

УДК 616.126-31:616.127-005.8:575.174.015.3

ISSN 1605-7295 (Print)

ISSN 2522-1175 (Online)

Особливості ремоделювання серця у хворих, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, залежно від поліморфізму Lys198Asn гена ендотеліну-1



**О.В. Петюніна,
М.П. Копиця,
В.Ю. Гальчинська,
Л.Л. Петеньова**

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

Мета роботи — вивчити клініко-генетичні аспекти асоціацій поліморфізму Lys198Asn гена ендотеліну-1 (EDN-1) з розвитком ремоделювання міокарда після перенесеного гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (ГІМеСТ).

Матеріали та методи. До дослідження залучено 91 пацієнта з ГІМеСТ, 70 (77%) чоловіків та 21 (23%) жінку віком ($60,3 \pm 9,4$) року після проведення селективної коронароангіографії (СКГ) із стентуванням інфаркт-залежної артерії. Дослідження поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною схемою детекції результату. Спостереження за пацієнтами відбувалось протягом 6 міс після індексної події.

Результати та обговорення. Виявилось, що частота виникнення ГІМеСТ у чоловіків — носіїв генотипів Lys198Asn та Asn198Asn гена EDN-1 в 3,19 разу вище, ніж у жінок ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,043$); з наявністю артеріальної гіпертензії — в 3,72 разу вище ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,038$); у курців — в 2,06 разу ($\chi^2 = 4,66$; $p = 0,031$), що асоціюється з більш тяжкими ушкодженнями коронарних судин. У гострому періоді ГІМеСТ структурно-функціональні показники міокарда залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 не відрізнялись. Через 6 міс після події у носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn у порівнянні з генотипом Lys198Lys відбувалось збільшення розмірів та об'ємів порожнини лівого шлуночка (ЛШ), маси міокарда ЛШ, діаметра лівого передсердя, тобто відзначалась схильність до прогресуючого процесу ремоделювання міокарда та розвитку хронічної серцевої недостатності.

Висновки. У хворих, що перенесли ГІМеСТ, генотипи Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 у порівнянні з генотипом Lys198Lys асоціюються з індивідуальною схильністю до формування дилатації ЛШ, тобто несприятливого або дезадаптивного варіанта післяінфарктного ремоделювання міокарда.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, поліморфізм Lys198Asn гена ендотеліну-1, ремоделювання лівого шлуночка.

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
E-mail: o_petyunina@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
21 жовтня 2018 р.

Важливою патогенетичною складовою всіх клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) є ендотеліальна дисфункція (ЕД), що самостійно та в тісному зв'язку з іншими регуляторним системами модулює перебіг захворювань та їх розрешення. Доведена участь багатофункціонального вазоконстрикторного поліпептиду ендотеліну-1 (ЕТ-1) в патогенезі гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Так, ГІМ супроводжується підвищенням рівня ЕТ-1 у крові, при неускладненому інфаркті міокарда (ІМ) його рівень повертається до норми через 1–5 діб, при ускладненому перебігу значення пептиду залишається у високій концентрації більш тривалий період [1, 2, 17]. Ступінь активації утворення ЕТ-1 при ГІМ корелює з об'ємом ушкодженого міокарда, його локалізацією — достовірно вищий рівень пептиду визна-

чався у пацієнтів з більш тяжким переднім у порівнянні з нижнім ІМ [17]. Тривале підвищення рівня ET-1 при ІМ є несприятливим прогностичним чинником розвитку ускладнень та прогресування серцевої недостатності [16]. Патогенетичну роль ET-1 при ГІМ підтверджено в експериментальних та клінічних роботах з використанням блокади дії пептиду [10, 17]. Показано позитивну дію блокади рецепторів до ET-1 на виживаність, зменшення аритмій, морфологічні та функціональні параметри міокарда [17]. Введення антагоніста рецептора ET-1 BQ-123 хворим на ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМеST) в порівнянні з плацебо супроводжувалось зменшенням креатинфосфокінази (КФК) та тропоніну Т (ТнТ), що свідчить про позитивний ефект блокади ET-1 на ушкоджений міокард [10].

ET-1 притаманні мітогенні властивості, що проявляються посиленням проліферації серцевих фіброblastів, гіпертрофії кардіоміоцитів, експресії молекул адгезії, утворенням екстрацелюлярного матриксу та, як наслідок, у хворих, які перенесли ГІМ, впливом на післяінфарктне ремоделювання міокарда. Кореляція між транскардіальним градієнтом ET-1 в гострій фазі ІМ, фракцією викиду (ФВ) та кінцево-діастолічним об'ємом (КДО) через 1 міс після події свідчить про його важливу роль для прогнозу еволюції ГІМ та післяінфарктного ремоделювання [23]. Пізніше післяінфарктне ремоделювання міокарда залежало від рівня ET-1 при ГІМ: при високому вихідному рівні ET-1 відбувалось прогресування патологічного ремоделювання міокарда, у пацієнтів із середніми та низькими значеннями ET-1 через 3 міс спостереження структурно-функціональні показники міокарда покращувались [2]. Порушення процесів, за які зазвичай відповідають поліморфні варіанти гена EDN-1, може впливати на характер післяінфарктного ремоделювання. Однак це питання недостатньо висвітлено в літературі.

