

УДК 616.127.–005.8:616.124.2-008:575.113.2

Рецесивна модель наслідування гена альдостеронсинтетази та показники діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом

М.М. Долженко¹, В.Є. Досенко², Л.Є. Лобач¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліморфізм гена, CYP11B2–344C/T, ішемічна хвороба серця, післяінфарктний кардіосклероз, діастолічна функція лівого шлуночка

Альдостерон – незалежний чинник, який впливає на структурний та функціональний стан артеріальної стінки шляхом взаємодії з мінералокортикоїдними рецепторами [12]. Специфічні властивості альдостерону можуть сприяти розвитку серцевого фіброзу, серцево-судинної дисфункції та прогресивної дисфункції нирок [4, 8]. За останніми даними, альдостерон може відігравати важливу роль у посиленні деяких гіпертрофічних ефектів ангіотензину II на клітини гладкої мускулатури судин. У цих клітинах виявлено мРНК для CYP11B2 – гена, який відповідає за синтез альдостеронсинтетази [4, 8]. Альдостерон збільшує синтез колагену I на рівні мРНК та синтез протеїну [7]. Раніше було доведено вплив поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) на рівень альдостерону [9], артеріального тиску [5, 12], структуру та функцію лівого шлуночка (ЛШ) [6]. Авторами опубліковано дані, щодо впливу поліморфізму гена CYP11B2 на ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) [2] та взаємозв'язку з основними чинниками серцево-судинного ризику [1].

Дилатація ЛШ після ІМ призводить до активації нейрогормональної системи. Стимуляція синтезу альдостерону в деяких пацієнтів після ІМ спричиняє ремоделювання ЛШ, що може впливати на довгостроковий прогноз [15]. Пато-

генетично ішемічна хвороба серця (ІХС), післяінфарктний кардіосклероз (ПІК) пов'язані з посиленням синтезу колагену в серцевому м'язі, що призводить до збільшення жорсткості міокарда ЛШ, яке виявляється розвитком діастолічної дисфункції ЛШ [3, 14]. Оцінювання діастолічної функції дуже важливе для визначення прогнозу в пацієнтів з ІХС та ПІК [10].

Мета роботи – дослідити зв'язок поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) за рецесивною моделлю успадкування з показниками діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом.

Матеріал і методи

На кафедрі кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика проведено загальноклінічне обстеження 100 пацієнтів з ПІК віком у середньому (57,3±8,9) року (80 % чоловіків, 20 % жінок). У дослідження залучали хворих, які перенесли ІМ у період більше ніж 6 місяців тому та менше ніж 2 роки тому.

Критеріями вилучення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легенів, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність, імплантований кардіовертер-

дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, вік пацієнтів понад 80 років.

За даними медичної документації, 92 % хворих перенесли ІМ з підйомом сегмента ST, 8 % – без підйому сегмента ST. У 13 % діагностовано хронічну аневризму ЛШ. У 7 % пацієнтів було проведено операцію аортокоронарного шунтування (АКШ), у 59 % – черезшкірне транслюмінальне коронарне втручання. У 76 % осіб діагностовано гіпертонічну хворобу, у 18 % були ознаки хронічної серцевої недостатності ІІА стадії за класифікацією Стражеска – Василенка, у 82 % – І стадії. На цукровий діабет хворіли 15 % пацієнтів. Детальний аналіз основних чинників серцево-судинного ризику проведено в нашій попередній роботі [1].

Генетичне тестування виконували методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Матеріалом дослідження була венозна кров хворих на ІХС з ПІК.

Забір крові проводили за стандартною методикою в моновети з використанням як антикоагулянта кальцієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти з подальшим заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C .

ДНК виділяли з цільної крові, використовуючи набори Diatom™ Prep 200 (Лабораторія Ізоген, РФ), відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Алельний поліморфізм гена альдостеронсинтетази CYP11B2-344C/T (rs1799998) визначали із застосуванням TaqMan SNP Assay C_8896484_10 та 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, США). Для ампліфікації брали 0,5 мкл ДНК і додавали до суміші, що містила 10 мкл 2-кратного TaqMan PCR Master Mix, 0,5 мкл 40-кратного TaqMan SNP Assay C_8896484_10, об'єм доводили до 20 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації складалася з 50 циклів (денатурація – 92°C , 15 с, гібридизація та елонгація – 60°C , 1 хв), після чого проводили аналіз з дискримінації алелей. За результатами полімеразної ланцюгової реакції визначали приналежність пацієнта до одного з варіантів поліморфізму гена CYP11B2: TT, TC та CC.

