

УДК 616.127-005.8-056.7-092.12/.19:575.191

Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда

Л.Є. Лобач¹, В.Є. Досенко², М.М. Долженко¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліморфізм –344С/Т гена CYP11B2, ішемічна хвороба серця, післяінфарктний кардіосклероз, інфаркт міокарда, серцево-судинний ризик

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з основних причин захворюваності та смертності, тому багато зусиль зосереджено на виявленні чинників ризику і розробленні стратегій для запобігання їх наслідкам. До чинників ризику належать гіперліпідемія, порушення вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія, які зумовлюють виникнення атеросклерозу. Додаткові чинники ризику пов'язані з коморбідністю в пацієнтів. До них належать гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), порушення функції вегетативної системи, зниження барорефлекторної чутливості (здатності до зменшення частоти скорочень серця у відповідь на підвищення артеріального тиску) [8, 15]. Більшість із чинників ризику можна модифікувати за допомогою корекції способу життя, дієти, прийому медикаментозної терапії [4].

Як відомо, ренін-ангіотензин-альдостеронова система – це важливий регулятор артеріального тиску, а поліморфізм у генах, які кодують компоненти цієї системи, пов'язаний з патофізіологічними чинниками ризику розвитку ІХС. Альдостеронсинтаза – ключовий ензим у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі. Доведено, що підвищення рівня альдостерону в деяких пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ІМ) пов'язано з певним поліморфізмом гена альдостеронсинтази (CYP11B2) [16]. Однак дані щодо впливу поліморфізму гена CYP11B2 на ризик виникнення ІМ і міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом (ПІК) обмежені й суперечливі. Встановлено, що

дилатація ЛШ, яка виникає після ІМ, зумовлює активацію нейрогуморальної системи. У деяких пацієнтів з ПІК виявлено підвищення рівня альдостерону, що призводило до ремоделювання ЛШ та впливало на довгострокові прогнози [12, 14, 17].

Доведено, що певний поліморфізм гена CYP11B2 потенційно впливав на рівень альдостерону [16]. Оскільки підвищений рівень альдостерону пов'язаний зі збільшенням діаметра ЛШ та збільшенням його маси, висунуто гіпотезу, що ремоделювання ЛШ після ІМ може бути спричинене поліморфізмом гена альдостеронсинтази [3, 9–11, 13]. Однак не виявлено залежності кінцево-діастолічного діаметра ЛШ, товщини стінок або зміни маси ЛШ від наявності певного поліморфізму гена альдостеронсинтази. Деякі дослідження сфокусовані на взаємозв'язку поліморфізму гена CYP11B2 з гіпертрофією ЛШ, однак отримані результати суперечливі [2, 5, 8, 15].

Таким чином, дані щодо впливу поліморфізму гена альдостеронсинтази на ризик виникнення ІМ суперечливі [1, 6], та немає досліджень, які б оцінювали цей вплив в Україні.

Мета роботи – визначити вплив варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом порівняно з пацієнтами зі стабільною ішемічною хворобою серця без інфаркту міокарда в анамнезі, хворими з високим серцево-судинним ризиком та здоровими особами.

Матеріал і методи

Проведено загальноклінічне обстеження 378 осіб. До контрольної групи залучено 100 здорових добровольців віком у середньому ($59,42 \pm 0,30$) року (відсутність серцево-судинних захворювань підтверджено даними анамнезу, результатами ЕКГ, вимірювання артеріального тиску, проби з фізичним навантаженням). Також сформовано три групи хворих: перша – 100 пацієнтів з ПІК (віком у середньому ($57,3 \pm 0,5$) року); друга – 78 пацієнтів з ІХС, верифікованою за даними коронарентрикулографії, без ІМ в анамнезі (віком у середньому ($59,0 \pm 0,4$) року); третя – 100 пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком – з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією (віком у середньому ($59,4 \pm 0,3$) року).

Генетичне тестування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в лабораторії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Критеріями вилучення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легенів, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel, SPSS 13 (США). Статистично значущою вважали різницю показників при $P < 0,05$. Аналіз генетичних даних здійснювали за допомогою онлайн-калькулятора (URL: <https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/>).

Результати та їх обговорення

При проведенні генотипування поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2* у пацієнтів з ПІК встановлено, що частка гомозигот ТТ, гетерозигот ТС та гомозигот СС становила відповідно 33; 50 та 12 %, у контрольній групі відповідно – 24; 50 та 26 % (рисунки).

Розподіл генотипів у контрольній групі відповідав закону Харді–Вайнберга ($P > 0,05$), що перевірено за допомогою тесту χ^2 з одним ступенем свободи, без використання корекції Йейтса.

Проведено аналіз поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2* за різними моделями успадкування: кодомінантною, домінантною, рецесивною,

наддомінантною та адитивною (таблиця). Використавши тест χ^2 із двома ступенями свободи, виявили статистично значущу різницю щодо розподілу генотипів у групі хворих з ПІК та у групі контролю ($P < 0,05$).

Аналіз за кодомінантною моделлю успадкування показав, що пацієнти з поліморфізмом СС мали найменший ризик розвитку ІМ порівняно з особами з поліморфізмом ТС та ТТ гена *CYP11B2* ($P = 0,03$).

При аналізі за домінантною моделлю успадкування (порівняння домінантного поліморфізму ТТ з варіантом ТС + СС у пацієнтів з ПІК та осіб контрольної групи) статистично значущої різниці не виявлено.

Аналіз за рецесивною моделлю успадкування (порівняння варіантів ТТ + ТС та СС поліморфізму гена *CYP11B2*) показав, що пацієнти з варіантом СС поліморфізму гена *CYP11B2* мали менший ризик розвитку ІМ порівняно з особами з поліморфізмом ТТ + ТС при порівнянні даних пацієнтів з ПІК та осіб контрольної групи ($P = 0,01$).

При аналізі за наддомінантною моделлю успадкування (порівнювали варіанти ТТ + ТС та СС поліморфізму гена *CYP11B2*) статистично значущих відмінностей між варіантами поліморфізму не виявлено.

Аналіз за адитивною моделлю успадкування (порівнювали варіанти 2СС + ТС та ТТ поліморфізму гена *CYP11B2*) показав, що пацієнти з варіантом 2СС + ТС мали статистично значуще нижчий ризик розвитку ІМ, ніж домінантні гомозиготи ТТ ($P = 0,02$).

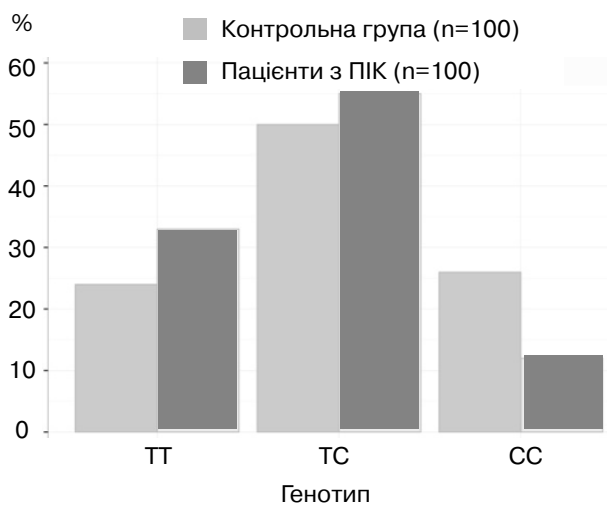


Рисунок. Розподіл генотипів у здорових осіб та хворих з післяінфарктним кардіосклерозом.

