

DOI: 10.26693/jmbs03.01.178

УДК 616.127-005.8-092:575.174.015.3:616.8

Петюніна О. В.

ЧАСТОТА АЛЕЛЕЙ ТА ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ АТІІR1 ТА СYP11B2 У ХВОРИХ НА STEMI З НАЯВНІСТЮ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ СТАНІВ

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

o_petyunina@ukr.net

Метою дослідження стало визначення взаємозв'язку між поліморфними варіантами гена СYP11B2 (-344TC) та АТІІR1 (A1166C) та їх комбінаціями з тривожно-депресивними розладами (ТДР) у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI).

Обстежено 85 пацієнтів зі STEMI, 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, в середньому віці (58,94 ± 10,16) років. Алельний поліморфізм -Т344С (СYP11B2) та А1166С (АТІІR1) генів визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. ТДР діагностували за допомогою опитувальника Тейлора та шкали HADS (Heart Anxiety and depression Scale), завдяки яким пацієнтів розділили на дві групи – з ТДР та без.

Частоти досліджуваних поліморфізмів, що спостерігались, відповідали розподілу Харді-Вайнберга ($P > 0,05$). Відносний ризик захворіти на STEMI в присутності ТДР асоціювався з генотипом 344ТТ гена СYP11B2, ВШ 0,33, 95% ДІ [0,13-0,91], $P = 0,05$, Т-алеллю, ВШ 1,94, 95% ДІ [0,04-3,56], $P = 0,03$, комбінації варіантів 1166АА та -344ТТ, $P = 0,049$. 344С-алель гена СYP11B2 може розглядатись як протективний фактор: ВШ 0,52, 95% ДІ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

344Т-алель та 344ТТ-поліморфізм гена СYP11B2 асоціюється з більш високим відносним ризиком захворіти STEMI при наявності ТДР. Комбінація 1166АА-344ТТ-варіантів генів АТІІR1 та СYP11B2 з більшою частотою зустрічається у хворих на STEMI з ТДР. Не знайдено асоціацій між поліморфними варіантами гена АТІІR1 та ТДР у пацієнтів зі STEMI.

Ключові слова: STEMI, тривожно-депресивні розлади, поліморфізми СYP11B2 (-344TC) та АТІІR1 (A1166C).

Зв'язок роботи науковими програмами, планами, темами: «Розробка сучасних моделей стра-

тифікації ризику та визначення персоніфікованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № держ. реєстрації 0114U001167, шифр теми: 02/14.

Вступ. Завдяки сучасним дослідженням в діагностиці та лікуванні інфаркту міокарда (ІМ), він залишається одним з найбільш грозних захворювань в кардіологічній практиці. Важливе місце в попередженні розвитку ІМ належить вплив на фактори ризику, до числа яких поряд з класичними відносять тривожно-депресивні розлади (ТДР). В дослідженні INTERHEART по виявленню асоційованих з ІМ факторів ризику, що проводилось у 52 країнах світу, тривога і депресія займає 3 місце в числі факторів ризику [18]. Депресія при хронічній ІХС, після гострого коронарного синдрому повинна розглядатись як чинник несприятливого прогнозу для загальної та серцево-судинної смертності, а також нефатальних серцевих подій [2, 13, 14].

Молекулярно-генетичні дослідження дозволили віділити генетичні маркери, як фактори серцево-судинного ризику, серед них важливе значення належить генам ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Дослідження генів-кандидатів РААС при ІМ обумовлено встановленими фактами активації всіх складових системи в гострому та наступному періодах захворювання, її впливом на перебіг захворювання та процес післяінфарктного ремоделювання [1]. У відповідь на стрес відбувається активація гіпоталамо-питуітарно-адреналової вісі (ГПА) з вивільненням адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу та гормонів симпато-адреналової системи в кровообіг. Стимули та ситуації, котрі викликають загальний адаптаційний синдром, є стресорами, а відповідь організму – стресовими реакціями. Паралельно з ГПА-віссю внаслідок стресу відбувається активація РААС та збільшення рівню ангіотензину-II (АТII), який посилює продукцію альдостерона в наднирниках та серці. Надлишок циркулюючих та внутрішньоміокардіальних АТII та альдостерону посилює