Мета роботи — вивчити клініко-генетичні аспекти асоціацій поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 з розвитком раннього та пізнього ремоделювання міокарда після перенесеного ГІМеST.

Матеріали та методи

До дослідження був залучений 91 пацієнт з ГІМеST, 70 (77%) чоловіків та 21 (23%) жінка віком ($60,3 \pm 9,4$) року. Діагноз ГІМеST встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014. Дослідження проводили відповідно до положень Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (Протокол № 8 від 29.08.2016 р.). Усі пацієнти дали інформовану згоду на дослідження, методика його проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Розподіл тактики ревазуляризації: 56 (61,5%) пацієнтам було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) з використанням bare-metal coronary stent, 20 (22,0%) — первинний тромболізис із наступним ЧКВ протягом 24 год, 4 (4,4%) — лише тромболізис, 11 (12,1%) пацієнтів відмовились від втручання з особистих причин. Ад'ювантна терапія проводилась згідно з діючими рекомендаціями. Гіперхолестеринемію (ГХЕ) визначали відповідно до рекомендацій Європейської спілки кардіологів з дисліпідемій (2016). Артеріальна гіпертензія була діагностована згідно з рекомендаціями Європейської спілки кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2013). Дослідження поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції та подальшого аналізу довжини рестрикційних фрагментів із застосуванням електрофорезу в агарозному гелі, використовуючи набір реактивів «SNP-Експрес» («Літех», РФ). Виділення ДНК із цільної крові проводили за допомогою набору «ДНК-Сорб» («Амплісенс», РФ). Дослідження виконували в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) кuartилів вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу — у вигляді моди (Mo) та міжквартильного інтервалу (MKI) для ненормального розподілу. Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували метод ANOVA з визначенням U-критерію Манна—Уїтні та Вальда—Вольфовиця, χ^2 . Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Розподіл алелів та генотипів поліморфних варіантів Lys198Asn гена EDN-1 у хворих на ГІМеST відповідав рівновазі Харді—Вайнберга та показав наступну частоту алелів: Lys — 51,6% та Asn — 48,4%, генотипів Lys198Lys, Lys198Asn та Asn198Asn — 45, 41 та 14% (41, 37 та 13 пацієнтів відповідно), $p = 0,66$; $\chi^2 = 0,86$. У зв'язку з низькою частотою носійства генотипу Asn198Asn

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні дані хворих на ГІМеСТ та поліморфізм Lys198Asn гена EDN-1

Показник	Lys198Lys (n = 41)	Lys198Asn + Asn198Asn (n = 50)	M-U, χ^2 , p	OR, p
Вік	61,54 ± 8,39	57,30 ± 8,97	p = 0,049	
Чоловіки	27 (65,9%)	43 (86,0%)	$\chi^2 = 4,01$; p = 0,043	3,19 [1,12—8,33]
Жінки	14 (34,1%)	7 (14,0%)		
АГ	29 (70,7%)	45 (90,0%)	$\chi^2 = 4,31$; p = 0,038	3,72 [1,16—10,58]
ЦД 2 типу	17 (41,5%)	8 (16,0%)	$\chi^2 = 6,11$; p = 0,014	
Куріння	12 (29,3%)	23 (46,0%)	$\chi^2 = 4,66$; p = 0,031	2,06 [0,85—4,77]
Обтяжена спадковість за ІХС	26 (41,5%)	33 (66,0%)	$\chi^2 = 2,34$; p = 0,126	
ГХЕ	19 (46,3%)	31 (62,0%)	$\chi^2 = 2,23$; p = 0,135	
ІМТ > 30 кг/м ²	15 (34,1%)	19 (38,0%)	$\chi^2 = 0,02$; p = 0,890	
<i>Локалізація інфаркту</i>				
Передня	20 (48,9%)	23 (46,0%)	$\chi^2 = 0,07$; p = 0,792	
Задня	21 (51,2%)	27 (54,0%)		
<i>Кількість уражених судин (за даними СКГ)</i>				
Одна	22 (53,7%)	16 (32,0%)	$\chi^2 = 4,35$; p = 0,037	
Дві і більше	19 (46,3%)	34 (68,0%)		
СН за Killip 1—2	35 (85,4%)	45 (90,0%)	$\chi^2 = 0,12$; p = 0,725	
СН за Killip 3—4	6 (14,6%)	5 (10,0%)		

