

Поліморфні варіанти А1166С гена АТІІR1 у хворих на серцево-судинну патологію

В огляді представлено аналіз даних щодо ролі поліморфних варіантів А1166С гена рецепторів 1 типу до ангіотензину ІІ (АТІІR1) при артеріальній гіпертензії, серцевій недостатності, інфаркті міокарда. Показано, що ген АТІІR1 є геном-кандидатом, якому притаманні властивості самостійного фактора серцево-судинного ризику. Поліморфізм А1166С гена АТІІR1 асоціюється не тільки з модифікацією ефектів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, а й їхнім впливом на перебіг серцево-судинних захворювань та фенотиповими проявами.

Ключові слова:

поліморфізм гена АТІІR1 А1166С, серцево-судинні захворювання.

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) являє собою каскад нейрогуморальної активації, її основним компонентом є α_2 -глобулін ангіотензиноген, з якого в кровообігу під впливом реніну утворюється біологічно неактивний декапептид ангіотензин І (АТІ). Під впливом ангіотензин-перетворюючого ферменту з АТІ утворюється активний октапептид ангіотензин ІІ (АТІІ), який є високоактивною сполукою. Поряд з цим класичним шляхом утворення циркулюючого АТІІ існують тканинні або нециркуляторні шляхи синтезу гормону в серці, судинах, нирках, мозку. Існують докази того, що локальна кардіальна РААС відповідає на розтягнення міокарда і фактори росту раніше, ніж активується циркулююча РААС на системні фактори. Ідентифіковані АПФ-незалежні шляхи перетворення АТІ в АТІІ, приміром ензим-хімази, що вивільняються із серцевих та судинних тучних клітин, ендотеліальних та мезенхімальних клітин. Ангіотензин ІІ швидко інактивується за участю амінопептидаз А та N з утворенням менш активних АТІІІ та АТІV. Рецептори до АТІІ розташовані в серці, судинах, нирках, головному мозку, корі надниркових залоз, легенях, печінці, існують АТІІR1, АТІІR2, АТІІR3, АТІІR4 та інші рецептори до АТІІ. Рецептори 1 типу є пептидами, що складаються з 360 амінокислот, належать до сімейства G-протеїнових рецепторів. Після впливу АТІІ на рецептори І типу в гладеньком'язових клітинах утворюються інозитол 1-, 4-, 5-трифосфат (IP_3) та діагліцерол. IP_3 вивільнює кальцій з ендоплазматичного ретикулу, що активує низку ензимів — протеїназу С та кальцій/кальмодулін-активовані кінази. Цей механізм призводить до скорочення гладеньких м'язів та клітинної проліферації. Основні фізіологічні та патофізіологічні ефекти пептиду реалізуються через рецептори І типу: вазоконстрикція, посилення реабсорбції натрію, секреція альдостерону, вазопресину, ендотеліну-1, реніну, активація симпатoadреналової системи, оксидативного стресу, імунзапалення, проліферація гладеньких м'язів судин, гіперплазія інтими, гіперплазія фібробластів, фіброз міокарда та судинної стінки, цитотоксична дія на міокард, збільшення рівня інгібітору активатора плазміногену [37, 54].

Рецептори 2 типу до ангіотензину ІІ (АТІІR2) також знайдені в серці, судинах, головному мозку, надниркових залозах, нирках, печінці,



О.В. Петюніна

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Петюніна Ольга В'ячеславівна
к. мед. н., ст. наук. співр.
відділу профілактики та лікування
невідкладних станів

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (050) 973-79-05
E-mail: o_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
22 січня 2018 р.

легенях. Ефекти АПІ, що опосередковані активацією АПІІР2, виражені слабо, але їх кількість збільшується при ушкодженні тканин, у тому числі при інфаркті міокарда (ІМ) та хронічній серцевій недостатності (ХСН). Збудження цих рецепторів супроводжується антипроліферативними, антизапальними, антиоксидантними ефектами, тобто АПІІР2 працюють кардіопротективно в порівнянні з АПІІР1 [37]. У сучасній літературі особливу увагу сфокусовано на ролі АПІІР2 у функціонуванні різних структур головного мозку. В огляді М.О. Guimond та співавт., 2012, було узагальнено сучасні дані щодо властивостей АПІІР2, описано їх експресію в різних структурах головного мозку, відповідальність за когнітивну функцію, неврологічні розлади, регуляцію апетиту, метаболічні порушення. Вплив АПІ на функцію мозку через АПІІР2 супроводжується підвищенням збудливості та пластичності нейронів. Вказані ефекти АПІ на головний мозок, що пов'язані із збудженням АПІІР2, частково опосередковані через рецептори ангіотензину IV (АТІV) 4 типу (АТІV4) [36].