Усім хворим проведено доплерехокардіографічне дослідження. Діастолічну функцію оцінювали згідно з рекомендаціями Американського товариства фахівців з ехокардіографії та Європейської асоціації фахівців із серцево-судинної

візуалізації [11], з використанням ехокардіографічного апарата Kontron Medical Imagic Agile.

Для отримання трансмітрального діастолічного потоку та його швидкостей, щоб оцінити наповнення ЛШ, використовували імпульсно-хвильову доплерографію в апікальній 4-камерній позиції. Визначали швидкість раннього (хвиля E) та пізнього (хвиля A) діастолічного наповнення в систолу передсердь, відношення швидкостей E/A, час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та час ізвольомічного розслаблення (IVRT).

Кровоплин у легеневих венах оцінювали в апікальній 4-камерній позиції з використанням імпульсно-хвильової доплерографії. Вимірювання хвиль кровоплину в легеневих венах передбачали швидкість систолічного потоку (S), пікову швидкість антероградного діастолічного потоку (D), відношення S/D, пікову швидкість зворотного кровоплину в систолу передсердь (AR) та тривалість хвилі зворотного кровоплину в систолу передсердь в легеневі вени (ARdur).

Визначали швидкість поширення діастолічного кровоплину (V_p) у ЛШ. Дані отримували в апікальній 4-камерній позиції з використанням кольорового доплерівського картування. Для визначення тиску наповнення ЛШ розраховували показник E/ V_p .

Для визначення переднавантаження ЛШ розраховували відношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення E до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця E' за даними тканинної доплерографії (E/E').

Для перевірки рівноваги Харді – Вайнберга використовували SNPAnalyzer (веб-програмне забезпечення). Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel, SPSS (версія 23, США). Описові дані представлено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$) або у відсотках для категорійних значень. Характер розподілу даних визначали графічними методами: відповідність розподілу ознак кривій Гаусса при побудові гістограм, при аналізі ящикних діаграм, нормально-ймовірнісних графіків та розрахунковими методами: враховували характер розподілу ознак з визначенням критерію Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка (гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при значеннях $P < 0,2$ та $P < 0,05$ відповідно).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів залежно від варіанта поліморфізму гена альдостеронсинтетази

Показник	ТТ (n=33)	ТС (n=55)	СС (n=12)
Вік	55,64±9,79	57,76±7,84	60,08±10,65
Чоловіки	27 (82 %)	44 (80%)	9 (75%)
Жінки	6 (18 %)	11 (20 %)	3 (25 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,6±4,1	28,8±12,4	27,5±11,4
АКШ	3 (9 %)	3 (5,45 %)	1 (8,3 %)
Стентування, %	22 (66,67 %)	32 (58,18 %)	7 (58,3 %)
Гіпертонічна хвороба, %	24 (72,7 %)	41 (74,5 %)	11 (91,67 %)
Цукровий діабет, %	3 (9,1 %)	11 (20 %)	1 (8,3 %)
Офісний САТ, мм рт. ст.	131,5±12,9	131,8±15,0	139,3±18,3
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	83,85±13,44	82,76±8,47	83,20±10,35
ЧСС за 1 хв	70,60±16,20	64,82±8,35	60,20±6,50

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

Розподіл на групи для аналізу даних проводили за рецесивною моделлю успадкування (пацієнти з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 та пацієнти з варіантом СС), оскільки така модель продемонструвала найбільшу статистичну значущість у нашому попередньому дослідженні [2]. З огляду на те, що розподіл ознак не був нормальним, використовували непараметричний аналіз даних з розрахунком критерію Манна – Уїтні та критерію екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок, побудовою інтервалу Мозеса, визначенням різниці медіан (РМ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), при цьому варіант поліморфізму гена CYP11B2 був фактором групування, а ехокардіографічні показники пацієнтів – залежними змінними з 95 % ДІ. Категорійні змінні оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона. Для аналізу ступеня асоціації генотипів CYP11B2–344C/T з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ використовували поліноміальну логістичну регресію з визначенням відношення шансів (ВШ) з 95 % ДІ.

