

DOI: 10.26693/jmbs02.03.107

УДК 616.127-005.8-092:577.175.532:575.174.015.3

Петюніна О. В.

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CYP11B2 АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ З РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків

o_petyunina@ukr.net

Мета роботи - вивчити зв'язок між поліморфізмами гена CYP11B2 -T344C та факторами ризику, особливостями клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ГІМпST) з урахуванням генетичних моделей успадкування.

Обстежено 85 пацієнтів на ГІМпST, 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, у середньому віці (58,94±10,16) років. Дослідження алельного поліморфізму -T344C гена CYP11B2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Для більш глибокого розуміння варіантів асоціації поліморфізму T344C гена CYP11B2 проведено аналіз з використанням кодомінантної, домінантної, рецесивної моделей успадкування.

За розрахованим показником відношення шансів відносний ризик виникнення ГІМпST у обстежених хворих з генотипом TT підвищується за наявності артеріальної гіпертензії (АГ) OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], $P_{1-3}=0,02$. (кодомінантна модель успадкування). В групі пацієнтів з генотипом TT в порівнянні з TC+CC виявлено достовірно частіша наявність тривожно-депресивних розладів (ТДР) ($P=0,02$), та тенденція до більшої частоти АГ ($P=0,06$) (домінантна модель успадкування). За розрахованим показником відношення шансів відносний ризик виникнення ГІМпST у обстежених хворих з генотипом TC+TT підвищується за наявності АГ OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], $P=0,037$ (рецесивна модель успадкування).

В результаті досліджень встановлено, що відносний ризик розвитку ГІМпST у хворих на АГ у носіїв -344TT-генотипу підвищується у 8,89 разів в порівнянні з генотипом -344CC ($P=0,02$), у пацієнтів з поліморфізмом TC+TT – в 3,27 разів вище, ніж у пацієнтів з -344CC-генотипом ($P=0,037$). ТДР у хворих з ГІМпST зустрічається достовірно частіше у носіїв генотипу -344TT в порівнянні з CC, поліморфізмом TC+CC, TC+TT у порівнянні з -344CC.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевациєю сегменту ST, поліморфізм -T344C гена

CYP11B2, артеріальна гіпертензія, тривожно-депресивні стани.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка сучасних моделей стратифікації ризику та визначення персоніфікованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № держ. реєстрації 0114U001167, шифр теми: 02/14.

Вступ. Альдостерон – мінералокортикоїд, під впливом якого збільшується каналцева реабсорбція натрію, води, секреція нирками калія та водню, підвищення вмісту натрію сприяє посиленню реактивності судин до вазопресорів. Поряд з функцією регуляції гомеостазу калію на натрію, альдостерону притаманні виражені проліферативні властивості. Активація РААС та збільшення рівню ангіотензину-II внаслідок гострого інфаркту міокарда (ІМ) призводить до посилення продукції альдостерона в наднирниках та серці, надлишок циркулюючого та внутрішньо міокардіального гормона посилює репаративний та реактивний інтерстиціальний та періваскулярний фіброз міокарда, стимулює синтез колагену II та III типів, ендотеліальну дисфункцію, активує запалення, оксидативний стрес, апоптоз кардіоміоцитів, що зрештою призводить до гіпертрофії, дилатації, дисфункції лівого шлуночку та прогресування ремоделювання міокарда [7, 17]. Синтез альдостерону з дезоксікортикостерону каталізує ключовий фермент альдостерон-синтаза, за первинну структуру якої відповідає ген CYP11B2, розташований в хромосомі 8q22. Мутація цього гена, яка відбувається внаслідок заміни цитазину на тіамін в його регуляторній зоні -344 нуклеотидної послідовності, лежить в сайті зв'язування для стероїдогенного фактора транскрипції SF-1, регулятора експресії гена [20].

