

Однонуклеотидний поліморфізм A1166C гена AGT1R1 і ремоделювання серця після інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST



О. В. Петюніна, М. П. Копиця

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

Мета роботи — проаналізувати динаміку структурно-функціональних параметрів міокарда, показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (ST elevation myocardial infarction — STEMI) залежно від поліморфізму A1166C гена *AGT1R1*.

Матеріали і методи. Обстежено 87 пацієнтів зі STEMI, з них 70 (80%) чоловіків і 17 (20%) жінок, віком у середньому ($58,94 \pm 10,16$) року. Хворих госпіталізували в ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» протягом перших трьох діб STEMI після проведення селективної коронарографії зі стентуванням інфаркт-залежної артерії. Повторно, через 6 місяців спостереження, звернулося 57 пацієнтів. Альтельний поліморфізм A1166C гена *AGT1R1* досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі, показники ВСР — за допомогою холтерівського 24-годинного моніторингу, морфофункціональні показники — за допомогою ультразвукового дослідження.

Результати та обговорення. У носіїв генотипів AC і CC порівняно з носіями генотипу AA на 1-шу—3-тю добу STEMI виявляли більший кінцеводіастолічний діаметр (КДД) лівого шлуночка (ЛШ) ($p = 0,004$), кінцевосистоличний діаметр (КСД) ЛШ ($p = 0,043$), масу міокарда ЛШ (ММЛШ) ($p = 0,041$), частоту регургітації на мітральному клапані ($p = 0,028$), а також тенденцію до збільшення кінцеводіастолічного об'єму (КДО) ЛШ ($p = 0,089$), що свідчить про несприятливу структуру раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда. Через 6 місяців у пацієнтів — носіїв генотипів AC і CC порівняно з носіями генотипу AA визначалася тенденція до вищих показників КДД ЛШ ($p = 0,083$), розмірів лівого передсердя ($p = 0,091$), ММЛШ ($p = 0,081$). При порівнянні ехокардіографічних показників, отриманих у гострий період STEMI та через 6 місяців після події, у групах з генотипами AA та AC і CC спостерігалася статистично значуще збільшення або тенденція до підвищення КДО ЛШ ($p = 0,06$; $p = 0,034$), КДД ЛШ ($p = 0,057$; $p = 0,01$), фракції викиду (ФВ) ЛШ ($p = 0,037$; $p = 0,07$). Оцінка показників ВСР залежно від поліморфних варіантів гена *AGT1R1* через 6 місяців після STEMI показала, що в пацієнтів — носіїв генотипів AC і CC порівняно з носіями генотипу AA спостерігається статистично значуще нижче значення SDNN ($p = 0,049$), зниження HF ($p = 0,053$), а в пацієнтів з генотипами AC і CC — збільшення LF ($p = 0,069$) та відношення LF/HF ($p = 0,046$).

Висновки. У носіїв генотипів AC і CC порівняно з пацієнтами з генотипом AA гена *AGT1R1* істотніше збільшуються розміри та об'єм порожнини ЛШ, діаметр лівого передсердя, ММЛШ у гострий період STEMI. Через 6 місяців після події в обох групах спостерігалася дилатація порожнини ЛШ та підвищення ФВ ЛШ, що свідчить про зіставний варіант динаміки компенсації згідно із законом Франка — Старлінга. У пацієнтів зі STEMI з генотипами AC і CC порівняно з пацієнтами з генотипом AA несприятлива структура ремоделювання міокарда ЛШ асоціюється з більш вираженим симпатогусним дисбалансом.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, однонуклеотидний поліморфізм A1166C гена *AGT1R1*, серцеве ремоделювання.

Стаття надійшла до редакції 16 листопада 2017 р.

Петюніна Ольга В'ячеславівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу профілактики та лікування невідкладних станів 61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. E-mail: o_petyunina@ukr.net

