinatin G. Bezhanishvili, MD, Resident (Cardiology), Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: tinatin93@rambler.ru, ORCID: 0000–0002–3167–6340;

Aleksandra A. Kozyreva, MD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: fairb@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0656–7967;

Alexey S. Muraviev, VI year Student, Medical Faculty, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0171–2475;

Sophia E. Andreeva, 6th-year Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: andreeva.sofi2012@yandex.ru;

Aleksandr N. Krutikov, External Researcher, Research Department of Infiltrative Myocardial Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Eugene N. Semernin, MD, PhD, Head, Research Department of Infiltrative Myocardial Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: e.semernin@yandex.ru;

Svetlana A. Pyko, MD, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Radiotechnical Systems, LETI University, e-mail: svet.pyko@gmail.com, ORCID: 0000–0001–6625–3770;

Karina A. Hmelnickaya, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiomyopathies, Institute of Cardiovascular Diseases, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: cardiocal@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0751–375X;

Maria Yu. Sitnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Main Researcher, Head, Research Department of Heart Failure, Professor, Faculty Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: drsitnikova@mail.ru;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000–0002–9349–6257.