Аналіз генотипів CC, ST та TT як генетичних маркерів ризику, представив особливий інтерес при проведенні молекулярно-генетичних досліджень артеріальної гіпертензії (АГ), коронарної

хвороби серця, ремоделювання міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2]. Більшість публікацій присвячено дослідженню зв'язку між -344ТС поліморфізмом гена СYP11B2 та ризиком розвитку АГ, звертають увагу протирічні результати. Так, в частині робіт виявлено, що Т-алель та ТТ-генотип є більш характерними для АГ та підвищеного рівню альдостерона [1, 5, 11, 15, 16], інші дослідники не знайшли асоціації між алелями та генотипами гена СYP11B2 з гіпертензією та іншими кардіоваскулярними захворюваннями [14]. Існує перелік публікацій, які вказують на С-алель та СС-генотип, які визначають генетичну схильність до АГ [19]. Неоднозначні результати визначення рівню альдостерона при варіантах гена СYP11B2 – знайдено однаково збільшені рівні мінералокортикоїдів при всіх генотипах, або найбільш високі значення при Т-алелі [20], або С-алелі [19]. Аналогічний розкид розподілу генетичних варіантів знайдено при аналізі структурно-функціональних параметрів ремоделювання міокарда, що обумовлено гіпертензією, перенесеним ІМ, ХСН [2]. Вважають, що відповідальними за фенотипічні відмінності при поліморфних варіантах гена СYP11B2 є ряд факторів – раси, етнічні групи, стать, вік та ін. Дослідження взаємозв'язку між особливостями перебігу гострого періоду ІМ та поліморфними варіантами СYP11B2 мають важливе значення для профілактики ІМ та його ускладнень.

Метою даної роботи стало вивчення асоціації між поліморфізмами гена СYP11B2 -344ТС та факторами ризику, особливостей клінічного перебігу ГІМпСТ з урахуванням генетичних моделей успадкування.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 85 пацієнтів на ГІМпСТ, з них 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, у середньому віці (58,94±10,16) років. Пацієнти були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» протягом перших трьох діб ГІМпСТ після проведення селективної коронарографії (СКГ) зі стентуванням інфарктзалежної артерії, коронарне втручання проводилось в катетерній лабораторії Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Діагноз ГІМпСТ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно Європейським рекомендаціям по діагностиці та лікуванню ГІМпСТ (2012р.) та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р. Дослідження проводилось згідно положенням Гельсін-

ської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією за питаннями етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Оцінювали фактори ризику ГІМпСТ: наявність артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), паління, обтяжену спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), надмірну вагу - індекс маси тіла (ІМТ) більш ніж 27 кг/м², наявність гіперхолестеринемії (ГХЕ), три-возможно-депресивні розлади (ТДР).

Для об'єктивізації наявності ТДР, які є факторами ризику інфаркту міокарда, використовували опитувальник HADS (Heart Anxiety and Depression Scale), та опитувальник Teulor. Тестування хворих дозволило виділити дві групи: 1 – з нормальним або граничним проявом тривоги та 2 – підвищеним її рівнем.

Перебіг ГІМпСТ був неускладненим у 56 (65,9%) хворих, ускладненим – у 29 (34,1%). Були діагностовані наступні ускладнення: гостра лівошлуночкова недостатність (8 випадків), аневризма лівого шлуночку (8 випадків), рання післяінфарктна стенокардія (2 випадки), порушення ритму та провідності (18 випадків), які включали фібриляцію передсердь, фібриляцію шлуночків, гостру блокаду лівої гілки пучка Гіса, АВ-блокаду, надшлуночкові та шлуночкові екстрасистолі. У частини хворих спостерігалось наявність одночасно декілька ускладнень. На госпітальному етапі померло двоє хворих.

Дослідження алельного поліморфізму -Т344С гена СYP11B2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів "Набор реактивов для определения полиморфизма Т344С гена СYP11B2 (rs1799998)" методом ПЛР "в реальному часі" виробництва "СИНТОЛ" (РФ) кат.№ NP-499-100.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoftInc, США), Microsoft Office Excel 2003. Використовували такі статистичні методи як: t-критерій Стьюдента і непараметричні методи дослідження, а саме критерій χ^2 , відношення шансів. Дані представлені у вигляді (M±d). Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл частот Т та С-алелей у хворих на ГІМпСТ склав 52% та 48%, частоти гомозигот ТТ, гетерозигот ТС та гомозигот СС – 22,9%, 54,1% та 20% відповідно. Для більш глибокого розуміння варіантів асоціацій поліморфізму Т344С гена СYP11B2 проведено аналіз з використанням наступних моделей успадкування: кодомінантна, домінантна, рецесивна [6]. В **таблиці 1** представлені дані, отримані згідно кодомінантної моделі успадкування.