Таблиця

Аналіз поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2* за різними моделями успадкування у здорових осіб та хворих з післяінфарктним кардіосклерозом

Генотип	Здорові	ПІК	Відношення шансів	P	AIC
Кодомінантна модель					
ТТ	24 (24 %)	33 (33 %)	1,00		
ТС	50 (50 %)	55 (55 %)	0,8 (0,41–1,53)	0,03	19,55
СС	26 (26 %)	12 (12 %)	0,34 (0,14–0,78)		
Домінантна модель					
ТТ	24 (24 %)	33 (33 %)	1,00		
ТС + СС	76 (76 %)	67 (67 %)	0,64 (0,34–1,19)	0,16	22,5
Рецесивна модель					
ТТ + ТС	74 (74 %)	88 (88 %)	1,00		
СС	26 (26 %)	12 (12 %)	0,39 (0,18–0,81)	0,01	18
Наддомінантна модель					
ТТ + СС	50 (50 %)	45 (45 %)	1,00		
ТС	50 (50 %)	55 (55 %)	1,22 (0,7–2,14)	0,48	23,99
Аддитивна модель					
ТТ	–	–	1,00		
2СС + ТС	–	–	0,6 (0,39–0,91)	0,02	18,76

Найінформативнішу модель обирали за найменшим значенням інформаційного критерію Акаїке (Akaike information criterion – AIC). Найменшим цей показник був у рецесивній моделі (див. таблицю), згідно з якою, пацієнти з поліморфізмом ТТ + ТС мали статистично значуще ($P=0,01$) вищий ризик виникнення ІМ, ніж пацієнти з варіантом СС поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2*.

При порівнянні генотипів у пацієнтів зі стабільною ІХС ($n=78$) та осіб контрольної групи ($n=100$) для аналізу використовували кодомінантну, домінуючу, рецесивну, наддомінантну та адитивну моделі успадкування. Розподіл генотипів у групі пацієнтів зі стабільною ІХС відповідав закону Харді–Вайнберга ($P>0,05$). Застосувавши тест χ^2 з двома ступенями свободи, не виявили статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів між групами пацієнтів зі стабільною ІХС та практично здорових осіб ($P>0,05$).

При порівнянні пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком ($n=100$) та осіб контрольної групи ($n=100$) використовували аналогічні моделі успадкування. Розподіл генотипів у групі високого серцево-судинного ризику відповідав закону Харді–Вайнберга. Статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів у групах пацієнтів з високим ризиком та практично здорових осіб не виявлено.

При порівнянні хворих з ПІК ($n=100$) та пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком

($n=100$) використовували кодомінантну, домінуючу, рецесивну, наддомінантну та адитивну моделі успадкування. За допомогою тесту χ^2 з двома ступенями свободи не виявили статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів у групах пацієнтів з високим ризиком та пацієнтами з ПІК ($P>0,05$).

При порівнянні пацієнтів зі стабільною ІХС ($n=78$) та хворих з ПІК ($n=100$) аналіз успадкування проводили з використанням кодомінантної, домінуючої, рецесивної, наддомінантної та адитивної моделей. За допомогою тесту χ^2 з двома ступенями свободи не виявили статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів у групах хворих зі стабільною ІХС та пацієнтів з ПІК ($P>0,05$).

Висновки

1. Особи з поліморфізмом ТТ + ТС гена альдостеронсинтази (*CYP11B2*) мають підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда.

2. При порівнянні генотипів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та практично здорових осіб не виявлено статистично значущої різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (*CYP11B2*).

3. При порівнянні генотипів у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком та практично здорових осіб не виявлено статистично значущої

різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (CYP11B2).

4. Не зареєстровано статистично значущої різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (CYP11B2) у групах пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця.

5. Не встановлено статистично значущої різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (CYP11B2) у групах пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.Л., В.Д., М.Д.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – Л.Л.; критичний огляд матеріалу – В.Д., М.Д.

Література

1. Cohn J.N., Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology // *Amer. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97.– P. 4–12.
2. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 // *Hypertension.*– 1999.– Vol. 33.– P. 703–707.
3. Duprez D.A., Bauwens F.R., De Buyzere M.L. et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // *Am. J. Cardiol.*– 1993.– Vol. 71.– P. 17A–20A.
4. Ebrahim S., Smith G.D. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease // *Brit. Med. J.*– 1997.– Vol. 314.– P. 1666–1674.
5. Hautanen A., Lankinen I., Koskinen P. et al. Associations between human aldosteronesynthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 569–575.
6. Kupari M., Hautanen A., Lankinen I. et al. Associations between human aldosteronesynthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 569–575.
7. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction // *Lancet.*– 1998.– Vol. 351.– P. 478–484.
8. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.*– 1990.– Vol. 322.– P. 1561–1566.
9. Muscholl M., Schunkert H., Muders F. et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension // *Am. Heart J.*– 1998.– Vol. 135.– P. 58–66.
10. Navarro-Lopez F., Coca A., Pare J.C. et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. J).– P. 38–41.
11. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction // *Hypertension.*– 2000.– Vol. 35.– P. 704–709.
12. Rouleau J.L., Packer M., Moya L. et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994.– Vol. 24.– P. 583–591.
13. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 2255–2260.
14. Swinfard R.W., Diaz-Arias A.A. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // *Steroids.*– 1995.– Vol. 60.– P. 125–132.
15. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese // *Hypertension.*– 1999.– Vol. 33.– P. 266–270.
16. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. et al. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // *Steroids.*– 1995.– Vol. 60.– P. 125–132.
17. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action // *N. Engl. J. Med.* 1994.– Vol. 331.– P. 250–258.

Надійшла 26.12.2016 р.

Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) на риск развития инфаркта миокарда

Л.Е. Лобач¹, В.Е. Досенко², М.Н. Долженко¹

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев*

² *Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев*

Цель работы – определить влияние вариантов полиморфизма гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) по сравнению с пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без ИМ в анамнезе, пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском и здоровыми лицами.

Материал и методы. В результате общеклинического обследования 378 лиц сформированы следующие группы: пациенты с ПИК (n=100), пациенты с ИБС без ИМ в анамнезе (n=78); пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (n=100) и здоровые (n=100). Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Группы пациентов сравнивали по полиморфизму гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*).

Результаты. При проведении генотипирования полиморфизма –344C/T гена *CYP11B2* у пациентов с ПИК установлено, что доля гомозигот ТТ, гетерозигот ТС и гомозигот СС составила соответственно 33; 50 и 12 %. Вариант СС полиморфизма гена альдостеронсинтазы был связан с меньшим риском развития ИМ по сравнению с вариантом ТТ + ТС при сравнении данных пациентов с ПИК и лиц контрольной группы (P=0,01). При сравнении пациентов других групп статистически значимых различий в распределении генотипов не обнаружено.

Выводы. Установлен повышенный риск развития ИМ у пациентов с ПИК с полиморфизмом ТТ + ТС гена *CYP11B2*.

Ключевые слова: полиморфизм –344C/T гена *CYP11B2*, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистый риск.

Influence of aldosterone synthetase (CYP11B2) gene polymorphism upon the risk of myocardial infarction

L.E. Lobach¹, V.E. Dosenko², M.M. Dolzhenko¹

¹ *Shupryk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

² *Bogomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv*

The aim – to determine the effect of certain variant of aldosterone synthase gene polymorphism (*CYP11B2*) upon the risk of myocardial infarction (MI) in postinfarction patients compared to the patients with stable coronary heart disease without previous MI, patients at high cardiovascular risk and healthy volunteers.

Material and methods. 378 subjects examined by general clinical methods were divided into four groups: 100 patients with postinfarction cardiosclerosis, 78 patients with coronary artery disease without a history of heart attack, 100 high cardiovascular risk patients and 100 healthy subjects. Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real time. The comparison of groups was performed regarding aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphism.

Results. During genotyping *CYP11B2* –344C/T polymorphism in postinfarction patients the following relationship was shown: TT homozygotes, TC heterozygotes and CC homozygotes – 33; 50 and 12 %, respectively. CC variant of gene polymorphism *CYP11B2* showed the lowest risk of myocardial infarction compared to TT + TC, while comparing postinfarction patients to healthy volunteers (P=0.01).

Conclusion. We demonstrated the increased risk of myocardial infarction in postinfarction patients with TT + TC polymorphism of aldosterone synthase gene (*CYP11B2*).

Key words: aldosteronesynthase gene polymorphism *CYP11B2* –344C/T, ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis, myocardial infarction, cardiovascular risk.