Рецептор АПІ 1 типу (АПІІР1) кодується геном, що локалізований у 3-й хромосомі (3q21-3q25), його довжина більш ніж 55 кб, він складається з 5 екзонів та 4 інтронів. Зміни експресії або структури гена внаслідок точкових мутацій можуть призводити до модифікації функціональної активності рецептора. Відомо більш ніж 10 мутацій гена АПІІР1, з числа яких найбільш вивчений поліморфізм, що локалізований в 5-му екзоні 3'-нетранслюючої ділянки (3'-UTR) гена. Мутація А1166С (rs5186) та заміна аденіну (А) на цитозин (С) у позиції 1166 мРНК нуклеотидної послідовності гена з формуванням генотипів АА, АС та СС супроводжується змінами характеру експресії гена та, відповідно, кінцевих ефектів АПІ. Наявність мутантного С-алеля асоціюється з посиленням експресії АПІІР1 та реалізацією негативних серцево-судинних ефектів АПІ [43]. У більшості досліджень С-алель та СС-генотип вважаються несприятливими, асоціюються зі збільшенням активності АПІІР1, посиленням ефектів, що викликає АПІ, у тому числі клітинної проліферації та тромбозів, АА-генотип віднесено до сприятливого, з меншою активністю АПІ та пов'язаних з пептидом клітинної проліферації і тромбозів [45]. Причиною посилення експресії гена АПІІР1 у результаті заміни аденіну на цитозин у позиції 1166 є зміни регуляції трансляції гена за допомогою мікроРНК miR-155, яка в позиції 3'UTR зв'язує мРНК АПІІР1, що синтезується з алеля А. При заміні нуклеотида А на С присутність С-алеля

порушує здатність мікроРНК miR-155 зв'язувати відповідні локуси, що призводить до підвищення синтезу протеїну АПІІР1. АПІІР1 та мРНК-155 коекспресується в гладеньких м'язах судин, ендотеліальних клітинах [50].

При проведенні клініко-генетичних досліджень ген АПІІР1 розглядається як один з генів-кандидатів, що відповідають за розвиток артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), ХСН, ішемічного інсульту, кінцевої стадії хронічної хвороби нирок [10, 32, 37, 39, 49]. Найбільшу кількість досліджень присвячено асоціації поліморфізму гена АПІІР1 А1166С з АГ. Уперше А. Bonnardeaux та співавт., 1994, проаналізували розподіл частот алелей поліморфізму А1166С гена АПІІР1 в європейській популяції, автори надали докази більшої частоти С-алеля у хворих на АГ та осіб з обтяженою за АГ спадковістю, ніж у здорових [25]. Асоціацію С-алеля та СС-генотипу з АГ представлено в інших дослідженнях [3, 5, 6, 9, 11, 23, 29, 60–62]. Y. Yang та співавт., 2017, опублікували результати мета-аналізу, що включав 41 дослідження «випадок – контроль», до якого ввійшли 11837 випадків АГ та 11020 осіб контрольної групи. Ризик АГ був вищим у носіїв алеля С, ніж алеля А при кодомінантній моделі, значно вищим для генотипів СС + АС, ніж генотипу АА при домінантній моделі та значно вищим при генотипі СС + АС у осіб європейського походження. У цьому мета-аналізі запропоновано використовувати АПІІР1 1166 СС + АС-генотипи в клінічній практиці для визначення схильності до АГ [60].

Патофізіологічна роль мутантного С-алеля гена АПІІР1 при АГ підтверджена зв'язком з поширеністю АГ [6, 23, 25, 29, 44, 61], її більш тяжкими формами [25, 55], жорсткістю аорти та ступенем підвищення артеріального тиску [24, 25], синтезом колагена І типу та жорсткістю міокарда у хворих з гіпертензивним серцем [31], гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) [5, 9], раннім розвитком ІХС, проатерогенними порушеннями ліпідного обміну [59]. М.А. Карпенко та співавт., 2008, показали протективну роль алеля А та несприятливий вплив С-алеля гена АПІІР1 стосовно розвитку гострого порушення мозкового кровообігу при АГ [7]. Виявлено асоціацію між С-алелем, СС-генотипом гена АПІІР1 та кінцевою стадією ниркової недостатності у хворих на АГ [32, 49].

У клініко-генетичному дослідженні G. Ceolotto та співавт. знайшло підтвердження експериментальне обґрунтування патологічної ролі мутантного С-алеля: у хворих на АГ, яка не лікувалась, та СС-генотипом експресія мікроРНК miR-155 була значно нижче, експресія білка АПІІР1 – на

70 % вище, ніж у носіїв АС та АА-генотипів, встановлено негативний кореляційний зв'язок цих показників. Автори вважають, що АТІІ завдяки збільшенню експресії АТІІR1 індукує посилення всіх відомих ефектів, у тому числі сприяє розвитку гіпертрофії та серцевого ремоделювання [18]. Дослідження фармакогенетичних ефектів лікування АГ блокаторами рецепторів до АІІ залежно від поліморфізму АТІІR1 (A1166C) показало більшу ефективність сартанів у носіїв патологічного С-алеля в порівнянні з А-алелем [6, 12, 13]. Разом із тим, наявність зв'язку між АГ та поліморфізмом А1166C гена АТІІR1 є неоднозначною та в низці робіт не встановлена [41, 48, 52].

Представлено докази, що поліморфізм А1166C гена АТІІR1 бере участь в розвитку атеросклерозу та коронарної хвороби серця. К. Zhang та співавт., 2013, в мета-аналізі 17 публікацій, що включав 2366 випадків ІХС та 2414 – контролю, в популяції Східної Азії показали, що С-алель та АС/СС-генотип асоціювались з достовірно значним збільшенням ризику ІХС (OR = 1,59,95 %, CI = 1,22 – 2,06 С проти А та OR = 1,57,95 %, CI = 1,16 – 2,13 для АС/СС проти АА відповідно) [63]. Тісний зв'язок між АТІІR1, rs5186 поліморфізмом, атеросклерозом та ризиком розвитку ІХС знайшов підтвердження в інших дослідженнях [2, 39, 43, 56, 57]. Ризик розвитку коронарного та периферичного атеросклерозу у носіїв 1166C-алеля зростає у 3,77 раза ($X^2 = 26,07$; $p = 0,0003$), у випадках з гомозиготним мутантним генотипом СС – у 10,36 раза ($X^2 = 31,20$; $p = 0,0004$), що дозволило використовувати С-алель та СС-генотип гена АТІІR1 як генетичні предиктори коронарного атеросклерозу та маркери донозологічної діагностики ІХС [1]. Хворі на ХСН з мультилокусним атеросклеротичним ураженням достовірно частіше, ніж пацієнти з ураженням лише коронарних судин, були носіями мутантного С-алеля поліморфізму 1166 гена АТІІR1 [16].