Таблиця 2. Біохімічні дані у хворих на ГІМеСТ залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1

Показник	Lys198Lys (n = 41)	Lys198Asn + Asn198Asn (n = 50)	T, M-U, p
КФК, од/л	802,05 [321,75—2243,05]	995,35 [373,10—3954,05]	0,048
КФК-МВ, од/л	94,70 [46,90—196,90]	159,95 [39,70—390,80]	0,0032
Кліренс креатиніну, мл/хв	109,54 ± 33,69	101,75 ± 29,44	0,242
Глюкоза крові, ммоль/л	10,37 ± 5,37	7,52 ± 3,31	0,0026
Гемоглобін, г/л	131,27 ± 16,10	132,92 ± 21,10	0,682
ЗХ, ммоль/л	5,18 ± 1,48	5,52 ± 1,53	0,287
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,16 ± 1,26	2,93 ± 1,21	0,378
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 ± 0,25	1,04 ± 0,23	0,001
Тригліцериди, ммоль/л	1,80 ± 0,84	1,76 ± 0,61	0,793
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74 ± 0,37	0,76 ± 0,28	0,770
ВЕФР-А, пг/мл	153,76 [77,58—222,82]	171,10 [95,68—255,72]	0,354

подальший аналіз клініко-анамнестичних даних проводився у двох групах — у пацієнтів з ГІМеСТ і Lys198Lys-генотипом (n = 41) та носіїв Lys198Asn + Asn198Asn-генотипів (n = 50). Контрольну групу склали 20 здорових осіб, порівнянних за статтю та віком, у яких частота генотипів Lys198Lys, Lys198Asn, Asn198Asn складала 60, 35 та 5%.

Як видно на табл. 1, наявність генотипу Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 асоціювалась з підвищеною достовірністю ІМ у чоловіків порівняно з жінками в 3,19 разу ($\chi^2 = 4,01$; p = 0,043). Артеріальна гіпертензія сприяє виникненню ІМ в 3,72 разу частіше за наявності генотипів Lys198Asn + Asn198Asn у порівнянні з носіями генотипу Lys198Lys гена EDN-1 ($\chi^2 = 4,31$; p = 0,038), куріння — в 2,06 разу частіше ($\chi^2 = 4,66$; p = 0,031). Асоціацій з іншими традиційними факторами ризику, для яких властива дисфункція ендотелію (обтяжена спадковість, гіперхо-

лестеринемія, ожиріння) не знайдено. Анамнез ІХС до виникнення ГІМеСТ (стабільна, нестабільна стенокардія, раніше перенесений ІМ), особливості перебігу ІМ (локалізація, ускладнення гострою серцевою недостатністю) у хворих на ГІМеСТ носіїв генотипів Lys198Lys та Lys198Asn + Asn198Asn не відрізнялись. Разом з цим, за даними СКГ, ураження двох та більше коронарних судин достовірно частіше спостерігалось у носіїв алеля Asn у порівнянні з гомозиготою за алелем Lys ($\chi^2 = 4,35$; p = 0,037).

Аналіз клініко-лабораторних показників у хворих на ГІМеСТ залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 показав достовірні відмінності таких показників, як КФК, КФК-МВ, глюкоза крові, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (табл. 2).

Так, пікові значення КФК, КФК-МВ у пацієнтів з ГІМеСТ — носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn достовірно перевищували їх рівень

Таблиця 3. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ГІМеСТ та через 6 міс спостереження залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 (M ± m)

Показник		Lys198Lys (n = 41)	Lys198Asn + Asn198Asn (n = 50)	
КДО ЛШ, мл	1	142,07 ± 33,47	140,40 ± 40,59	0,833
	2	146,00 ± 37,37	159,00 ± 24,91	0,0362
	p	0,617	0,0069 (13,2%)	—
КСО ЛШ, мл	1	63,39 ± 17,87	62,79 ± 27,76	0,905
	2	65,10 ± 24,30	74,00 ± 17,62	0,0461
	p	0,718	0,0178 (17,9%)	—
КДР ЛШ, см	1	5,19 ± 0,59	5,22 ± 0,67	0,823
	2	5,39 ± 0,66	5,68 ± 0,40	0,0114
	p	0,152	0,0001 (8,8%)	—
КСР ЛШ, см	1	3,83 ± 0,48	3,71 ± 0,71	0,359
	2	3,95 ± 0,69	4,13 ± 0,44	0,135
	p	0,363	0,0006 (11,3%)	—
ЛП, см	1	4,12 ± 0,50	4,07 ± 0,40	0,597
	2	4,21 ± 0,53	4,32 ± 0,44	0,282
	p	0,431	0,0037 (6,1%)	—
ФВ ЛШ, %	1	52,78 ± 13,67	53,08 ± 9,69	0,903
	2	53,13 ± 8,70	51,78 ± 9,24	0,476
	p	0,890	0,494	—
Е/А	1	0,83 ± 0,37	0,96 ± 0,43	0,130
	2	1,12 ± 0,65	1,15 ± 0,46	0,798
	p	0,0151	0,0354 (19,8%)	—
ММ ЛШ, г	1	255,92 ± 85,03	240,82 ± 83,08	0,426
	2	263,69 ± 89,41	273,51 ± 75,24	0,571
	p	0,688	0,0418 (13,6%)	—