Таблиця 1 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпСТ в залежності від частоти поліморфних генотипів -Т344С гена СYP11В2 альдостерон-синтази за кодомінантною моделлю успадкування

Показник	ТТ N=22 (25,9%)	ТС N=46 (54,1%)	СС N=17 (20%)	χ^2 P
Вік	59,41±10,22	58,82±10,65	59,00±9,75	0,49
Стать ч/ж	17 (77,3%) /5 (22,7%)	38 (82,6%) /8 (17,4%)	13 (76,5%) /4 (23,5%)	0,27 $p_{1-2}=0,61$ 0,11 $p_{1-3}=0,75$ 0,30 $p_{2-3}=0,58$
АГ в анамнезі	20 (90,9%)	37 (80,4%)	9 (52,9%)	1,20 $p_{1-2}=0,27$ 5,40 $p_{1-3}=0,02$ 3,47 $p_{2-3}=0,06$
ЦД 2 типу	8 (36,4%)	10 (21,7%)	1(5,9%)	0,97 $p_{1-2}=0,32$ 3,45 $p_{1-3}=0,06$ 1,21 $p_{2-3}=0,13$
Паління	12 (54,5%)	27 (58,7%)	8 (47,1%)	0,10 $p_{1-2}=0,47$ 0,22 $p_{1-3}=0,88$ 0,29 $p_{2-3}=0,59$
Обтяжена спадковість	13 (59,1%)	24 (52,2%)	11 (64,7%)	0,29 $p_{1-2}=0,78$ 0,13 $p_{1-3}=0,98$ 0,36 $p_{2-3}=0,55$
ГХЕ	15 (68,2%)	25 (54,3%)	9 (52,9%)	0,67 $p_{1-2}=0,41$ 0,41 $p_{1-3}=0,52$ 0,03 $p_{2-3}=0,85$
ІМТ≥27/м ²	8 (36,4%)	15 (32,6%)	4 (23,5%)	0,09 $p_{1-2}=0,76$ 0,26 $p_{1-3}=0,61$ 0,15 $p_{2-3}=0,70$
САТ ≥ 140 ммрт.ст.	12 (54,5%)	22 (47,8%)	7 (41,2%)	0,03 $p_{1-2}=0,85$ 0,07 $p_{1-3}=0,79$ 0,03 $p_{2-3}=0,85$
ДАТ ≥ 90 ммрт.ст.	8 (36,4%)	13(28,3%)	6 (35,3%)	0,09 $p_{1-2}=0,76$ 0,01 $p_{1-3}=0,91$ 0,05 $p_{2-3}=0,82$
3 ТДР	14 (63,6%)	18 (39,1%)	5 (29,4%)	3,56 $p_{1-2}=0,06$ 4,43 $p_{1-3}=0,04$ 0,05 $p_{2-3}=0,82$
Інфаркт міокарда в анамнезі	1(4,5%)	4 (8,6%)	3 (17,6%)	0,43 $p_{1-2}=0,46$ 0,73 $p_{1-3}=0,20$ 0,30 $p_{2-3}=0,28$
Локалізація інфаркту				
Передній	15 (68,2%)	26 (56,2 %)26	11 (64,7%)11	0,85 $p_{1-2}=0,36$ 0,01 $p_{1-3}=0,91$ 0,34 $p_{2-3}=0,56$
Задній	7 (31,8%)	20 (43,5%)	6 (35,3%)	0,43 $p_{1-2}=0,51$ 0,01 $p_{1-3}=0,91$ 0,09 $p_{2-3}=0,77$
Ускладнений ІМ	8 (36,4%)	16 (37,8%)	6 (35,3%)	0,02 $p_{1-2}=0,89$ 0,07 $p_{1-3}=0,79$ 0,07 $p_{2-3}=0,79$
Ураження коронарних артерій за даними СКГ				
Одна КА>50%	6 (27,3%)	8 (17,4%)	3 (17,6%)	0,39 $p_{1-2}=0,53$ 0,11 $p_{1-3}=0,75$ 0,12 $p_{2-3}=0,73$
Дві КА>50%	2 (9,1%)	7 (15,2%)	5 (29,4%)	0,10 $p_{1-2}=0,75$ 1,49 $p_{1-3}=0,22$ 0,83 $p_{2-3}=0,36$
Три КА>50%	2 (9,1%)	8 (17,4%)	1 (5,9%)	0,29 $p_{1-2}=0,59$ 0,05 $p_{1-3}=0,82$ 0,57 $p_{2-3}=0,45$