У каротидних бляшках носіїв СС-генотипу спостерігалась активація експресії мРНК АТІІR1, miR-155 та підвищення експресії білка АТІІR1 в порівнянні з АА/АС генотипами. Генотипи, що містять С-алель, мали чітку асоціацію з гіпоехогенною каротидною бляшкою, яка в порівнянні з гіперехогенною є нестабільною та несприятливою [56].

У хворих на ІХС із цукровим діабетом 2 типу частіше, ніж у хворих без діабету, зустрічався мутантний С-алель поліморфізму А1166C гена АТІІR1 [19, 60], доведений негативний вплив алеля С на функцію нирок [19, 60]. Разом з цим, поліморфізм А1166C гена АТІІR1 не впливав на

частоту розвитку АГ у хворих на ІХС [15], частота мутантного алеля С у хворих на ІХС без АГ була достовірно вищою, тобто СС-поліморфізм АТІІR1 асоціювався з ризиком розвитку ІХС, а не АГ [4]. У низці досліджень не встановлені відмінності поширеності алелів та генотипів гена АТІІR1 при ІХС у порівнянні з контролем [33].

Особливий інтерес до молекулярно-генетичного дослідження асоціації між гострим коронарним синдромом (ГКС), гострим інфарктом міокарда (ГІМ) та поліморфізмом А1166C гена АТІІR1 виникає у зв'язку з патогенетичною роллю РААС при ГІМ. У відповідь на ниркову гіперперфузію, симпатичну активацію β -адренорецепторів юктагломерулярного апарату нирок, механічне розтягнення кардіоміоцитів, включення АПФ-незалежних шляхів синтезу АТІІ при ГІМ відбувається активація РААС та посилення утворення циркулюючого та локального серцевого АТІІ. Активація РААС відбувається на 1–3-тю добу ОІМ. У перші години захворювання рівень АІІ в плазмі збільшується в середньому у 8 разів. Пептид здійснює пряму токсичну дію на міокард та опосередковано діє на імунзапалення, оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію. В перинфарктній зоні збільшується експресія АТІІR1. Кардіальні фіброblastи мають високу щільність АТІІR1, їх активація стимулює вивільнення ферментів, які гідролізують та деградують колаген, цитокіни (ФНО- α , ІЛ-1 β), які шляхом зворотного зв'язку з експресією фіброblastами АТІІR1 роблять клітини більш чутливими до АІІ. Таким чином, АІІ посилює прогресуючу дезорганізацію екстрацелюлярного матриксу, загибель кардіоміоцитів, навантаження тиском та об'ємом інфарцированого серця [7, 8, 61]. Після перенесеного ІМ в окремих випадках відновлюються нормальні показники РААС, однак, у хворих на систолічну дисфункцію продукція циркулюючих та тканинних ефекторів РААС зростає. У результаті в міокарді та клітинах інтерстиція відбувається посилення гіпертрофії кардіоміоцитів, міокардіального та периваскулярного фіброзу, що призводить до патологічного ремоделювання міокарда та розвитку ХСН [8].

При поширеному ГІМ збільшується рівень рецепторів І типу до АТІІ, відмінність у генетичному коді експресії АТІІR1 впливає на їх функціональну активність, клінічні ефекти АТІІ та, як результат, особливості виникнення та перебігу ГІМ. У більшості досліджень було показано, що С-алель та СС-генотип гена АТІІR1 асоціюються з поширеністю ІХС, ГІМ та є генетичними маркерами цих захворювань [27, 58]. Р. Kruzliak та співавт., 2013, досліджували асоціації між

АТІІR1 А/С-поліморфізмом та різними маніфестаціями ГКС у Словаччині. При ГКС спостерігалась більш низька пропорція АА та АС-генотипів та високе значення СС-генотипу в порівнянні з популяцією контролю, при цьому СС-генотип асоціювався з більшою тяжкістю ІХС. Так, у носіїв СС-генотипу відзначався в 3,35 раза вищий ризик ГІМ у порівнянні з контролем та в 2,76 раза вище щодо генотипу АА та АС. Пацієнти з ГКС та генотипом СС мали достовірно вищу кількість стенозів вінцевих артерій, в 3,87 раза вище число стенозів у трьох вінцевих артеріях, СС-генотип асоціювався з 4,08-разовим підвищеним ризиком ІМ у басейні лівої коронарної низхідної артерії, підвищенням ризику переднього ІМ у 3,07 раза, мав незалежну асоціацію з раптовою смертю. Дане дослідження продемонструвало, що СС-генотип є незалежним чинником ризику ГКС, асоціюється з тяжкістю його перебігу та збільшенням ризику раптової серцевої смерті [42]. S. Mehri та співавт., 2011, досліджували асоціацію поліморфізму А1166С гена АТІІR1, активності АПФ та рівня тропоніну І (ТрІ) у хворих на ГІМ у популяції Тунісу. В результаті багатоваріативного логістичного регресійного аналізу показано, що СС-генотип, АГ, ЦД, активність АПФ, ТрІ були достовірними незалежними предикторами ІМ. Особи з генотипом АА були захищені від ІМ, а особи з генотипом СС мали підвищений ризик ІМ. При ГІМ тригліцериди, активність АПФ, рівень ТрІ були значно вищими у носіїв СС-генотипу в порівнянні з АС та АА-генотипами. Автори припускають, що поліморфізм А1166С впливає на активність АПФ та активацію серцевої симпатичної активності, що призводить до загибелі кардіоміоцитів та є одним з механізмів вивільнення тропоніну [46]. Разом з цим, асоціацій між СС-генотипом гена АТІІR1 та ГКС не знайдено в популяції Ірану [30], з ГІМ в популяції Східної Індії [53], Бразилії [22].