Примітка. 1 — стаціонарний період ГІМеСТ, 2 — через 6 міс спостереження після ГІМеСТ.

у носіїв генотипу Lys198Lys ($p = 0,048$; $p = 0,032$ відповідно), що свідчить про більший об'єм ушкодженого міокарда у носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn. Рівень глюкози крові у носіїв генотипу Lys198Lys достовірно перевищував її рівень у носіїв алеля Asn ($p = 0,0026$), що поєднувалось з більшою частотою коморбідного ЦД 2 типу в першій групі у порівнянні з другою ($\chi^2 = 6,11$; $p = 0,014$). З числа показників ліпідного спектра увагу привертають відмінності щодо рівня ХС ЛПВЩ, який у хворих на ГІМеСТ — носіїв генотипу LysLys достовірно перевищував значення у пацієнтів з варіантами генотипів Lys198Asn + Asn198Asn ($p = 0,001$). Такі результати узгоджуються з даними G. Page та співавт. (2007), які при вивченні впливу 103 генів — кандидатів на ризик атеросклерозу визначили, що в жіночій популяції носійство алеля Asn гена EDN-1 асоціювалось з достовірним зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

Одним з маркерів ендотеліальної функції є васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР), що виконує ключову роль в індукції ангиогенезу, утворенні колатералей в ішемізованому міокарді, його реваскуляризації [12]. В експерименті стимуляція ендотелію підвищеними концентраціями ВЕФР призводила до посилення утворення ET-1

як в ушкодженому міокарді, так і граничній та інтактній зонах [9]. При порівнянні медіанних значень рівня ВЕФР-А у загальній популяції пацієнтів з ГІМеСТ спостерігалось достовірне підвищення рівня цитокіну відносно контролю (160,33 [83,82–299,62] пг/мл та (112,30 [75,45–164,65] пг/мл відповідно), ($p = 0,05$), що свідчить про активацію утворення ВЕФР-А внаслідок ГІМ, однак достовірних відмінностей рівня цитокіну між носіями генотипів Lys198Lys та Lys198Asn + Asn198Asn не знайдено ($p = 0,354$).

Порівняння параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у носіїв генотипу Lys198Lys у порівнянні з Lys198Asn + Asn198Asn у гострому періоді ГІМеСТ показав відсутність достовірних відмінностей між значеннями об'ємів та розмірів ЛШ, розмірами лівого передсердя (ЛП), ФВЛШ, масою міокарда (ММ) ЛШ (табл. 3).

За результатами доплерехокардіографії спостерігалось зниження Е/А в обох групах, що свідчить про порушення релаксації ЛШ, характерне для гострої фази ІМ. Через 6 міс після ГІМеСТ у пацієнтів — носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn порівняно з хворими, що мали генотип Lys198Lys, визначались достовірно вищі значення КДО ($p = 0,0362$), КСО ($p = 0,0461$), КДР ($p = 0,0114$). Відмінності показників

КСРЛШ, ЛП, ФВЛШ, Е/А, ММЛШ були недостовірними. Динамічні зміни структурно-функціональних показників міокарда в групі порівняння відрізнялись. Так, у пацієнтів – носіїв генотипу Lys198Lys через 6 міс після ГІМеСТ показники КДО, КСО, КДР, КСР, ЛП, ФВЛШ, ММЛШ достовірно не відрізнялись від вихідних, що свідчить про сприятливий перебіг післяінфарктного ремоделювання та протективне значення генотипу Lys198Lys гена EDN-1. У хворих на ГІМеСТ з варіантами генотипів Lys198Asn + Asn198Asn через 6 міс після події визначалось достовірне збільшення показників КДО ($p = 0,069$; 13,2%), КСО ($p = 0,0178$; 17,9%), КДР ($p = 0,0001$; 8,8%), КСР ($p = 0,0006$; 11,3%), ЛП ($p = 0,0037$; 6,1%), ММЛШ ($p = 0,0418$; 13,6%), тобто відбувалось прогресування дилатації порожнини ЛШ, збільшення його розмірів, діаметра лівого передсердя, ММЛШ, що вказує на схильність носіїв генотипу Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 до несприятливого дезадаптивного варіанта післяінфарктного ремоделювання. Привертає увагу відсутність в обох групах достовірних змін ФВЛШ, та якщо в першій групі хворих це логічно пов'язано із сприятливою динамікою інших параметрів, то у другій – поєднання дилатації порожнини ЛШ та збільшення його діаметра зі збереженою ФВЛШ відповідає закону компенсації Франка–Старлінга, який діє за рівня КДО від 75 до 210 мл. Достовірне збільшення відношення Е/А, яке визначалось в обох групах, відображає прогресуючу діастолічну дисфункцію та її перехід в II тип – псевдонормалізації.