© О. В. Петюніна, М. П. Копиця, 2017

Післяінфарктне ремоделювання міокарда (РМ) визначають як процес прогресивної структурної та функціональної перебудови порожнини лівого шлуночка (ЛШ) з прогресуванням його дилатації і порушенням геометрії. Поряд з участю механічних, нейрогормональних, імунзапальних та інших чинників, котрі визначають РМ, воно також генетично детерміноване. Важлива роль у прогресуванні РМ належить гормонам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та її основному ефекторному пептиду ангіотензину II (АТII). Дія АТII реалізується через чотири види рецепторів. Найзначущіші рецептори першого типу (АТII_{1R}), котрі забезпечують основні фізіологічні та патофізіологічні ефекти гормона: вазоконстрикцію, затримку натрію, секрецію альдостерону, вазопресину, ендотеліну-1, активацію симпатoadреналової системи, оксидантного стресу, тромбоутворення. АТII посилює дезорганізацію екстрацелюлярного матриксу, загибель та апоптоз кардіоміоцитів ураженого міокарда. Функціональна активність АТII_{1R} генетично детермінована: ген *AT1R1* локалізований на довгому плечі третьої хромосоми 3q21-3q25. Відомо більш ніж 10 видів поліморфізму регіону промотора гена *AT1R1*, з яких найбільше досліджена мутація A1166C: заміна нуклеотиду аденіну (A) на цитозин (C) у локусі 1166 впливає на функціональну активність рецептора та кінцеві ефекти АТII. Ген *AT1R1* — один із генів-кандидатів, котрий належить до генетичних маркерів ризику при ішемічній хворобі серця (ІХС), інфаркті міокарда (ІМ), хронічній серцевій недостатності (СН), гіпертрофічній кардіоміопатії [19, 21]. Так, алель С і генотипи АС і СС асоціювалися зі збільшенням ризику ІХС, множинного атеросклеротичного ураження; генотип СС виявився незалежним чинником ризику гострого коронарного синдрому та його тяжкості, раптової серцевої смерті. У хворих на гострий ІМ — носіїв алеля С порівняно з носіями генотипу АА вірогідність ускладненого перебігу захворювання збільшувалася в 3,18 разу [1, 4, 15]. Генотипи АС і СС при хронічній СН, зумовленій ІХС, асоціювалися зі зменшенням фракції викиду (ФВ) ЛШ, зростанням його кінцевосистолічного (КСД) і кінцеводіастолічного діаметрів (КДД) [12], гіпертрофією міокарда та діастолічною дисфункцією [2, 16]. Алель С, генотип СС виявили себе як чинники підвищеного ризику розвитку хронічної СН, а алель А та генотип АА — як протективні чинники [12]. Водночас, за даними деяких досліджень, не знайдено асоціації між поліморфними варіантами гена *AT1R1* та ІМ.

Порушення функції вегетативної нервової системи, що спричиняє дисбаланс між симпатoadреналовою активацією і вагусними впливами на роботу серця, посідає важливе місце у стратифікації серцево-судинного ризику. Вивчення варіабельності серцевого ритму (ВСР) у хворих, що перенесли гострий ІМ, переконливо довело, що депресія її

показників слугує незалежним предиктором смерті в післяінфарктних хворих [7, 18]. Відомостей щодо перебігу РМ після гострого ІМ з елевацією сегмента ST (ST elevation myocardial infarction — STEMI), стану вегетативної регуляції залежно від мутації A1166C гена *AT1R1* ми в доступній літературі не знайшли.

Мета роботи — проаналізувати динаміку структурно-функціональних параметрів міокарда, показників варіабельності серцевого ритму у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від поліморфізму A1166C гена *AT1R1*.

Матеріали і методи

У дослідження за методом випадку залучено 87 пацієнтів зі STEMI: 70 (80%) чоловіків і 17 (20%) жінок, віком у середньому ($58,9 \pm 10,2$) року. Пацієнти були госпіталізовані у 2014–2016 рр. у відділення інтенсивної терапії Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України протягом перших трьох діб STEMI після селективної коронарографії (СКГ) зі стентуванням інфарктзалежної артерії, котре проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева.

Діагноз STEMI встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012) [6] та Наказом МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST».

Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінкської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. За хворими спостерігали протягом 6 місяців. Для повторного обстеження звернулося 57 пацієнтів. Усі обстежені отримували медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями (β-адреноблокатори, дезагреганти, статини, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту) протягом 6 місяців. На госпітальному етапі померло двоє хворих, протягом 6 місяців спостереження — один хворий.

Ехокардіографію здійснювали впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта та через 6 місяців спостереження на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея), оцінювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, КСД і КДД ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), ФВ ЛШ за Сімпсоном, діаметр лівого передсердя (ДЛП), діастолічну функцію ЛШ — максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення E (м/с), максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення A (м/с), їх співвідношення E/A.