репаративний та реактивний інтерстиціальний та періваскулярний фіброз міокарда, стимулює синтез колагену II та III типів, ендотеліальну дисфункцію, активує запалення, оксидативний стрес, апоптоз кардіоміоцитів, що зрештою призводить до гіпертрофії, дилатації, дисфункції лівого шлуночку та прогресування ремоделювання міокарда [6, 7, 17]. Інфаркт міокарда виникає внаслідок взаємодії факторів ризику та генетичною схильністю, в світі значно поширюються молекулярно-генетичні дослідження ролі генетичних маркерів в розвитку, перебігу та прогнозуванні ІМ [9, 16].

Поліморфізм генів РААС може впливати як на особливості реакції організму на стрес, так і визначати генетичну схильність до ІМ. Ген рецептора до АТІІ типу R1 (АТІІR1) знаходиться на хромосомі 3q21-q25. Найбільш вивченим є варіант А1166С (rs5186), що розташований на нетранслюючому 3'-регіоні, де відбувається конверсія А (аденіна) в С (цитазин), та обумовлює А/С-поліморфізм. Представлені докази асоціації поліморфізму А1166С гена АТІІR1 з артеріальною гіпертензією (АГ), ІХС, ІМ, ХСН [3, 4, 11]. Кінцевий етап синтезу альдостерона з дезоксикортикостерону каталізує фермент альдостерон-синтаза, за первинну структуру якої відповідає ген СYP11B2. Поліморфізм промотерної ділянки гена альдостерон-синтази СYP11B2 – Т344С – широко обговорюється в літературі з позицій асоціації з серцево-судинним ризиком [10, 19].

Генетичний профіль ризику ІМ є гетерогенним. Взаємодія поліморфних варіантів генів АТІІR1 та СYP11B2 можуть бути відповідальними за асоціацію між ТДР та ІМ, однак, в літературі це питання не знайшло висвітлення.

Мета даної роботи – вивчення асоціації між поліморфізмами генів СYP11B2 (-344ТС), АТІІR1 (А1166С) та їх комбінації з ТДР у хворих на ІМ з елевацією сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction – STEMI).

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 85 пацієнтів на STEMI, з них 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, у середньому віці $(58,94 \pm 10,16)$ років. Пацієнти були госпіталізовані у 2014–2016 рр. у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» протягом перших трьох діб STEMI після проведення селективної коронарографії (СКГ) зі стентуванням інфаркт-залежної артерії, котре проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева.

Усі дослідження проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від

04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз STEMI встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2012р.) [5] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST".

Для об'єктивізації наявності ТДР, які є факторами ризику ІМ, використовували опитувальник HADS (Heart Anxiety and Depression Scale), та опитувальник Teylor. Тестування хворих дозволило виділити дві групи: 1 – з нормальним або граничним проявом тривоги, що склала 48 пацієнтів, та 2 – підвищеним її рівнем – 37 пацієнтів. Опитувальники відображували рівень ТДР протягом 7-10 діб до ІМ.

Дослідження алельного поліморфізму А1166С гена АТІІR1, поліморфізму -Т344С гена СYP11B2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів виробництва "СИНТОЛ" (РФ). Дослідження проводилось у лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМНУ».

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

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед обстежених пацієнтів зі STEMI спостерігались наступні фактори ризику: у 66 (78%) АГ, 19 (22%) – цукровий діабет 2 типу, 47 (55%) – паління, 48 (56%) – обтяжена спадковість щодо ішемічної хвороби серця, 49 (56%) – гіперхолестеринемія, 27 (32%) – підвищений індекс маси тіла ($> 25/m^2$), 41 (48%) – систолічний артеріальний тиск > 140 мм рт.ст., 27 (32%) – діастолічний артеріальний тиск > 90 мм рт.ст., ТДР – 37 хворих (43,5%), ІМ в анамнезі спостерігався у 8 (9%) випадків. Передній ІМ був діагностований у 52 (61%) осіб, задній – 33 (39%), ураження 1 коронарної артерії $> 50\%$ виявлено у 17 (20%) пацієнтів, 2 – у 14 (16%), 3 – у 11 (13%).