За розрахованим показником відношення шансів вірогідність виникнення ГІМпСТ у обстежених хворих з генотипом ТТ підвищується за наявності артеріальної гіпертензії OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], P₁₋₃=0,02. При проведенні аналізу клініко-анамнестичних даних у хворих на ГІМпСТ виявлено тенденцію до більшої розповсюдженості цукрового діабету у групі з генотипом ТТ в порівнянні з групою з генотипом СС (P₁₋₃=0,06). Інші показники в порівнюваних групах не відрізнялись. В таблиці 2 представлений розподіл хворих згідно домінантній моделі успадкування.

В групі пацієнтів з домінантним генотипом ТТ в порівнянні з поліморфізмом ТС+СС виявлено достовірно частіша наявність ТДР (P=0,02), тенденція до більшої частоти артеріальної гіпертензії (P=0,06) та цукрового діабету 2 типу (P=0,07). Інші показники в порівнюваних групах не відрізнялись. В таблиці 3 представлена характеристика груп за рецесивною моделлю успадкування.

За розрахованим показником відношення шансів відносний ризик виникнення ГІМпСТ у обстежених хворих з варіантом ТС+ТТ підвищується за наявності артеріальної гіпертензії OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], P=0,037. У групі з поліморфізмом

ТС+ТТ в порівнянні з групою з генотипом СС виявлено тенденцію до більшої розповсюдженості цукрового діабету (P=0,058).

У відношенні зв'язку генотипів ТТ, ТС та СС гена CYP11B2 у пацієнтів з ІМ існують поодинокі публікації, в яких контингентом дослідження є хворі на післяінфарктний кардіосклероз. Так, Hengstenberg С., et al. 2000, не виявили відмінностей в частоті алелей між пацієнтами, які перенесли ІМ протягом 5 років та загальною популяцією не знайшли асоціацій між алелями, тяжкістю дисфункції міокарда та показниками післяінфарктного ремоделювання [9]. Поряд з цим, Nautanen А., et al., 1999, виявили, що у чоловіків носії -344С-алелі гена CYP11B2 паління та дисліпідемія підвищують ризик нефатального ІМ в порівнянні з носіями ТТ-гомозиготи [8]. За даними Лобач Л.Є. та співавт., 2017, пацієнти, які перенесли ІМ, з поліморфізмом ТТ+СТ гена CYP11B2, мають підвищений ризик ІМ [3]. Отримані в нашому дослідженні результати чітко вказують на зв'язок ГІМпСТ, АГ та ТТ-генотипу гена CYP11B2 – при розподілі згідно кодомінантної моделі у пацієнтів з АГ та генотипом ТТ існує шанс захворіти на ГІМпСту 8,89 разів частіше, ніж при СС-генотипі, рецесивною моделлю –

Таблиця 2 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпСТ в залежності від частоти поліморфних генотипів -Т344С гена CYP11B2 альдостерон-синтази за домінантною моделлю успадкування

