

УДК 616.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69

И. С. МАГАМАДОВ, Е. А. СКОРОДУМОВА,  
В. А. КОСТЕНКО, Л. П. ПИВОВАРОВА, О. Б. АРИСКИНА,  
А. В. СИВЕРИНА, Е. Г. СКОРОДУМОВА

## Полиморфизм Arg72Pro (rs1042522) гена TP53 у пациентов с ишемической болезнью сердца – влияние на отдаленный прогноз после аортокоронарного шунтирования

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия  
192242, Россия, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3, литера А  
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.05.2023 г.; принята к печати 28.07.2023 г.

### Резюме

**Введение.** Поиск генетических детерминант развития сердечно-сосудистых заболеваний занимает важное место в концепции персонализированной медицины. **Цель.** Оценить влияние полиморфизма Arg72Pro (rs1042522) гена TP53 на отдаленный прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 89 пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий (КА). Первая выборка – 61 человек, с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro. Вторая – 28 человек с вариантом Pro/Pro. У пациентов оценивалось ремоделирование миокарда, качество жизни больных, а также клинические данные за 18 месяцев наблюдения. **Результаты.** У больных с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена TP53 за период наблюдения произошло увеличение конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) в I выборке: 104,4±4,2 мл и 45,8±3,5 мл соответственно, через год после АКШ – 113,3±5,6 мл и 52,4±4,7 мл ( $p<0,05$ ). Подобная отрицательная динамика КДО и КСО ЛЖ во II группе не отмечалась. Качество жизни по Миннесотской шкале до АКШ в I когорте было 27,3±2,4 балла, а через 18 месяцев – 22,6±2,1 ( $p=0,126$ ). Во II группе – 32,8±1,9, а на отдаленном этапе наблюдения – 20,9±2,2 балла ( $p<0,001$ ). Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в отдаленном периоде наблюдения в I группе развилась у 19 (32,2 %) больных, тогда как во II – у 3 (10,7 %) (ОШ 3,96; 95 % ДИ: 1,06–14,76;  $p=0,036$ ). **Заключение.** У пациентов с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена TP53 отмечается прогрессирование ремоделирования ЛЖ, а также в 4 раза повышенный риск развития ОДХСН в течение 18 месяцев после АКШ. Среди больных с аллелем Pro качество жизни после АКШ улучшается.

**Ключевые слова:** аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм Arg72Pro гена TP53, полиморфизм rs1042522 гена TP53, ген апоптоза

**Для цитирования:** Магамадов И. С., Скородумова Е. А., Костенко В. А., Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Сиверина А. В., Скородумова Е. Г. Полиморфизм Arg72Pro (rs1042522) гена TP53 у пациентов с ишемической болезнью сердца – влияние на отдаленный прогноз после аортокоронарного шунтирования. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(3):62–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69.

UDC 616.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69

I. S. MAGAMADOV, E. A. SKORODUMOVA,  
V. A. KOSTENKO, L. P. PIVOVAROVA, O. B. ARISKINA,  
A. V. SIVERINA, E. G. SKORODUMOVA

## Arg72Pro polymorphism (rs1042522) of the TP53 gene in patients with coronary artery disease: influence on long-term prognosis after coronary artery bypass grafting

Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia  
3, Budapeshtskaya str., Saint Petersburg, Russia, 192242  
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Received 07.05.2023; accepted 28.07.2023

### Summary

**Introduction.** Investigation for genetic determinants of cardiovascular diseases takes an important place in the concept of personalized medicine. **Objective.** To evaluate the effect of Arg72Pro (rs1042522) polymorphism TP53 gene on long-term

prognosis in patients with coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Materials and methods.* 89 patients with stable CAD and multivessel coronary artery disease (CA) were included in the study. The first sample was 61 people who were carriers of the Arg/Arg and Arg/Pro variants. The second one was 28 people who had the Pro/Pro variant. Patients were evaluated for myocardial remodeling, quality of life, as well as clinical data for the 18-months follow-up period. *Results.* In carriers of the Arg/Arg and Arg/Pro variants of the *TP53* gene, during the follow-up period, we obtained elevation of end-diastolic volume (EDV) and end-systolic volume (ESV) of left ventricle (LV) in the first sample:  $104.4 \pm 4.2$  ml and  $45.8 \pm 3.5$  ml, one year after CABG –  $113.3 \pm 5.6$  ml and  $52.4 \pm 4.7$  ml respectively ( $p < 0.05$ ). Negative dynamics of EDV and LV ESV in patients of group II were not observed. Quality of life by Minnesota scale before CABG in cohort I was  $27.3 \pm 2.4$  points, in 18 months after –  $22.6 \pm 2.1$  ( $p = 0.126$ ). In group II:  $32.8 \pm 1.9$ , 1,5 years later –  $20.9 \pm 2.2$  points ( $p < 0.001$ ). Acute decompensation of chronic heart failure (ADHF) in the long-term follow-up period in group I occurred in 19 (32.2 %) patients, while in group II – in 3 persons (10.7 %) (OR 3.96; 95 % CI: 1.06-14.76;  $p = 0.036$ ). *Conclusion.* Patients with the Arg/Arg and Arg/Pro variants of the *TP53* gene demonstrated progression of LV remodeling, as well as a 4-fold increased risk of ADHF within 18 months after CABG. In patients with the Pro allele, quality of life after CABG improved.