Частота генотипів та алелей поліморфізмів -Т344С гена СYP11B2 та А1166С гена АТІІR1 у хворих на STEMI в залежності від наявності ТДР представлена в **таблицях 1 та 2**.

Таблиця 1 – Частота генотипів та алелей поліморфізму А1166С гена АТІІR1 у хворих на STEMI в залежності від наявності тривожно-депресивних розладів

Алелі та генотипи	Без ТДР (n = 48)	З ТДР (n = 37)	χ^2	P
А-алель	69 (71,9 %)	54 (73%)	3,26	0,07
С-алель	27 (28,1 %)	20 (27%)	3,26	0,07
АА-генотип	25 (52,1%)	20 (54,1%)	0,03	0,86
АС-генотип	19 (41,6 %)	14 (37,8 %)	0,03	0,87
СС-генотип	4 (6,3%)	3 (8,1 %)	0,13	0,72

У групі хворих на STEMI без ТДР спостерігається наступна частота генотипів поліморфізму А1166С гена АТІІR1: АА 0,521, АС 0,416, СС 0,630; очікувана частота – АА 0,531, АС 0,395, СС 0,734 ($\chi^2 = 0,28$, $P > 0,05$), в групі з ТДР – АА 0,541, АС 0,378, СС 0,810; очікувана частота – АА 0,533, АС 0,394, СС 0,729 ($\chi^2 = 0,17$, $P > 0,05$), що відповідає розподілу Харді-Вайнберга. Достовірних відмінностей між алелями та генотипами поліморфних варіантів гена АТІІR1 в залежності від наявності ТДР не виявлено.

У групі на STEMI без ТДР спостерігається наступна частота генотипів поліморфізму -Т344С гена СУР11В2: ТТ 0,167, ТС 0,583, СС 0,250; очікувана частота – ТТ 10,8, ТС 23,83, СС 14,08 ($\chi^2 = 3,03$, $P > 0,05$), в групі з ТДР - ТТ 0,210, ТС 0,497,

Таблиця 2 – Частота генотипів та алелей поліморфізму -Т344С гена СУР11В2 у хворих на STEMI в залежності від наявності тривожно-депресивних розладів

Алелі та генотипи	Без ТДР (n = 48)	З ТДР (n = 37)	χ^2	P	ВШ, 95% ДІ
Т-алель	44 (45,8 %)	46 (62,2 %)	4,47	0,03	1,94 [1,04-3,56]
С-алель	52 (54,2 %)	28 (37,8 %)	4,47	0,03	0,52 [0,28-0,96]
ТТ-генотип	8 (16,7 %)	14 (37,8%)	3,84	0,05	0,33 [0,13-0,91]
ТС-генотип	28 (58,3 %)	18 (48,6 %)	0,79	0,37	
СС-генотип	12 (25,0 %)	5 (13,5 %)	0,13	0,72	

Таблиця 3 – Сумісна зустрічаємість поліморфних варіантів генів АТІІR1 та СУР11В2 у хворих на STEMI в залежності від наявності тривожно-депресивних станів

Комбінації генотипів	Без ТДР (n = 48)	З ТДР (n = 37)	χ^2	P
1166АА-344ТТ	6 (12,5 %)	12 (32,4%)	3,85	0,049
1166АА-344ТС	14 (29,2%)	6 (16,2 %)	1,29	0,255
1166АА-344СС	5 (10,4%)	2 (5,4%)	0,19	0,664
1166АС-344ТТ	2 (4,2%)	2 (5,4%)	0,06	0,588
1166АС-344ТС	13 (27,1%)	9 (24,3%)	0,08	0,970
1166АС-344СС	4 (8,3 %)	3 (8,1%)	0,13	0,719
1166СС-344ТТ	0	0		
1166СС-344ТС	1 (2,1 %)	3 (8,1%)	0,61	0,217
1166СС-344СС	3 (6,3%)	0	0,91	0,175