BCP досліджували за допомогою холтерівського монітора «Кардіо Сенс CS» «ХАІ-Медика» через 6 місяців після початку захворювання. Оцінювали такі показники: SDNN – середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами, RMSSD – корінь квадратний із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами, pNN50 – відсоток послідовних інтервалів між нормальними комплексами QRS, різниця між котрими перевищує 50 мс, TP – загальну потужність спектра, ULF – ультранизкочастотний компонент BCP, VLF – спектральну потужність в діапазоні дуже низьких частот, LF – потужність низькочастотних коливань, HF – потужність спектра високочастотних коливань, LF/HF – відношення потужності спектра високочастотних коливань (HF) до потужності низькочастотних коливань (LF) інтервалу між шлуночковими комплексами. У контрольну групу ввійшли 22 практично здорових особи, 13 чоловіків і 9 жінок, віком у середньому (57,3 ± 7,8) року. Для визначення толерантності до фізичного навантаження у всіх хворих проводили тест із шестихвилинною ходьбою.

Алельний поліморфізм A1166C гена *AT1R1* досліджували методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням наборів реактивів «Синтол» (РФ) № NP-499-100 у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України.

Статистичну обробку отриманих даних здійснили за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Дані представлені у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) і нижнього (LQ) кватилів вибірки. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували U-критерій Манна–Уїтні. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розподіл алелів і генотипів за поліморфним маркером A1166C гена *AT1R1* у хворих зі STEMI відповідав закону Харді–Вайнберга й показав таку частоту алелів та генотипів: алель А – 58%, алель С – 48%, генотипи АА, АС і СС – 54, 42 і 4% (47, 35 і 5 пацієнтів) відповідно. Далі структурно-функціональні показники міокарда аналізували у двох групах: перша – 47 пацієнтів з генотипом АА, друга – 40 носіїв генотипів АС і СС.

У групі з генотипами АС і СС статистично значуще частіше траплялися артеріальна гіпертензія ($p = 0,03$), куріння ($p = 0,03$), виникнення ІМ у віці до 55 років ($p = 0,04$), підвищений систолічний артеріальний тиск – більше 140 мм рт. ст. ($p = 0,047$), ІМ в анамнезі ($p = 0,05$) (табл. 1).

Пацієнти двох груп були зіставними за віком, розподілом статей, частотою супутніх цукрового діабету 2 типу і стабільної стенокардії (див. табл. 1), а також за локалізацією ІМ та характером атеросклеротичного ураження коронарних артерій (табл. 2).

Таблиця 1
Клінічна характеристика пацієнтів обох груп залежно від поліморфних варіантів A1166C гена *AT1R1*

| Показник | 1-ша група (n = 47) | 2-га група (n = 40) |
|---|---------------------|---------------------|
| Вік | 59,55 ± 10,80 | 58,00 ± 9,74 |
| Чоловіки | 35 (74,5 %) | 35 (87,5 %) |
| Жінки | 12 (25,5 %) | 5 (12,5 %) |
| Артеріальна гіпертензія в анамнезі | 29 (61,7 %) | 33 (82,5%)* |
| Цукровий діабет 2 типу | 12 (25,5 %) | 7 (17,5 %) |
| Куріння | 21 (44,9 %) | 27 (67,5%)* |
| Обтяжена спадковість щодо ІХС | 28 (59,6 %) | 21 (52,5 %) |
| ІМ у віці до 55 років | 20 (42,6 %) | 26 (65,0%)* |
| Гіперхолестеринемія | 23 (48,9 %) | 27 (67,5 %) |
| Індекс маси тіла ≥ 27 кг/м ² | 16 (34,0 %) | 12 (30,0 %) |
| SAT ≥ 140 мм рт. ст. | 17 (14,9 %) | 23 (57,5%)* |
| DAT ≥ 90 мм рт. ст. | 11 (23,4 %) | 10 (25,0 %) |
| Стабільна стенокардія в анамнезі | 12 (25,5 %) | 11(27,5 %) |
| Нестабільна стенокардія до ІМ | 16 (34,0 %) | 14 (35,0 %) |
| ІМ в анамнезі | 2 (4,3 %) | 8 (20,0 %)* |

SAT – систолічний артеріальний тиск;

DAT – діастолічний артеріальний тиск.

* Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща ($p \leq 0,05$).