Дистанція виконання тесту 6-хвилинної ходьби в першій групі хворих склала ($488,6 \pm 67,9$) м, у другій – ($416,5 \pm 71,5$) м, ($p = 0,045$), що свідчить про вищий рівень толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів – носіїв генотипу Lys198Lys гена EDN-1 у порівнянні з хворими – носіями алеля Asn. Таким чином, поєднання сприятливих змін внутрішньосерцевої гемодинаміки, переносимості фізичного навантаження у пацієнтів – носіїв генотипу LysLys протягом 6 міс після ГІМеСТ свідчить про протективну роль варіанта Lys198Lys стосовно процесу післяінфарктного ремоделювання. Хворі, що перенесли ГІМеСТ, носії генотипів Lys198Asn + Asn198Asn відрізнялись прогресуючим збільшенням порожнини ЛШ, зниженням толерантності до фізичного навантаження, що дозволяє вважати наявність генотипів Lys198Asn та Asn198Asn фактором, що асоціюється з дезадаптивним перебігом післяінфарктного ремоделювання та розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Серед низки поліморфних варіантів гена EDN-1, що впливають на серцево-судинний ризик, в клінічних дослідженнях найбільше вивчається поліморфізм Lys198Asn гена ET-1, що розташований на хромосомі 6p24-p23 та складається з 5 екзонів та 4 інтронів. Заміна гуаніну на тимін в позиції 594 нуклеотидної послідовності (594G > T) призводить до заміни амінокислоти лізин (Lys) на аспарагін (Asn) в кодоні 198 поліпептиду (Lys198Asn), змінює структуру та активність білка [11, 22]. Дослідження асоціацій поліморфних варіантів Lys198Asn гена EDN-1 проводилось при артеріальній гіпертензії, ІХС, ХСН, інсультах, визначався зв'язок з їх поширеністю, впливом на перебіг захворювання, ускладненнями, темпами прогресування, прогнозом. У більшості досліджень встановлено зв'язок між генотипом Asn198Asn, алелем Asn та більш високими значеннями ET-1 в крові, що дає підстави вважати контингент хворих – носіїв алеля Asn групою високого ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій [7, 8, 15, 19].

А. Роров та співавт. (2008) у пацієнтів з тяжкою АГ визначили, що носійство ТТ-гомозиготи (AsnAsn-гомозиготи) асоціювалось з більшою частотою ІХС, особливо трисудинного коронарного ушкодження. Автори вважають, що саме цей поліморфізм у позиції 198 дозволяє диференціювати групи високого ризику в гетерогенній популяції хворих на АГ [21]. У жінок з ІХС без ангіографічних ознак коронарного атеросклерозу по мірі посилення ендотеліальної дисфункції та вазоспастичної реакції плечової артерії при пробі з реактивною гіперемією достовірно частіше зустрічалось носійство алеля Asn та збільшення частоти ІМ, яка у пацієнтів з тяжким ступенем ендотеліальної дисфункції складала 67%, помірним ступенем – 29,6% [5]. Відносний ризик розвитку кардіального синдрому Х у жінок з генотипами Asn198Asn та Lys198Asn був в 20,3 разу вищим у порівнянні з носійством генотипу LysLys без ІХС в анамнезі [8]. Поодинокі дослідження присвячені вивченню ролі поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 у хворих з ГКС та ГІМ. У хворих з ГКС визначено асоціацію між носійством алеля Asn в гомота гетерозиготному станах з більшою концентрацією ET-1 в крові у порівнянні з генотипом LysLys, однак зв'язків поліморфізму гена EDN-1 з іншими характеристиками ГІМ виявлено не було [8]. В.В. Кашталап (2015) у хворих на ГІМеСТ виявив асоціацію поліморфних варіантів гена EDN-1 з несприятливими серцево-судинними фенотипами (АГ, ЦД, інсульт, мультифокальний атеросклероз), а також роль полі-

морфізму гена EDN-1 в прогресуванні мультифокального атеросклерозу [4]. Разом з цим, M. Palacin та співавт. (2009) у чоловіків віком до 55 років не знайшли асоціації між розвитком ІМ та частотою поліморфізмів вищезначеного гена [18].