СС 0,293; очікувана частота – ТТ 0,386, ТС 0,470, СС 0,143 ($\chi^2 = 0,12$, $P > 0,05$), що відповідає розподілу Харді-Вайнберга. Носійство генотипу ТТ СУР11В2 (поліморфізм Т344С) асоціюється зі збільшенням відносного ризику захворіти на STEMI за наявності ТДР, ВШ 0,33, 95% ДІ [0,13-0,91], $P = 0,05$, носійство алелі Т асоціюється зі збільшенням відносного ризику захворіти на STEMI за наявності ТДР, ВШ 1,94, 95% ДІ [0,04-3,56], $P = 0,03$. В даному випадку алель С може розглядатися як протективний фактор: ВШ 0,52, 95% ДІ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

Згідно до результатів, що представлені в **таблиці 3**, у хворих на STEMI з ТДР частіше спостерігалась комбінація 166АА-344ТТ-варіантів генів АТІІR1 та СУР11В2 ($P = 0,049$). Інші комбінації міжгенних взаємовідносин не мали достовірних відмінностей.

Існують дані, що в білій популяції -344Т-алель асоціюється з більш високою секрецією альдостерона [17, 19]. Murck H., et al., 2003, у пацієнтів з депресією, навіть без кардіоваскулярної патології, знайшли підвищення рівня альдостерона та назвали його маркером депресії [15]. В експериментальних дослідженнях стрес та дистрес супроводжувались більш високими рівнями утворення альдостерону. В обзорі Kubzanski L.D., et al, 2010, представлені клінічні та експериментальні докази зв'язку альдостерона з депресією та запропонована модель опосередкування альдостероном ефекту психологічного стресу та негативних афективних станів на серцево-судинну систему [12]. Отримані в даному дослідженні результати свідчать про асоціацію -344Т-алелю, поліморфного варіанта -344ТТ гена СУР11В2 з ТДР у хворих на STEMI та відображують генетичну схильність до виникнення ГІМ за наявності ТДР.

Даних за асоціацію між STEMI, ТДР та генотипами гена АТІІR1 в нашому дослідженні не знайдено. Разом з цим, відомо, що в головному мозку розташовані рецептори до ангіотензину I та II типу та існує висока концентрація АТІІ, що зумовлена поєднанням впливу локальної РААС та РААС кровообігу. В обзорі Guimond M.O., та співавт., 2012, були узагальнені сучасні дані щодо властивостей рецепторів II типу до АТІІ (АТІІR2), описано їх експресію в різних структурах головному мозку. Описані рецептори відповідальні за когнитивну функцію,

неврологічні розлади, регуляцію апетиту та, можливо, метаболічні розлади. Вплив АТІІ на функцію мозку через АТІІR2 супроводжується підвищенням збудливості та пластичності нейронів [8]. Вказані ефекти АТІІ на кровообіг пов'язують зі збудженням АТІІR2 та, частково, збудженням рецепторів до ангіотензину IV (АТІV) 4 типу (АТІV R4). Не виключено, що відсутність зв'язку між поліморфними варіантами гена АТІІR1, ТДР та STEMI пояснюється тим, що вплив АІІ на функцію мозку опосередковується через АТІІR2 та АТІV R4.

Висновки. Збільшення відносного ризику захворювати на STEMI за наявності ТДР асоціюються з

генотипом ТТ СYP11B2 (поліморфізм -Т344С), ВШ 0,33, 95% ДІ [0,13-0,91], P = 0,05, носійством Т-алелі, ВШ 1,94, 95% ДІ [0,04-3,56], P = 0,03, комбінації АА-ТТ-варіантів генів АТІІR1 та СYP11B2, P = 0,049. Алель С гена СYP11B2 може розглядатися як протективний фактор: ВШ 0,52, 95% ДІ [0,28-0,96], P = 0,03.

У носіїв поліморфних варіантів гена АТІІR1, що хворіли на STEMI, асоціації з ТДР не виявлено.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження асоціації ТДР у хворих на STEMI з поліморфізмами генів, що можуть поєднувати властивості тривоги та нейрогуморальної активації.