Таблиця 2
Клініко-інструментальна характеристика інфаркту міокарда обстежених хворих залежно від поліморфних варіантів A1166C гена *AT1R1*

| Показник | 1-ша група (n = 47) | 2-га група (n = 40) | χ^2 | p |
|--|---------------------|---------------------|----------|------|
| Локалізація інфаркту міокарда | | | | |
| Передня | 24 (51,1 %) | 21 (52,5 %) | 0,02 | 0,89 |
| Задня | 23 (48,9 %) | 19 (47,5 %) | 0,02 | 0,89 |
| Ступінь коронарного ушкодження за даними СКГ | | | | |
| Одна КА > 50 % | 8 (17,0 %) | 10 (25,0 %) | 0,42 | 0,53 |
| Дві КА > 50 % | 8 (17,0 %) | 6 (15,0 %) | 0,00 | 0,80 |
| Три КА > 50 % | 9 (19,1 %) | 9 (22,5 %) | 0,15 | 0,70 |
| Тип коронарного кровообігу | | | | |
| Правий | 21 (44,7 %) | 17 (42,5 %) | 0,04 | 0,84 |
| Лівий | 3 (6,4 %) | 5 (12,5 %) | 0,37 | 0,54 |
| Збалансований | 1 (2,1 %) | 3 (7,5 %) | 0,46 | 0,50 |

КА – коронарна артерія.

Т а б л и ц я 3

Ехокардіографічні показники морфофункціонального стану міокарда та результати тесту із шестихвилинною ходьбою у хворих зі STEMI залежно від поліморфних варіантів A1166C гена *AT1P1* (Me (LQ–UQ))

| Показник | Перша група (n = 47) | | Друга група (n = 40) | |
|--|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| | У період стаціонарного лікування | Через 6 місяців спостереження | У період стаціонарного лікування | Через 6 місяців спостереження |
| КДО ЛШ, мл | 110,00 (96,00–124,00) | 136,00 (110,00–182,00) | 125,00 (107,00–148,00) | 153,00 (122,00–193,00)* |
| КСО ЛШ, мл | 56,00 (45,00–67,00) | 55,00 (41,00–82,00) | 62,00 (47,00–85,00) | 59,50 (47,00–90,00) |
| КДД ЛШ, см | 4,95 (4,60–5,20) | 5,10 (4,90–6,00) | 5,30 (5,00–5,60)## | 5,70 (5,02–6,20)** |
| КСД ЛШ, см | 3,59 (3,25–3,80) | 3,60 (3,20–4,30) | 3,90 (3,30–4,40) | 3,80 (3,40–4,30) |
| ДЛП, см | 3,94 (3,70–4,30) | 4,00 (3,70–4,40) | 4,30 (3,95–4,65)# | 4,25 (3,70–4,60) |
| ФВ ЛШ, % | 50,00 (47,00–56,00) | 56,10 (48,00–61,00)* | 52,00 (44,00–56,00) | 56,00 (45,00–60,00) |
| Е/А | 1,19 (0,68–1,40) | 1,10 (1,00–1,40) | 0,95 (0,71–1,25) | 1,20 (0,75–1,64) |
| ММЛШ, г | 236,00 (191,00–300,00) | 232,50 (170,30–257,00) | 255,50 (203,00–296,00)# | 253,00 (192,00–305,00) |
| Регургітація на мітральному клапані 1–2-го ступеня | 16 (34,0%) | 11 (23,4%) | 23 (57,5%)# | 17 (42,5%) |
| Дистанція під час тесту із 6-хвилинною ходьбою, м | – | 481,0 (450,0–514) | – | 496,5 (427,0–540,0) |

Різниця щодо значення показника в період стаціонарного лікування в пацієнтів тієї самої групи статистично значуща: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Різниця щодо значення показника в той же період у пацієнтів першої групи статистично значуща: # p < 0,05; ## p < 0,01.

У носіїв генотипів АС і СС порівняно з носіями генотипу АА, за даними ЕхоКГ, у період стаціонарного лікування були більшими КДД ЛШ (p = 0,004), КСД ЛШ (p = 0,043), ДЛП (p = 0,023), ММЛШ (p = 0,041) і частота регургітації на мітральному клапані (p = 0,028), що узгоджується з даними про більшу частоту супутньої артеріальної гіпертензії та повторного ІМ у пацієнтів другої групи (табл. 3).

У більшості клініко-генетичних досліджень отримано докази, що саме аallel С, поліморфні варіанти СС та АС гена *AT1P1* асоціюються зі збільшенням розмірів та об'ємів порожнини ЛШ, його гіпертрофією при артеріальній гіпертензії, хронічній СН, ІХС, тобто в пацієнтів зі STEMI – носіїв генотипів АС і СС порівняно з носіями генотипу АА існують передумови до вищого ризику дезадаптивного РМ ЛШ [2, 8, 9, 11, 16].