**Keywords:** coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, chronic heart failure, ischemic heart disease, Arg72Pro polymorphism of *TP53* gene, polymorphism rs1042522 of *TP53* gene, apoptosis gene

**For citation:** Magamadov I. S., Skorodumova E. A., Kostenko V. A., Pivovarova L. P., Ariskina O. B., Siverina A. V., Skorodumova E. G. Arg72Pro polymorphism (rs1042522) of the *TP53* gene in patients with coronary artery disease: influence on long-term prognosis after coronary artery bypass grafting. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(3):62–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-62-69.

## Введение

Поиск генетических детерминант развития сердечно-сосудистых заболеваний занимает важное место в концепции персонализированной медицины. Многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) характеризуется гибридизацией миокарда, возникающей вследствие его гипоперфузии. В основе этого явления лежит метаболическая адаптация миокарда и программируемая клеточная гибель (аутофагия и апоптоз) кардиомиоцитов [1, 2]. При длительном существовании хронической ишемии миокарда процессы апоптоза усиливаются, что приводит к потере потенциально жизнеспособных кардиомиоцитов [3].

Ген-супрессор опухолевого роста *TP53* расположен на коротком плече 17-й хромосомы и кодирует белок p53, который регулирует процессы контроля клеточного цикла, апоптоза, репарации ДНК и ангиогенеза. Однонуклеотидный полиморфизм rs1042522 обуславливает замену гуанина (аминокислота аргинин (Arg) в белке p53) на цитозин (пролин (Pro)) в 72-м кодоне 4-го экзона. Варианты (p53Arg и p53Pro) гена *TP53* ассоциированы различными биохимическими и функциональными свойствами и могут модифицировать активность репарации ДНК [4].

Варианты гена *TP53* широко тестируются в исследовательских проектах во всем мире при различных заболеваниях. Большинство исследований направлено на поиск взаимосвязей варианта Arg72Pro гена *TP53* с онкологическими заболеваниями, и имеются литературные данные о повышенной заболеваемости различными типами рака с вариантом Pro/Pro гена *TP53* [5]. Отмечено наличие ассоциации аллеля Pro гена *TP53* с устойчивостью к ишемии нейронов и, соответственно, с более благоприятным функциональным прогнозом у пациентов после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения [6]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) выявлена ассоциация варианта Pro/Pro гена *TP53* с более низким индексом инсулинорезистентности, а также отмечается более низкое диастолическое артериальное давление [7, 8]. У пациентов с тяжелым атеросклерозом КА ал-

лель Pro гена *TP53* встречается достоверно чаще по сравнению со здоровыми людьми [9].

Учитывая большую распространенность аллеля Pro гена *TP53* у пациентов с тяжелым атеросклерозом КА и его ассоциацию с меньшим апоптотическим потенциалом клеток и более выраженной устойчивостью к ишемии, можно предположить влияние данного аллеля гена *TP53* на течение ИБС после хирургической реваскуляризации ишемизированного миокарда.

**Цель** – оценить влияние полиморфизма Arg72Pro (rs1042522) гена *TP53* на отдаленный прогноз у пациентов с ИБС, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ).

## Материалы и методы исследования

В исследование было включено 89 пациентов, поступивших в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе с 2018 по 2021 г. со стабильной ИБС и многососудистым поражением КА, которые подверглись операции АКШ.

Критерием включения в исследование являлось наличие стеноза ствола левой КА свыше 50 % и/или стеноза не менее 70 % двух и более эпикардиальных артерий по данным коронароангиографии, тяжелые поражения коронарного русла по шкале SYNTAX I (больше 23 баллов). Критериями невключения были наличие тяжелых клапанных пороков сердца, аневризмы левого желудочка (ЛЖ), постоянной формы фибрилляции предсердий, хронической болезни почек 4-й стадии и выше, онкологических и острых воспалительных заболеваний.

В зависимости от формы полиморфного гена *TP53* больные были разделены на 2 группы. Первую (I) выборку составили 61 человек – с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro: 77 % мужчин, 23 % женщин, средний возраст –  $64,6 \pm 1,0$  года. Вторую (II) – 28 человек с вариантом Pro/Pro: 79 % мужчин, 21 % женщин, средний возраст –  $59,6 \pm 2,2$  года. Медиана срока наблюдения составила 18 месяцев.