У дослідженні ЕСТІМ визначили асоціацію С-алеля гена АТІІR1 з ГІМ, виявили синергізм алеля 1166С та D-алеля гена АПФ щодо ризику розвитку ІМ [58]. В наступних дослідженнях було показано, що носії D-алеля гена АПФ та С-алеля гена АТІІR1 мали високий ризик ІМ у порівнянні з пацієнтами, що мали комбінацію ІІ АПФ та АА АТІІR1 [35]. Однак деякі автори не підтвердили синергічного ефекту щодо ризику ГІМ між поліморфізмами, які вивчались [38, 58]. У низці робіт був досліджений зв'язок між поліморфізмом А1166С гена АТІІR1 та прогнозом після перенесеного ІМ. Так, E. Flippi-Condassioni та співавт., 2005, показали, що СС-генотип АТІІR1 ідентифікований як незалежний

предиктор кардіоваскулярної смерті у хворих, що перенесли ІМ [34]. E. Martinez-Quintana та співавт., 2014, спостерігали 356 хворих протягом 60 міс після ГІМ, визначали поліморфізми АСЕ І/D, АТІІR1 А1166С, РАІ-І 4G/5G та GРІІа а1/а2, їх комбінації та інші фактори ризику, що впливають на кінцеві точки (ІМ, нестабільна стенокардія, раптова кардіальна смерть, СН). У пацієнтів з DD-генотипом АПФ та АС + СС-генотипами АТІІR1, а1а2 + а2а2 генотипами GРІІа або їх комбінацією ризик досліджуваних кінцевих точок був удвічі вищим у порівнянні з іншими генотипами (RR 1,978; 95 % СІ 1,286–3,043; $p = 0,002$) [45]. Разом з цим, G.K. Andrikopoulos та співавт., 2005, не виявили негативного впливу поєднання інсерційно-делеційного ІD-поліморфізму гена АПФ та А1166С-поліморфізму гена АТІІR1 на внутрішньогоспітальну смертність після ІМ та фракції викиду лівого шлуночка [21].

Поодинокі дослідження присвячені клінічному аналізу особливостей перебігу ГІМ залежно від поліморфізму А1166С гена АТІІR1. У хворих на ІМ – носіїв мутантного С-алеля (АС та СС-генотипи) в порівнянні з носіями АА-генотипу частіше зустрічалась надмірна маса тіла, більш висока стадія серцевої недостатності, більший об'єм ураженого міокарда за даними МВ-фракції КФК [14]. При ускладненому перебігу ІМ частота зустрічальності мутантного С-алеля була більшою, ніж при неускладненому ІМ (38,9 та 16,7 %; $p < 0,05$), наявність С-алеля асоціювалася із збільшенням достовірності розвитку ускладнень в гострому періоді ІМ в 3,18 раза; $p = 0,02$ [17]. O. Ozturk та співавт., 2016, вивчали зв'язок між параметрами реполяризації (QTc, QTd, QTcd, TPE) та поліморфізмом гена АТІІR1 у пацієнтів з переднім ІМ. Достовірне підвищення індексів реполяризації у хворих з генотипом АС/СС у порівнянні з генотипом АА свідчить про зв'язок С-алеля із збільшенням тривалості потенціалу дії, погіршенням дисперсії QT, ризиком порушень реполяризації та аритмій, що вказує на потенціальну роль РААС в електрофізіологічному ремоделюванні міокарда [51]. A. Konopka та співавт., 2012, у пацієнтів з ГІМпСТ встановили зв'язок між генотипом СС гена АТІІR1 та ураженням правої коронарної артерії, що відповідальна за виникнення ІМ [40].

Закономірним наслідком та фіналом ІХС, особливо після перенесеного ІМ, є ремоделювання та дисфункція міокарда, застійна серцева недостатність (СН).