Під час порівняння динамічних змін ехокардіографічних показників у гострий період STEMI та через 6 місяців після події в групах із генотипами АС і СС спостерігали статистично значуще збільшення КДО ЛШ (p = 0,034), КДД ЛШ (p = 0,01), ФВ ЛШ статистично значуще зростала в групі хворих з генотипом АА (p = 0,037) (табл. 3). Таке поєднання дилатації порожнини ЛШ з посиленням скоротливої здатності міокарда відповідає закону гетерометричної авторегуляції Франка – Старлінга,

згідно з яким енергія кожної скорочувальної дії змінюється прямо пропорційно до діастолічного об'єму. Доведено, що ФВ ЛШ не змінюється при збільшенні рівня КДО ЛШ від 75 до 210 мл [3].

Ми не виявили відмінностей між пацієнтами двох груп щодо дистанції під час тесту із шестихвилинною ходьбою. В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено протективну роль генотипу АА та значення генотипу СС і алеля С як чинників серцево-судинного ризику. Так, E. Martınez-Quıntara та співавт. (2014) на підставі збільшення кількості *AT1P1* у хворих після гострого ІМ зарахували поліморфні варіанти АС і СС гена *AT1P1* до несприятливих, що асоціюються зі збільшенням активності *AT1P1*, генотип АА – до сприятливих (захисних), які знижують активність *AT1P1*, зменшують ефекти клітинної проліферації та тромбозів, спричинені АТІІ [11]. В експериментальних роботах показано, що провідну роль у модифікації функції *AT1P1* відіграють зміни характеру регуляції трансляції гена за допомогою мікро-РНК *mir155*, яка в позиції 3'UTR зв'язує мікро-РНК *AT1P1*, що синтезується з алеля А. При заміні нуклеотиду А на С присутність алеля С порушує здатність мікро-РНК *mir155* зв'язувати відповідні локуси, що спричиняє підвищення синтезу білка *AT1P1*. У клініко-генетичному дослід-

Т а б л и ц я 4

Показники ВСР у хворих зі STEMI залежно від поліморфних варіантів A1166C гена *AT1R1* (Me (LQ–UQ))

| Показник | Контрольна група (n = 22) | 1-ша група (n = 25) | 2-га група (n = 23) | P ₁₋₂ | P ₁₋₃ | P ₂₋₃ |
|----------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 | 2 | 3 | | | |
| SDNN, мс | 61,5 (55,5–78,5) | 53,0 (49,0–57,0) | 46,0 (38,0–56,0) | 0,0001 | 0,004 | 0,049 |
| RMSSD, мс | 28,0 (23,5–50,5) | 24,0 (17,0–31,0) | 22,0 (16,0–31,0) | 0,025 | 0,009 | 0,869 |
| pNN50, % | 6,925 (4,2–27,1) | 3,9 (1,0–8,9) | 2,2 (0,9–9,4) | 0,012 | 0,007 | 0,836 |
| TP, мс ² | 3746,5 (3102,0–6074,5) | 2908,0 (10281,0–2689,0) | 2337,0 (1676,0–3235,0) | 0,001 | 0,0005 | 0,040 |
| ULF, мс ² | 828,0 (559,0–1069,0) | 543,0 (329,0–772,0) | 501,0 (358,0–815,0) | 0,01 | 0,008 | 0,918 |
| VLF, мс ² | 1655,75 (1475,0–2819,0) | 1486,0 (1251,0–1768,0) | 1145,0 (827,0–1786,0) | 0,041 | 0,001 | 0,062 |
| LF, мс ² | 832,25 (678,5–1541,5) | 447,0 (292,0–751,0) | 597,0 (479,0–1221,0) | 0,001 | 0,075 | 0,069 |
| HF, мс ² | 275,0 (172,5–401,0) | 190,0 (91,0–424,0) | 152,0 (77,5–365,0) | 0,235 | 0,003 | 0,053 |
| LF/HF | 2,815 (1,75–3,62) | 2,45 (2,03–4,10) | 3,55 (2,8–4,8) | 0,966 | 0,467 | 0,046 |

дженні із залученням пацієнтів з артеріальною гіпертензією в осіб із поліморфним варіантом СС гена *AT1R1* експресія мікро-РНК-155 значно нижча, а експресія білка *AT1R1* в мононуклеарних клітинах периферичної крові – на 70 % вища порівняно з носіями генотипів АС і АА, а також виявлено негативну кореляційну залежність цих показників [5, 13, 17]. Збільшення кількості рецепторів до АТІІ у носіїв генотипу СС логічно асоціюється з посиленням усіх відомих ефектів АТІІ, зокрема з його впливом на розвиток гіпертрофії міокарда та проліферативні процеси, котрі роблять суттєвий внесок у прогресування післяінфарктного РМ [10].

У результаті аналізу показників ВСР залежно від поліморфних варіантів гена *AT1R1* через 6 місяців після STEMI виявлено зниження часових і частотних характеристик порівняно з контролем в обох групах (табл. 4). Водночас у пацієнтів-носіїв генотипів АС і СС порівняно з АА спостерігається статистично значуще нижчий SDNN – інтегральний показник, що характеризує ВСР у цілому ($p = 0,049$), зниження HF ($p = 0,053$), що відображає зменшення парасимпатичного впливу. Одночасно в пацієнтів з генотипами АС і СС збільшення компонента LF ($p = 0,069$) та відношення LF/HF ($p = 0,046$) свідчить про автономну дисфункцію з перевагою симпатичної активності над парасимпатичною. Про більш виражені порушення адаптаційних регуляторних процесів у пацієнтів – носіїв генотипів АС і СС свідчить зниження таких спектральних показників: TP, що відображає спектральну потужність і загальний вегетативний тонус ($p = 0,04$), VLF – індикатора активності центральних ерготропних та гуморально-метаболических механізмів ($p = 0,062$). Результати дослідження ВСР залежно від поліморфізму A1166C гена *AT1R1* відповідають уявленням про посилення ефектів АТІІ у носіїв алеля С та генотипу СС.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея, методологія дослідження, обробка статистичних даних – О. П.; опрацювання висновків, пошук літературних джерел – М. К.

Симптоадrenalова активація стимулює РААС і посилює секрецію АТІІ, котрий збільшує симпатичну й понижуює парасимпатичну активність, що може бути теоретичним обґрунтуванням впливу РААС на ВСР [15, 20]. Під час лікування хворих із хронічною СН лозартаном М. Ozdemir та співавт. спостерігали значне покращення показників ВСР (SDNN, SDANN, триангулярного індексу, RMSS, SDNNi) порівняно з пацієнтами, котрі не отримували лозартан, що підтверджує існування зв'язку між РААС та ВСР [14]. У нашому дослідженні зниження часових та спектральних показників ВСР у хворих, котрі перенесли ІМ, більш значуще в групі пацієнтів з поліморфними варіантами СС та АС гена *AT1R1* порівняно з носіями генотипу АА, що поряд з вегетативним компонентом загального адаптаційного синдрому може бути пов'язане з відмінностями у структурній перебудові міокарда.

Висновки

У хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST наявність поліморфних варіантів АС і СС гена *AT1R1* асоціювалася з більшою частотою супутньої артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда в анамнезі та виникнення інфаркту у віці до 55 років порівняно з носіями генотипу АА, що через 6 місяців негативно позначалося на процесі ремоделювання міокарда.

У хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST незалежно від поліморфних варіантів A1166C гена *AT1R1* встановлено зниження часових та спектральних показників варіабельності серцевого ритму порівняно з практично здоровими особами, зіставними за віком і статтю, а в пацієнтів-носіїв генотипів АС і СС – порівняно з носіями генотипу АА.