References

1. Kokorin VA, Volov NA, Dudareva AV, i dr. Neurohumor alnie narusheniia i metody ih korrektsii u bolnykh, perenesshich infarct miocarda. *Rossiiski Kardiologicheskii Zhurnal*. 2009; 1 (75): 62-8. [Russian].
2. Kovalenko VM. *Stres i choroby systemy krovoobigu*: posobnyk pid red Kovalenka VM, Kornatskogo VM. Natsionalny naukovy centr "Instytut kardiologii im VM Strazheska. Kyiv, 2015. 52 s. [Ukrainian].
3. Tseluiko VI, Yakovleva LM, Popova KI. Faktory shcho vplyvayut na perebig infarctu miokarda u hvorych na ishemichnu hvorobu sertsya. *Liky Ukrainy*. 2013; 3-4 (16-17): 19-23. [Ukrainian].
4. Zhebel VM, Starzhynska OL, Gefter YuO ta spivavt. Genotyp receptora do angiotensynu II 1 typu yak factor vplyvu na strukturu ta funktsiiu miocarda u hvorych na hypertonichnu hvorobu riznoi tyazhkosti. *Arterialnaia Hypertensiia*. 2009; 1 (3): 24-9. [Ukrainian].
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569–619. PMID: 22922416. DOI:10.1093/eurheartj/ehs215.
6. Gomes-Sanchez E, Gomes-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Physiol*. 2014; 4 (3): 965-94. DOI: 10.1002/cphy.c130044.
7. Graeff FG. Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29 (1): 53-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462007000500002>.
8. Guimond MO, Gallo-Payet N. The Angiotensin II type 2 receptor in brain functions: an Update. *International Journal of Hypertension*. 2012; Article ID 351758, 18 pages. DOI: 10.1155/2012/351758.
9. Hara M, Sakata Y, Sato H. Genetic Factors in Myocardial Infarction. *Rinsho Byori*. 2013; 61 (2): 176-83. PMID: 23672096.
10. Hengstenberg C, Holmer SR, Mayer B, et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Hypertension*. 2000; 35: 704-9. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.704>.
11. Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O, et al. Association between Angiotensin II type I receptor polymorphism and sudden cardiac death in myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013; 35 (5): 287-93. DOI: 10.1155/2013/731609.
12. Kubzanski LD, Adler GK. Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34 (1): 80-6. PMID: 19631234. PMCID: PMC3099453. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.005.
13. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement for the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 129: 1350-69. PMID: 24566200. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000019.
14. May HT, Horne BD, Knight S, Knowlton KU, Bair TL, Lappé DL, Le VT, Muhlestein JB. The association of depression at any time to the risk of death following coronary artery disease diagnosis. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2017; 3: 296-302. PMID: 28950317. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcx017.
15. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The rennin-angiotensin-aldosterone system in patients with depression compared with controls – a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 2003; 3: 15. DOI: 10.1186/1471-244X-3-15.
16. Preuss M, König IR, Thompson JR, Erdmann J, Absher D, Assimes TL, Blankenberg S, Boerwinkle E, Chen L, et al. Design of the Coronary Disease Genome-Wide Replication And Meta-Analyses (CARDIoGRAM) Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3 (5): 475-83. PMID: 20923989. PMCID: PMC3070269. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.899443.
17. Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J*. 2007; 54 (3): 359-70. PMID: 17409575. <https://doi.org/10.1507/endocrj.KR-80>.
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
19. Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S, et al. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*. 2013; 169: 15-25. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0813>.

УДК 616.127-005.8-092:575.174.015.3:616.8

ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АТИИР1 И СYP11B2 У БОЛЬНЫХ STEMI С НАЛИЧИЕМ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

Петюнина О. В.

Резюме. Целью исследования явилось определение взаимосвязи между полиморфными вариантами гена СYP11B2 (-344TC) и АТИИР1 (А1166C) и их комбинациями с тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (STEMI).