Усі етапи серцево-судинного континуума асоціюються з активацією РААС, посиленням утворенням АПІ та функціонуванням АТІІR1, їх генерацією, що пов'язана з поліморфізмом

ATPIR1 A1166C. Існують нечисленні та неоднозначні дослідження, присвячені аналізу зв'язку між ремоделюванням міокарда, дисфункцією лівого шлуночка з поліморфізмом A1166C гена ATPIR1. У хворих на АГ виявили значно менші показники ехокардіограми (КДР, КСР, КДО, КСО ЛШ) у носіїв АА-генотипу, ніж у гомозиготних носіїв С-алеля. Маса міокарда ЛШ преважувала у хворих із С-алелем (СС + АС-генотипи) над АА-генотипом на 18,0 та 17,4 % відповідно. Індекс маси міокарда ЛШ як у чоловіків, так і жінок, переважав у пацієнтів із СС-генотипом над таким у гомозиготних носіїв АА-генотипу [9]. Поліморфізм гена ATPIR1 здійснював суттєвий вплив на розвиток процесу ремоделювання: у чоловіків — носіїв АС та СС-генотипів, хворих з неускладненою гіпертонічною хворобою (ГХ) та ускладненою ІМ збільшувалась маса міокарда ЛШ та порушувалась його діастолічна функція. Носії генотипу АА, хворі з неускладненою ГХ, мали більш сприятливі перспективи стану міокарда ЛШ, навіть за більш важкого перебігу хвороби [5].

А. Mishra та співавт., 2015, у популяції 720 пацієнтів з ІХС виявили достовірну асоціацію поліморфізму A1166C гена ATPIR1 з дисфункцією ЛШ — у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка < 45 % спостерігалась більша частота АС та СС-генотипів у порівнянні з хворими із збереженою фракцією викиду ЛШ, одночасно в групі з АС та СС-генотипами визначались значні підвищення КДР та КСР ЛШ у порівнянні з АА-генотипом. У цьому дослідженні більш ніж 70 % склали хворі, які раніше перенесли STEMI; аналіз розподілу генотипів у цій підгрупі показав аналогічну закономірність: у носіїв АС та СС-генотипів частіше розвивалась дисфункція ЛШ, ніж у носіїв АА-генотипу. Автори вважають, що хворі на ІХС з АС та СС-генотипами генетично схильні до дисфункції ЛШ та мають високий ризик розвитку ремоделювання міокарда (РМ) ЛШ [47]. Аналіз особливостей клінічних проявів ХСН у взаємозв'язку з основним медіатором ішемічного РМ (геном ATPIR1) показав, що алель С (OR = 1,584; CI 1,21–2,237; p = 0,009) і генотип АС (OR = 1,983; CI 1,245–3,160; p = 0,004) проявили себе як фактори підвищеного ризику ХСН, алель А (OR = 0,631; CI 0,447–0,842; p = 0,009) та генотип АА (OR = 0,689; CI 0,364 – 0,986; p = 0,011) — як протективні фактори [10].

Дослідження патогенетичних складових різної активності ATPIR1 залежно від поліморфізму A1166C нечисленні — серед них можна відзначити зв'язок з дисфункцією ендотелію та оксидативним стресом. Про генетичну схильність до

дисфункції ендотелію у носіїв СС-генотипу гена ATPIR1 свідчать результати дослідження Т. Акрінар та співавт., 2014, проведеного за участю 255 здорових осіб. Дослідження поліморфізмів генів eNOS, АПФ, ATPIR1, ендотелій-залежної та ендотелій-незалежної вазодилатації показало, що поліморфізми генів АПФ та eNOS не впливали на функцію ендотелію. Однак наявність поліморфізму ATPIR1, генотипу АС + СС, асоціювалася з порушенням ендотелій-залежної та незалежної вазодилатації у здорових осіб [20]. Серед чоловіків, що перенесли ІМ у віці до 45 років і мали виражену судиннозвужуючу реакцію, частіше спостерігалось носійство С-алеля гена ATPIR1 в порівнянні з хворими, що мали вазодилаторну відповідь при проведенні проби з реактивною гіперемією [4]. Серед хворих на ХСН із генотипом СС поліморфного локусу A1166C гена ATPIR1 реакція судинної гіперемії та вазодилатація на нітрогліцерин виявились суттєво зниженими в порівнянні з даними показниками у пацієнтів з генотипом АА, що свідчить про більш виражену ендотеліальну дисфункцію у носіїв мутантного С-алеля [18].

Оксидативний стрес відіграє критичну роль у патогенезі серцево-судинних подій. У дослідженні А. Самегон та співавт., 2006, показано, що поліморфізм гена ATPIR1 (A1166C) асоціюється з підвищенням маркерів оксидативного стресу у хворих на СН, але не у здорових осіб контрольної групи. Рівень карбонільованих білків плазми, чутливих маркерів окиснювальних процесів, був майже в 10 разів вищим у пацієнтів з ХСН у порівнянні з контролем та склав 75 проти 5 пмоль/мг відповідно. Його рівні були в 50 разів вищими у пацієнтів-носіїв гомозиготного СС-поліморфізму в порівнянні з контролем та достовірно вищими, ніж у групі з АА та АС поліморфізмами: СС 273, АС 59, АА 65 пмоль/мг відповідно. Рівні мієлопероксидази, що поєднує оксидантні та імунозапальні властивості, були помірно підвищеними у пацієнтів із ХСН у порівнянні з контролем (51 проти 37 нг/мл), та особливо підвищеними у пацієнтів з СС-генотипом (СС 72, АС 52, АА 39 нг/мл). Генотип ATPIR1 був незалежним предиктором рівнів карбонільованих білків та мієлопероксидази у пацієнтів із СН. Автори вважають, що активація оксидативного стресу в пацієнтів-носіїв СС-генотипу робить свій внесок у прогресування СН та збільшення смертності [26].

Висновки

Аналіз літератури представив вагомі докази того, що ген ATPIR1 є геном-кандидатом, якому притаманні властивості самостійного фактора

серцево-судинного ризику. Поліморфізм гена *AT1R1 A1166C* асоціюється не тільки з модифікацією ефектів РААС, а й їхнім впливом на перебіг серцево-судинних захворювань та фенотиповими проявами. У більшості робіт показано, що мутантний С-алель є генетичним маркером серцево-судинного ризику, А-алель та АА-генотип мають протективні властивості. Численні дослідження, проведені на популяційному контингенті, та нечисленні клініко-генетичні роботи показали асоціацію С-алеля з поширеністю та

тяжкістю клінічних проявів АГ, ІХС, ІМ, ХСН, ХХП, патологічним ремоделюванням ЛШ, несприятливим прогнозом. У фармакогенетичних дослідженнях встановлено більшу ефективність сартанів у лікуванні хворих, що є носіями С-алеля. Незважаючи на існування також суперечливих результатів, дослідження поліморфізму *A1166C* гена *AT1R1* дозволяє виділити групу високого серцево-судинного ризику та персоналізувати лікування хворих, а отже, покращити його прогноз.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

- Ашканова Т.М., Муженя Д.В., Пшидаток А.Р. и др. Прогностическая роль A1166C полиморфизмов гена рецептора 1 типа ангиотензина II (AGT2R1) при коронарном атеросклерозе у жителей республики Адыгея // Рос. кардиол. журн.— 2015.— Т.10 (126).— С.19—23.
- Бабаев А.М., Зильфугарова Дж.Б. Роль наследственно-генетических факторов в этиологии, развитии и течении ИБС // Биомедицина.— 2016.— № 3.— С. 6—12.
- Бабаев А.М., Ибрагимова И.Д. Генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии // Биомедицина.— 2016.— № 3.— С. 12—20.
- Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В. и соавт. A1166C полиморфизм рецептора 1 типа ангиотензина II и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте // Рос. кардиол. журн.— 2000.— № 6 (26).— С. 5—9.
- Жебель В.М., Старжинська О.Л., Гефтер Ю.О. та ін. Генотип рецептора до ангиотензину II 1-го типу як фактор впливу на структуру та функцію міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу різної тяжкості // Артеріальна гіпертензія.— 2009.— № 1(3).— С. 24—29.
- Кайдашев И.П., Ждан В.М., Расин М.С. и соавт. Молекулярно-биологические аспекты гипертонической болезни: роль полиморфизма белков ренин-ангиотензиновой системы и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом // Укр. кардиол. журн.— 2010.— Додаток 1.
- Карпенко М.А., Шацкая Е.Г., Солнцев В.Н. и соавт. Острые цереброваскулярные катастрофы у больных артериальной гипертензией: молекулярно-генетические аспекты // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2008.— № 1.— С. 33—38.
- Кокорин В.А., Сытник Н.В., Дударева А.В. и соавт. Активность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн.— 2009.— № 4 (78).— С.17—21.
- Сидорчук Л.П. Показники ехокардіограми та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму п'ятих генів // Укр. тер. журн.— 2008.— № 2.— С. 13—20.
- Тепляков А.Т., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. и соавт. Влияние полиморфизмов генов ангиотензиногена и рецептора 1-го типа ангиотензина II на развитие и течение хронической сердечной недостаточности // Тер. архив.— 2013.— Т. 1.— С. 14—19.
- Тихонова С.А. Полиморфизм генов рецепторов ангиотензина II 1-го типа и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни // Укр. тер. журн.— 2008.— № 3.— С. 61—66.
- Хайтович Н.В. Персонализована антигіпертензивна терапія // Медична наука України.— 2015.— Т. 11, № 1—2.— С. 91—98.
- Целуйко В.И., Бреговдзе Т.Р., Мишук Н.Е. и соавт. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олдесартаном у пациентов с гипертонической болезнью // Укр. кардиол. журн.— 2013.— № 4.— С. 21—27.
- Целуйко В.И., Попова К.И. Генетические аспекты инфаркта миокарда // Серце і судини.— 2008.— №1 (21).— С. 33—37.
- Целуйко В.И., Яковлева Л.М. Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця // Артеріальна гіпертензія.— 2013.— № 5 (31).— С. 16—19.
- Целуйко В.И., Яковлева Л.М., Кузнецов И.В. Фактори, що асоціюються з поширеністю атеросклеротичного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.— 2013.— Т. 1, № 3.— С. 301—307.
- Целуйко В.И., Яковлева Л.М., Попова К.И. Фактори, що впливають на перебіг інфаркту міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця // Ліки України.— 2013.— № 3—4 (16—17).— С. 19—23.
- Шилов С.Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: Автореф. докторской дис.— Томск, 2011.— 32 с.
- Яковлева Л.М. Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ангиотензин-перетворюючого ферменту та рецептора ангиотензину 2 типу 1 у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом II типу // Клінічна медицина.— 2013.— Т. 18, № 4.— С. 45—52.
- Akpinar T.S., Ozkok A., Kose M. et al. Endothelial constitutive nitric oxide synthase, angiotensin converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and endothelial functions in healthy individuals // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.— 2014.— Vol.18 (1).— P. 39—45.
- Andrikopoulos G.K., Tzeis S.M., Needham E.W. et al. GEMIG study investigators. Lack of association between common polymorphisms in genes of the rennin-angiotensin system and mortality after myocardial infarction // Cardiol.— 2005.— Vol. 103.— P. 185—188.
- Araujo M.A., Menezes B.S., Lourenco C. et al. The A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor in acute myocardial infarction // Arq. Bras. Cardiol.— 2004.— Vol. 83.— P. 404—413.
- Bayramogly A., Kurt H., Gunes H.V. et al. Angiotensin II type 1 receptor (AT1) gene A1166C is associated with the risk of hypertension // Genet. Test Mol. Biomarkers.— 2015.— Vol. 19 (1).— P. 14—17. doi:10.1089/gtmb.2014.0233.
- Benetos A., Giron A., Joly L. et al. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: a 16-year longitudinal study // Am. J. Hypertens.— 2013.— Vol. 26.— P. 1421—1427.
- Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertens.— 1994.— Vol. 24.— P. 63—69.
- Cameron A., Mocatta T.J., Pilbrow A.P. et al. Angiotensin type-1 receptor A1166C gene polymorphism correlates with oxidative stress levels in human heart failure //Hypertens.— 2006.— Vol. 47.— P. 1155—1161. doi: 10.1161/01.HYP.0000222893.85662.cd.
- Canavy I., Henry M., Morange P. et al. Genetic polymorphisms and coronary artery disease in the south of France // Thromb. Haemost.— 2000.— Vol. 83.— P. 212—216.
- Ceolotto G., Papparella I., Bortoluzzi A. et al. Interplay between

- miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives // *Am. J. Hypertens.*— 2011.— Vol. 24.— P. 241—246. doi:10.1038/ajh.2010.211.
29. Chandra S., Narang R., Sreenivas V. et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study // *PLoS ONE.*— 2014.— Vol. 9 (14).— P.e101502. doi:10.1371/journal.pone.0101502.
 30. Delshad N., Ghayour-Mobarhan M., Mirzaei H. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism was not associated with acute coronary syndrome in an Iranian population // *Iran Red. Crescent. Med.*— 2016.— Vol. 18 (11).— P. e23942. doi:10.5812/ircmj.23942.
 31. Diez J., Laviades C., Orbe J. et al. The A1166C polymorphism of the *at1* receptor gene is associated with collagen type 1 synthesis and myocardial stiffness in hypertensives // *J. Hypertens.*— 2003.— Vol. 21.— P. 2085—2092.
 32. El-banawy H., Bedair R., Mohammed A. Angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism in Egyptian adult hemodialysis patients // *Alexandria Journal of Medicine.*— 2015.— Vol. 51.— P. 339—345.
 33. Fan X.N., Li L., Qui C.G. et al. Analysis of the relationship between angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphism and the severity of coronary artery stenosis // *J. Zhengzhou University (Medical Sciences).*— 2004.— Vol. 39.— P. 584—586.
 34. Flippi-Condaccioni E., Morelo R., Fradin S. et al. Relation between the A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and cardiovascular outcomes after myocardial infarction // *Eurointervention.*— 2005.— Vol. 1 (1).— P. 38—42.
 35. Gardemann A., Nguyen Q.D., Humme J. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of a synergistic effect with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases // *Eur. Heart J.*— 1998.— Vol. 19.— P. 1657—1665.
 36. Guimond M.O., Gallo-Payet N. The angiotensin II type receptor in brain functions: an update // *Int. J. Hypertens.*— 2012. doi:10.1155/2012/351758.
 37. Katsuya T., Morishita R. Gene polymorphism of angiotensin II type 1 and type 2 receptors // *Curr. Pharm. Des.*— 2013.— Vol. 19 (17).— P. 2996—3001.
 38. Kaur R., Das R., Ahluwalia J. et al. Synergistic effect of angiotensin II type-receptor 1166A/C with angiotensin-converting enzyme polymorphism on risk of acute myocardial infarction in North Indians // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2012.— Vol. 13.— P. 440—445.
 39. Kolakovic A., Zivkovic M., Stankovic A. et al. Involvement of renin-angiotensin system in atherosclerosis // *Renin-Angiotensin System — Past, Present and Future / Edited by A. Naidenova Tolekova.*— 2017.— P. 15—38.
 40. Konopka A., Szperl M., Piotrowski W., Stepinska J. Polymorphisms of angiotensin II type 1 receptor gene and those of angiotensinogen point at culprit artery in ST-segment elevation myocardial infarction // *Gene.*— 2012.— Vol. 500 (1).— P. 148—150. doi:10.1016/j.gene.2012.03.014.
 41. Koofrchi M.E., Anumundu C.I., Duke R. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria // *Indian J. Hum. Genet.*— 2013.— Vol. 19.— P. 213—218.
 42. Kruzliak P., Kovacova G., Pechanova O., Balogh S. Association between Angiotensin II type I receptor polymorphism and sudden cardiac death in myocardial infarction // *Dis. Markers.*— 2013.— P. 35 (5).— P. 287—293.
 43. Li Y., Li X., Jia N. et al. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2013.— Vol. 14, Suppl. 1.— P. 82—90. doi:10.1177/1470320312450599 jra.sagepub.com
 44. Lozinski S. The association of A1166C gene polymorphism of angiotensin receptors with the parameters of central pulse wave in normotensive persons and patients with hypertension // *Folia Cardiologia.*— 2016.— Vol. 11 (3).— P. 180—185. doi:10.5603/fc.2016.0028.
 45. Martinez-Quintana E., Chirino R., Nieto-Lago V. et al. Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 3G/5G and GPIIIa a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction // *Cardio. I J.*— 2014.— Vol. 21, Suppl. 3.— P. 229—237. doi:10.5603/CJ.a2013.0107
 46. Mehri S., Mahjoub S., Finsterer J. et al. The CC genotype of the angiotensin II type 1 receptor gene independently associates with acute myocardial infarction in a tunisian population // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2011.— Vol. 12 (4).— P. 595—600. doi:10.1177/1470320310391833.
 47. Mishra A., Srivastava A., Kumar S. et al. Role of angiotensin II type 1 (AT A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction. // *Indian Heart J.*— 2015.— Vol. 67.— P. 214—221.
 48. Mottl A.K., Shoham D.A., North K.E. Angiotensin II type 1 receptor polymorphism and susceptibility to hypertension: a HuGE review // *Genetics in Medicine.*— 2008.— Vol. 10.— P. 560—574. doi:10.1097/GIM.0bo13e3181809613.
 49. Moustafa M., Hassanin O.M., Abdel-Rahman E. et al. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) and Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) gene polymorphisms with end stage renal disease in hypertensive Egyptian patients on maintenance hemodialysis // *ASRJETS.*— 2015.— Vol. 14 (1).— P. 12—22.
 50. Nossent A.Y., Hansen J.L., Doggen C., et al. SNPs in microRNA binding sites in 3-UTRs of RAAS genes influence arterial blood pressure and risk of myocardial infarction // *Am. J. Hypertens.*— 2011.— Vol. 24.— P. 999—1006. doi: 10.1038/ajh.2011.92
 51. Ozturk O., Ozturk U., Negriz S. et al. The relationship between Angiotensin-II type I receptor gene polymorphism and repolarization parameters after a first anterior acute myocardial infarction // *Korean Circ. J.*— 2016.— Vol. 46, Suppl. 6.— P. 791—797. doi:10.4070/kcj.2016.46.6.791.
 52. Ramu P., Umamaheswaran G., Shewade D.G. et al. Candidate gene polymorphism of renin angiotensin system and essential hypertension in a South Indian Tamilian population // *Int. J. Hum. Genet.*— 2011.— Vol. 11.— P. 31—40.
 53. Reddy B., Muni B., Venkata K. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in myocardial infarction patients // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2009.— Vol. 10 (3).— P. 174—178.
 54. Reid I.A. The renin-angiotensin system: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Adv Physiol Educ.* 1998; 275:236—245.
 55. Shamaa M. Angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and essential hypertension in Egypt // *J. Integrative Cardiol.*— 2015.— Vol. 1 (3).— P. 65—68.
 56. Stankovic A., Kolakovic A., Zivkovic M. et al. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with altered AT1R and mir-155 expression in carotid plaque tissue and development of hypocholechoic carotid plaques // *Atherosclerosis.*— 2016.— Vol. 248.— P. 132—139.
 57. Tian J., Shunying Hu, Wang F. et al. PPARG, AGTR1, CXCL16 and LGALS2 polymorphisms are correlated with the risk for coronary artery disease // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*— 2015.— Vol. 8 (3).— P. 3138—3143.
 58. Tiret I., Bonnardeaux A., Poirier O. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction // *Lancet.*— 1994.— Vol. 344.— P. 910—913.
 59. van Geef P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. et al., Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries // *Hypertens.*— 2000.— Vol. 35 (3).— P. 717—721.
 60. Wang J.L., Li X., Hao P.P. et al. Angiotensin II type receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2010.— Vol. 11 (2).— P.127—135. doi: 10.1177/1470320310364181.
 61. Weir R.A.P. Pathophysiological role of Aldosterone in Cardiac remodeling after myocardial infarction. A thesis submitted for the degree of Doctor of Medicine in the Faculty of Medicine of the University of Glasgow.— 2009.— 327 p.
 62. Yang Y., Tian T., Lu J. et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene contributes to hypertension susceptibility: evidence from a meta-analysis // *Acta Cardiol.*— 2017.— Vol. 72 (2).— P. 205—215. doi: 10.1080/00015385.2017.1291211.
 63. Zhang K., Zhou B., Zhang L. Association study of angiotensin II type I receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*— 2012.— Vol. 14 (2).— P. 181—188. doi:10.1177/1470320312447652 jra.sagepub.com.

О.В. Петюнина

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

**Полиморфные варианты A1166C гена AT1R1
у больных с сердечно-сосудистой патологией**

В обзоре представлен анализ данных о роли полиморфных вариантов гена рецепторов 1 типа к ангиотензину II (AT1R1) при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркте миокарда. Показано, что ген AT1R1 является геном-кандидатом, которому присущи свойства самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска. Полиморфизм гена AT1R1 A1166C ассоциируется не только с модификацией эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, но и с их влиянием на течение сердечно-сосудистых заболеваний и фенотипическими проявлениями.

Ключевые слова: полиморфизм гена AT1R1 A1166C, сердечно-сосудистые заболевания.

O.V. Petyunina

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

**Polymorphous variants A1166C of AT1R1 gene
in patients with cardiovascular pathology**

The review presents analysis of the role of the polymorphic variant of gene of type 1 receptors to the angiotensin II (A1166C polymorphism of AT1R1 gene) in the arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction. It has been shown that AT1R1 gene is a candidate gene with the intrinsic properties of the cardiovascular risk factor. Polymorphism A1166C of AT1R1 gene is associated not only with reninangiotensinaldosterone system modification, but with their influence on the course and phenotypic manifestations of cardiovascular diseases.

Key words: polymorphism A1166C of AT1R1 gene, cardiovascular diseases.