Показник	ТТ N 22 (25,9%)	ТС+СС N63 (74,1%)	с ² P
Вік	59,41±10,22	58,76±10,39	0,80
Стать ч/ж	17 (77,3%) /5 (22,7%)	51 (82,6%) /12 (17,4%)	0,14p=0,71
АГ в анамнезі	20 (90,9%)	46 (73,1%)	2,30 p=0,06
ЦД 2 типу	8 (36,4%)	11 (17,5%)	3,36 p=0,07
Паління	12 (54,5%)	35 (55,6%)	0,01 p=0,93
Обтяжена спадковість	13 (59,1%)	35 (55,6%)	0,08 p=0,77
ГХЕ	15 (68,2%)	34 (54,0%)	1,35 p=0,25
ІМТ≥27/м ²	8 (36,4%)	19 (30,2%)	0,29 p=0,59
САТ ≥ 140 мм рт.ст.	10 (45,6%)	29 (46,0%)	0,00 p=0,96
ДАТ ≥ 90 мм рт.ст.	7 (31,8%)	19 (30,2%)	0,02 p=0,90
З ТДР	14 (63,6%)	23 (36,5%)	5,40 p=0,02
Інфаркт міокарда в анамнезі	1 (4,5%)	7 (11,1%)	1,86 p=0,17
Локалізація інфаркту			
Передній	15 (68,2%)	36 (57,1%)	0,83 p=0,36
Задній	7 (31,8%)	26 (41,3%)	0,61 p=0,43
Ускладнений ІМ	8 (36,4%)	22 (34,9%)	0,01 p=0,90
Ураження коронарних артерій за даними СКГ			
Одна КА>50%	6 (27,3%)	11 (17,5%)	0,98 p=0,32
Дві КА>50%	2 (9,1%)	12 (19,0%)	1,17 p=0,28
Три КА>50%	2 (9,1%)	9 (14,3%)	0,39 p=0,53

у 3,27 разів частіше при ТС+ТТ-варіанті в порівнянні з СС, у хворих з домінантною моделлю відношення шансів виявити не вдалося, однак, частота АГ у носіїв гомозиготи ТТ склала 90,9% , в групі ТС+СС – 73,1%, відмінності мали тенденцію до достовірності (P=0,06). В ряді досліджень, переважно у осіб білої раси, визначалась позитивний зв'язок між АГ та -344Т-алеллю гена СYP11B2. Носії -344Т-алелі мали значно більший ризик есенціальної гіпертензії в порівнянні з носіями С-алелі [11]; -344С-алель мала нижчий ризик АГ в порівнянні з Т-гомозиготою [16], при АГ виявлено протективний ефект алельного варіанта С гена СYP11B2 [5]; наявність Т-алелі та ТТ-гомозигот асоціюється з недостатнім контролем АГ [4]. В літературі існують протирічні результати, але вважається, що в білій популяції -344Т-алель асоціюється з АГ та більш високою секрецією альдостерона, в популяції афро-американській, азіатській -344С-алель має більший ризик розвитку гіпертонії, більш високі рівні альдостерона, та показники патологічного ремоделювання [17, 19, 20].

Звертає увагу, що у хворих з ГІМпST-носіїв -344Т-алелі визначається чітка тенденція в більшій

частоті цукрового діабету: так, у пацієнтів з кодомінантною моделлю частота ЦД при генотипі ТТ склала 36,4%, генотипі СС-5,9% (P=0,06), при домінантній моделі з генотипом ТТ – 36,4%, варіанті ТС+СС – 17,5% (P=0,07), у пацієнтів з рецесивною моделлю успадкування – варіантах ТС+ТТ – 26,5%, генотипом СС – 5,9% (P=0,058).