Література

- Алиева А. М., Булаева Н. И., Громова О. И., Голухова Е. З. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинического состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности // Краткая кардиол. — 2015. — № 3. — С. 42–55. doi: 10.15275/kreat-kard.2015.03.04.
- Жебель В. М., Старжинська О. Л., Гефтер Ю. О. та ін. Генотип рецептора до ангіотензину 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.
- Свиришевський Е. Б., Іванов А. А., Михайлов Ю. Н., Попов С. О. Количественная оценка сократительной активности миокарда // Кардиол. и сердечно-сосудистая хирургия. — 2010. — № 3 (4). — С. 69–74.
- Целуйко В. Й., Яковлева Л. М., Попова К. І. Фактори, що впливають на перебіг інфаркту міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця // Ліки України. — 2013. — № 3–4 (16–17). — С. 19–23.
- 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
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 2569–2619. — DOI:10.1093/eurheartj/ehs215
- Huikuri H. V., Stein P. K. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction // Frontiers in Physiology. — 2012. — Vol. 3, suppl. 41. doi: 10.3389/fphys.2012.00041
- 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. — Vol. 35, suppl. 5. — P. 287–293. — <http://dx.doi.org/10.1155/2013/73609>
- 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
- Martin M. M., Buckenberger J. A., Jiang J. et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates miR-155 binding // J. Biol. Chem. — 2007. — Vol. 282. — P. 24262–24269. DOI: 10.1074/jbc.M701050200.
- Martinez-Quintana E., Chirino R., Nieto-Lago V. et al. Prognostic value of ACE I/D, AT1R A1166C, PAI-1 3G/5G and GPIIb a1/a2 polymorphisms in myocardial infarction // Cardiol. J. — 2014. — Vol. 21, suppl. 3. — P. 229–237. doi: 10.5603/CJ.a2013.0107.
- Mishra A., Srivasava A., Kumar S. et al. Role of angiotensin II type I (AT1 A1166C) receptor polymorphism in susceptibility of left ventricular dysfunction // Ind. Heart J. — 2015. — Vol. 67. — P. 214–221.
- 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.
- Ozdemir M., Arslan U., Turkoglu S. et al. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy // J. Cardiac. Fail. — 2007. — Vol. 13. — P. 812–817. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.08.002
- 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.
- Paradis P., Dali-Youcef N., Paradis F.W. et al. Overexpression of angiotensin II type I receptor in cardiomyocytes induces cardiac hypertrophy and remodeling // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 931–936. PMC 15433.
- Sethupathy P., Bore C., Gagnebin M. et al. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1 3' Untranslated Region: A Mechanism for Functional Single-Nucleotide Polymorphisms Related to Phenotypes // Am. J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 81, suppl. 2. — P. 405–413. doi: 10.1086/519979.
- Song T., Qu X. F., Zhang Y. T. et al. Usefulness of heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction // BMS Cardiovascular disorders. — 2014. — Vol. 14. — P. 59. doi: 10.1186/1471-2261-14-59.
- Tian J., Hu S., Wang F. et al. PPARγ, AGTR1, CXCL16 and LGALS2 polymorphisms are correlated with the risk for coronary heart disease // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2015. — Vol. 8, suppl. 3. — P. 3138–3143. www.ijcep.com/ISSN:1936-2625/IJCEP0005186
- Townend J. N., al-Ani M., West J. N. et al. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II // Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 1270–1275. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.6.1270>.
- Zhang K., Zhou B., Zhang L. Association study of angiotensin II type 1 receptor: A1166C (rs5186) polymorphism with coronary heart disease using systematic meta-analysis // J. Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst. — 2013. — Vol. 14, suppl. 2. — P. 181–188. DOI: 10.1177/1470320312447652.jra.sagepub.com.

Однонуклеотидный полиморфизм A1166C гена AT1R1 и ремоделирование сердца после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

О. В. Петюнина, Н. П. Копиця

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

Цель работы — проанализировать динамику структурно-функциональных параметров миокарда, показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ST elevation myocardial infarction — STEMI) в зависимости от полиморфизма A1166C гена *AT1R1*.

Материалы и методы. Обследовано 87 пациентов со STEMI, из них 70 (80%) мужчин и 17 (20%) женщин, в возрасте в среднем (58,94 ± 10,16) года. Больных госпитализировали в ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины» в первые трое суток STEMI после проведения селективной коронароангиографии со стентированием инфарктзависимой артерии. Повторно, через 6 месяцев наблюдения, обратилось 57 пациентов. Аллельный полиморфизм A1166C гена *AT1R1* исследовали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, показатели ВСР — с помощью 24-часового холтеровского мониторинга, морфофункциональные показатели — с помощью ультразвукового исследования.

Результаты и обсуждение. У носителей генотипов AC и CC по сравнению с носителями генотипа AA на 1-е–3-и сутки STEMI выявлены более высокий конечнодиастолический диаметр (КДД) левого желудочка (ЛЖ) (p = 0,004), конечнодиастолический диаметр (КСД) ЛЖ (p = 0,043), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) (p = 0,041), более высокую частоту регуляции на митральном клапане (p = 0,028), а также тенденцию к росту конечнодиастолического объема (КДО) ЛЖ (p = 0,089), что свидетельствует о неблагоприятной структуре раннего постинфарктного ремоделирования миокарда. Через 6 месяцев

у пациентов с генотипами AC и CC по сравнению с пациентами с гнотипом AA отмечалась тенденция к более высоким показателям КДД ЛЖ ($p = 0,083$), размерам левого предсердия ($p = 0,091$), ММЛЖ ($p = 0,081$). При сравнении эхокардиографических показателей, полученных в острый период STEMI и через 6 месяцев после события, в группах с генотипами AA и AC и CC наблюдали статистически значимое увеличение или тенденцию к росту КДО ЛЖ ($p = 0,06$; $p = 0,034$), КДД ЛЖ ($p = 0,057$; $p = 0,01$), фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($p = 0,037$; $p = 0,07$). Оценка показателей ВСР в зависимости от полиморфных вариантов гена *AT1R1* через 6 месяцев после STEMI показала, что у пациентов с генотипами AC и CC по сравнению с пациентами с генотипом AA наблюдается статистически значимо более низкое значение SDNN ($p = 0,049$), HF ($p = 0,053$), а у пациентов с генотипом AC и CC — увеличение LF ($p = 0,069$) и отношения LF/HF ($p = 0,046$).

Выводы. У носителей генотипов AC и CC по сравнению с пациентами с генотипом AA гена *AT1R1* отмечено более выраженное увеличение размеров и объемов полости ЛЖ, диаметра левого предсердия, ММЛЖ в острый период STEMI. Через 6 месяцев после события в обеих группах наблюдались дилатация ЛЖ и рост ФВ ЛЖ, что свидетельствует о сходном варианте динамики компенсации согласно закону Франка — Старлинга. У пациентов со STEMI с генотипами AC и CC по сравнению с генотипом AA неблагоприятная структура постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ ассоциируется с более выраженным симпато-вагусным дисбалансом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, однонуклеотидный полиморфизм A1166C гена *AT1R1*, ремоделирование сердца.

Allele status of single nuclear polymorphism A1166C of *AT1R1* gene and cardiac remodeling after ST segment elevation myocardial infarction

O. V. Petyunina, M. P. Kopytsya

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

The aim — to analyse the dynamics of miocardium structural and functional parameters, to demonstrate the heart rate variability in patients with myocardial infarction with ST segment elevation depending on polymorphism A1166C of *AT1R1* gene.

Materials and methods. 87 patients with STEMI, 70 (80%) male and 17 (20%) female average age 58.94 ± 10.16 years were examined. Patients were hospitalized to SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine» during first three days after selective coronary angiography and infarct-related artery stenting were performed. After 6-month observation period 57 patients were examined. Allele polymorphism A1166C of *AT1R1* gene was determined by polymerase chain reaction in real time, heart rate variability (HRV) — Cholter 24-hour monitoring, morpho-functional data — ultrasound research.

Results and discussion. In patients with AC and CC-genotypes compared with AA on 1–3 day of STEMI higher level of LVEDD ($p = 0.004$), LVESD ($p = 0.043$), LVMM ($p = 0.041$), frequency of mitral regurgitation ($p = 0.028$), the tendency to higher LVEDV ($p = 0.089$) were revealed. These means unfavorable structure of early post infarction myocardial remodeling (RM). After 6 month patients with AC and CC-genotypes compared with AA demonstrated higher LVEDD ($p = 0.083$), left atrium ($p = 0.091$), LVMM ($p = 0.081$). When analysed echocardiographic data in acute period of STEMI and after 6-month observation, groups with AA and AC and CC-genotypes demonstrated significant increasing or growth tendency to higher level of LVEDV ($p = 0.06$, $p = 0.034$), LVEDD ($p = 0.057$, $p = 0.01$), LVEF ($p = 0.037$, $p = 0.07$) respectively. In patients with AC and CC-genotypes compared with AA were lower level of SDNN ($p = 0.049$), HF ($p = 0.053$), higher level of LF ($p = 0.069$) and LF/HF-index ($p = 0.046$).

Conclusions. Polymorphic AC and CC-genotype carriers compared with AA-genotype of *AT1R1* gene demonstrated more relevant increase of left ventricular diameters and volume, left atrium and LV myocardial mass in acute period of STEMI. After 6-month period in both groups LV dilatation and LVEF were observed. These data refer to the similar with Frank — Starling law dynamic of compensation. Patients with AC and CC-genotypes compared with AA demonstrate unfavorable structure of LV CR which is associated with more expressed sympathetic-vagous dysbalance.

Key words: STEMI, single nuclear polymorphism A1166C of *AT1R1*, cardiac remodeling.