

ОЦЕНКА РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ММП-9 И ТИМП-1 ПРИ МИОКАРДИТЕ, ВЫЗВАННОМ SARS-COV-2



Ахмедова Гулчехра Абдуллаевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

SARS-COV-2 KELTIRIB CHIQRADIGAN MIOKARDITDA MMP-9 VA TIMP-1 POLIMORF GENLARINING ROЛИNI BAХОЛАШ

Ахмедова Гулчехра Абдуллаевна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

EVALUATION OF THE ROLE OF POLYMORPHIC GENES MMP-9 AND TIMP-1 IN MYOCARDITIS CAUSED BY SARS-COV-2

Akhmedova Gulchekhra Abdullaevna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: doctorcardioterapevt

Резюме. Ҳозирги кунда мавжуд маълумотлар ММП ва ТИМП генларидаги полиморфизмлар вирусли инфекциялар, шу жумладан COVID-19 пайтида, миокарддаги яллиғланиш даражаси ва тузилма ўзгаришларга сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади. Аммо тадқиқотлар натижалари ҳанузгача зидди бўлиб қолмоқда, бу эса тадқиқот олиб борилган популяциялар, методологиялар ва баҳолаш мезонларидаги фарқлар билан боғлиқ. Бундан ташқари, ўтказилган тадқиқотларнинг аксарияти миокардитдаги яллиғланишнинг умумий жиҳатларини ўрганишга қаратилган бўлиб, ММП ва ТИМП генларидаги генетик вариантлар билан боғлиқ аниқ механизмлар етарлича ўрганилмаган.

Калит сўзлар: коронавирус касаллиги 2019, оғир ўткир респиратор синдром вируси, матрикс металлопротеиназа, матрикс металлопротеиназа тўқима ингибитори.

Abstract. Current evidence suggests that MMP and TIMP gene polymorphisms may have a significant impact on the degree of inflammation and structural changes in the myocardium during viral infections, including COVID-19. However, the results of studies remain contradictory due to differences in study groups, methodologies, and evaluation criteria. In addition, most of the studies have focused on general aspects of inflammation in myocarditis, and the exact mechanisms associated with genetic variants in the MMP and TIMP genes are poorly understood.

Key words: coronavirus disease 2019, severe acute respiratory syndrome virus, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases.

Актуальность темы: Распространение пандемии COVID-19 вызвало глобальные изменения в системе здравоохранения, усугубив существующие проблемы и открыв новые. Одним из наиболее опасных последствий инфекции стало развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких как миокардит и миоперикардит. Матрикс металлопротеиназ (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМП) являются ключевыми регуляторами процессов ремоделирования внеклеточного матрикса, которые играют центральную роль в поддержании структуры и функции сердечных тканей. Полиморфные варианты генов ММП и ТИМП могут изменять функцию этих белков, что, в свою оче-

редь, может влиять на тяжесть воспалительных реакций и степень повреждения тканей. Учитывая большое количество случаев COVID-19 во всем мире, важно изучать не только механизмы развития кардиологических осложнений, но и роль генетических полиморфизмов генов ММП и ТИМП в развитии кардиальных осложнений.

Материалы и методы исследования. В данном исследовании показана распространенность аллеля гена MMP9 -8202 A>G (rs11697325) у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19, и у контрольной группы. (n=100).