Певний інтерес представляє виявлений зв'язок між ГІМпST, ТДР у носіїв генотипу -344ТТ. В дослідженні INTERHEART по виявленню асоційованих з ІМ факторів ризику, що проводилось у 52 країнах світу, тривога і депресія займає 3 місце в числі факторів ризику [18]. Murck H., et al. 2003, у пацієнтів з депресією, навіть без кардіоваскулярної патології, знайшли підвищення рівня альдостерона та назвали його маркером депресії [13]. В експериментальних дослідженнях стрес та дистрес супроводжувались більш високими рівнями утворення альдостерона [10]. Kubzanski L.D. et al., 2010, пропонують наступну модель, яким чином альдостерон опосередкує негативний ефект стресу на серцево-судинну систему: психологічний стрес та негативні афективні стани активують гіпоталамо-пітuitarальну вісь, що призводить до вивільнення

Таблиця 3 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпST в залежності від частоти поліморфних генотипів -Т344С гена СYP11B2 альдостерон-синтази за рецесивною моделлю успадкування

Показник	ТС+ТТ N68 (80%)	СС N 17 (20%)	χ^2 P
Вік	59,01±10,44	59,00±9,75	1,00
Стать ч/ж	55 (87,3%) /13 (12,7%)	13 (76,5%) /4 (23,5%)	0,17 p=0,68
АГ в анамнезі	57 (83,8%)	9 (52,9%)	4,34 p=0,037
ЦД 2 типу	18 (26,5%)	1(5,9%)	3,32 p=0,058
Паління	39 (57,4%)	8 (47,1%)	0,24 p=0,62
Обтяжена спадковість	37 (58,7%)	11 (64,7%)	0,24 p=0,62
ГХЕ	40 (63,5%)	9 (52,9%)	0,03 p=0,87
ІМТ≥27/м ²	23 (36,5%)	4 (23,5%)	0,27 p=0,60
САТ ≥ 140 мм рт.ст.	32 (50,8%)	7 (41,2%)	0,07 p=0,79
ДАТ ≥ 90 мм рт.ст.	20(31,7%)	6 (35,3%)	0,03 p=0,86
З ТДР	32 (47,0%)	5 (29,4%)	2,94 p=0,06
Інфаркт міокарда в анамнезі	5(7,4 %)	3 (17,6 %)	0,70 p=0,19
Локалізація інфаркту			
Передній	41(60,3 %)	11 (64,7%)	0,11 p=0,74
Задній	27 (39,7%)	6 (35,3%)	0,11 p=0,74
Ускладнений ІМ	24 (35,3%)	6 (35,3%)	0,08 p=0,78
Ураження коронарних артерій за даними СКГ			
Одна КА>50%	14 (20,6%)	3 (17,6%)	0,00 p=0,95
Дві КА>50%	9 (13,2%)	5 (29,4%)	1,54 p=0,21
Три КА>50%	10 (14,7%)	1 (5,9%)	0,28 p=0,60

адренокортикотропного гормону, що в свою чергу активує вивільнення кортизолу та альдостерону. Психологічний стрес активує симпатно-адреномедулярну систему, що призводить до вивільнення реніну, підвищенню секреції ангіотензину-II та альдостерону. Альдостерон активує мінералокортикоїдні рецептори, що призводить до ураження судин, запалення, захворювання коронарних судин, ушкодження нирок, інсульту[12]. Достовірно більша частота ТДР у пацієнтів з ГІМпСТ та генотипом -344ТТ в порівнянні з -344СС (P=0,04), генотип -344ТТ у порівнянні з поліморфізмом ТС+СС (P=0,02), ТС+ТТ проти генотипу -344СС (P=0,06), відображують генетичну схильність до внеску цих факторів ризику в розвиток ІМ.

У хворих на ГІМпСТ при порівнянні інших факторів ризику (стать, вік, паління, обтяжена спадковість, гіперхолестеринемія, ІМТ), клінічних характеристик (локалізація інфаркту, ураження корона-

рних артерій, ускладнений інфаркт, ІМ в анамнезі) в залежності від поліморфних варіантів гена СYP11B2 та генетичних моделей успадкування достовірних відмінностей не виявлено.

Висновки.

1. Відносний ризик розвитку ГІМпСТ у хворих на АГ у носіїв -344ТТ-генотипу підвищується у 8,89 разів в порівнянні з генотипом -344СС (P=0,02), у пацієнтів з поліморфізмом ТС+ТТ – в 3,27 разів вище, ніж у пацієнтів з -344СС-генотипом (P=0,037)
2. ТДР у хворих з ГІМпСТ зустрічається достовірно частіше у носіїв генотипу -344ТТ в порівнянні з СС, поліморфізмом ТС+СС, ТС+ТТ у порівнянні з -344СС.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для виявлення особливостей перебігу післяінфарктного періоду з урахуванням вище означених генотипів.

References

1. Brovin DL, Bazhenova EA, Popov RE, i soavt. Raspredelenie genotipov I vstrecharmost allelei gena aldosterone-syntasy u bolnyh abdominalnym ozhireniem. *Ucheniie zapiski SPb GMU im acad IP Pavlova*. 2015; 22 (2): 20-3. [Russian].
2. Dolzhenko MM, Lobach LE, Potashev SV. Vplyv polimorfizmu gena aldosteronsyntasy (CYP11B2) na sertsevo-sudynnu systemu. *Ukrainski cardiologichny zhurnal*. 2015; 5: 104-9. [Ukrainian].
3. Lobach LE, Dosenko VE, Dolzhenko MM. Vplyv polimorfizmu gena aldosteronsyntasy (CYP11B2) na rysyk rosvytku infarctu miocarda. *Ukrainski cardiologichny zhurnal*. 2017; 7: 26-9. [Ukrainian].
4. Tihonova SA, Piskovatska VP. Analis clinichnych, genetychnych i gendernych determinant neefectyvnoho likuvannia u patsientiv z arterialnoiu hipertensieiu. *Arterialna hipertensiia*. 2016; 3 (47). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/43050> [Ukrainian].
5. Zelinskaia EM, Koh NV, Kireeva VV, i soavt. Associaciia gena CYP11B2 s riskom razvitiia gipertonicheskoi bolezni i aterotromboticheskikh oslozhneniy. *Cardiovascularnaia terapiia i profilactica*. 2016; 15 (3): 63-8. [Russian].
6. Bagos PG. Genetic model selection in genome-wide association studies: robust methods and the use of metha-analysis. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2013; 12 (3): 285-308. DOI: 10.1515/sagmb-2012-0016
7. Gomes-Sanchez E, Gomes-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014; 4 (3): 965-94. DOI: 10.1002/cphy.c130044.
8. Hautanen A, Toivanen P, Mänttari M, Tenkanen L, Kupari M, Manninen V, Kayes KM, Rosenfeld S, White PC. Joint effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1999; 100: 2213-8.
9. Hengstenberg C, Holmer SR, Mayer B, et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Hypertension*. 2000; 35: 704-9.
10. Hlavacova N, Jezova D. Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results increased anxiety-like behavior. *Horm Behav*. 2008; 54 (1): 90-7. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2008.02.004
11. Hlubočka Z, Jachymova M, Heller S, et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiol Res*. 2009; 58: 785-92.
12. Kubzanski LD, Adler GK. Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34 (1): 80-6. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.005
13. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The rennin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared with controls – a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 2003; 3: 15. DOI: 10.1186/1471-244X-3-15.
14. Normaznah Y, Azizah MR, Kuak SH, Rosli MA. CYP11B2 gene polymorphism among coronary heart disease patients and blood donors in Malaysia. *Malays J Pathol*. 2015; 37 (1): 45-7.
15. Rajan S, Ramu P. Association of aldosterone synthase (CYP11B2 – C-344T) gene polymorphism and susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population. *Indian J Med Res*. 2010; 132: 379-85. <http://imsear.hellis.org/handle/123456789/135597>.

16. Sookoian S, Gianotti TF, González CD, Pirola CJ. Association of the C-344t aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007; 25 (1): 5-13. DOI: 10.1097/01.hjh.0000254372.88488.a9.
17. Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J*. 2007; 54 (3): 359-70.
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
19. Xu Ji, Hua Qi, Dong-Bao Li, Rong-Kun Liu, Yang Zheng, Hai-Ling Chen, Jin-Cheng Guo. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1): 1173-7.
20. Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S, et al. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*. 2013; 169: 15-25.