Материалы и методы. Обследовано 85 пациентов со STEMI, 68 (80%) мужчин и 17 (20%) женщин, в среднем возрасте (58,94 ± 10,16) лет. Аллельный полиморфизм -Т344С (СYP11B2) и А1166С (АТИИР1) генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. ТДР диагностировали с помощью опросника Тейлора и шкалы HADS (Heart Anxiety and depression Scale), благодаря которым пациентов разделили на две группы – с ТДР и без.

Результаты и дискуссия. Наблюдаемая и ожидаемая частоты исследуемых полиморфизмов соответствовали распределению Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Относительный риск заболеть STEMI в присутствии ТДР ассоциировался с генотипом 344ТТ гена СYP11B2, ОШ 0,33, 95% ДИ [0,13-0,91], $P = 0,05$, Т-аллелью, ОШ 1,94, 95% ДИ [0,04-3,56], $P = 0,03$, комбинации 1166АА-344ТТ-вариантов, $P = 0,049$. 344С-аллель гена СYP11B2 может рассматриваться как протективный фактор: ОШ 0,52, 95% ДИ [0,28-0,96], $P = 0,03$.

Выводы. 344Т-аллель и 344ТТ-полиморфизм гена СYP11B2 ассоциируется с более высоким относительным риском заболеть STEMI при наличии ТДР. Комбинация 1166АА-344ТТ-вариантов генов АТИИР1 и СYP11B2 с большей частотой встречается у пациентов STEMI с ТДР. Не найдено ассоциаций между полиморфными вариантами гена АТИИР1 и ТДР у пациентов со STEMI.

Ключевые слова: STEMI, тревожно-депрессивные расстройства, полиморфизмы СYP11B2 (-344TC) и АТИИР1 (А1166C).

UDC 616.127-005.8-092:575.174.015.3:616.8

Allele and Genotype Frequency of Polymorphous Variants of Aтиir1 and Cyp11b2 Genes in Patients with Stemi with the Presence of Anxiety and Depressive Conditions

Petyunina O. V.

Abstract. The purpose of the study is to determine the link between CYP11B2 (-344TC) and АТИИР1 (А1166C) polymorphisms and their combinations with anxiety and depressive disorders (ADD) in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and methods. 85 patients with STEMI were examined, 68 (80%) men and 17 (20%) women, with the average age (58,94 ± 10,16) years old. We used the questionnaire of HADS (Heart Anxiety and Depression Scale) and the Tailor questionnaire for objectification of existing alarming and depressive disorders which are risk factors of a myocardial infarction. Testing of patients allowed allocating two groups: the first one was with normal or limit implication of alarm it made up 48 patients, and the second group had 37 patients with the increased level. Allele polymorphism T344C of CYP11B2 and A1166C of АТИИР1 gene were determined by polymerase chain reaction in real time.

Statistics was obtained thanks to software package Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. ADD were diagnosed with the help of Tailor questionnaire and Heart Anxiety and depression Scale (HADS). All the patients were divided in two groups – with ADD and without them.

Results and discussion. Observed and estimated frequencies of investigated polymorphisms were in tune with Hardy-Weinberg equilibrium ($P > 0,05$). Relative risk of STEMI in the presence of ADD is associated with TT-genotype of CYP11B2 gene (-T344C polymorphism), OR 0,33, 95% CI [0,13-0,91], $P = 0,05$, T-allele, OR 1,94, 95% CI [0,04-3,56], $P = 0,03$, combination of 1166AA-344TT-variants, $P = 0,049$. 344C-allele of CYP11B2 gene can be considered as protective factor: OR 0,52, 95% CI [0,28-0,96], $P = 0,03$.

Conclusions. 344T-allele and 344TT-polymorphism of CYP11B2 gene is associated with higher relative risk of STEMI in the presence of ADD. In patients with STEMI and ADD more often appears the combination of 1166AA-344TT-polymorphous variants of АТИИР1 and CYP11B2 genes. We found no associations between polymorphous variants of АТИИР1 gene and ADD in patients with STEMI.

Keywords: STEMI, anxiety and depressive disorders, CYP11B2 (-344TC) and АТИИР1 (А1166C) polymorphisms.

Стаття надійшла 22.11.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування