

ИЗУЧЕНИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ
ПАТОЛОГИИ АОРТЫ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ
СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, И ПОИСК НОВЫХ
ПРОГНОСТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ И СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ

Руководитель темы: академик РАН, профессор Шляхто Е. В.

Ответственные исполнители: д. м. н. Гордеев М.Л. д. м. н. Моисеева О. М.

Выявление факторов риска развития патологии грудного отдела аорты для создания новой стратегии персонифицированного подхода послужило целью настоящего исследования. На основе ретроспективного анализа 14308 стандартных эхокардиографических исследований создан регистр больных (n=1069) с дилатацией восходящего отдела аорты. В проспективном наблюдательном исследовании обследовано 94 пациента с расширением восходящего отдела аорты. Анализ полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) 2,9 типов выполнен у 251 пациента с аневризмой восходящего отдела аорты, кроме того у 83 из них осуществлен анализ мутаций и полиморфных вариантов гена *ACTA2* и *Notch1*. Кроме того, анализ полиморфных вариантов гена *Notch1* проведен у 68 пациентов с коарктацией аорты. Проведен анализ активности и содержания ММП -2,-9, белков экстрацеллюлярного матрикса в тканях аорты и культуре гладкомышечных клеток аорты.

В результате проведенной работы показано, что наиболее частой причиной дилатации аорты является атеросклероз, а наиболее частым модифицируемым фактором риска была артериальная гипертензия. Достижение оптимальных значений центрального систолического и пульсового давления в процессе назначения антигипертензивной терапии – одно из перспективных направлений снижения темпов прироста аневризмы аорты как у больных с бicuspidальным, так и триcuspidальным аортальным клапаном. Дополнительными факторами риска прогрессирования аневризмы восходящего отдела аорты может быть повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и остеопонтин. Важную роль в ремоделировании сосудистой стенки играет эндотелиальная дисфункция, что подтверждает тесная корреляционная связь между диаметром аорты и сывороточным содержанием асимметричного деметиларгинина и гомоцистеина. Наряду с гемодинамическими факторами, причиной, определяющей темпы расширения аорты служат изменения компонентного состава экстрацеллюлярного матрикса.

В настоящем исследовании мы не получили достоверных различий в распределении генотипов гена ММП-9, ММП-2 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты по сравнению с контрольной группой. Однако, генотип -8202 AA гена *MMP-9* сопряжен с большим диаметром аорты, а генотип -735TT гена *MMP2* ассоциируется с риском внезапной смерти у больных с аневризмой восходящего отдела аорты. Использование пиросеквенирования для анализа последовательности *ACTA2* позволило обнаружить, что у пациентов с несемейным проявлением аневризмы восходящего отдела аорты нонсенс- и миссенс-мутации в кодирующей части гена *ACTA2* могут присутствовать с частотой, не превышающей 1,2% (1/83). Для оценки целесообразности секвенирования гена *ACTA2* у пациентов с несемейной аневризмой аорты, требуется дальнейшие исследования на расширенной выборке пациентов. В группе пациентов с коарктацией аорты выявлены полиморфные варианты гена *NOTCH1*, кроме того у 5 пациентов с дилатацией аорты диагностированы две новые нуклеотидные замены: миссенс- мутация и один полиморфный вариант. Учитывая, что у двух из них аневризма аорты регистрировалась на фоне существующего кальциноза АК, полученные данные

подтверждают гипотезу о роли мутаций и полиморфных вариантов гена *NOTCH1* в формировании кальциноза аортального клапана.

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что благодаря внедрению современных методов молекулярно-генетических исследований, возможно создания новой стратегии персонализированного подхода не только к лечению, но и профилактики этого грозного заболевания.

В соответствии с планом по теме государственного задания опубликованы следующие работы:

1. Uspenskiy V., Lavreshin A., Osadchii A., Gordeev M. False aneurysm of ascending aorta due to pericardial mesothelioma// Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery -2012.-Vol.15.- No.2.- p.301-303.

2. Иртюга О.Б., Воронкина И.В., Смагина Л.В. и др. Частота выявления аневризмы восходящего отдела аорты и механизм развития по данным регистра ФГБУ ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова// Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова – 2011. – № 5. – С.73-78.

3. Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца,, Российский кардиологический журнал, 2012.-Т. 1.- №93.-С. 77-81.

4. Маричев А. О., Михайлов А. П., Наймушин А. В., Рубинчик В. Е., Баутин А. Е. Транспорт кислорода при метаболическом ацидозе после операций аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением//Бюллетень ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова, 2011, - № 4, С. 53 — 56.

5. Успенский В.В., Сухова И.В., Малеев Э.Г. и др. Хирургическое лечение аневризм корня аорты, сочетающихся с аортальной недостаточностью// Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова – 2011. – № 5. – С.66-72.

6. Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Новые подходы к диагностике синдрома Марфана// Российский семейный врач.- 2012.-Т.16.-№ 3.- С 14-19.

7. Иртюга О.Б., Гаврилюк Н.Д., Воронкина И.В., Успенский В.Е., Малашичева А.Б., Моисеева О.М. Механизмы формирования аневризмы восходящего отдела аорты различной этиологии. Российский кардиологический журнал, 2013.-Т.1.-№99.-С. 14-18.

8. Luneva E, Malev E, Rizhkov A and Pakhomov A. Giant syphilitic aortic aneurysm// Eur J Cardiothorac Surg 2013 doi: 10.1093/ejcts/ezt280

9. Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Коршунова А.Л., Земцовский Э.В. Причины формирования аневризмы грудного отдела аорты. Российский кардиологический журнал. 2013.-Т.99, №1.-С.19-22.

10. Земцовский Э, Парфенова Н., Хасанова С., Митрофанова Л. Склеродегенеративные поражения аортального клапана и наследственные нарушения соединительной ткани// Терапевтический архив - 2013.-№1.-С. 32-36.

11. Парфенова Н.Н., Хасанова С.И., Митрофанова Л.Б., Дубова Е.В., Земцовский Э.В. Роль наследственных механизмов в возникновении склеродегенеративных поражений аортального клапана// Российский кардиологический журнал. 2013.-Т.99, №1.-С.50-53.

12. Земцовский Э.В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана// Клиническая медицина.- 2012.-№11.- 4-9.

13. Воронкина И. В., Костина Д. А., Смагина Л. В., Моисеева О. М., Иртюга О. Б., Успенский В. Е., Костарева А. А., Малашичева А. Б. Исследование функциональных свойств гладкомышечных клеток сосудов при аневризме аорты// Цитология. 2013.-№10.- С.725-731.

14. Kostina D. A., Voronkina I. V., Smagina L. V., Gavriliuk N. D., Moiseeva O. M., Irtyuga, O. B., Uspensky V. E., Kostareva A. A., and Malashicheva A. B.. Functional Properties of Smooth Muscle Cells in Ascending Aortic Aneurysm// *Cell and Tissue Biology* 2014.- Vol. 8.- No. 1.-P. 61–67.

15. Иртыга О.Б., Жидулева Е.В., Казакова Е.Е., Моисеева О.М. Особенности патогенеза аортального стеноза у пациентов с артериальной гипертензией// *Артериальная гипертензия* 2013.-Т.19, №6.-С.495-501.

16. Freylikhman O, Tatarinova T, Smolina N, Zhuk S, Klyushina A, Kiselev A, Moiseeva O, Sjoberg G, Malashicheva A, Kostareva A. Variants in the NOTCH1 Gene in Patients with Aortic Coarctation// *Congenit Heart Dis.* 2014 Jan 12. doi: 10.1111/chd.12157. [Epub ahead of print].

17. Баутин А.Е., Галагудза М.М., Даценко С.В., Ташханов Д.М., Маричев А.О., Баканов А.Ю., Малая Е.Я., Наймушин А.В., Рубинчик В.Е., Гордеев М.Л. Влияние дистантного ишемического прекодиционирования на течение периоперационного периода при изолированном протезировании аортального клапана// *Анестезиология и реаниматология.* 2014. - № 3. - С. 11-17.

18. Иртыга О.Б., Жидулева Е.В., Дубровская О.Б., Моисеева О.М. Концентрация остеопротегерина и растворимого лиганда рецептора активатора фактора транскрипции κB в сыворотке крови у пациентов с аортальным стенозом// *Кардиология,* 2014.-N 6.-С.44-48.

19. Татаринова Т. Н., Фрейлихман О. А., Костарева А. А., Грехов Е. В., Моисеева О. М. Современные представления и роль мутаций гена NOTCH1 в развитии коарктации аорты// *Российский кардиологический журнал* 2014, 10 (114): 58–63.

Монографии:

1) Земцовский Э.В., Малев Э.Г. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы. СПб.: Изд-во «ИВЭСЭПШ», 2012., 160с.

Тезисы докладов на международных конференциях:

1) Luneva E., Vutrikh E., Beljaeva E., Zemtsovsky E. Relation between aortic dilatation and systemic involvement of the connective tissue in patients of different age groups. *Journal of Hypertension.*-2012.- V. 30.- Supplement A.- P.e426.

2) Ostapenko V, Irtyuga O, Moiseeva O. Pregnancy and delivery in patients with aorta and aortic valve diseases// *CCP 2014. The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy.* Venice. Italy. Book of abstracts. p.108

3) Irtyuga O., Freylikhman O., Zhiduleva E., Malashicheva A., Klyushina A., Kostareva A., Moiseeva O., Shlyakhto E. Notch-1 gene mutations and biomarkers of calcification in patients with aortic stenosis// *European Heart Journal* 2014.-V. 35 (Abstract Supplement).-P. 755.

4) Zhiduleva E., Irtyuga O., Kazakova E., Moiseeva O. Circulating bone turnover markers in patients with severe aortic stenosis// *European Heart Journal* 2014.-V. 35 (Abstract Supplement).-P. 753.

5) Gavriliuk N., Uspensky E., Moiseeva O. Association of matrix metalloproteinase 2 and 9 genes single nucleotide polymorphisms with matrix metalloproteinase activity and thoracic aortic aneurysm development// *European Heart Journal* 2014.-V. 35 (Abstract Supplement).-P.301.