УДК 616.127-005.8-092:577.175.532:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP11B2 АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗЫ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Петюнина О. В.

Резюме. Цель работы – изучить взаимосвязь между полиморфизмами гена CYP11B2 -T344C и факторами риска, особенностями клинического течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) с учетом генетических моделей наследования.

Обследовано 85 пациентов с ОИМпST, 68 (80%) мужчин и 17 (20%) женщин, в среднем возрасте (58,94±10,16) лет. Исследование аллельного полиморфизма -T344C гена CYP11B2 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Для более глубокого понимания вариантов ассоциаций полиморфизма -T344C гена CYP11B2 проведен анализ с использованием кодоминантной, доминантной, рецессивной моделей наследования.

Согласно рассчитанному показателю отношения шансов, относительный риск развития ОИМпST у обследованных больных с генотипом TT повышается при наличии артериальной гипертензии (АГ) OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], $P_{1-3}=0,02$ (кодоминантная модель наследования). В группе пациентов с генотипом TT в сравнении с TC+CC выявлена достоверно большая частота наличия тревожно-депрессивных состояний (ТДР) ($P=0,02$), и тенденция к большей частоте АГ ($P=0,06$) (доминантная модель наследования). Согласно рассчитанному показателю отношения шансов относительный риск возникновения ОИМпST у обследованных больных с генотипом TC+TT повышается при наличии АГ OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], $P=0,037$ (рецессивная модель наследования).

В результате исследований установлено, что относительный риск развития ОИМпST у больных АГ - носителей -344TT-генотипа повышается в 8,89 раз в сравнении с генотипом -344CC ($P=0,02$), у пациентов с полиморфизмом TC+TT – в 3,27 раз чаще, чем у пациентов с -344CC-генотипом ($P=0,037$). ТДР у больных ОИМпST встречается достоверно чаще у носителей генотипа -344TT в сравнении с CC-полиморфизмом, TC+CC, TC+TT в сравнении с -344CC.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм -T344C гена CYP11B2, артериальная гипертензия, тревожно-депрессивные состояния.

UDC 616.127-005.8-092:577.175.532:575.174.015.3

Association of CYP11b2 Gene Polymorphism of Aldosteron-Synthase with the Risk of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

Petyunina O. V.

Abstract. The purpose of the study is to determine the link between CYP11B2 -344TC gene polymorphism and risk factors, course of myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) with considering of genetic inheritance models.

Materials and methods. 85 patients with STEMI were examined, 68 (80%) men and 17 (20%) women, at the average age (58,94±10,16) years old. Allele polymorphism -T344C of CYP11B2 gene was determined by polymerase chain reaction in real time. Statistics was obtained thanks to software package Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. For a deeper understanding of association of CYP11B2-gene polymorphism, codominant, dominant and recessive models of inheritance were used.

Results and discussion. Due to odds ratio the relative risk of occurrence of STEMI in researched patients with TT-genotype rises with the presence of arterial hypertension (AH) OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], $P_{1-3}=0,02$

(codominant model of inheritance). In the group of patients with TT-genotype compared with TC+CC anxiety-depressive conditions met more often ($P=0,02$), tendency to more often AH was too ($P=0,06$) (dominant inheritance model). Due to odds ratio, probability of occurrence of STEMI in researched patients with TC+TT-genotype becomes higher in the presence of AH, $OR=3,27$; 95% CI [1,05-9,86], $P=0,037$ (recessive inheritance model).

Conclusions. TC+TT-genotype compared with CC represents 3,27-fold higher relative risk of occurrence of STEMI in the presence of AH ($P=0,037$). Arterial hypertension leads to 8,89-fold more often relative risk of STEMI in patients with TT-genotype compared with CC ($P=0,02$). Anxiety-depressive conditions in patients with STEMI occur more often in TT-genotype compared with CC, TC+CC polymorphism, TC+TT compared -344CC.

Keywords: acute myocardial infarction with ST-segment elevation, -T344C-polymorphism of CYP11B2 gene, arterial hypertension, anxiety-depressive conditions.

Стаття надійшла 16.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування