

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 575.11:616.132.2-089.819.5-06

DOI: 10.15275/kreatkard.2016.04.07

Вклад полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40*/*АРОЕ* в развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при коронарном шунтировании

*О.А. Трубникова*¹, *А.В. Понасенко*¹, *Е.С. Каган*², *Р.Р. Салахов*¹, *М.В. Хуторная*¹,
*О.В. Малева*¹, *О.Л. Барбараш*¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»; ул. Красная, 6, г. Кемерово, 650043, Российская Федерация

Трубникова Ольга Александровна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией, кардиолог, e-mail: olgalet17@mail.ru;

Понасенко Анастасия Валериевна, канд. мед. наук, заведующий лабораторией;

Каган Елена Сергеевна, канд. техн. наук, доцент;

Салахов Рамиль Ринатович, мл. науч. сотр.;

Хуторная Мария Владимировна, мл. науч. сотр.;

Малева Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, науч. сотр.;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор

Цель. Анализ частоты встречаемости и прогностической значимости полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40*/*АРОЕ* для развития ранней послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у пациентов, перенесших коронарное шунтирование (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК).
Материал и методы. В исследование включено 137 пациентов (мужчины), перенесших КШ в условиях ИК, которые были разделены на две группы в зависимости от развития у них в раннем послеоперационном периоде ПОКД: группа с ранней ПОКД – 84 человека, группа без ранней ПОКД – 53 человека. У всех пациентов были определены генотипы по 5 полиморфным вариантам гена *ТОММ40* (rs741780, rs1160985, rs157580, rs2075650, rs8106922) и 2 полиморфным вариантам гена *АРОЕ* (rs429358, rs7412).

Результаты. Среди изучаемых генов-кандидатов локуса *ТОММ40*/*АРОЕ* выделены генотипы, которые продемонстрировали свою прогностическую значимость для развития ранней ПОКД. Установлено, что рисковыми генотипами в развитии ранней ПОКД у пациентов после КШ являются *АРОЕ* $\epsilon 2/\epsilon 3$, T/C rs1160985, G/G rs157580, а также G/G и A/G rs8106922 *ТОММ40*, тогда как протективным генотипом – G/G rs2075650 *ТОММ40*.

Выводы. Генетический фактор может вносить свой вклад в развитие ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ. Среди изучаемых генов-кандидатов в ходе исследования продемонстрировали свою прогностическую значимость для развития ранней ПОКД после КШ как полиморфные варианты генов *АРОЕ* ($\epsilon 2/\epsilon 3$), так и *ТОММ40* (rs1160985, rs157580, rs8106922, rs2075650).

Ключевые слова: коронарное шунтирование; локус генов *ТОММ40*/*АРОЕ*; ранняя послеоперационная когнитивная дисфункция.

Contribution of polymorphic variants of *ТОММ40*/*АРОЕ* gene locuses to the development of early post-operative cognitive dysfunction in coronary artery bypass grafting

*О.А. Trubnikova*¹, *А.В. Ponasenko*¹, *Е.С. Kagan*², *Р.Р. Salakhov*¹, *М.В. Khutornaya*¹,
*О.В. Maleva*¹, *О.Л. Barbarash*¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation;

² Kemerovo State University; ulitsa Krasnaya, 6, Kemerovo, 650043, Russian Federation

Trubnikova Ol'ga Aleksandrovna, MD, PhD, Chief of Laboratory, Cardiologist, e-mail: olgalet17@mail.ru;

Ponasenko Anastasiya Valerievna, MD, PhD, Chief of Laboratory;

Kagan Elena Sergeevna, PhD of Tech. Sci., Associate Professor;

Salakhov Ramil' Rinatovich, Junior Research Associate;

Khutornaya Mariya Vladimirovna, Junior Research Associate;

Maleva Ol'ga Valer'evna, MD, PhD, Research Associate;

Barbarash Ol'ga Leonidovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director

Objective. Analysis of the frequency and the prognostic significance of polymorphic variants of *TOMM40/APOE* genes in the development of early postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting (CABG).

Material and methods. The study included 137 male patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting who were divided into two groups: those with early POCD ($n=84$) and those without early POCD ($n=53$). Five polymorphic variants of *TOMM40* gene (rs741780, rs1160985, rs157580, rs2075650, rs8106922) and two polymorphic variants of *APOE* gene (rs429358, rs7412) were identified in all patients.

Results. This study demonstrates that the selected *TOMM40/APOE* candidate genes present the prognostic significance in the development of early POCD. It was found that risky genotypes were *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$, T/C rs1160985, G/G rs157580, as well as the G/G and A/G rs8106922 *TOMM40*, while the *TOMM40* G/G rs2075650 polymorphism was identified as the protective genotype for the development of early POCD in patients after CABG.

Conclusion. Genetic factors may contribute to the development of early POCD in patients undergoing CABG. The predictive value of the polymorphic variants of genes *APOE* ($\epsilon 2/\epsilon 3$), and *TOMM40* (rs1160985, rs157580, rs8106922, rs2075650) in the development of early POCD after CABG was demonstrated.

Keywords: coronary artery bypass grafting; locus gene *TOMM40/APOE*; early postoperative cognitive dysfunction.

Введение

С увеличением количества пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и повышением доступности высокотехнологичной помощи выросло и число кардиохирургических вмешательств [1]. Коронарное шунтирование (КШ) сегодня занимает лидирующие позиции среди методов реваскуляризации миокарда. Большинство операций КШ выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК) [2]. Несмотря на преимущества КШ перед другими методами реваскуляризации миокарда в послеоперационном периоде при таком способе хирургического лечения могут развиваться разного рода осложнения, среди которых особое место занимают цереброваскулярные II типа – послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Частота развития ПОКД может достигать 80–90% [3–5]. Известно, что ПОКД может привести к тяжелым когнитивным расстройствам – деменции, которая препятствует как профессиональной, так и социальной деятельности па-

циентов, что связано с дезадаптацией и ранней инвалидизацией [6].

В настоящее время наряду с изучением патогенетических механизмов развития ПОКД у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, активно обсуждается роль генетических факторов. В развитии ПОКД после перенесенного кардиохирургического вмешательства у пациентов с ИБС могут играть роль генетические факторы, поскольку с ними связаны механизмы, лежащие в основе атеросклеротического и нейродегенеративного процессов в ткани головного мозга. Среди генов-кандидатов развития когнитивных нарушений в последние годы наибольшее внимание привлекает локус генов *TOMM40/APOE*. Изоформа E4 гена *APOE* является хорошо известным маркером развития такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Альцгеймера (БА) [7]. Однако в последние годы в литературе стали появляться работы о роли нового гена-кандидата *TOMM40* в отношении возраста заболеваемости БА.

Задачами настоящего исследования явились анализ частоты встречаемости и определение прогностической значимости полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40/АРОЕ* для развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК.

Материал и методы

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом института. В исследование включено 137 пациентов (мужчины). Критериями для включения в исследование были возраст до 70 лет, проведение КШ в условиях ИК, праворукость пациента, согласие на проведение исследования. Критериями исключения были возраст пациента старше 70 лет, стенозы сонных артерий 50% и более, наличие тяжелых нарушений ритма (в том числе фибрилляция предсердий), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIБ стадии, сахарный диабет, хронические obstructивные заболевания легких, онкопатология, заболевания центральной нервной системы, травмы головного мозга, эпизоды нарушения мозгового кровообращения, количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination (MMSE)) менее 24 и/или менее 11 баллов по батарее лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery (FAB)), количество баллов по шкале депрессии Бека более 8, отказ пациента от начала или продолжения исследования.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от развития у них в раннем послеоперационном периоде ПОКД: группа с ранней ПОКД – 84 человека, группа без ранней ПОКД – 53 человека.

Пациенты получали до и после операции базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных с ИБС, ХСН и артериальной гипертензией: ограничивали прием поваренной соли (менее 5 г/сут), использовали гипохолестериновую диету, назначали

прием β -адреноблокаторов (бисопролола fumarата), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (эналаприла малеата), статинов (розувастатина), дезагрегантов (кардиомагнила). По показаниям использовали непрямые антикоагулянты, антагонисты Ca^{++} (амлодипин), нитраты (изосорбида динитрат). Всем пациентам проводили плановое КШ. Вводную и поддерживающую анестезию осуществляли по стандартной методике. Во время операции проводили инвазивный контроль гемодинамики, а также мониторинг оксигенации коры головного мозга (rSO_2) в режиме реального времени (INVOS 3100; Somanetics, Troy, США) на всех этапах. В группе пациентов с ранней ПОКД длительность ИК и выраженность полиорганной недостаточности, оцененной по шкале Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [8] были значимо выше по сравнению с пациентами без ранней ПОКД. По другим интраоперационным показателям значимых различий не наблюдалось (табл. 1).