Таблица 1. Частота аллеля гена ММП-9 -8202 А>G (rs11697325) у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19

Ал- лель	Количество аллелей	Число алле- лей, в %	Ал- лель	Контрольная группа, абс. (%)	χ^2	ОШ (95% CI)
А	76	66,7-%	А	69 (52,27)	6,0417 (P = 0.014)	1.1421 - 1.9275- 3,2531
G	36	33,3%	G	63 (47,73)		0.3487 - 0.5851- 0.9817

Примечание: χ^2 – индекс надежности Пирсона; ИЛИ – относительный риск

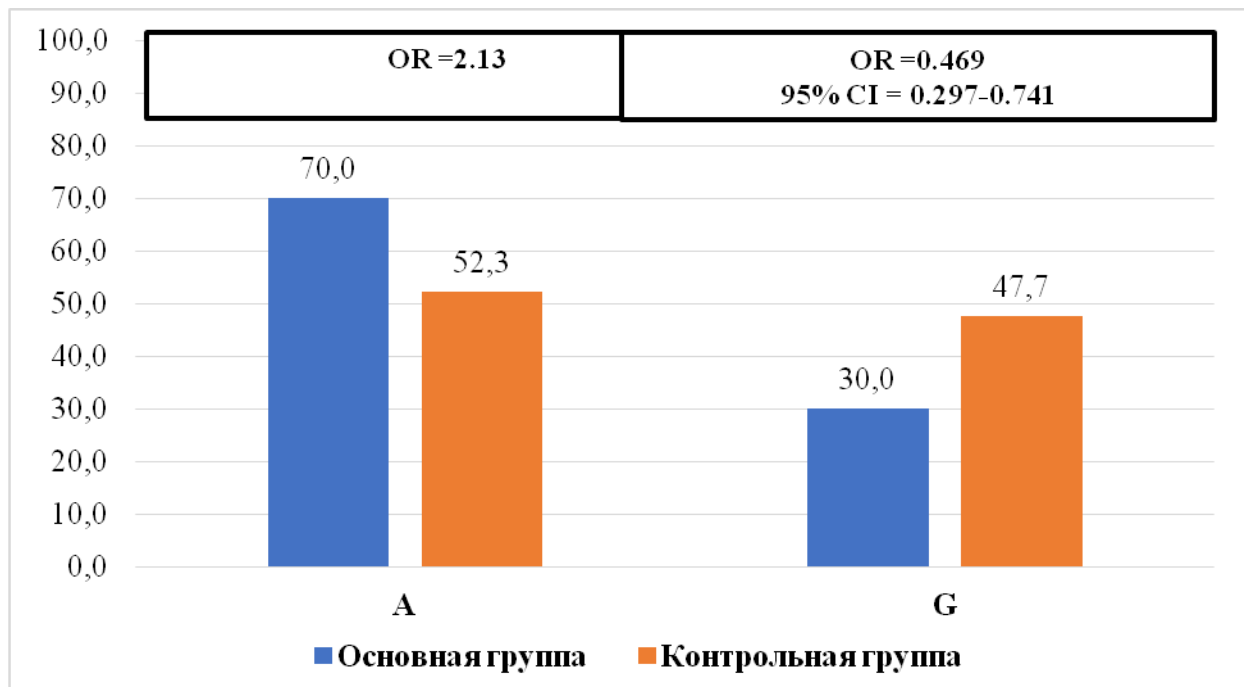


Рис. 1. Распределение частот генотипов -8202 А>G (rs11697325) гена ММР9 у больных с миокардитом при COVID-19

В таблице 1 показана распространенность аллеля гена ММР9 -8202 А>G (rs11697325) у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19, и в контрольной группе. По результатам исследования, в основной группе аллель А встречался в 76 случаях, что составило 66,7% от всех аллелей, тогда как в контрольной группе аллель А встречался в 69 случаях, что составило 52,27% от всех аллелей. Показатель χ^2 равен 6,0417, что свидетельствует о статистически значимой разнице частот аллеля А между основной и контрольной группами ($p=0,014$).

Значение относительного риска (ОШ) для аллеля А составило $1,1421 > 1,9275 > 3,2531$, что указывает на то, что аллель А является прогностическим фактором развития миокардита, связанного с COVID-19 (рисунок 1).