Вплив ET-1 на структурно-функціональні параметри міокарда обумовлений здатністю пептиду посилювати фіброз міокарда шляхом активації проліферації кардіальних фіброblastів, експресії молекул адгезії, стимуляції відкладення екстрацелюлярного матриксу, а також гемодинамічною складовою, що пов'язана із системною та коронарною вазоконстрикцією, посиленням перед- та постанвантаження, ішемією міокарда [1, 7, 17, 14, 20]. Нечисленні дослідження присвячені внеску гена-кандидата EDN-1 та його поліморфних варіантів Lys198Asn в розвиток гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, зміни розмірів та об'ємів порожнин серця, тобто процесу ремоделювання міокарда. Так, Г.О. Палагнюк, В.М. Жебель (2016) у хворих на неускладнену ГХ та ускладнену ХСН визначили, що носійство алеля Asn асоціювалось з негативними змінами показників гіпертрофії міокарда, об'ємів ЛШ, ФВЛШ, загального периферичного опору, діастолічної функції, САТ, ДАТ, що зростали по мірі обтяження перебігу ГХ. Автори вважають, що хворі на ГХ, носії алеля Asn гена EDN-1 мають несприятливий прогноз перебігу захворювання та розвитку ХСН [19]. Кореляцію алеля Asn гена EDN-1 з гіпертрофією ЛШ при ГХ знайдено в інших дослідженнях [3, 6, 20]. M. Colombo та співавт. (2006) вивчали внесок поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 та H323H гена ET-A рецепторів у розвитку ХСН у хворих з ФВЛШ $\leq 40\%$. Ризик ХСН зростав у носіїв генотипу Asn198Asn у порівнянні з алелем Lys (OR = 3,2; $p = 0,03$). При поєднанні носійства гомозиготного поліморфізму Asn198Asn гена EDN-1 та TT гена ET-A відбувалось значне збільшення ризику ХСН (OR = 8,6; $p = 0,005$), що відображалось зниженням ФВ та більш високими значеннями КДР та КСР у порівнянні з пацієнтами – носіями гомозигот Lys та С відповідних генів [13].

Таким чином, у хворих, що перенесли ГІМеСТ, поліморфні варіанти Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 у порівнянні з генотипом Lys198Lys асоціюються з індивідуальною схильністю до формування дилатації ЛШ, тобто до несприятливого або дезадаптивного варіанта післяінфарктного ремоделювання міокарда. Отримані результати узгоджуються з даними літератури щодо протективної ролі генотипу Lys198Lys та негативної – алеля Asn гена EDN-1 стосовно прогресування ряду кардіоваскулярних захворювань, що, найімовірніше, пов'язано з більш високими концентраціями ET-1 у носіїв алеля Asn гена EDN-1.

Висновки

1. У хворих на ГІМеСТ носіїв алеля Asn у порівнянні з Lys198Lys гена EDN-1 спостерігалась більша вірогідність події у чоловіків у порівнянні з жінками в 3,19 разу ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,043$); артеріальна гіпертензія сприяла виникненню ГІМ в 3,72 разу частіше ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,038$); куріння – в 2,06 разу ($\chi^2 = 4,66$; $p = 0,031$).

2. Генотипи Lys198Asn та Asn198Asn поліморфізму гена EDN-1 у порівнянні з генотипом Lys198Lys у пацієнтів з ГІМеСТ асоціюються зі стенозом більш ніж двох коронарних артерій, більш високими значеннями маркерів ушкодження міокарда – КФК, КФК-МВ.

3. У гострому періоді ГІМеСТ структурно-функціональні показники міокарда залежно від поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 не відрізнялись. Через 6 міс після події у носіїв генотипів Lys198Asn + Asn198Asn у порівнянні з генотипом Lys198Lys відбувалось збільшення розмірів та об'ємів порожнини ЛШ, ММЛШ, діаметра ЛП, тобто відзначалась схильність до прогресуючого процесу ремоделювання міокарда та розвитку ХСН.

Перспективи подальших досліджень. У майбутньому планується використовувати визначення поліморфізму Lys198Asn гена EDN-1 для виявлення схильності до розвитку дезадаптивного ремоделювання ЛШ після перенесеного ГІМеСТ.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: розробка ідеї, планування бази даних, статистична обробка даних, розробка висновків – О.В. Петюніна; загальне керівництво, перспективи розвитку – М.П. Коциця; узагальнення отриманих даних і висновків – В.Ю. Гальчинська; постановка методики – Л.Л. Петеньова.

Список літератури

- Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Пинчук Т.В. и др. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Рос. кардиол. журн.— 2014.— № 11(115).— С. 83—87. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-83-87>.
- Глебова О.В. Роль эндотеліальної дисфункції у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця з постінфарктним кардіосклерозом: автореф. дис. ...канд. мед. наук, Харків, 2013.— 23 с.
- Ілляш М.Г., Андрущенко Т.А., Басанець А.В., Долінчук Л.В. Молекулярно-генетичний аналіз гіпертрофії міокарда в шахтарів вугільних шахт України // Укр. кардіол. журн.— 2014.— №1.— С. 50—55.
- Кашталап В.В. Клиническая и прогностическая значимость молекулярно-генетических маркеров формирования и прогрессирования мультифакториального атеросклероза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: дис. ...докт. мед. наук.— Кемерово, 2015.— 257 с.
- Курникова Е.А., Ковалев Ю.Р., Рябкова Т.Н. и др. Функциональное состояние эндотелия и структурный полиморфизм ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца без ангиографических признаков стеноза коронарных артерий // Артериальная гипертензия.— 2010.— № 16 (6).— С. 577—581.
- Минушкина Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: дис. ... докт. мед. наук — М., 2008.— 186 с.
- Телляков А.Т., Березикова Е.Н., Шилов С.Н. Сердечная недостаточность. Клинико-генетические аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности.— Томск: STT, 2015.— 400 с.
- Феоктистова В.С., Липунова А.С., Колесниченко М.Г. и др. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 как фактор риска кардиального синдрома Х у женщин // Проблемы женского здоровья.— 2012.— № 3 (7).— С. 24—29.
- Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Каня О.В. и др. Значение повышения продукции эндотелина при инфаркте миокарда // Фундаментальные исследования.— 2015.— № 1—6.— С. 1281—1287.
- Adlbrecht C., Andreas M., Redwan B. et al. Reduction of enzymatic infarct size by endothelin receptor blockade in acute ST-segment elevation myocardial infarction // Eur. Heart J.— 2010.— Vol. 31 (Abst. Suppl.)— P. 892.
- Ahmed M., Rghigh A. Polymorphism in Endothelin-1 Gene: An Overview // Curr. Clin. Pharmacol.— 2016.— Vol. 11 (3).— P. 191—210. PMID: 27397091. doi: 10.2174/1574884711666160701000900.
- Berezin A.E. Predictive role of circulating vascular endothelial growth factor-1 in patients with cardiovascular diseases // J. Dis. Markers.— 2014.— Vol. 1 (3).— id1013.
- Colombo M.G., Ciofini E., Paradossi U. et al. ET-1 Lys198Asn and ET(A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study // Cardiology.— 2006.— Vol. 105 (4).— P. 246—252. Epub 2006 Mar 30. doi:10.1159/000092374.
- Davenport A.P., Hyndman N., Dhaun C. et al. Endothelin // Pharmacol. Rev.— 2016.— Vol. 68 (2).— P. 357—418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
- Dhawan I., Choudhury M., Hote M.P. et al. Is Endothelin Gene Polymorphism Associated with Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? // Ann. Card. Anaesthesia.— 2017.— Vol. 20 (3).— P. 341—347. http://doi.org/10.4103/aca.ACA_264_16.
- Doggell S.A. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction // Expert Opin. Ther. Targets.— 2004.— Vol. 8 (3).— P. 191—201. doi: 10.1517/14728222.8.3.191.
- Kolettis T.M., Barton M., Langleben D., Matsumura Y. Endothelin in coronary artery disease and myocardial infarction // Cardiol. Rev.— 2013.— Vol. 21 (5) — P. 249—256. doi: 10.1097/CRD.0b013e318283f65a.
- Palacin M., Rodrigues-Pascual F., Reguero J.R. et al. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction // J. Atherosclerosis and Thromb.— 2009.— Vol. 16 (4).— P. 388—395. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.No1149>.
- Palahniuk H.O., Pashkova I.I., Zhebel V.M. et al. Gene polymorphism of ET-1 and its plasma levels in men with uncomplicated essential hypertension and left ventricular hypertrophy // Biological Markers and Guided Therapy.— 2016.— Vol. 3.— P. 45—46. doi: 0.13140/RG.2.1.4823.9768.
- Peng T., Hu Z., Wu L. et al. Correlation between endothelial dysfunction and left ventricular remodeling in patients with chronic kidney disease // Kidney Blood Res.— 2014.— Vol. 39 (5).— P. 420—426. doi: 10.1159/000368455.
- Popov A.F., Schulz E.G., Hanz J. et al. Impact of endothelin-1 Lys198Asn polymorphism on coronary artery disease and endorgan damage in hypertensives // Coron. Artery Dis.— 2008.— Vol. 19 (7).— P. 429—434. doi: 10.1097/MCA.0b013e32830936e5
- Roberts R., Marian A.J., Dandona S., Stewart A.F. Genomics in cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol.— 2013.— Vol. 61 (20).— P. 2029—2037. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.054.
- Tsumamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodeling in patients with first anterior myocardial infarction // Eur. Heart J.— 2003.— Vol. 24 (4).— P. 346—355. PMID:12581682.