Нейропсихологическое тестирование проводилось за 3–5 дней до операции и на 7–10-е сутки после КШ с использованием программного психофизиологического комплекса «Status PF», состоящего из стандартизованных тестов. Оценивали три основных когнитивных домена: внимание, память и нейродинамику. Исследование внимания проводили с помощью корректурной пробы Бурдона; памяти – тестов запоминания 10 чисел, бессмысленных слогов и слов; нейродинамики – сложной зрительно-моторной реакции, уровня функциональной подвижности нервных процессов и работоспособности головного мозга. Наличие ПОКД диагностировалось у пациента при наличии снижения послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестах из всей тестовой батареи при проведении индивидуального анализа изменений нейропсихологических показателей. Процент изменения когнитивных показателей рассчитывался по формуле [5]:

Таблица 1

Основные клинико-anamнестические, интраоперационные и послеоперационные показатели пациентов, перенесших КШ, в зависимости от развития ранней ПОКД

Показатель	Пациенты с ранней ПОКД, n=84	Пациенты без ранней ПОКД, n=53	p
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	56 [52; 60]	58,0 [53; 62]	0,27
Индекс массы тела, кг/м ² , Me [Q25; Q75]	27,5 [25,0; 30,5]	27,5 [24,0; 29,0]	0,35
Курение, n (%)	51 (60,7)	32 (60,4)	0,3
Количество лет обучения, Me [Q25; Q75]	10 [10; 10]	10,0 [10; 10]	1,0
Длительность анамнеза ИБС, лет, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,5; 5,0]	1,1 [0,4; 5,1]	0,96
ФК стенокардии, n (%)			
I-II	46 (54,8)	29 (54,7)	0,98
III-IV	38 (45,2)	24 (45,3)	
Средний балл по шкале SYNTAX, Me [Q25; Q75]	25,0 [13,0; 30,0]	22,5 [16,8; 27,0]	0,46
Наличие АГ в анамнезе, n (%)	75 (89,3)	43 (81,1)	0,34
Длительность анамнеза АГ, лет, Me [Q25; Q75]	4 [1; 10]	5 [1; 10]	0,82
ФК ХСН, n (%)			
I	7 (8,3)	3 (5,7)	0,51
II	52 (61,9)	38 (71,7)	
III	25 (29,8)	12 (22,6)	
Стенозы ВСА <50%, n (%)	33 (39,3)	21 (39,6)	0,88
ФВ ЛЖ, %, Me [Q25; Q75]	60,0 [54,0; 64,0]	58,0 [50,0; 64,0]	0,13
Наличие умеренных когнитивных расстройств, n (%)	40 (47,6)	25 (47,2)	0,87
Длительность ИК, мин, n (%)			
≤120 мин	67 (79,8)	49 (92,5)	0,03
>120 мин	17 (20,2)	4 (7,5)	
Длительность пережатия аорты, мин, Me [Q25; Q75]	58 [47; 69]	58 [47; 81]	0,94
Количество наложенных шунтов, Me [Q25; Q75]	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,61
Поддерживающая анестезия, n (%)			
ингаляционная (севофлуран)	2 (2,4)	3 (5,7)	0,57
внутривенная (пропофол)	59 (70,2)	35 (66,0)	
сбалансированная (севофлуран+пропофол)	23 (27,4)	15 (28,3)	
rSO ₂ , %, Me [Q25; Q75]			
справа	60,0 [59; 63]	63 [63; 63]	1,0
слева	60,0 [59; 63]	60 [60; 60]	1,0
Интегральный показатель системного воспаления, Me [Q25; Q75]	0,49 [0,33; 0,61]	0,17 [0,09; 0,24]	<0,0001
ПОН по шкале SOFA, баллы, Me [Q25; Q75]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,03

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ПОН – полиорганная недостаточность.

Исходное значение – послеоперационное значение показателя
 $\frac{\text{Исходное значение} - \text{послеоперационное значение}}{\text{Исходное значение}} \times 100\%$

У всех пациентов были определены генотипы по 5 полиморфным вариантам гена *ТОММ40* и 2 полиморфным вариантам гена *АРОЕ*. ДНК выделяли методом фе-

нол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови [9]. Аллельные варианты генов *ТОММ40* и *АРОЕ* идентифицировали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью готовых наборов реактивов и флуоресцентно меченных

TaqMan-проб производства фирмы «Applied Biosystems» (США). Полимеразную цепную реакцию проводили согласно протоколу фирмы-производителя: первый этап включал активацию *AmpliTaq Gold*-полимеразы (95 °С в течение 10 мин). Затем следовало 40 циклов: денатурация (92 °С в течение 15 с) и отжиг/элонгация (60 °С в течение 1 мин) с последующей детекцией флуоресцентно меченных продуктов амплификации в конце каждого цикла. Генотипирование гена *APOE* представляли в виде «аллель эpsilon» (ϵ) 2, 3, 4, так как известно, что одновременное сочетание аллельных вариантов в полиморфных локусах rs429358 и rs7412 *APOE* называются аллели эpsilon (ϵ). Так, ϵ 2 представляет собой сочетание ТТ rs429358 и rs7412, аллель ϵ 3 – ТС rs429358 и rs7412, ϵ 4 – СС rs429358 и rs7412.

Статистическую обработку проводили в пакете программ Statistica 6.0 для Windows. Оценку соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга проводили с помощью критерия χ^2 . Оценку различий по частотам генотипов и аллелей между сравниваемыми группами осуществляли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность или точного теста Фишера. Соответствие распределений значений количественных признаков в изученной выборке нормальному распределению оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение средних значений количественных признаков в подгруппах индивидов с разными генотипами осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Для расчетов прогностической информативности генотипов полиморфных вариантов исследуемой группы генов применялся информационный метод [10]. Для выбора группы факторов, определяющих возможность прогноза развития ПОКД, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии

с использованием статистического пакета «SPSS 17» (Statistical Package for the Social Sciences), модуля Binary logistic regression, пошагового метода Forward LR (метод пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Проверка адекватности моделей осуществлялась путем оценки значений специфичности и чувствительности. Повышение прогностической способности модели проводилось с помощью ROC-анализа путем выбора нового порога классификации. Комплексная оценка системного воспаления и генетического фактора осуществлялась путем построения интегрального показателя, основанного на расчете расстояния от данного пациента до эталонного, все значения показателей которого соответствуют норме.

Результаты и обсуждение

Для всех изученных полиморфных вариантов локуса генов *ТОММ40/APOE* наблюдалось соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга (табл. 2). Все варибельные сайты характеризовались высоким уровнем полиморфизма. Минимальный уровень наблюдаемой гетерозиготности составил $0,17 \pm 0,04$ для варианта rs7412 гена *APOE*, максимальный – $0,50 \pm 0,04$ для варианта rs1160985 гена *ТОММ40*.

В группах пациентов в зависимости от наличия и отсутствия ранней ПОКД все анализируемые полиморфные варианты генов *APOE* и *ТОММ40* имели равновесное, согласно закону Харди–Вайнберга, распределение частот генотипов. Выявлено, что у пациентов с ранней ПОКД значимо чаще встречался генотип Т/Т rs429358 *APOE* по сравнению с пациентами без ранней ПОКД, тогда как у пациентов без ранней ПОКД чаще Т/С и С/С *APOE*, G/G rs2075650 и А/А rs8106922 *ТОММ40* (табл. 3).

При анализе частоты встречаемости гомозигот и гетерозигот по *APOE* ϵ аллелю значимых различий между пациентами

Таблица 2

**Распределение частот аллелей полиморфных вариантов
локуса генов *TOMM40/APOE* у пациентов, планируемых на КШ**

Полиморфизм	Частота редкого аллеля, %	$H_e \pm SD$	$H_o \pm SD$	D	χ^2 , d.f.=1	p
<i>TOMM40</i>						
rs741780	C (44,9)	0,49±0,01	0,49±0,05	+0,001	0,0001	>0,05
rs2075650	G (18,4)	0,30±0,03	0,28±0,04	-0,082	0,723	>0,05
rs1160985	T (45,4)	0,49±0,01	0,50±0,04	+0,018	0,034	>0,05
rs157580	G (29,8)	0,42±0,03	0,38±0,05	-0,101	1,118	>0,05
rs8106922	G (37,6)	0,47±0,02	0,44±0,05	-0,062	0,415	>0,05
<i>APOE</i>						
rs429358	C (13,8)	0,24±0,03	0,22±0,04	-0,072	0,570	>0,05
rs7412	T (9,2)	0,17±0,03	0,17±0,04	-0,009	0,009	>0,05
rs7259620	A (44,9)	0,49±0,01	0,51±0,05	+0,038	0,158	>0,05

Примечание. H_e и H_o – теоретически ожидаемая и наблюдаемая гетерозиготность соответственно; SD – стандартное отклонение; D – относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой; критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга; d.f. – число степеней свободы; p – уровень значимости.

с ранней ПОКД и без ранней ПОКД не выявлено (табл. 4).

Изучение прогностической информативности в отношении развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ, показало, что риск развития ранней ПОКД у пациентов после КШ значительно возрастает при наличии генотипа *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$, T/C rs1160985, G/G rs157580, а также G/G и A/G rs8106922 *TOMM40*, тогда как при наличии генотипа G/G rs2075650 *TOMM40* риск развития ранней ПОКД существенно снижается (табл. 5).

Необходимо отметить, что в прогноз ранней ПОКД существенный вклад могут внести и другие факторы. Как показано в таблице 6, на основании созданной модели прогноза ранней ПОКД такие факторы, как длительность ИК, среднее интраоперационное артериальное давление (АД), выраженность ПОН, интегральный показатель системного воспаления (на основе значений С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α на протяжении всего периоперационного периода), продемонстрировали свою прогностическую

значимость в отношении ранней ПОКД (чувствительность – 93,2%, специфичность – 75%, площадь под ROC-кривой равна 0,92).

Однако данные, приведенные в таблице 7, демонстрируют, что введение интегрального показателя (RG), характеризующего генетический фактор ($\epsilon 2/\epsilon 3$ *APOE*, T/C rs1160985, G/G rs157580, G/G и A/G rs8106922 *TOMM40*), в вышеописанную прогностическую модель ранней ПОКД сохранило, но не привело к улучшению ее качества (чувствительность 90,2%, специфичность 80,0%, площадь под ROC-кривой равна 0,94).

Таким образом, в результате настоящего исследования установлено, что генетический фактор может вносить свой вклад в развитие ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ. Среди изучаемых генов-кандидатов в ходе исследования продемонстрировали свою прогностическую значимость для развития ранней ПОКД после КШ как полиморфные варианты генов *APOE* ($\epsilon 2/\epsilon 3$), так и *TOMM40* (rs1160985, rs157580, rs8106922, rs2075650).

Таблица 3

Частота встречаемости генотипов полиморфных сайтов APOE и TOMM40 у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия ранней ПОКД

Номер в международной классификации	Генотип	Пациенты с ранней ПОКД, n=84 (%)	X-B (χ^2 d.f.=1)	Пациенты без ранней ПОКД, n=53 (%)	X-B (χ^2 d.f.=1)	p
APOE						
rs429358	T/T	68 (81,0)	1,0	34 (64,1)	1,0	0,007
	T/C	16 (19,0)		17 (32,1)		0,043
	C/C	0		2 (3,8)		0,035
rs7412	C/C	68 (81,0)	1,0	46 (86,8)	1,0	0,24
	T/C	15 (17,9)		7 (13,2)		0,32
	T/T	1 (1,1)		0		0,31
TOMM40						
rs741780	C/C	17 (20,2)	1,0	9 (17,0)	0,77	0,58
	T/C	42 (50,0)		24 (45,2)		0,47
	T/T	25 (29,8)		20 (37,8)		0,13
rs1160985	C/C	23 (27,3)	0,83	21 (39,6)	0,78	0,052
	C/T	44 (52,4)		24 (45,2)		0,32
	T/T	17 (20,3)		8 (15,2)		0,35
rs157580	A/A	38 (45,2)	0,63	28 (52,8)	0,73	0,32
	A/G	35 (41,6)		20 (37,7)		0,56
	G/G	11 (13,2)		5 (9,5)		0,51
rs2075650	A/A	59 (70,2)	0,2	31 (58,5)	0,15	0,10
	A/G	25 (29,8)		16 (30,1)		1,0
	G/G	0		6 (11,4)		0,002
rs8106922	A/A	28 (33,3)	1,0	27 (50,9)	0,51	0,01
	A/G	42 (50,0)		20 (37,7)		0,08
	G/G	14 (16,7)		6 (11,4)		0,22

Примечание. X-B (χ^2 d=1 p-уровень) – p-уровень χ^2 для данных с одной степенью свободы при расчете соответствия наблюдаемых частот генотипов, ожидаемым (декларируется как соблюдение распределения частот встречаемости аллельных вариантов генов в популяции согласно закону Харди-Вайнберга).

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов ε APOE у пациентов, перенесших КШ, в зависимости от наличия ранней ПОКД

Генотип ε	Частота встречаемости, n (%)		p
	Пациенты с ранней ПОКД, n=84	Пациенты без ранней ПОКД, n=53	
ε2/ε2	1 (1,2)	0	0,82
ε2/ε3	13 (15,5)	5 (9,4)	0,13
ε2/ε4	2 (2,4)	2 (3,8)	0,96
ε3/ε3	54 (64,3)	29 (54,7)	0,35
ε3/ε4	14 (16,6)	15 (28,3)	0,16
ε4/ε4	0	2 (3,8)	0,29

Таблица 5

Информативность аллелей ϵ гена *APOE* и генотипов полиморфных сайтов гена *TOMM40* в прогнозе ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ

Генотип	p1	p2	DK	I	Общая информативность гена
<i>APOE</i>					
$\epsilon 2/\epsilon 2$	–	–	–	–	1,19
$\epsilon 2/\epsilon 3$	0,722	0,278	4,150	0,922	
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0,500	0,500	0,000	0,000	
$\epsilon 3/\epsilon 3$	0,625	0,375	2,218	0,277	
$\epsilon 3/\epsilon 4$	0,500	0,000	0,000	0,000	
$\epsilon 4/\epsilon 4$	–	0,500	–	–	
<i>TOMM40</i>					
rs741780					
T/T	0,561	0,439	1,065	0,065	0,483
T/C	0,643	0,357	2,553	0,365	
C/C	0,556	0,444	0,969	0,054	
rs1160985					
T/T	0,588	0,412	1,549	0,137	0,580
T/C	0,655	0,345	2,788	0,54	
C/C	0,525	0,475	0,435	0,011	
rs157580					
A/A	0,528	0,472	0,492	0,041	1,557
A/G	0,640	0,360	2,499	0,350	
G/G	0,750	0,250	4,771	1,193	
rs2075650					
A/A	0,653	0,347	2,7423	0,419	∞
A/G	0,579	0,421	1,383	0,109	
G/G	0,000	1,000	∞	∞	
rs8106922					
A/A	0,500	0,500	0,000	0,000	1,303
A/G	0,685	0,315	3,378	0,625	
G/G	0,692	0,308	3,522	0,677	

Примечание. p1, p2 – относительные частоты пациентов, у которых соответственно наблюдалась ранняя ПОКД и не наблюдалась ранняя ПОКД; DK – диагностический коэффициент, $DK=10\lg(p1/p2)$; I – информативность генотипа, характеризующая степень различий распределений дифференцируемых состояний (наличие и отсутствие ранней ПОКД), $I=0,5DK \times (p1-p2)$.

Таблица 6

Основные результаты регрессионного анализа прогноза ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ

Показатель	B (коэффициент регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	p
Длительность ИК	0,747	0,38	3,864	0,049
Интраоперационное среднее АД	–0,058	0,029	4,0	0,046
ПОН по шкале SOFA, баллы	0,498	0,238	4,375	0,036
Интегральный показатель системного воспаления	–12,880	2,901	19,713	0,0001

Таблица 7

**Основные результаты регрессионного анализа прогноза ранней ПОКД
после введения интегрального показателя, характеризующего генетический фактор
у пациентов, перенесших КШ**

Показатель	B (коэффициент регрессии)	SE (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	p
Длительность ИК	0,747	0,38	3,864	0,049
Интраоперационное среднее АД	-0,058	0,029	4,0	0,046
ПОН по шкале SOFA, баллы	0,498	0,238	4,375	0,036
Интегральный показатель системного воспаления	-12,880	2,901	19,713	0,0001
RG	11,306	5,695	3,941	0,047

Примечание. RG – интегральный показатель генетического фактора.

Обсуждение

В 1997 г. В.Е. Tardiff et al. по результатам многофакторного регрессионного анализа заключили, что наличие *APOE* $\epsilon 4$ аллеля значимо ассоциировалось со снижением кратковременной памяти в течение 6 нед после операции на сердце [11]. R.G. Lelis et al. также получили подобные результаты [12]. Наличие *APOE* $\epsilon 4$ было значимо связано с меньшим количеством баллов по шкале MMSE через 24 ч и на 6-е сутки после КШ, выполненного в условиях ИК. Однако в исследованиях последних лет даже несмотря на наличие до операции когнитивных нарушений не была найдена связь наличия *APOE* $\epsilon 4$ аллеля и послеоперационного когнитивного снижения в течение 1 года после КШ, выполненного в условиях ИК [13, 14]. Данные по значимости генотипов ϵ *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$, полученные в ходе настоящего исследования, для развития ранней ПОКД у пациентов, перенесших КШ, неоднозначны. Известно, что носительство генотипа *APOE* $\epsilon 2/\epsilon 3$ дает низкий риск развития БА, тогда как риск развития когнитивных нарушений выше у гетеро- и гомозигот по аллелю $\epsilon 4$. Можно было предположить, что носители таких генотипов, как $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ *APOE*, имели большую предрасположенность к развитию ранней ПОКД, однако в настоящей работе данные предположения не подтвердились. Причинами таких разногласий могут быть небольшое количество носителей

данного генотипа в выборке пациентов, включенных в исследование, а также жесткие критерии отбора пациентов при включении в исследование (отсутствие пациентов с деменцией). Ранее в исследованиях было показано, что наличие полиморфных вариантов гена *TOMM40* rs157580, rs1160985 и rs2075650 было связано с дебютом БА [15, 16]. Существуют данные полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study – GWAS), свидетельствующие о том, что аллельные варианты гена *TOMM40* (rs2075650, rs10524523) могут играть свою роль в наследственной предрасположенности к некоторым заболеваниям, в том числе и БА [17, 18]. Так, выявлены ассоциации полиморфных вариантов гена *TOMM40* (rs157580, rs2075650 и rs11556505) с возрастом начала БА [15]. Существуют сведения о наличии ассоциации полиморфных вариантов гена *TOMM40* (rs2075650) с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: холестерином липопротеинов низкой плотности, артериальной гипертензией, повышенной массой тела, а также СРБ [19], ассоциация полиморфных вариантов гена *TOMM40* (rs741780, rs1160985 и rs8106922) с концентрацией триглицеридов в крови, а rs741780 – с уровнем диастолического артериального давления [20].

В настоящем исследовании изучаемые варибельные сайты продемонстрировали свою значимость в развитии ранних неблагоприятных когнитивных исходов у паци-

ентов после КШ. Однако остается не ясным, посредством каких патогенетических механизмов осуществляется влияние описанных полиморфных вариантов генов *APOE* и *ТОММ40* на формирование неблагоприятных когнитивных исходов. Как известно, ген *ТОММ40* кодирует белок tom40 – ключевую каналообразующую субъединицу транслоказы внешней мембраны митохондрий (ТОМ-комплекс), осуществляющей перенос практически всех белков-предшественников, функционирующих в митохондриях [19, 21]. Центральная нервная система является одним из основных потребителей энергии АТФ, и нарушение функциональной активности митохондрий может приводить к гибели или неправильной работе нейронов и, как следствие, к развитию нарушений когнитивных функций. Можно думать, что при гипоперфузии и глобальной ишемии, развитии системного воспалительного ответа при операциях в условиях ИК происходит реализация патологических процессов, опосредованных полиморфизмом гена *ТОММ40*, что приводит к энергетическому дефициту нейронов. Получены результаты, свидетельствующие о том, что продукт гена *ТОММ40* связывается с белком-предшественником β -амилоида, взаимодействует с митохондриальной транслоказой и накапливается в наружных и внутренних митохондриальных каналах, образуя стабильный комплекс, при этом затрудняя трансмембранный транспорт, что приводит к нарушению функции митохондрий, снижая активность цитохромоксидазы [22]. Более того, в исследовании L.A. Evered et al. проводилось изучение влияния дооперационного уровня β -амилоида в плазме крови на развитие ранней ПОКД после КШ, выполненного в условиях ИК [23]. Показано, что у пациентов с ПОКД дооперационные уровни β -амилоида были значительно ниже по сравнению с пациентами без ПОКД. Полученные данные позволили авторам предположить, что послеоперационные когнитивные нарушения могут иметь об-

щий механизм развития с умеренными когнитивными расстройствами и когнитивными нарушениями при БА.

Необходимо отметить, что полученные в настоящем исследовании результаты были выявлены на ограниченном объеме выборки. Это дает основание расценивать его как «пилотное», что требует продолжения исследований в этой области. Тем не менее данные, полученные в ходе исследования, дают основание думать о вкладе генетического фактора в развитие неблагоприятных когнитивных исходов, что в перспективе позволит улучшить их прогнозирование.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература

1. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009; 2: 67–72.
2. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Ваничкин А.В., Полунина А.Г., Лефтеров Н.П., Казановская С.Н. Эхокардиографические корреляты при когнитивной дисфункции после кардиохирургических операций. *Креативная кардиология*. 2015; 4: 13–25.
3. Selnes O.A., McKhann G.M. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 615–21.
4. Kneebone C., Luszcz M.A., Baker R.A., Knight J.L. A syndromal analysis of neuropsychological outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (8): 1121–27.
5. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lund T., Rasmussen L.S. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009; 110 (3): 548–55.
6. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ; 2009.
7. Мустафина О.Е., Шагисултанова Е.И., Туктарова И.А., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и риск развития инфаркта миокарда. *Молекулярная биология*. 2002; 36 (6): 978–84.
8. SOFA Calculator. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity of illness score for hospital mortality. <http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx> (дата обращения 13.10.2016).
9. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. М.: Мир; 1984.

10. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина; 1973.
11. Tardiff B.E., Newman M.F., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Blumenthal J.A., White W.D. et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 715–20.
12. Lelis R.G., Krieger J.E., Pereira A.C., Schmidt A.P., Carmona M.J., Oliveira S.A. et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2006; 47 (4): 451–56.
13. Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A., Cowie T.F. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 841–47.
14. Tagarakis G.I., Tsolaki-Tagaraki F., Tsolaki M., Diegeler A., Tsilimingas N.B., Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2007; 22 (3): 223–28.
15. Potkin S.G., Guffanti G., Lakatos A., Turner J.A., Kruggel F., Fallon J.H. et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2009; 4 (8): 1–15.
16. Lambert J.C., Heath S., Even G., Campion D., Sleegers K., Hiltunen M. et al. Genome wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1094–99.
17. Lutz M.W., Crenshaw D.G., Saunders A.M., Roses A.D. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 125–31.
18. Khoury M.J., Bertram L., Boffetta P., Butterworth A.S., Chanock S.J., Dolan S.M. et al. Genome-wide association studies field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170: 269–79.
19. Middelberg R.P., Ferreira M.A., Henders A.K., Heath A.C., Madden P.A. et al. Genetic variants in LPL, OASL and TOMM40/APOE-C1-C2-C4 genes are associated with multiple cardiovascular-related traits. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 123.
20. Salakhov R.R., Kashtalov V.V., Makeeva O.A., Barbarash O.L. TOMM40 polymorphisms are associated with cardiovascular phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19 (2): 266.
21. Johnson S.C., LaRue A., Hermann B.P., Xu G., Kosciak R.L., Jonaitis E.M. et al. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE ε3/ε3 genotype. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 456–65.
22. Brodbeck J., Miranda R.D., Freedman S.B., Weisgraber K.H., Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E4 impairs mitochondrial function and increases reactive oxygen species in neuronal cells. *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 307.
23. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Laughton K.M., Volitakis I. et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (5): 1426–32.

References

1. Oshchepkova E.V. Mortality of the population due to cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2001–2006 and the ways to reduce it. *Kardiologiya*. 2009; 2: 67–72 (in Russ.).
2. Bockeria L.A., Golukhova E.Z., Vanichkin A.V., Polunina A.G., Lefterov N.P., Kazanovskaya S.N. Echocardiographic correlates with cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 4: 13–25 (in Russ.).
3. Selnes O.A., McKhann G.M. Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 615–21.
4. Kneebone C., Luszcz M.A., Baker R.A., Knight J.L. A syndromal analysis of neuropsychological outcome following coronary artery bypass graft surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (8): 1121–27.
5. Steinmetz J., Christensen K.B., Lund T., Lund T., Rasmussen L.S. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009; 110 (3): 548–55.
6. Levin O.S. Diagnostics and treatment of dementia in clinical practice. Moscow: Medpress-inform; 2009 (in Russ.).
7. Mustafina O.E., Shagisultanova E.I., Tuktarova I.A., Khusnutdinova E.K. Polymorphism of apolipoprotein E gene and risk of myocardial infarction development. *Molekulyarnaya biologiya*. 2002; 36 (6): 978–84 (in Russ.).
8. SOFA Calculator. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) severity of illness score for hospital mortality. Available at: <http://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx> (accessed 13 October 2016).
9. Maniatis T., Frich E.H., Sehmbuk Dzh. Molecular cloning. Moscow: Mir; 1984 (in Russ.).
10. Gubler E.V., Genkin A.A. Application of non-parametrical criteria of statistics in biomedical researches. Leningrad: Meditsina; 1973 (in Russ.).
11. Tardiff B.E., Newman M.F., Saunders A.M., Strittmatter W.J., Blumenthal J.A., White W.D. et al. Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 715–20.
12. Lelis R.G., Krieger J.E., Pereira A.C., Schmidt A.P., Carmona M.J., Oliveira S.A. et al. Apolipoprotein E4 genotype increases the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2006; 47 (4): 451–56.
13. Silbert B.S., Evered L.A., Scott D.A., Cowie T.F. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with cognitive dysfunction in cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 841–47.

14. Tagarakis G.I., Tsolaki-Tagaraki F., Tsolaki M., Diegeler A., Tsilimngas N.B., Papassotiropoulos A. The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2007; 22 (3): 223–28.
15. Potkin S.G., Guffanti G., Lakatos A., Turner J.A., Kruggel F., Fallon J.H. et al. Hippocampal atrophy as a quantitative trait in a genome-wide association study identifying novel susceptibility genes for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2009; 4 (8): 1–15.
16. Lambert J.C., Heath S., Even G., Campion D., Sleegers K., Hiltunen M. et al. Genome wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with *Alzheimer's disease*. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1094–99.
17. Lutz M.W., Crenshaw D.G., Saunders A.M., Roses A.D. Genetic variation at a single locus and age of onset for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 125–31.
18. Khoury M.J., Bertram L., Boffetta P., Butterworth A.S., Chanock S.J., Dolan S.M. et al. Genome-wide association studies field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170: 269–79.
19. Middelberg R.P., Ferreira M.A., Henders A.K., Heath A.C., Madden P.A. et al. Genetic variants in LPL, OASL and TOMM40/APOE-C1-C2-C4 genes are associated with multiple cardiovascular-related traits. *BMC Med. Genet.* 2011; 12: 123.
20. Salakhov R.R., Kashtalap V.V., Makeeva O.A., Barbarash O.L. TOMM40 polymorphisms are associated with cardiovascular phenotypes. *Eur. J. Hum. Genet.* 2011; 19 (2): 266.
21. Johnson S.C., LaRue A., Hermann B.P., Xu G., Kosciak R.L., Jonaitis E.M. et al. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 456–65.
22. Brodbeck J., Miranda R.D., Freedman S.B., Weisgraber K.H., Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein E4 impairs mitochondrial function and increases reactive oxygen species in neuronal cells. *Alzheimers Dement.* 2009; 5: 307.
23. Evered L.A., Silbert B.S., Scott D.A., Maruff P., Loughton K.M., Volitakis I. et al. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (5): 1426–32.

Поступила 06.12.2016