В основной группе пациентов аллель G был обнаружен в 36 случаях, что составило 33,3% от всех аллелей, тогда как в контрольной группе аллель G был обнаружен в 63 случаях, что составило 47,73% от всех аллелей. Значение относительного риска (ОШ) для аллеля G

составило $0,3487 > 0,5851 > 0,9817$, что указывает на то, что аллель G оказывает защитное действие и снижает риск развития миокардита, связанного с COVID-19.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что аллель А является прогностическим фактором развития миокардита, ассоциированного с COVID-19, тогда как аллель G оказывает протективное действие. Эти данные подчеркивают важность генетического тестирования для прогнозирования риска развития миокардита у пациентов с COVID-19 и помогают разрабатывать персонализированные стратегии лечения и профилактики этого осложнения. Сравнение с результатами других исследований подтверждает наши выводы и подчеркивает важность этих генетических маркеров в клинической практике.

Распределение генотипов ММР-9 в полиморфном локусе -8202 А>G (rs11697325) в группе пациентов и контрольной группе соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 2. Частота генотипов гена ММП-9 -8202 А>G (rs11697325) у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19

Гено-тип	Пациенты, n=100	Пациенты, %	Контрольная группа, абс. (%)	χ^2	ОШ (95% CI)
AA	24	42,9	17 (25,76)	3,9045 (p=0.0481)	1.0064 >2.1618> 4,6434
AG	28	50,0	35 (53,03)	0,11155 (p=0.7386)	0.4342>0.8857> 1.8066
GG	4	7,1	14 (21,21)	4.3597 (p=0.0368)	0.0882 >0.2857> 0.9259

Примечание: χ^2 – индекс надежности Пирсона; ИЛИ – относительный риск

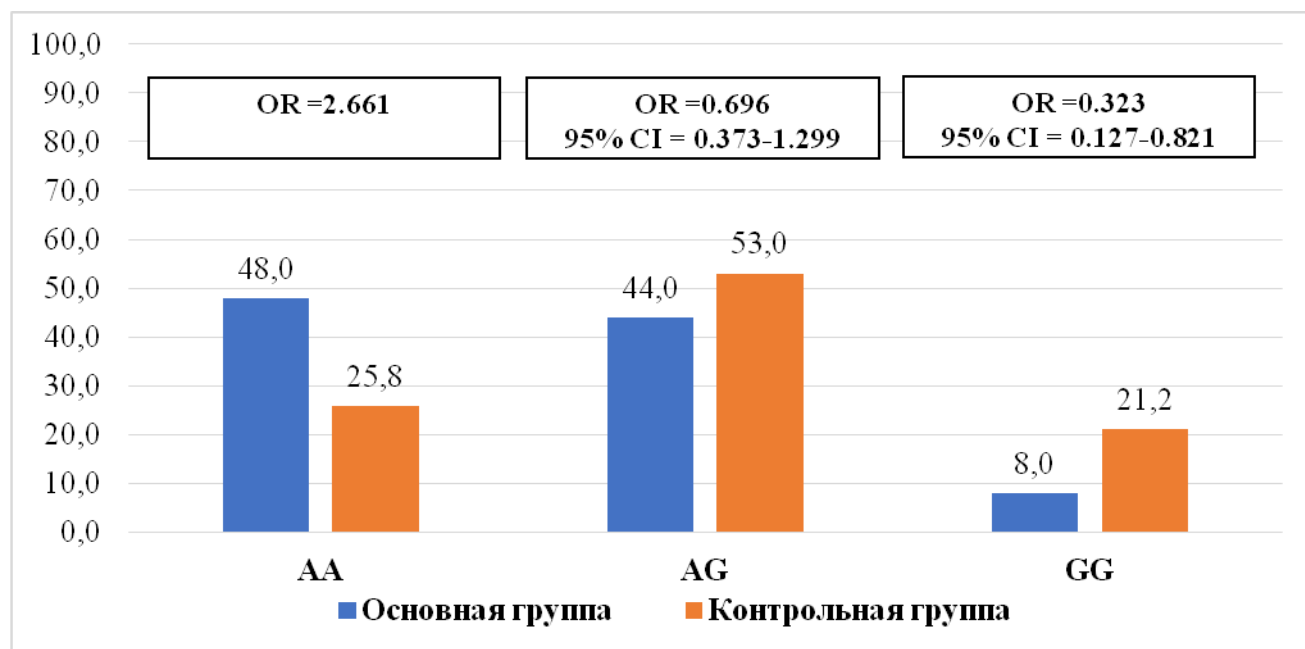


Рис. 2. Распределение частот генотипов -8202 А>G rs11697325) гена ММР9 у больных с миокардитом при COVID-19

В последующем сравнительном анализе генотипических ассоциаций (таблица 4) были обнаружены значимые различия между пациентами и здоровыми лицами в гене ММР-9 -8202 А>G (rs11697325) генотипа GG (4 (7,1%) соответственно; OR = 0,2857; 95% CI: 0,0882>0,2857>0,9259; χ^2 = 4,3597 (p = 0,0368)). Эти данные свидетельствуют о том, что наличие генотипа GG связано со снижением риска развития миокардита у пациентов (табл. 1 и рис. 1).

При анализе гетерозиготного генотипа AG не было выявлено различий в его частоте между пациентами и контрольной группой (28 (50%) и 35 (53%) пациентов соответственно; ОШ = 0,8857; 95% CI: 0,4342>0,8857> 1,8066; χ^2 = 0,1115 (p = 0,7386)). Хотя различия не были статистически значимыми, наблюдалась тенденция к более высокой распространенности генотипа AG в контрольной группе, что может указывать на его потенциальную защитную роль.

В исследуемой выборке патологический генотип AA достоверно чаще встречался в группе пациентов (24 (42,9%) и 17 (25,76%) пациентов

соответственно; ОШ = 2,1618; 95% ДИ: 1,0064 >2,1618> 4,6434; χ^2 = 3,9045 (p = 0,0481)). Это свидетельствует о том, что наличие генотипа AA значительно увеличивает риск развития миокардита у пациентов с COVID-19.

Таким образом, в данной выборке маркерами, указывающими на предрасположенность к развитию миокардита, ассоциированного с COVID-19, являются ген ММР9 -8202 А>G (rs11697325) аллель А и гомозиготный генотип AA, тогда как аллель G и генотип GG имеют протективное значение. Эти данные подтверждают важность генетических тестов для прогнозирования риска развития миокардита у пациентов с COVID-19.

В таблице 3 представлены данные о распределении аллеля 536С>Т (rs11551797) гена TIMP1 у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, и в контрольной группе.

Аллель Т выявлен в 4 случаях в основной группе, то есть в 3% от всех аллелей. В контрольной группе аллель Т выявлен в 3 случаях, т.е. 2,3% от всех аллелей. Значение OR

для аллеля Т составило $0,332 > 1,51 > 6,936$, что указывает на то, что аллель Т не оказывает существенного влияния на риск развития миокардита, связанного с COVID-19.

В таблице 3 представлены данные, полученные в результате генотипирования. В данной выборке у пациентов с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, не выявлено значимых маркеров, указывающих на предрасположенность к развитию анализируемой патологии в гене TIMP-1 536C>T (rs11551797).

Результаты исследования показали, что аллель 536C>T (rs11551797) гена TIMP-1 не показал значимых различий между пациентами с миокардитом, связанным с COVID-19, и контрольной группой. Аллель С был доминирующим в обеих группах, встречаясь в 96,4% случаев в основной группе и в 97,7% — в контрольной группе. Значения индекса χ^2 и OR показали, что статистически значимой разницы в частотах аллеля С между основной и контрольной группами не выявлено, что означает, что данный аллель не является предрасполагающим фактором в развитии миокардита, связанного с COVID-19.

Также частота аллеля Т не показала существенных различий между основной и контрольной группами. Аллель Т обнаружен в 3% случаев в основной группе и в 2,3% в контрольной группе, что также статистически не значимо. Значение OR для аллеля Т показало, что этот аллель не оказывает существенного влияния на риск развития миокардита, связанного с COVID-19.

Таким образом, результаты исследования не выявили связи между аллелем гена TIMP-1 536C>T (rs11551797) и развитием миокардита,

связанного с COVID-19. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований для выявления генетических факторов, влияющих на восприимчивость к миокардиту у пациентов с COVID-19. При сравнении с результатами других исследований наши выводы подтвердились и была подчеркнута важность комплексного подхода в изучении генетической предрасположенности при инфекционных заболеваниях.

Результаты, представленные в таблице 4, показали, что генотип СС выявлен у 94% пациентов основной группы, то есть в 94 случаях. В контрольной группе генотип СС выявлен у 95,45% пациентов, то есть в 63 случаях. Показатель χ^2 составил 0,164, что свидетельствует об отсутствии статистически значимой разницы в частотах генотипа СС между основной и контрольной группами ($p=0,685459$). Значение OR (относительного риска) для генотипа СС составило $0,18 > 0,746 > 3,093$, что указывает на то, что генотип СС не является значимым фактором риска развития сердечных осложнений, связанных с COVID-19 (миокардит, перикардит и миоперикардит).

Генотип СТ был определен у 7,1% пациентов основной группы, т.е. в 4 случаях. В контрольной группе генотип СТ выявлен у 4,55% пациентов, то есть в 3 случаях. Индекс χ^2 и значение OR для генотипа СТ также не показали статистически значимой разницы ($p=0,5420$ и $OR=0,1325 > 0,619 > 2,8915$ соответственно), что свидетельствует о том, что генотип СТ не является значимым фактором риска развития миокардита, связанного с COVID-19.

Таблица 3. Распределение аллеля гена TIMP-1 536C>T (rs11551797) у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19

Ал- лель	Количество ал- лелей	Число аллелей, в %	Контрольная группа, абс. (%)	χ^2	ОШ (95% CI)
С	108	96,4	126 (97,7%)	0.2905 ($p=0.589$)	$0.1442 > 0.6585 > 3.0083$
Т	4	3,6	3 (2,3%)		$0.332 > 1.51 > 6.936$

Примечание: χ^2 – индекс надежности Пирсона; ИЛИ – относительный риск

Таблица 4. Распределение частот генотипов гена TIMP-1 536C>T (rs11551797) у пациентов с миокардитом, связанным с COVID-19

Гено- тип	Пациенты, n=100	Пациен- ты, %	Гено- тип	Контрольная группа, абс. (%)	χ^2	ОШ (95% CI)
СС	52	92,9	СС	63 (95,45)	0.3721 ($p=0.5420$)	$0.1325 > 0.619 > 2.8915$
СТ	4	7,1	СТ	3 (4,55)	0.3721 ($p=0.5420$)	$0.3458 > 1.615 > 7.5454$
ТТ	0	0,00	ТТ	0		

Примечание: χ^2 – индекс надежности Пирсона; ИЛИ – относительный риск

Генотип ТТ не был обнаружен ни в основной, ни в контрольной группе, что свидетельствует о том, что этот генотип встречается очень редко или вообще не распространен среди обследованных пациентов.

Сравнительный анализ распределения генотипов гена TIMP-1 536C>T (rs11551797) не выявил существенных различий между пациентами с миокардитом, ассоциированным с COVID-19, и контрольной группой.

Результаты исследования показали, что частоты генотипов гена TIMP-1 536C>T (rs11551797) не показали значимых различий между пациентами с миокардитом, связанным с COVID-19, и контрольной группой. Генотип СС был доминирующим в обеих группах, встречаясь в 92,9% случаев в основной группе и в 95,45% — в контрольной группе. Индекс χ^2 и значение OR для генотипа СС не выявили статистически значимой разницы в частотах генотипа СС между основной и контрольной группами, что означает, что данный генотип не является predisposing фактором в развитии кардиологических осложнений, связанных с COVID-19, таких как миокардит.