О.В. Петюнина, Н.П. Копица, В.Ю. Гальчинская, Л.Л. Петенева

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

Особенности ремоделирования сердца у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, в зависимости от полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1

Цель работы — изучить клинико-генетические аспекты ассоциаций полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 (EDN-1) с развитием ремоделирования миокарда после перенесенного острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ОИМэСТ).

Материалы и методы. В исследование включен 91 пациент с ОИМэСТ, 70 (77%) мужчина и 21 (23%) женщина в возрасте (60,3 ± 9,4) года после проведения селективной коронароангиографии со стентированием инфаркт-зависимой артерии. Исследование аллельного полиморфизма Lys198Asn гена EDN-1 проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 6-месячного периода.

Результаты и обсуждение. Ассоциация с возникновением ОИМэСТ у мужчин с генотипами Lys198Asn + Asn198Asn гена EDN-1 в 3,19 раза выше, чем у женщин ($\chi^2 = 4,01$; $p = 0,043$); с наличием артериальной гипертензии — в 3,72 раза выше ($\chi^2 = 4,31$; $p = 0,038$); у курящих — в 2,06 раза ($\chi^2 = 4,66$; $p = 0,031$), что ассоциируется с более тяжелыми повреждениями коронарных сосудов. В остром периоде ОИМэСТ структурно-функциональные показатели миокарда в зависимости от полиморфизма Lys198Asn гена EDN-1 не отличались. Через 6 мес после события у носителей аллеля Asp в сравнении с генотипом Lys198Lys наблюдалось увеличение размеров и объемов полостей левого желудочка, массы миокарда левого желудочка, диаметра левого предсердия, то есть отмечалась склонность к прогрессирующему процессу ремоделирования миокарда и развитию хронической сердечной недостаточности.

Выводы. У больных, перенесших ОИМэСТ, генотипы Lys198Asn и Asn198Asn гена EDN-1 в сравнении с генотипом Lys198Lys ассоциируются с индивидуальной склонностью к формированию дилатации левого желудочка, то есть неблагоприятному (дезадаптивному) постинфарктному ремоделированию миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм Lys198Asn гена эндотелина-1, ремоделирование левого желудочка.

O.V. Petyunina, M.P. Kopytsya, V.Yu. Galchinska, L.L. Pietienova

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

The peculiarities of heart remodeling in patients after myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the Lys198Asn polymorphism of endothelin 1 gene

Objective — to investigate clinical and genetic aspects of associations of Lys198Asn endothelin 1 (EDN 1) gene polymorphism with the development of remodeling after myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI).

Material and methods. The study involved 91 patients with STEMI, 70 (77 %) male and 21 (23 %) female, at average age (60.3 ± 9.4) years old after selective coronary angiography with infarct-related artery stenting. Polymerase chain reaction was used to determine allele polymorphism Lys198Asn of EDN 1 gene. The observation period duration was 6-month.

Results and discussion. The association with the STEMI onset in male patients with Lys198Asn + Asn198Asn genotype of EDN 1 gene was in 3.19 times higher, then in female ($\chi^2 = 4.01$, $p = 0.043$); at arterial hypertension presence — in 3.72 times ($\chi^2 = 4.31$, $p = 0.038$), in tobacco smokers — in 2.06 ($\chi^2 = 4.66$, $p = 0.031$), which was associated with more severe damages of the coronary arteries. In the acute STEMI period, the structural and functional data depending on polymorphous locus Lys198Asn of EDN 1 gene did not differ. After 6-month observations, in Asn-careers in comparison with Lys198sLys-careers, the increase in the left ventricular size and cavity volumes, and myocardial mass, as well as left atrium diameter. That is, there was a tendency to a progressive process of myocardial remodeling and the development of chronic heart failure.

Conclusions. In patients after STEMI polymorphous Lys198Asn + Asn198Asn of EDN 1 gene in comparison with Lys198Lys genotype associated with the individual propensity to the formations of left ventricular dilatation and hence, the unfavorable (maladaptive) post infarctional remodeling.

Key words: ST-segment elevation, polymorphism Lys198Asn of endothelin 1 gene, left ventricular remodeling.