Результати та їх обговорення

При проведенні генотипування поліморфізму CYP11B2–344C/T у пацієнтів з ПІК частота виявлення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС та гомозигот СС становила відповідно 33 %, 55 % та

Таблиця 2

Особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів залежно від варіанта поліморфізму гена альдостеронсинтетази

Показник	ТТ (n=33)	ТС (n=55)	СС (n=12)
Нестабільна стенокардія	14 (42,4 %)	28 (50,9 %)	5 (41,7 %)
Повторний ІМ	6 (18,2 %)	10 (18,2 %)	3 (25 %)
ІМ передньої стінки ЛШ	12 (38,7 %)	23 (47,9 %)	3 (25 %)
ІМ бічної стінки ЛШ	10 (32,3 %)	17 (35,4 %)	3 (25 %)
ІМ міжшлуночкової перегородки	13 (41,9 %)	20 (41,7 %)	5 (41,7 %)
ІМ задньої стінки ЛШ	12 (36,4 %)	16 (33,3 %)	6 (50 %)
Тромболізис	10 (32,3 %)	16 (33,3 %)	4 (33,3 %)
ІХС у сімейному анамнезі	13 (39,4 %)	23 (41,8 %)	4 (33,3 %)

12 %. У більшості хворих (88 %) спостерігали генотип ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2. Розподіл генотипів відповідав закону Харді – Вайнберга.

Групи з варіантами ТТ, ТС і СС статистично значуще не відрізнялися за співвідношенням статей, індексом маси тіла (табл. 1). Частка пацієнтів, яким проведено операцію АКШ та стентування вентрикулярних артерій, у досліджуваних групах статистично значуще не відрізнялася. Діагноз гіпертонічної хвороби частіше встановлювали в осіб варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 порівняно з групами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 1). Найвищий рівень офісного САТ виявився у групі з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 порівняно з варіантами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 1). Рівень ДАТ у групах статистично значуще не відрізнявся. У хворих з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 була найменша ЧСС порівняно з варіантами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 1).

При аналізі перебігу ІХС частота випадків нестабільної стенокардії в анамнезі статистично не відрізнялася в групах (табл. 2). У групі з варіантом СС частіше реєстрували повторні ІМ порівняно з варіантами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 2). За локалізацією ІМ групи не мали статистично значущих розбіжностей. Частота проведення тромболізу, а також виявлення ІХС у сімейному анамнезі була зівставною в групах (див. табл. 2). Усі хворі отримували стандартну терапію, яка передбачала антитромбоцитарні препарати, бета-адренобло-

Таблиця 3
Показники діастолічної функції в загальній групі пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом (n=100)

Показник	Мінімум	Максимум	M	SD
E, см/с	35,00	241,00	66,02	28,25
A, см/с	19,00	97,00	63,66	17,7
E/A	0,36	6,34	1,21	0,93
E/E'	5,00	23,00	8,86	2,78
DT, мс	60,0	310,0	200,25	42,95
IVRT, мс	40,0	240,0	115,96	30,8
Vp, см/с	18,70	70,00	38,77	9,83
E/Vp	0,725	5,70	1,71	0,75
Діаметр НПВ, см	1,1	2,6	1,7	0,27
Колабування НПВ, %	10,0	80,0	64,95	15,35
D, см/с	10,10	94,52	33,61	13,48
S, см/с	11,19	64,73	39,53	12,12
S/D	0,46	2,00	1,33	0,51
AR, см/с	1,37	34,60	21,39	5,44
ARdur, мс	114,0	270,0	168,3	30,92

Примітка. НПВ – нижня порожниста вена.

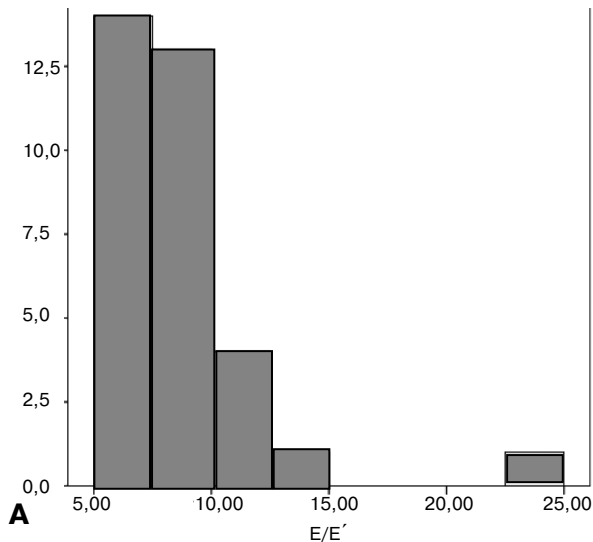
катори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, статини.