Также частота генотипа СТ не показала существенных различий между основной и контрольной группами. Генотип СТ обнаружен в 6% случаев в основной группе и в 4,55% в контрольной группе, что также статистически не значимо. Генотип ТТ не был обнаружен ни в основной, ни в контрольной группе, что свидетельствует о том, что данный генотип встречается очень редко среди обследованных пациентов. Таким образом, генотип гена TIMP-1 536C>T (rs11551797) не оказывает существенного влияния на развитие сердечных осложнений, связанных с COVID-19, таких как миокардит.

Исследование показало, что аллель А и гомозиготный генотип АА -8202 А>G (rs11697325) гена ММП-9 повышают риск развития миокардита, связанного с COVID-19. Аллель G и генотип GG оказывают защитное действие. Эти данные подтверждают важность генетических тестов для прогнозирования риска развития миокардита у пациентов с COVID-19.

На основании полученных данных рекомендуется продолжить дополнительные исследования для выявления других генетических факторов, влияющих на восприимчивость к миокардиту у пациентов с COVID-19. Учитывая выявленные связи между аллелями и генотипами гена ММП-9 и развитием миокардита, связанного с COVID-19, важно разработать персонализированные стратегии лечения и профилактики этого осложнения.

Результаты исследования не выявили связи между аллелями и генотипами гена TIMP-1

536C>T (rs11551797) и развитием миокардита, связанного с COVID-19. Однако было обнаружено, что аллель А и генотип АА -8202 А>G (rs11697325) гена ММП-9 связаны с риском развития миокардита, связанного с COVID-19, что подчеркивает необходимость дальнейших генетических исследований в этой области.

Заключение: Анализ полиморфных вариантов генов ММП-9 и TIMP-1 показал, что определенные аллели и генотипы этих генов связаны с повышенным риском развития миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19. В данном исследовании выявлено, что генотип АА полиморфизма 8202 А/G (rs11697325) гена ММП-9 достоверно ассоциирован с увеличением повреждения сердечной ткани (OR = 2,661; 95% ДИ: 1,352 > 2,661 > 5,236; h^2 = 8,256 (p = 0,004061)). Не обнаружено ассоциации между аллелем 536 C/T (rs11551797) гена TIMP-1 и риском развития миокардита при COVID-19. При генотипах GG и AG гена ММП-9 (rs11697325) вариант аллеля G оказывает протективное действие в отношении развития миокардита и миоперикардита у пациентов с COVID-19, что позволяет рассматривать данный полиморфизм как потенциальный генетический маркер и ассоциировать с Инфекция SARS-CoV-2. Было обнаружено, что она предсказывает риск развития сердечных осложнений.

Литература:

1. Моисеев ВС., Киякбаев ГК. Лазарев ПВ. Кардиомиопатии и миокардиты: руководство / Library of a specialist: cardiology. GEOTAR-Media, 2020. - 512 с.
2. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста //Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.
3. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р., Исмоилова Ю. А. Состояние больных с хронической сердечной недостаточностью на этапе амбулаторного лечения.
4. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р. Связь заболеваний пародонта с острым коронарным синдромом (литературный обзор) //Журнал биомедицины и практики. – 2022. – Т. 7. – №. 4. – С. 252.
5. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р., Исмоилова Ю. А. Мировой опыт работы специализированных клиник по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью //Вестник врача. – 2021. – №. 3. – С. 100.
6. Ризаев Ж. А., Мусаев У. Ю. Влияние условий внешней среды на степень пораженности населения стоматологическими заболеваниями

//Врач-аспирант. – 2009. – Т. 10. – №. 37. – С. 885-889.