Методика выявления генетических вариантов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro гена *TP53* основывалась на полимеразной цепной реакции «SNP-экспресс» с

## Клиническая характеристика пациентов и медикаментозная терапия

Table 1

## Clinical characteristics of patients and drug therapy

Показатель	Группа 1, n=61	Группа 2, n=28	p
ГБ, n (%)	52 (85,3)	25 (89,3)	p>0,05
ПИКС, n (%)	49 (80,3)	24 (85,7)	p>0,05
ХСН, n (%)	48 (78,7)	24 (85,7)	p>0,05
СД2, n (%)	13 (21,3)	8 (28,6)	p>0,05
Курение, n (%)	28 (45,9)	11 (39,3)	p>0,05
Аспирин, n (%)	61 (100)	28 (100)	p>0,05
ОАК, n (%)	8 (13,1)	4 (14,3)	p>0,05
Брилинта/Клопидогрел, n (%)	53 (86,9)	24 (85,7)	p>0,05
Бета-блокаторы, n (%)	56 (91,8)	26 (92,9)	p>0,05
иАПФ/БРА, n (%)	57 (93,4)	25 (89,3)	p>0,05
Статины, n (%)	49 (80,3)	22 (78,6)	p>0,05
Са-блокаторы, n (%)	26 (42,6)	13 (46,4)	p>0,05
АМРК, n (%)	21 (34,4)	10 (35,7)	p>0,05
Диуретики, n (%)	12 (19,7)	6 (21,4)	p>0,05

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БРА – блокаторы ангиотензина II; АМРК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ОАК – оральные антикоагулянты.

использованием реактивов ООО «Литех» (Москва). Проводили анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Забор крови у больных осуществляли в рамках предоперационного обследования и через 7–10 дней после АКШ для проведения общего и биохимического анализов, также пациентам выполнялась электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ), оценивалось качество жизни с использованием Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ). Все больные получали терапию, соответствующую современным национальным и европейским рекомендациям лечения стабильной ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Через год после операции пациентов приглашали на визит для сбора анамнеза, оценки качества жизни по шкале MLHFQ, осмотра и ЭхоКГ.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения SPSS v. 27 (IBM, США). Подсчет количества больных, необходимых для участия в исследовании, осуществлялся по формуле Лера с дальнейшей проверкой по номограммам Альтмана после проведения пилотного исследования для выявления стандартных отклонений по выборкам. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M)±ошибка среднего (m). Для сравнения в независимых группах показателей с этим распределением был использован параметрический непарный t-тест Стьюдента. При распределении ко-

личественных показателей, отличных от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала (25–75 %). Для сравнения в независимых группах таких показателей применялся непараметрический U-тест Манна–Уитни. Кроме этого, использовался однофакторный анализ отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Частота вариантов rs1042522 гена *TP53* среди пациентов, включенных в исследование, была следующей: Arg/Arg – 31,5 % (28), Arg/Pro – 37 % (33), Pro/Pro – 31,5 % (28). Вариант Arg/Arg в 2 раза реже, а вариант Pro/Pro в 6 раз чаще встречался в нашей выборке, по сравнению со здоровой группой лиц из исследования, проведенного Vana Kolovou с соавторами. Однако при сравнении с группой пациентов с ИБС из того же исследования, встречаемость аллеля Arg/Arg была сопоставима, а частота Pro/Pro в нашей выборке была в 3 раза выше [9].

Клиническая характеристика больных и медикаментозная терапия представлены в таблице 1.

Гипертоническая болезнь (ГБ) являлась наиболее частым заболеванием и встречалась у 90 % больных в обеих группах. Большинство пациентов имели ПИКС – 80,3 и 85,7 % в I и II выборках соответственно (p>0,05). ХСН была у 78,7 % в I группе и у 85,7 % во II (p>0,05). СД и курение выявлялись в исследуемых когортах в следующих соотношениях: 21,3 и 45,9 % в I группе, 28,6 и 39,7 % во II (p>0,05). У пациентов в обеих группах отмечалась высокая приверженность к терапии (на уровне 80–90 %).



## Лабораторные показатели до и после АКШ

Table 2

## Laboratory parameters before and after CABG

Показатель	До АКШ			После АКШ		
	группа I, n=61	группа II, n=28	p	группа I, n=57	группа II, n=28	p
Гемоглобин, г/л	131,7±2,7	132,6±2,9	0,797	113,7±1,9	119,4±2,9	0,099
Эритроциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,6±0,1	4,4±0,1	0,168	3,9±0,07	4,0±0,09	0,167
Гематокрит, %	22,7±4,1	34,7±2,8	0,017	16,9±2,4	32,7±2,7	0,001
RDW-CV, %	6,8±0,9	11,5±0,9	0,001	6,7±0,9	11,4±0,9	0,001
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	231,1±7,0	285,5±10,5	0,001	250,7±12,2	302,6±10,5	0,002
PDW, %	6,0±0,8	9,8±0,8	0,002	6,3±0,9	10,0±0,8	0,003
P-LCR, %	14,3±2,0	21,8±1,9	0,009	15,3±2,3	23,3±2,0	0,012
NT-pro-BNP, пг/мл	229,4±37,5	384,4±92,5	0,129	710,3±102,4	463,8±90,5	0,110

Примечание: RDW-CV – ширина распределения эритроцитов; RDW – ширина распределения тромбоцитов; P-LCR – содержание крупных тромбоцитов; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид.

Среднее количество баллов по шкале SYNTAXI (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) в I выборке составляло 30,1±1,6, во II – 29,5±1,5 ( $p>0,05$ ). У 36 (59,1 %) пациентов из I и у 15 (53,6 %) больных из II группы АКШ проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК) с использованием тепловой кровяной калиевой кардиоплегии, в остальных случаях АКШ проводилась в условиях работающего сердца. Среднее время ИК в I группе – 62,1±4,3 минуты, во II – 57,8±7,9 ( $p>0,05$ ). Количество шунтов, наложенных на КА в обеих группах, было одинаково и составляло в среднем 3 шунта, при этом левая внутренняя грудная артерия использовалась в 97 % случаев ( $p>0,05$ ).

Важное значение для пациентов, подвергающихся АКШ, имела пре- и постоперационная оценка гемограммы, которая включала в себя важные предикторы ранних послеоперационных осложнений и отдаленных неблагоприятных событий [10–12]. Лабораторные показатели до АКШ и на 7–10-е сутки после операции представлены в таблице 2.

Несмотря на плановый характер оперативных вмешательств, отмечалось выявление значимых сдвигов гемограммы, в частности, характеризующих эритропоэз. В большей степени данные изменения были типичны для пациентов с гетерозиготным и гомозиготным вариантом (Arg) гена *TP53*. Как видно из таблицы 2, гематокрит до АКШ был значительно ниже у пациентов из I группы и по сравнению со II (22,7±4,1 % против 34,7±2,8 %,  $p=0,017$ ). В послеоперационном периоде вышеуказанный показатель был еще ниже в обеих группах, при этом в I – практически в 2 раза ниже, чем во II (16,9±2,4 % и 32,7±2,7 %,  $p<0,001$ ), что, вероятно, связано с более выраженным пери- и постоперационным кровотечением. В исследованиях, проведенных E. L. Hannan et al., сообщается о связи между низким гематокритом в предоперационном периоде АКШ с повышенной частотой кровотечений, почечной дисфункции и дыхательной недостаточности, а также о более высокой

смертности в раннем послеоперационном периоде [13]. Как было показано в метаанализе A. A. Freni et al., а также в исследованиях ряда других авторов, более низкое значение RDW-CV ассоциировалось с худшим прогнозом у пациентов как в раннем, так и в отдаленном периодах после АКШ [14]. В сравниваемых нами выборках средние значения RDW-CV были ниже в I группе, чем во II до АКШ (6,8±0,9 % против 11,5±0,9 %,  $p<0,001$ ) и после него (6,7±0,9 % против 11,4±0,9 %,  $p<0,001$ ).

Как видно из таблицы 2, среднее количество тромбоцитов в I выборке как до (231,1±7,0 против 285,5±10,5,  $p<0,001$ ), так и после (250,7±12,2 против 302,6±10,5,  $p=0,002$ ) АКШ было на 20 % ниже по сравнению со II группой. В исследовании M. D. Kertai et al. отмечено повышение риска острого почечного повреждения на 14 % при снижении количества тромбоцитов на  $30 \times 10^9/\text{л}$  [15]. Аналогичные тенденции отмечены и в отношении PDW, P-LCR и также у пациентов с исходной почечной дисфункцией после перенесенного острого коронарного синдрома [16]. Так, у пациентов из I выборки они были значительно ниже по сравнению со II: 6,0±0,8 % против 9,8±0,8 % и 14,3±2,0 % против 21,8±1,9 % соответственно ( $p<0,05$ ).

ЭхоКГ является основным инструментом оценки ремоделирования миокарда у пациентов, подвергаемых АКШ. Показатели ЭхоКГ в группах сравнения до АКШ и их изменения в отдаленном периоде приведены в таблице 3.

ФВ ЛЖ является важнейшим из ЭхоКГ-предикторов смертности у пациентов с ИБС после АКШ, при этом больные с разным уровнем ФВ ЛЖ могут иметь различный прогноз, который будет влиять на послеоперационные результаты [17]. У пациентов с ИБС и наличием гибернации интенсивность апоптоза кардиомиоцитов, выраженная в виде апоптотического индекса, обратным образом коррелирует с ФВ ЛЖ через 1 год после АКШ [18]. Среди больных с ПИКС отмечена более низкая ФВ ЛЖ у пациентов с вариантом Pro/Pro, чем с носительством Arg/Arg

Динамика ЭхоКГ показателей до АКШ и через 18 месяцев наблюдения

Table 3

## Dynamics of echocardiographic parameters before CABG and after 18 months of follow-up

Показатель	Группа I			Группа II		
	до, n=52	после, n=52	p	до, n=28	после, n=28	p
ФВ ЛЖ, %	58,0±1,6	56,9±1,7	0,457	56,8±1,1	56,1±1,7	0,470
КДО ЛЖ, мл	104,4±4,2	113,3±5,6	0,039	110,0±4,6	112,4±5,8	0,713
КСО ЛЖ, мл	45,8±3,5	52,4±4,7	0,025	47,0±2,8	50,3±4,1	0,478
ИММ, г/м <sup>2</sup>	109,3±5,0	97,8±3,2	0,015	103,8±4,7	99,0±4,4	0,357
ОТС	0,47±0,1	0,44±0,1	0,011	0,45±0,1	0,53±0,3	0,058
ЛП, мм	40,2±0,5	43,6±0,6	0,001	39,3±0,9	42,3±1,4	0,051
ОЛП, мл	59,7±2,5	68,7±3,5	0,030	79,9±7,7	83,2±6,8	0,602
Е, см/с	66,9±3,3	77,0±3,9	0,035	62,0±2,2	67,7±2,7	0,219
Е/А	0,9±0,1	1,7±0,3	0,050	0,7±0,03	0,9±0,04	0,001
Е <sub>т</sub> , см	6,8±0,2	6,8±0,3	0,955	6,8±0,2	7,5±0,3	0,009
Е/Е <sub>т</sub> , см	10,5±0,6	12,7±1,0	0,009	7,2±0,5	9,1±0,3	0,001

Примечание: ФВ – фракция выброса; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; ИММ – индекс массы миокарда; ОТС – относительная толщина стенок; ЛП – левое предсердие; ОЛП – объем левого предсердия; Е – скорость трансмитрального потока в фазу быстрого наполнения; Е/А – отношение скорости раннего трансмитрального потока крови к скорости трансмитрального потока в систолу предсердия; Е<sub>т</sub> – скорость движения кольца митрального клапана; Е/Е<sub>т</sub> – отношение скорости кровотока через митральный клапан к скорости движения кольца митрального клапана.

гена *TP53* [19]. Однако в наблюдаемых нами группах подобных тенденций отмечено не было, ФВ ЛЖ до АКШ в I когорте составила 58,0±1,6 %, во II – 56,8±1,1 % и за время наблюдения значимо не изменилась (p>0,05). Однако за этот период произошло увеличение КДО и КСО ЛЖ в I выборке: 104,4±4,2 мл и 45,8±3,5 мл, через год после АКШ – 113,3±5,6 мл и 52,4±4,7 мл соответственно (p<0,05). Подобная отрицательная динамика КДО и КСО ЛЖ во II группе не отмечалась.

У пациентов из I группы была выявлена отрицательная тенденция в отношении ОЛП в виде увеличения его объема за время наблюдения. Так, перед оперативным вмешательством объем левого предсердия (ОЛП) был 59,7±2,5 мл, а через 18 месяцев наблюдения – 68,7±3,5 мл (p=0,03). Несмотря на то, что во II группе ОЛП был сравнительно больше до АКШ – 79,9±7,7 мл, статистически значимого увеличения объема за 18 месяцев наблюдения не произошло – 83,2±6,8 мл (p>0,05). Такое увеличение ОЛП в I выборке в сочетании с увеличением Е/Е<sub>т</sub> от 10,5±0,6 см/с до 14,0±1,0 см/с свидетельствовало об ухудшении имеющейся диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ от 1-й до 2-й степени с повышением давления наполнения ЛП (p<0,05). Хотя во второй группе было статистически значимое изменение Е/А, Е/Е<sub>т</sub> до АКШ (0,7±0,03 и 7,2±0,5 см/с) по сравнению со значениями в отдаленном периоде (0,9±0,04 и 9,1±0,3 см/с), уровни их не соответствовали современным критериям 2-й степени ДД [20], а скорее показывали динамику от замедления релаксации ЛЖ до псевдонормального типа наполнения ЛЖ в диастолу.

Для оценки функционального класса (ФК) ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы. В I группе

пациенты проходили в среднем 446±13 метров по сравнению со II 412±18 метров (p>0,05). В I группе ХСН соответствовала 2-му ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 25 пациентов (41,0 %), 23 (37,7 %) больных имели 1-й ФК и оставшиеся 13 (21,3 %) пациентов не имели признаков нарушения толерантности к нагрузкам. Во II выборке 2-й ФК имели 16 больных (57,2 %), 1-й ФК был у 8 больных (28,6 %) и 4 пациента не жаловались на одышку при физической нагрузке.

MLHFQ включает в себя 21 вопрос о физических и эмоциональных аспектах здоровья, оцениваемых по шкале от 0 до 5, с максимальным итоговым баллом 105. Качество жизни пациента тем хуже, чем выше количество баллов [21]. Среднее количество баллов до АКШ и через 18 месяцев после АКШ в сравниваемых группах представлено на рисунке 1.

Среднее количество баллов по шкале MLHFQ до АКШ в I когорте было 27,3±2,4 балла, а через 18 месяцев – 22,6±2,1 (p=0,126). Во II группе средний балл по MLHFQ до АКШ соответствовал 32,8±1,9, а на отдаленном этапе наблюдения 20,9±2,2 балла (p<0,001).

Между группами наблюдения была проведена сравнительная оценка клинических исходов. Так, на госпитальном этапе после АКШ у пациентов I группы было зафиксировано 2 летальных исхода (3,3 %): в первом случае смерть явилась следствием повторного инфаркта миокарда, а во втором причиной стал мезентериальный тромбоз. Во II группе госпитальной летальности не было. На отдаленном этапе наблюдения 6 (10,2 %) больных из I когорты были госпитализированы с острым коронарным синдромом по сравнению с 1 (3,6 %) пациентом из II группы (p>0,05).

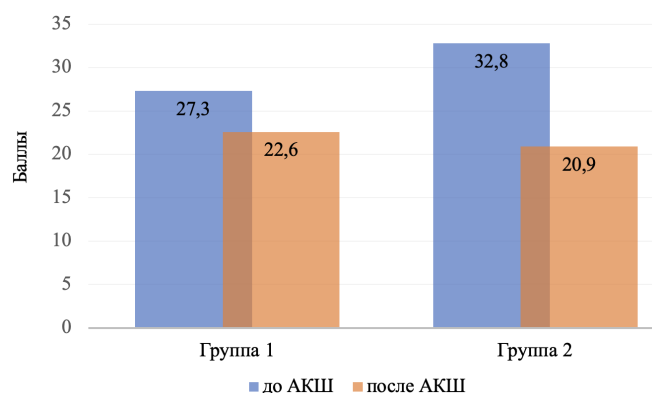


Рис. 1. Качество жизни по шкале MLHFQ пациентов до АКШ и через 18 месяцев

Fig. 1. Quality of life according to the MLHFQ scale in patients before CABG and after 18 months

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) в группах наблюдения представлена на рисунке 2.

Литературные данные, описывающие ассоциации вариантов гена *TP53* с ИБС, противоречивы. Так, Lagares et al. не выявили ни одной ассоциации вариантов гена *TP53* ни с ИБС, ни с каким-либо из известных факторов риска ИБС среди бразильской популяции, тогда как Omrani-Nava et al. сообщали об ассоциации аллеля Pro гена *TP53* с ИБС в иранской популяции [22–23]. Kojima et al. обнаружили значительно выраженные рестенозы в стентах у пациентов с аллелем Pro гена *TP53* [24]. Однако исследований, описывающих клинические исходы у пациентов с ИБС после перенесенного АКШ и их взаимосвязь с вариантами гена *TP53*, в известных базах данных мы не нашли. Исходя из этого, особый интерес могут представлять результаты нашего исследования, оценивающие клинические исходы и их ассоциации вариантами гена *TP53*. Так, ОДХСН в отдаленном периоде наблюдения в группе пациентов с вариантом Arg развилась у 19 (32,2 %) человек, тогда как у больных с аллелем Pro – только у 3 (10,7 %) (ОШ 3,96; 95 % ДИ: 1,06–14,76;  $p=0,036$ ). Общая летальность за время наблюдения в I группе составила 11,5 %, что в 3 раза выше, чем во II – 3,6 %, однако статистической достоверности не достигла ( $p>0,05$ ). По данным популяционного исследования, включавшего более 9 тысяч человек, выявлено достоверное увеличение продолжительности жизни на 3 года у пациентов с аллелем Pro гена *TP53* по сравнению с Arg, что в свою очередь согласуется с результатами нашего исследования [25].

### Выводы

1. У пациентов с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена *TP53* отмечается прогрессирующее ремоделирование ЛЖ в течение 18 месяцев после АКШ в виде увеличения его объемов и ухудшения диастолической функции ЛЖ на фоне сохранной систолической функции ЛЖ.

2. Качество жизни, оцениваемое по шкале MLHFQ, в отдаленном периоде после АКШ среди больных с аллелем Pro стало достоверно лучше, чем у больных с Arg.

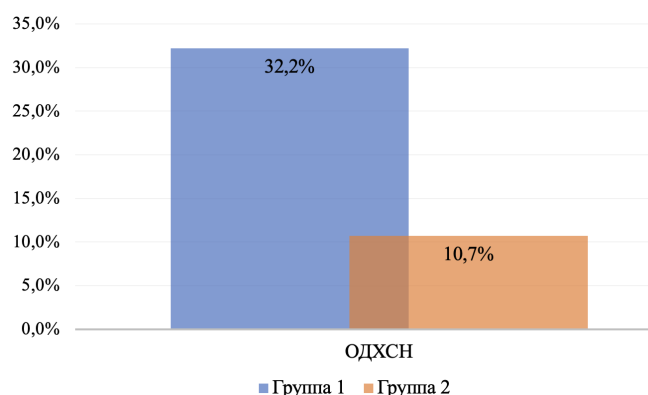


Рис. 2. Частота развития ОДХСН за 18 месяцев наблюдения

Fig. 2. The incidence of ADHF during 18 months of observation

3. Повышенный почти в 4 раза риск развития ОДХСН в течение 18 месяцев после операции АКШ ассоциирован с вариантами Arg/Arg и Arg/Pro гена *TP53*.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare that they have no conflicts of interest.

### Литература / References

1. Heusch G. Myocardial ischemia: lack of coronary blood flow, myocardial oxygen supply-demand imbalance, or what? // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(6):H1439–H1446. Doi: 10.1152/ajpheart.00139.2019.
2. Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Александров И.В. Гибнация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2019. – Т. 18, №3. – С. 9–15. [Galagudza MM, Sonin DL, Aleksandrov IV. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2019;18(3):9–15. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15.
3. Elsässer A, Vogt AM, Nef H, Kostin S, Möllmann H, Skwara W, Bode C, Hamm C, Schaper J. Human hibernating myocardium is jeopardized by apoptotic and autophagic cell death // *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12):2191–2199. Doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.053.
4. Dumont P, Leu JI, Della Pietra AC 3rd, George DL, Murphy M. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential // *Nat Genet*. 2003;33(3):357–365. Doi: 10.1038/ng1093.
5. Francisco G, Menezes PR, Eluf-Neto J, Chammas R. Arg72Pro TP53 polymorphism and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis of 302 case-control studies // *Int J Cancer*. 2011;129(4):920–930. Doi: 10.1002/ijc.25710.
6. Almeida A, Sánchez-Morán I, Rodríguez C. Mitochondrial-nuclear p53 trafficking controls neuronal susceptibility in stroke // *IUBMB Life*. 2021;73(3):582–591. Doi: 10.1002/iub.2453.
7. Bonfigli AR, Sirolla C, Testa R, Cucchi M, Spazzafumo L, Salvioli S, Ceriello A, Olivieri F, Festa R, Procopio AD, Brandoni G, Boemi M, Marra M, Franceschi C. The p53 codon 72 (Arg72Pro) polymorphism is associated with the degree of insulin resistance in type 2 diabetic subjects: a cross-sectional study // *Acta Diabetol*. 2013;50(3):429–436. Doi: 10.1007/s00592-012-0450-x.
8. Reiling E, Lyssenko V, Boer JM, Imholz S, Verschuren WM, Isomaa B, Tuomi T, Groop L, Dollé ME. Codon 72



polymorphism (rs1042522) of TP53 is associated with changes in diastolic blood pressure over time // *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(6):696–700. Doi: 10.1038/ejhg.2011.240.

9. Kolovou V, Tsipis A, Mihos C, Katsiki N, Vartela V, Koutelou M, Manolopoulou D, Leondiadis E, Iakovou I, Mavrogieni S, Kolovou G. Tumor Protein p53 (TP53) Gene and Left Main Coronary Artery Disease. *Angiology* // 2018; 69(8): 730–735. Doi: 10.1177/0003319718760075.

10. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, Moehle P, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery // *Circulation*. 2007; 116(5):471–479. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.653501.

11. Lee SI, Lee SY, Choi CH, Park CH, Park KY, Son KH. Relation between changes in red blood cell distribution width after coronary artery bypass grafting and early postoperative morbidity // *J Thorac Dis*. 2018; 10(7):4244–4254. Doi: 10.21037/jtd.2018.06.108.

12. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery // *Lancet*. 2002; 359(9319):1747–1748. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)08614-2.

13. Hannan EL, Samadashvili Z, Lahey SJ, Culliford AT, Higgins RS, Jordan D, Gold JP, Smith CR, Wechsler A. Predictors of postoperative hematocrit and association of hematocrit with adverse outcomes for coronary artery bypass graft surgery patients with cardiopulmonary bypass // *J Card Surg*. 2010; 25(6):638–646. Doi: 10.1111/j.1540-8191.2010.01143.x.

14. Frentiu AA, Mao K, Caruana CB, Raveendran D, Perry LA, Penny-Dimri JC, Ramson DM, Segal R, Bellomo R, Smith JA, Liu Z. The Prognostic Significance of Red Cell Distribution Width in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2023; 37(3):471–479. Doi: 10.1053/j.jvca.2022.11.015.

15. Kertai MD, Zhou S, Karhausen JA, Cooter M, Jooste E, Li YJ, White WD, Aronson S, Podgoreanu MV, Gaca J, Welsby IJ, Levy JH, Stafford-Smith M, Mathew JP, Fontes ML. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // *Anesthesiology*. 2016; 124(2):339–352. Doi: 10.1097/ALN.0000000000000959.

16. Костенко В.А., Скородумова Е.А., Федоров А.Н., Кисельгоф О.Г. Влияние дисфункции почек с повышенным уровнем креатинина сыворотки крови на течение и прогноз инфаркта миокарда // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 55–59. [Kostenko VA, Skorodumova EA, Fedorov AN, Kiselgof OG. Influence of deteriorated renal function with elevated serum creatinin level for course of disease and prognosis of myocardial infarction // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2013; 12(2):55–59. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2013-12-2-55-59.

17. Fallahzadeh A, Sheikhy A, Ajam A, Sadeghian S, Pashang M, Shirzad M, Bagheri J, Mansourian S, Momtahn S, Hosseini K. Significance of preoperative left ventricular ejection fraction in 5-year outcome after isolated CABG // *J Cardiothorac Surg*. 2021; 16(1):353. Doi: 10.1186/s13019-021-01732-3.

18. Angelini A, Maiolino G, La Canna G, Ceconi C, Calabrese F, Pettenazzo E, Valente M, Alfieri O, Thiene G, Ferrari R. Relevance of apoptosis in influencing recovery of hibernating myocardium // *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(4):377–383. Doi: 10.1016/j.ejheart.2006.09.012.

19. Gloria-Bottini F, Saccucci P, Magrini A, Bottini E, Banci M, Papetti F, Nardi P, Scognamiglio M, Pellegrino A, Chiariello L. p53 codon 72 polymorphism and coronary artery

disease: evidence of association with left ventricular ejection fraction // *Am J Med Sci*. 2012; 343(2):127–130. Doi: 10.1097/MAJ.0b013e318223ac71.

20. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29(4):277–314. Doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

21. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group // *Am Heart J*. 1992; 124(4):1017–1025. Doi: 10.1016/0002-8703(92)90986-6.

22. Lagares MH, Silva KSF, Barbosa AM, Rodrigues DA, Costa IR, Martins JVM, Morais MP, Campedelli FL, Moura KKVO. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis // *Genet Mol Res*. 2017; 16(3). Doi: 10.4238/gmr16039721.

23. Omrani-Nava V, Hedayatzadeh-Omran A, Alizadeh-Navaei R, Mokhberi V, Jalalian R, Janbabaie G, Amjadi O, Rahmatpour G, Mozaffari A. TP53 single nucleotide polymorphism (rs1042522) in Iranian patients with coronary artery disease // *Biomed Rep*. 2018; 9(3):259–265. Doi: 10.3892/br.2018.1121.

24. Kojima S, Iwai N, Tago N, Ono K, Ohmi K, Tsujimoto G, Takagi S, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. p53Arg72Pro polymorphism of tumour suppressor protein is associated with luminal narrowing after coronary stent placement // *Heart*. 2004; 90(9):1069–1070. Doi: 10.1136/hrt.2002.007047.

25. Bojesen SE, Nordestgaard BG. The common germline Arg72Pro polymorphism of p53 and increased longevity in humans // *Cell Cycle*. 2008; 7(2):158–63. Doi: 10.4161/cc.7.2.5249.

### Информация об авторах:

**Магаматов Иса Супьянович** – врач-кардиолог отделения кардиохирургии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: isamagamadow17@gmail.com, ORCID: 0009-0007-7895-0750.

**Скородумова Елена Андреевна** – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elskor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5017-0214.

**Костенко Виктор Авенирович** – д-р мед. наук, руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: vic2012tor@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7015-1010.

**Пивоварова Людмила Павловна** – д-р мед. наук, руководитель отдела лабораторной диагностики, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: pivovarovval@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9492-4516.

**Арискина Ольга Борисовна** – канд. биол. наук, научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: olga.ariskina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6311-1259.

**Сиверина Анна Викторовна** – младший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург,

Россия, e-mail: gudkovanna\_09@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

**Скородумова Елизавета Геннадьевна** – младший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: lisavetta91@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4961-5570.

### Authors information

**Magamadov Isa S.** – Cardiologist, Cardiosurgery Department, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: isamagamadow17@gmail.com, ORCID: 0009-0007-7895-0750.

**Skorodumova Elena A.** – MD, Senior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: elskor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5017-0214.

**Kostenko Viktor A.** – MD, Head, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Insti-

tute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: vic2012tor@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7015-1010.

**Pivovarova Lyudmila P.** – MD, Head, Department of Laboratory Diagnostics, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: pivovaroval@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9492-4516.

**Ariskina Olga B.** – Candidate of Sciences (PhD) in Biology, Researcher, Department of Laboratory Diagnostics, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: olga.ariskina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6311-1259.

**Siverina Anna V.** – Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: gudkovanna\_09@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6831-2153.

**Skorodumova Elizaveta G.** – Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia, e-mail: lisavetta91@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4961-5570.