За результатами оцінювання показників діастолічної функції міокарда пацієнтів з ІХС та ПІК 100 % спостережень були валідними (табл. 3).

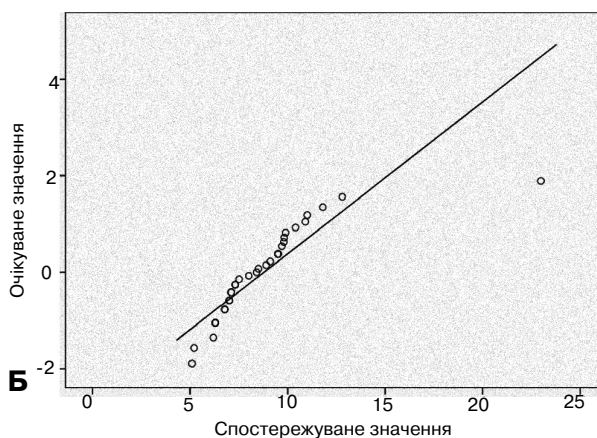
У процесі аналізу розподілу ознак виявилось, що для більшості спостережень при побудованні гістограм були значні відхилення від кривої Гауса. Побудовані ящичні діаграми в багатьох спостереженнях були асиметричними, медіана була зміщена від центра, вуса нерівні. Аналіз нормально-ймовірнісних графіків показав, що фактичні дані систематично відхилялися від теоретичної кривої. При розрахунку критеріїв нормальності Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка для більшості даних рівень значущості становив $P < 0,2$ та $P < 0,05$ відповідно (приклад аналізу розподілу наведено на рисунку і в табл. 4). Тобто гіпотезу про нормальність розподілу даних

Таблиця 4
Критерії нормальності для показника E/E' для варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтетази

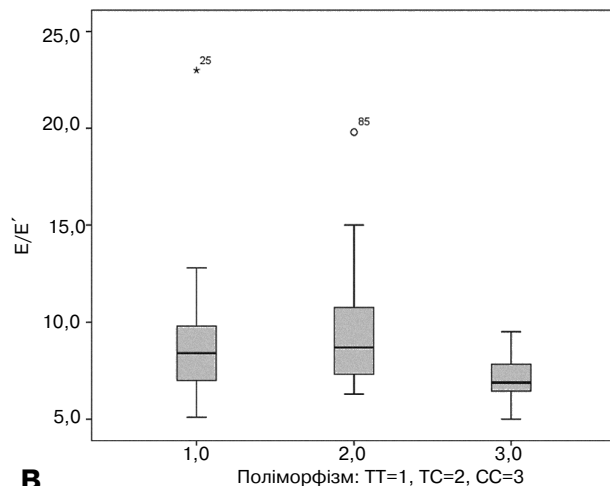
Поліморфізм	Критерій Колмогорова – Смирнова			Критерій Шапіро – Вілка		
	Значення	Ступінь свободи	P	Значення	Ступінь свободи	P
ТТ	0,182	33	0,007	0,739	33	0,000
ТС	0,168	55	0,001	0,859	55	0,000
СС	0,180	12	0,200	0,937	12	0,462



А



Б



В

Рисунок. Розподіл показника E/E' залежно від варіанта поліморфізму гена альдостеронсинтетази: А – гістограма розподілу показника E/E' для варіанта ТТ; Б – нормальний графік Q-Q показника E/E' для варіанта ТТ; В – ящичні діаграми для розподілу показника E/E' у пацієнтів з варіантами ТТ, ТС і СС.

Таблиця 5

Показники діастолічної функції міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рецесивної моделі успадкування гена альдостеронсинтетази

Дані	ТТ + ТС (n=88)		СС (n=12)		P*	P**	PM	95 % ДІ	
	M	SD	M	SD					
E, см/с	68,12	29,18	50,63	12,47	0,02	0,000	12,6	2,0	25,0
A, см/с	62,76	17,37	70,22	19,51	0,203	0,048	-8,0	-19,66	5,34
E/A	1,26	0,97	0,80	0,38	0,034	0,392	0,23	0,02	0,58
E/E'	9,1	2,85	7,14	1,25	0,004	0,155	1,41	0,5	2,7
DT, мс	198,36	42,66	214,08	44,4	0,291	0,002	-10,0	-40,0	10,0
IVRT, мс	116,43	31,1	112,5	29,58	0,777	0,012	0,00	-10,0	20,0
Vp, см/с	39,09	9,97	36,45	8,79	0,334	0,739	2,0	-3,0	8,0
E/Vp	1,74	0,81	1,53	0,44	0,611	0,739	0,075	-0,225	0,4
Діаметр НПВ, см	1,73	0,29	1,68	0,17	0,742	0,000	0,00	-0,10	0,20
Колабування НПВ, %	64,43	15,8	68,75	11,31	0,506	0,392	0,00	-5,0	0,00
D, см/с	34,56	13,80	26,68	8,33	0,048	0,048	2,4	0,00	15,34
S, см/с	39,98	11,64	36,28	15,45	0,613	0,155	0,6	-3,6	13,06
S/D	1,32	0,51	1,39	0,56	0,476	0,392	-0,4	0,36	0,21
AR, см/с	21,93	5,19	17,47	5,83	0,031	0,392	2,85	0,000	5,85
ARdur, мс	169,6	31,55	158,67	24,85	0,279	0,739	8,0	0,000	20,00

Примітка. P* – за критерієм Манна – Уїтні для незалежних вибірок; P** – за критерієм екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок; PM – різниця медіан Ходжеса – Лемана для незалежних вибірок з 95 % ДІ.

Таблиця 6

Комбінована таблиця оцінювання стану діастолічної функції лівого шлуночка за рецесивною моделлю успадкування гена альдостеронсинтетази в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом

Генотип	Діастолічна функція ЛШ			
	Норма, вікові зміни	Порушення розслаблення	Псевдонормалізація	Рестрикція
ТТ + ТС (n=88)	2 (2,3 %)	46 (52,3 %)	31 (35,2 %)	9 (10,2 %)
СС (n=12)	1 (8,3 %)	9 (75,0 %)	2 (16,7 %)	0
Разом (n=100)	3 (3,0 %)	55 (55,0 %)	33 (33,0 %)	9 (9,0 %)

було відхилено. З огляду на це в подальшому аналіз даних проводили за непараметричними критеріями.

Порівняння параметрів діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ІХС та ПІК для рецесивної моделі успадкування (ТТ + ТС та СС) гена CYP11B2 наведено в табл. 5.

За результатами аналізу показників трансмітрального потоку виявлено, що середня швидкість хвилі E була вищою в пацієнтів з генотипом ТТ + ТС порівняно з такою у хворих з генотипом СС (P=0,02 за критерієм Манна – Уїтні; P<0,0001 за критерієм Мозеса), що пов'язано з більшою кількістю випадків псевдонормалізаційного та рестриктивного порушення діастолічної функції ЛШ у цій групі. Середні показники швидкості хвилі A були вищими в пацієнтів з генотипом СС, ніж з варіантом ТТ + ТС (P=0,048 за критерієм Мозеса). Також DT був більш тривалим у хворих з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 (P=0,002 за критерієм Мозеса). Ці результати

свідчать про більшу частоту порушення розслаблення ЛШ у хворих з варіантом СС, ніж з варіантом ТТ + ТС. Відношення E/A було більшим у хворих з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 порівняно з варіантом СС (P=0,034 за критерієм Манна – Уїтні; див. табл. 4).

Показник переднавантаження ЛШ E/E' мав більше середнє значення в пацієнтів з генотипом ТТ + ТС порівняно з таким у хворих з генотипом СС (P=0,004 за критерієм Манна – Уїтні). Також вищим був показник швидкості зворотного кровоплину в систолу передсердь AR у пацієнтів з варіантом ТТ + ТС поліморфізму порівняно з варіантом СС (P=0,03 за критерієм Манна – Уїтні). Такі результати можуть свідчити про вищий кінцеводіастолічний тиск у ЛШ, збільшення переднавантаження ЛШ у хворих з генотипом ТТ + ТС.

Після підсумування даних обстежених осіб (табл. 6) залежно від генотипу та стану діастолічної функції ЛШ виявлено, що в групі хворих з

варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 частіше відзначали нормальний стан діастолічної функції ЛШ (8,3 %) та порушення розслаблення ЛШ (75 %), ніж у пацієнтів з варіантом ТТ + ТС (відповідно 2,3 та 52,3 %). Навпаки, у хворих з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 статистично значуще ($P < 0,0001$) частіше реєстрували тяжчі типи порушення діастолічної функції: псевдонормалізацію (35,2 %) та рестрикцію (10,2 %). Фракція викиду ЛШ була статистично значуще вищою в групі хворих з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2, ніж з варіантом ТТ + ТС ($(58,89 \pm 5,35)$ проти $(50,58 \pm 9,79)$ %, $P = 0,02$).

Для аналізу ступеня асоціації генотипів CYP11B2–344C/T з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ використовували поліноміальну логістичну регресію. Для збільшення статистичної значущості у зв'язку з малою кількістю випадків рестриктивного порушення діастолічної функції ЛШ ці дані об'єднали в одну групу з випадками псевдонормалізації. Таким чином, регресивну модель будували для випадків з нормальною діастолічною функцією ЛШ. При цьому було визначено, що генотип ТТ + ТС збільшував ймовірність розвитку порушення розслаблення в 2,6 разу (ВШ 2,56; 95 % ДІ 0,21–31,27), а розвитку більш тяжких типів діастолічної дисфункції ЛШ – псевдонормалізації та рестрикції – в 10 разів (ВШ 10,0; 95 % ДІ 0,615–162,65).

Результати аналізу діастолічної функції ЛШ залежно від варіанта гена альдостеронсинтетази продемонстрували високу значущість генетичного методу для прогнозу перебігу захворювання (у випадку нашого дослідження – ступеня тяжкості діастолічної дисфункції ЛШ) у пацієнтів з ІХС та ПІК. Отримані дані в подальшому допоможуть розробляти індивідуальний план ведення хворих на ІХС із ПІК з урахуванням їх генетичних ризиків.

Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом швидкість хвилі Е була статистично значуще вищою в осіб з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази, ніж у пацієнтів з варіантом СС, що пов'язано з більшою частотою псевдонормального та рестриктивного порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

2. Швидкість хвилі А була статистично значуще вищою, а час сповільнення раннього діастолічного наповнення був статистично значуще більшим у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом СС поліморфізму гена альдостеронсинтетази, ніж у хворих з варіантом ТТ + ТС, що свідчить про більшу частоту порушення розслаблення лівого шлуночка у пацієнтів з варіантом СС.

3. Показники переднавантаження лівого шлуночка (Е/Е', АR) були статистично значуще вищими в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази, ніж з варіантом СС.

4. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази статистично значуще частіше реєстрували тяжчі форми порушення діастолічної функції лівого шлуночка (псевдонормалізація, рестрикція), ніж у пацієнтів з варіантом СС ($P < 0,0001$), що свідчить про тяжчий перебіг захворювання в цих пацієнтів.

5. Ризик розвитку більш тяжких типів діастолічної дисфункції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази вищий, ніж у хворих з варіантом СС.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, критичний огляд матеріалу щодо змісту, редагування тексту – М.Д., В.Д.; збір матеріалу, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту – Л.Л.

Література

1. Лобач Л.Є., Досенко В.Є., Долженко М.М. Варіанти поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) та основні фактори серцево-судинного ризику // Запороз. мед. журн. – 2016. – № 6 (99). – С. 4–11.
2. Лобач Л.Є., Досенко В.Є., Долженко М.М. Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 2. – С. 26–30.
3. Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 782–788.
4. Brown N.J. Eplerenone: Cardiovascular protection // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2512–2518.
5. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C. et al. Rapid detection of rate and blood pressure in essential hypertension are related to the hypertension associated M235-Thr allele of the human angiotensinogen polymorphic differences in the aldosterone synthase

- gene CYP11B2 // Hum. Mol. Genet. – 1993. – Vol. 2. – P. 609–610.
6. De Faire U., Prince J. Genes and environment behind ethnical differences in variations in left ventricular mass // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 241–243.
7. Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology. Kidney Int 2000. – Vol. 57. – P. 1408–1411.
8. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: Its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction – a paradigm shift // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 829–842.
9. Hautanena A., Lankinen L., Kupari M. et al. Associations between aldosterone synthase gene polymorphism and the adrenocortical function in males // Intern Med. 1998. – Vol. 244. – P. 11–18.
10. Hillis G.S., Moller J.E., Pellikka P.A. et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/E₀ is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 360–367.
11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. 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. – Vol. 29. – P. 277–314.
12. Safar M.E., Cattani V., Lacolley P. et al. Aldosterone synthase gene polymorphism, stroke volume and age-related changes in aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1159–1166.
13. Safar M.E., Millasseau S., Mahmud A. et al. Relations between large artery structure and function and aldosterone // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 1676–1683.
14. Somaratne J.B., Whalley G.A., Gamble G.D., Doughty R.N. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based metaanalysis // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13. – P. 346–352.
15. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. et al. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // Steroids. – 1995. – Vol. 60. – P. 125–132.

Надійшла 01.09.2017 р.

Рецессивная модель наследования гена альдостеронсинтетазы и показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом

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

¹ *Національна медичинська академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, Київ*

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

Цель работы – исследовать связь полиморфизма гена альдостеронсинтетазы (CYP11B2) по рецессивной модели наследования с показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИК).

Материал и методы. Проведено общеклиническое обследование 100 пациентов с ПИК (средний возраст – (57,3±8,9) года). В исследование включали больных, перенесших инфаркт миокарда в период больше чем 6 месяцев назад и не больше чем 2 года назад. Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Материалом исследования была венозная кровь больных ИБС и ПИК. Всем пациентам проведено доплерэхокардиографическое исследование для изучения диастолической функции.

Результаты. Скорость волны E была выше у пациентов с вариантом ТТ + ТС полиморфизма гена CYP11B2 по сравнению с данными пациентов с вариантом СС. Скорость волны A была выше, а время замедления раннего диастолического наполнения было большим у пациентов с вариантом СС полиморфизма гена CYP11B2 по сравнению с вариантом ТТ + ТС, что свидетельствует о большей частоте нарушения релаксации ЛЖ у пациентов с вариантом СС. Показатели более высокого конечного диастолического давления в ЛЖ, увеличения его преднагрузки (E/E', AR) были выше у пациентов вариантом ТТ + ТС полиморфизма гена CYP11B2. У пациентов с вариантом ТТ + ТС полиморфизма чаще встречались более тяжелые формы нарушения диастолической функции ЛЖ (псевдонормализация, рестрикция) по сравнению с данными пациентов с вариантом СС (P<0,0001), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в этих пациентов.

Выводы. Риск развития более тяжелых форм диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ИБС и ПИК с вариантом ТТ + ТС полиморфизма гена CYP11B2 более высокий, чем у больных с вариантом СС.

Ключевые слова: полиморфизм гена, CYP11B2–344C/T, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, диастолическая функция левого желудочка.

The recessive pattern of inheritance of aldosterone synthase gene and indicators of diastolic function of left ventricle in patient with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis

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

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

² *O.O. Bohomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv*

The aim – was to investigate the possible association of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphism and the recessive pattern of inheritance with left ventricular diastolic function in patients with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis (PIC).

Material and methods. One hundred patients (age 57.3±8.9 years) were examined by general clinical methods. The study included patients with a history of myocardial infarction for more than 6 months and up to 2 years from the date of the event. Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real mode. The study material was venous blood of patients with coronary heart disease, PIC. Echocardiography was done for the evaluation of diastolic function in all patients.

Results. The E wave velocity parameters were higher among patients with TT + TC genotype compared to the data of patients with CC genotype. The wave-velocity parameters A were higher, and DT was longer in patients with CC variant of the genotype compared to the TT + TC variant of the aldosterone synthase gene polymorphism, which indicates a greater frequency of LV relaxation disturbance in patients with CC variant of polymorphism compared to TT + TC variant of the genotype. The indices of higher diastolic LV diastolic pressure, an increase in its preload (E/E', AR) were higher in the group of patients with TT and TC, a variant of aldosterone synthase gene polymorphism. The patients with TT + TC variant of polymorphism more often encountered more severe forms of LV diastolic dysfunction (pseudonormalization, restriction) compared with the data of patients with a variant of polymorphism of the aldosterone synthase gene (P<0.0001), which indicates a more severe course of the disease in these patients.

Conclusion. The risk of developing more severe forms of diastolic LV dysfunction in patients with TT + TC genotype CYP11B2 is higher, compared to the CC genotype in patients with IHD, PIC.

Key words: gene polymorphism, CYP11B2–344C/T, ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis, diastolic function of the left ventricle.