7. Ризаев Ж. А., Хакимова С. З., Заболотских Н. В. Результаты лечения больных с хроническим болевым синдромом при дорсопатии бруцеллезного генеза //Uzbek journal of case reports. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 18-25.

8. Ризаев Ж. А., Гафуров Г. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье //Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – №. 1. – С. 11-14.

9. Ризаев Ж. А., Рузимуротова Ю. Ш., Тураева С. Т. Влияние социально-гигиенических факторов труда и быта на здоровье медицинских сестер //Scientific progress. – 2022. – Т. 3. – №. 1. – С. 922-926.

10. Ризаев Ж. А. и др. Использование светодиодного излучения в стоматологии (обзор литературы) //Stomatologiya. – 2017. – №. 4. – С. 73-75.

11. Ризаев Ж. А., Абдуллаев А. С., Кубаев А. С. Перспективы лечения невритов в комплексе с этилметилгидроксипиридина сукцинат и комбилипен //Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. – 2022. – С. 20-24.

12. Ярмухамедова Н. А., Ризаев Ж. А. Изучение Краткосрочной Адаптации К Физическим Нагрузкам У Спортсменов Со Вторичными Иммунодефицитами //Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – №. 6. – С. 128-132.

13. Srojidinova N.Z., Nizomov U.I., Fozilov X.G. va boshqalar. Miyokardit bilan og'riqan bemorlarni davolash bo'yicha milliy klinik protokol. o'zbek. Res. SSV Toshkent–2021.11.30.(273). 840-882с.

14. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Миокардит у взрослых. Клинические рекомендации Российский кардиологический журнал. 2021;26(11):4790.1-47с.

15. Никифоров В. В., Колобухина Л. В., Сметанина С. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. // Учебно-методическое пособие 2020; С1-70.

16. Абатуров АЕ, Агафонова ЕА, Кривуша ЕЛ. Патогенез Covid-19. Журнал детского здоровья. 2020;15(2): 133–44в.

17. Перикардит. Утверждено протоколом заседания Экспертной комиссии по развитию здравоохранения Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 13 от 28.06.2013 г. С. 1-46.

18. Chen T., Wu D., Chen H. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. Cite this as: BMJ Journal. 31.03.2020;368:m1091.

19. Driggin E, Madhavan V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Journal J Am Coll Cardiol. 2020; May 12 75 (18):2352-2371.

20. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Journal: The Lancet 2020;395:2(3) 507-13с.

21. Yoshikawa T., Hill T., Li K. et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. Journal of virology. 2009 Apr 1;83(7):3039-3048

22. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell 2020.Apr.16;181(2):271-80.e8.

23. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. // Journal. Euro Surveill 2020;25(2)45.

24. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: A clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. Rotondi, M.; Coperchini, E; Ricci, G.; et al. // Journal. Endocrinol. Investig. 2021, May;44(5):1085-1090.

25. de Sa, T.C.; Soares, C.; Rocha, M. Acute pancreatitis and COVID-19: A literature review. // Journal. Gastrointest. Surg. 2021 Jun 27;13(6):574-584

ОЦЕНКА РОЛИ ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ММП-9 И ТИМП-1 ПРИ МИОКАРДИТЕ, ВЫЗВАННОМ SARS-COV-2

Ахмедова Г.А.

Резюме. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы генов ММП и ТИМП могут оказывать существенное влияние на степень воспаления и структурные изменения миокарда при вирусных инфекциях, в том числе при COVID-19. Однако результаты исследований до сих пор остаются противоречивыми, что связано с различиями в популяциях, методологиях и критериях оценки, в которых проводилось исследование. Кроме того, большинство проведенных исследований были направлены на изучение общих аспектов воспаления при миокардите, а конкретные механизмы, связанные с генетическими вариантами генов ММП и ТИМП, изучены недостаточно.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь 2019, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, матриксная металлопротеиназа, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы.