

Роль однонуклеотидного поліморфізму T786C гена ендотеліальної NO-синтази після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST



О. В. Петюніна¹, М. П. Копиця¹,
О. Є. Березін², Д. П. Бабічев¹

¹ ДУ «Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

² Запорізький державний медичний університет

Мета роботи — вивчити можливі асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом T786C гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і клінічними подіями у гострий період інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) та через 6 міс спостереження.

Матеріали і методи. У дослідження, проведене із січня 2016 р. до липня 2018 р., було залучено 177 пацієнтів зі STEMI, з них 139 (78,5%) чоловіків та 38 (21,5%) жінок (середній вік — $(61,73 \pm 9,44)$ року). Первинне перкутанне коронарне втручання з використанням металевго стента (bare-metal stent (BMS)) виконано в 133 пацієнтів, у решти — попередньо проведено системний тромболізис. У всіх пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III. Для визначення поліморфізму T786C гена eNOS використовували полімеразну ланцюгову реакцію з електрофоретичною схемою детекції результату в режимі реального часу. Аналізували комбіновану кінцеву точку (повторна госпіталізація, серцева недостатність de novo, стенокардія, серцево-судинна смерть, які виникли через 6 міс після виписки зі стаціонару).

Результати та обговорення. Комбіновану кінцеву точку спостерігали у 24 носіїв генотипу 786TT гена eNOS, у 23 осіб з генотипом 786TC та 25 пацієнтів з генотипом 786CC. Криві Каплана — Мейера продемонстрували, що пацієнтам зі STEMI-носіями генотипу 786CC притаманна більша частота виникнення комбінованої кінцевої точки, ніж особам з генотипами 786TC та 786TT через 6 міс спостереження. Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз виявив, що поліморфізм 786CC гена eNOS є незалежним предиктором несприятливих клінічних подій через 6 міс після STEMI.

Висновки. Поряд з традиційними чинниками ризику (індекси SYNTAX, TIMI, абдомінальне ожиріння) поліморфізм 786CC гена eNOS є незалежним предиктором виникнення несприятливих серцево-судинних подій через 6 міс після успішного перкутанного коронарного втручання у хворих зі STEMI.

Ключові слова: інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST, однонуклеотидний поліморфізм T786C гена eNOS, кінцеві точки.

Оксид азоту (NO) — важлива складова процесів, котрі визначають стан ендотеліальної функції, цілісність стінки, її проникність, протизапальні, антитромботичні, антиатеросклеротичні та антипроліферативні властивості [15, 16, 22, 26]. Поліморфізм ендотеліальної NO-синтази (eNOS)

асоціюється зі змінним рівнем NO у периферичній крові, підвищеним вмістом холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) та окисдованих ліпідів, пригніченням продукції васкулоендотеліального фактора росту та збільшенням рівня глюкози і набуває клінічної значущості при інфаркті міокарда з підйомом сегмента ST (ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)), стабільній ішемічній хворобі серця (ІХС), асимптомному атеросклерозі, серцевій недостатності, абдомінальному ожирінні, гіпертензії, цукровому діабеті, рестенозі та ретромбозі після перкутанних коронарних втручань (ПКВ) [5, 14, 18, 19, 30, 31, 41]. Нещодавні дослідження

Стаття надійшла до редакції 5 травня 2019 р.

Петюніна Ольга Вячеславівна, 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, О. Є. Березін, Д. П. Бабічев, 2019

показали, що поліморфізм T786C промоторної ділянки гена eNOS у пацієнтів зі STEMI спричиняє погіршення плейотропних властивостей NO, що зумовлює несприятливий тип ремоделювання лівого шлуночка, ранній тромбоз стента, рестеноз, феномен no-reflow після ПКВ [8, 11, 17, 39]. Поліморфізм T786C гена eNOS є предиктором серцево-судинної смертності у пацієнтів групи високого ризику [35] та хворих на стабільну ІХС [27], але дані щодо його клінічної значущості та прогностичної цінності у пацієнтів зі STEMI після успішної реваскуляризації є обмеженими та суперечливими [33].

Мета роботи – вивчити можливі асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом T786C гена ендотеліальної NO-синтази і клінічними подіями у гострий період інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST та через 6 міс спостереження.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 268 пацієнтів, котрих госпіталізували до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» протягом періоду із січня 2016 р.

до червня 2018 р. З них 177 відповідали критеріям залучення і не мали критеріїв вилучення (рис. 1).

Діагноз STEMI встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2017) [21] 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». Реваскуляризацію міокарда шляхом стентування інфаркт-залежної коронарної артерії проводили в Інституті загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України.

Дизайн дослідження розроблено відповідно до положень Гельсінкської декларації. Протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (протокол № 8, 29.08.2016). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинне ПКВ з використанням металевих стентів без медикаментозного покриття провели 133 пацієнтам. У 44 хворих обрано фармако-інвазивну стратегію та проведено системний тромболізис протягом 6–12 год після підтвердження STEMI з вико-

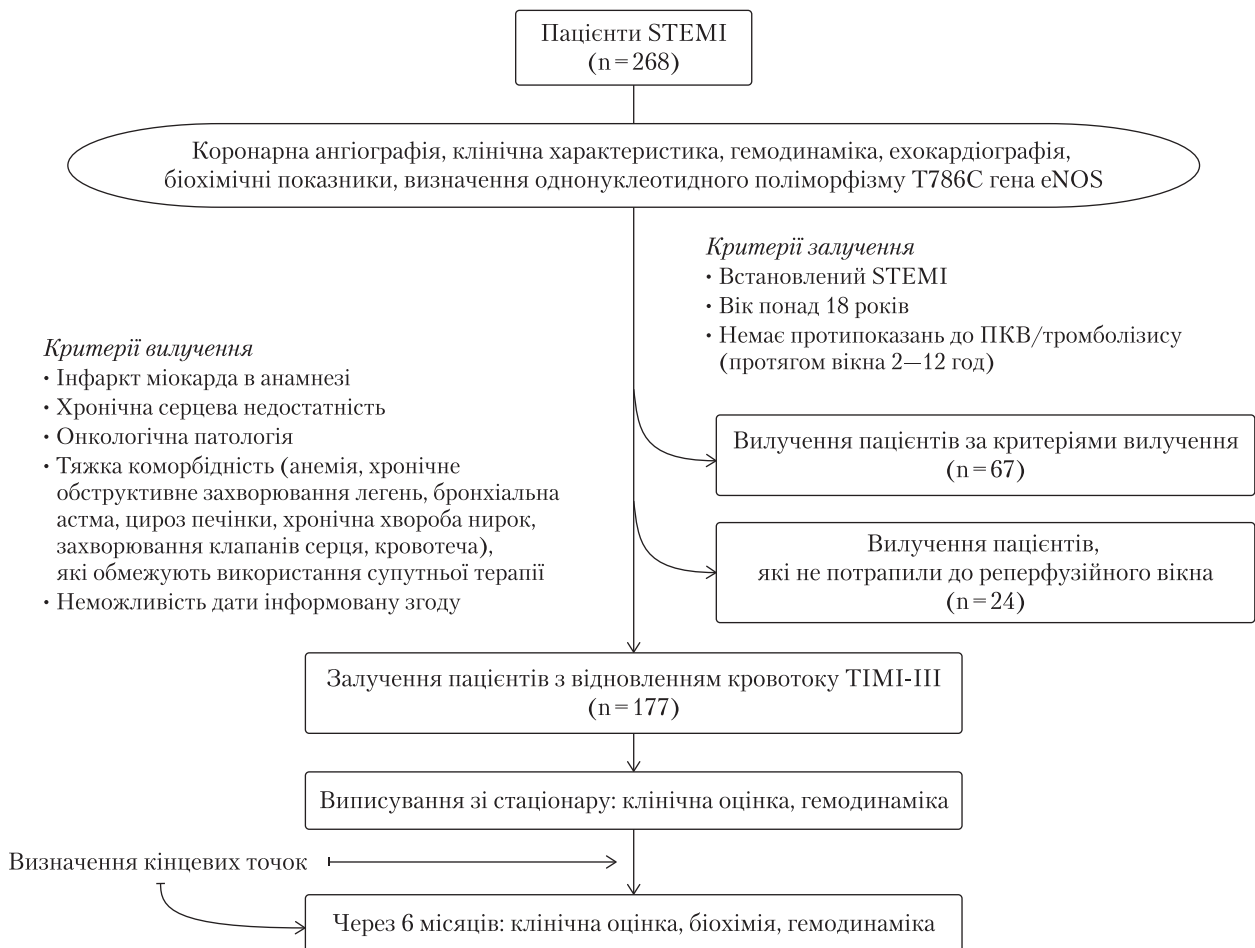


Рис. 1. Дизайн дослідження

ристанням тенектеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно крапельно протягом 2 год) з подальшою коронарографією.

В усіх пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні ТІМІ ІІІ. У подальшому всім пацієнтам призначали медикаментозну терапію згідно з чинними рекомендаціями [21].

Коронарографію проводили на апараті Integris Allura із застосуванням феморального або радіального доступу. В кожного хворого оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значущих стенозів в інфаркт-залежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів.

ТІМІ-індекс оцінювали для визначення прогнозу після STEMI [28]. Для визначення коронарного ушкодження розраховували SYNTAX score (SS) за допомогою калькулятора (www.syntaxscore.com). У разі величини $SS > 32$ ступінь ураження вважали високим, у разі $22 < SS \leq 32$ — середнім, у разі $SS \leq 22$ — низьким [24].

Гіперхолестеринемію визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016) [9]. Артеріальну гіпертензію діагностували в разі систолічного артеріального тиску > 140 мм рт.ст. та/або діастолічного артеріального тиску > 90 мм рт.ст. згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [38].

Ехокардіографію проводили впродовж стаціонарного етапу лікування пацієнта за допомогою апарата Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, при виписці зі стаціонару та через 6 міс спостереження з визначенням кінцеводіастолічного та кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка (ЛШ), фракції викиду (ФВ) ЛШ за Сімсоном, ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця (e') та ранньої діастолічної швидкості трансмітрального потоку (Е) в стаціонарний період і через 6 міс.

Кров для визначення рівня тропоніну І забирали перед ПКВ та через 6 та 12 год. Застосовували ферментативний метод з визначенням пікових значень показника. Вміст загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ), холестерину ліпопротеїдів високої густини (ХС ЛПВГ), тригліцеридів, глюкози натще також визначали ферментативним методом.

Дослідження алейного поліморфізму T786C гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною схемою детекції результату в режимі реального часу. Використовували набори реактивів «Синтол» (Російська Федерація), NP-554-100 (rs2070744).

Усі біохімічні дослідження проведено в лабораторії імуно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України».

Спостереження за хворими здійснювали протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення серцевої недостатності (СН), післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті, госпіталізації. Діагноз СН установлювали згідно з чинними рекомендаціями [34]. Дані щодо госпіталізацій пацієнта впродовж періоду спостереження отримували під час телефонної розмови з ним.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США). Дані щодо нормальності розподілу наведено у вигляді медіани (Me), значень верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квантилей вибірки, щодо стандартного відхилення для нормального розподілу — у вигляді моди (Mo), для розподілу, який відрізнявся від нормального, — у вигляді міжквартильного інтервалу (МКІ). Для оцінки міжгрупових відмінностей застосовували U-критерій Манна—Уїтні та метод Вальда—Вольфовиця, χ^2 . Асоціації між поліморфізмом eNOS та іншими показниками досліджували за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Використовували юні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартні похибки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного чинника. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

За генотипами поліморфізму T786C гена eNOS розподіл пацієнтів зі STEMI ($n = 177$) був таким: 786ТТ — 73 (41,2%), 786ТС — 64 (36,1%) та 786СС — 40 (22,6%) відповідно. В українській популяції у здорових осіб генотип 786ТТ відзначено у 48,2% випадків, 786ТС — у 45,8%, 786СС — у 6,0% [1–4]. Клінічну характеристику хворих наведено у табл. 1.

Цукровий діабет 2 типу, тютюнокуріння, виникнення інфаркту міокарда у віці до 55 років, наявність нестабільної стенокардії до STEMI статистично значущо частіше траплялись у групі поліморфізму 786СС, ніж у групі поліморфізму 786ТТ гена eNOS ($p = 0,027$; $p = 0,039$; $p = 0,039$; $p = 0,011$ відповідно). Вміст ХС ЛНЩ був статистично значущо більшим у групі з генотипом 786СС ($p = 0,048$).

У табл. 2 наведено дані щодо ушкодження коронарних артерій (КА) у гострий період STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS.

Статистично значущі відмінності у значеннях SS частіше відзначали у пацієнтів із генотипом 786СС гена eNOS. Пацієнти трьох груп були порівнянні за ризиком ТІМІ, локалізацією STEMI, кількістю ушкоджених КА, тоді як ушкодження лівої низхід-

Т а б л и ц я 1

Клініко-анамнестичні дані пацієнтів зі STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	786TT (n = 73)	786TC (n = 64)	786CC (n = 40)
Вік, роки	59,00 ± 10,10	59,27 ± 9,92	58,53 ± 8,29
Чоловіки	57 (78,1 %)	50 (78,1 %)	32 (80,0 %)
Жінки	16 (21,9 %)	14 (21,9 %)	8 (20,0 %)
Артеріальна гіпертензія	60 (82,2 %)	55 (85,9 %)	31 (77,5 %)
Цукровий діабет 2 типу	15 (20,5 %)	13 (20,3 %)	16 (40,0 %)**
Тютюнокуріння	29 (39,7 %)	31 (48,4 %)	24 (60,0 %)
Обтяжена спадковість за ІХС	42 (57,5 %)	39 (60,9 %)	26 (65,0 %)
Гіперхолестеринемія	45 (61,6 %)	37 (57,8 %)	23 (57,5 %)
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	29 (39,7 %)	26 (40,6 %)	14 (35,0 %)
Стабільна стенокардія до STEMI	27 (37,0 %)	21 (32,8 %)	9 (22,5 %)
Нестабільна стенокардія до STEMI	21 (28,8 %)	24 (37,5 %)	22 (55,0 %)**
Загальний холестерин, ммоль/л	4,83 (3,91–5,79)	4,62 (3,95–5,50)	4,89 (3,79–5,58)
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,12 (0,92–1,28)	1,13 (0,94–1,31)	1,05 (0,90–1,28)
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,64 (1,87–3,46)	2,79 (2,04–3,56)	3,36 (2,46–4,13)*
Тропонін I, нг/мл	17,97 (9,73–60,5)	17,7 (3,87–129,0)	25,05 (3,99–180,0)

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TT.

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TC.

IM – інфаркт міокарда.

Т а б л и ц я 2

Характеристика ушкодження коронарних артерій у пацієнтів зі STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	786TT (n = 73)	786TC (n = 64)	786CC (n = 40)
Індексування ризику STEMI	59,00 ± 10,10	59,27 ± 9,92	58,53 ± 8,29
ТІМІ ризик	6 [5–7]	6 [4–7]	7 [5–8]
SYNTAX ризик	23,6 ± 4,8	25,8 ± 5,1	31,9 ± 5,4**
> 32	20 (27,4 %)	25 (39,1 %)	31 (77,5 %)**
22–32	42 (57,5 %)	32 (50,0 %)	5 (12,5 %)**
≤ 22	11 (15,1 %)	7 (10,9 %)	4 (10,0 %)*
Локалізація STEMI	42 (57,5 %)	39 (60,9 %)	26 (65,0 %)
Передня	44 (60,3 %)	33 (51,6 %)	20 (50,0 %)
Задня	29 (39,7 %)	31 (48,4 %)	20 (50,0 %)
Ушкоджені артерії	27 (37,0 %)	21 (32,8 %)	9 (22,5 %)
Одна	24 (32,9 %)	18 (33,3 %)	11 (33,3 %)
Дві та більше	45 (61,6 %)	36 (66,6 %)	22 (66,6 %)
Ліва низхідна гілка лівої коронарної артерії	25 (34,2 %)	9 (14,1 %)*	13 (32,5 %)**
Права коронарна артерія	22 (30,1 %)	12 (18,8 %)	7 (17,5 %)
Огинальна гілка лівої коронарної артерії	9 (12,3 %)	6 (9,4 %)	5 (12,5 %)
Стовбур лівої коронарної артерії	7 (9,6 %)	2 (3,1 %)*	3 (7,5 %)*

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TT.

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TC.

Т а б л и ц я 3

Клінічні події у пацієнтів зі STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	786TT (n = 73)	786TC (n = 64)	786CC (n = 40)
Період госпіталізації	59,00 ± 10,10	59,27 ± 9,92	58,53 ± 8,29
Загальна кількість ускладнень STEMI	30 (41,1%)	22 (34,4%)	17 (42,5%)
ГЛШН II–III класу за Killip	16 (21,9%)	8 (12,5%)	4 (10,0%)
ГЛШН IV класу за Killip	5 (6,8%)	1 (1,6%)	4 (10,0%)
Зупинка кровообігу	1 (1,4%)	0	2 (5,0%)
Гостра АВ-блокада 2–3 ступенів	2 (2,7%)	1 (1,6%)	2 (5,0%)
Рання післяінфарктна стенокардія	1 (1,4%)	0	0
Події через 6 міс спостереження	45 (61,6%)	37 (57,8%)	23 (57,5%)
Серцева недостатність	14 (19,2%)	17 (26,6%)	15 (37,5%)*
Серцево-судинна смерть	5 (6,8%)	4 (6,25%)	3 (7,5%)
Госпіталізація	5 (6,8%)	5 (7,8%)	7 (17,5%)**
Комбінована кінцева точка	24 (32,9%)	23 (35,9%)	25 (62,5%)**

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TT.

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TC.

ГЛШН – гостра лівошлуночкова недостатність.

Т а б л и ц я 4

Гемодинамічні параметри пацієнтів зі STEMI залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Показник	786TT (n = 73)	786TC (n = 64)	786CC (n = 40)
При госпіталізації			
ЧСС, на 1 хв	80,81 ± 16,68	74,17 ± 14,84	77,00 ± 16,64*
САТ, мм рт. ст.	138,48 ± 27,13	136,70 ± 29,00	139,00 ± 27,52
ДАТ, мм рт. ст.	82,14 ± 13,18	80,92 ± 12,72	80,00 ± 13,88
КДО ЛШ, мл	137,60 ± 33,36	131,91 ± 45,47	149,72 ± 44,63
КСО ЛШ, мл	65,08 ± 23,34	60,98 ± 31,27	77,32 ± 36,96
ЛШ, см	4,14 ± 0,60	4,09 ± 0,44	4,22 ± 0,43
ФВ ЛШ, %	51,25 ± 8,23	54,59 ± 8,96	50,84 ± 11,96
Е/е'	8,44 ± 1,27	9,18 ± 1,25	13,90 ± 1,90**
Через 6 міс			
ЧСС, на хвилину	68,95 ± 10,03	69,78 ± 12,51	68,83 ± 12,18
САТ, мм рт. ст.	140,00 ± 15,33	131,11 ± 15,37	132,29 ± 14,14
ДАТ, мм рт. ст.	83,33 ± 10,29	85,56 ± 16,85	83,13 ± 10,30
КДО ЛШ, мл	140,97 ± 35,84	144,42 ± 48,25	159,26 ± 56,88
КСО ЛШ, мл	65,54 ± 24,18	68,07 ± 31,29	82,53 ± 48,66
ЛШ, см	4,14 ± 0,51	4,13 ± 0,59	4,35 ± 0,66
ФВ ЛШ, %	53,89 ± 8,95	53,21 ± 8,80	50,75 ± 11,55
Е/е'	9,15 ± 1,33	11,25 ± 1,21	18,32 ± 2,44**

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TT.

* Статистично значуща (p < 0,05) різниця щодо пацієнтів з генотипом 786TC.

ЧСС – частота серцевих скорочень; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;

КДО ЛШ – кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка; КСО ЛШ – кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка;

ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ної КА частіше спостерігали у пацієнтів із генотипом 786ТТ, ушкодження стовбура лівої КА – в осіб із генотипом 786ТТ порівняно з пацієнтами із генотипом 786ТС за відсутності статистично значущої різниці з хворими із генотипом 786СС.

Виявлено статистично значущі відмінності за частотою виникнення СН, госпіталізації та комбінованої кінцевої точки через 6 міс спостереження. Ці показники були більшими в осіб із генотипом 786СС гена eNOS. Статистично значущих відмінностей за частотою виникнення ускладнень гострого періоду STEMI залежно від поліморфізму T786С гена eNOS не встановлено (табл. 3). Гемодинамічні параметри обстежених хворих наведено у табл. 4.

Як на початку спостереження, так і через 6 міс у пацієнтів з генотипом 786СС гена eNOS величина показника E/e' була найбільшою, що свідчить про більш значущу діастолічну дисфункцію. Рис. 2 ілюструє алгоритм діагностики СН, який ґрунтується на визначенні ознак та симптомів, ФВ ЛШ і діастолічної дисфункції ЛШ. Серцева недостатність, яка виникла *de novo*, асоціюється з погіршенням ФВ ЛШ та випадками СН, тобто з діастолічною дисфункцією ЛШ (рис. 2А) або погіршенням діастолічного наповнення в пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ (рис. 2Б).

Виявлено прямо пропорційні зв'язки між генотипом 786СС гена eNOS і комбінованою кінцевою точкою ($r = +0,54$; $p = 0,0001$), індексом SYNTAX ($r = +0,34$; $p = 0,002$), вмістом ХС ЛПНГ ($r = +0,32$; $p = 0,012$), наявністю цукрового діабету 2 типу

($r = +0,30$; $p = 0,042$), індексом маси тіла > 30 кг/м² ($r = +0,28$; $p = 0,016$), індексом ТІМІ ($r = +0,26$; $p = 0,012$), наявністю нестабільної стенокардії до STEMI ($r = +0,25$; $p = 0,047$), співвідношенням E/e' ($r = +0,23$; $p = 0,048$) та загальною кількістю ускладнень гострого періоду STEMI ($r = +0,23$; $p = 0,042$) і обернено пропорційні – з ФВ ЛШ ($r = -0,33$; $p = 0,001$) та діастолічним артеріальним тиском ($r = -0,26$; $p = 0,048$) у гострий період STEMI. Не виявлено статистично значущих асоціацій генотипу 786СС гена eNOS з локалізацією, піковим рівнем тропоніну I та кількістю ушкоджених коронарних судин.

В уніваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки було залучено такі показники, як генотип 786СС поліморфізму гена eNOS, індекс SYNTAX, ТІМІ, абдомінальне ожиріння, піковий вміст тропоніну I при надходженні та нестабільна стенокардія, яка передувала STEMI. Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що генотип 786СС поліморфізму гена eNOS є незалежним предиктором настання комбінованої кінцевої точки ($p = 0,0071$; табл. 5).

Криві Каплана–Мейєра демонструють, що пацієнти зі STEMI та генотипом 786СС поліморфізму гена eNOS мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з особами з генотипами 786ТС та 786ТТ через 6 міс спостереження ($p < 0,001$). Акумуляція комбінованої кінцевої точки в пацієнтів із генотипами 786ТС і 786ТТ не відрізнялася (рис. 3).

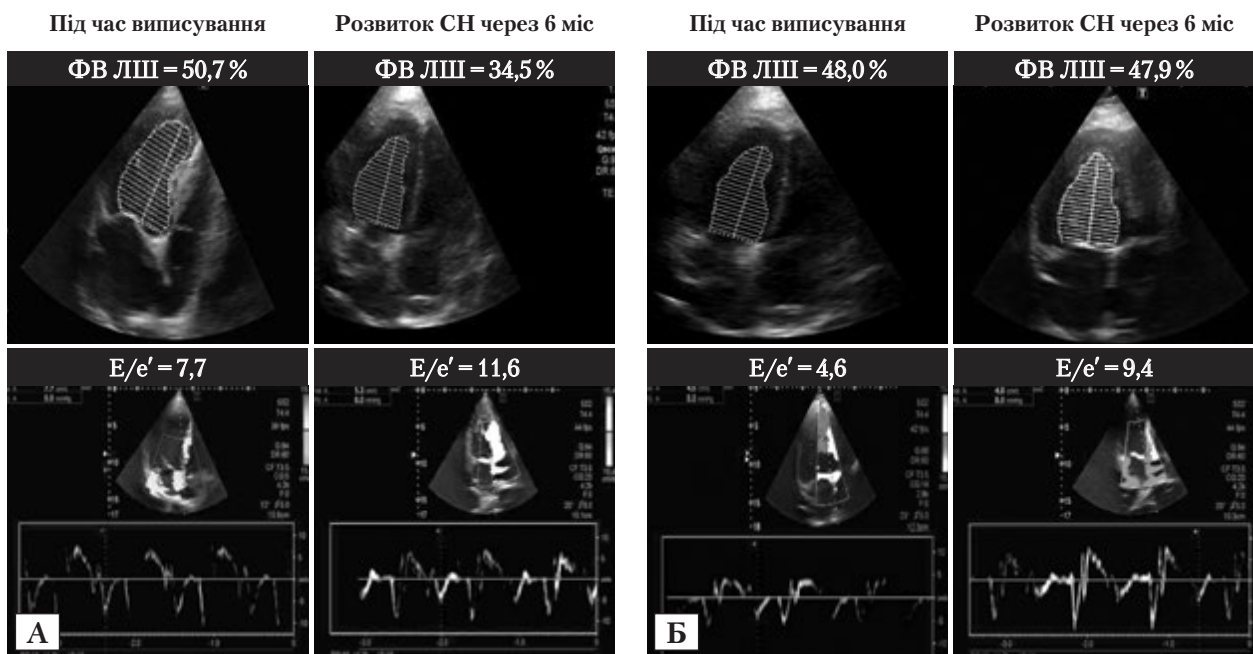


Рис. 2. Погіршення фракції викиду лівого шлуночка: погіршення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з поліморфним генотипом 786СС гена eNOS (А) та незначне погіршення діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з поліморфним генотипом 786ТТ гена eNOS (Б)

Т а б л и ц я 5

Чинники, котрі впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Показник	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз			
	β	ВШ	95 % ДІ	p	β	ВШ	95 % ДІ	p
Генотип 786СС гена eNOS	1,5837	4,8728	1,4093–16,8481	0,0123	1,5734	4,8231	1,5349–15,1552	0,0071
SYNTAX	1,1756	1,9428	1,2493–3,5422	0,0244	1,4138	1,6844	1,1830–2,3655	0,0234
TIMI	1,3725	1,8970	0,9720–2,880	0,0410	1,1728	1,0940	1,0100–1,3240	0,0520
Тютюнокуріння	0,5126	1,6697	0,3756–7,4222	0,5006	–	–	–	–
Цукровий діабет 2 типу	0,3507	0,7042	0,2961–1,6748	0,4276	–	–	–	–
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	1,1232	2,1448	0,4607–3,8995	0,0383	1,0200	1,9560	0,0774–3,4539	0,0526
ГЛШН II–III класу за Killip	0,1490	0,8615	0,0713–4,3338	0,8565	–	–	–	–
Стабільна стенокардія до STEMI	0,4396	1,5522	0,3988–6,0419	0,5260	–	–	–	–
Нестабільна стенокардія до STEMI	0,7826	2,3177	1,0611–4,1522	0,0462	0,7155	1,2317	0,9815–4,1772	0,1622
Багатосудинне ушкодження	0,2236	0,7996	0,1766–1,2622	0,3370	–	–	–	–
E/e' в гострий період STEMI	0,3536	0,9160	1,0136–1,1630	0,0870	–	–	–	–
ХС ЛПНГ	0,7255	1,4271	0,9388–3,229	0,6630	–	–	–	–
Піковий рівень тропоніну I	0,9751	1,1774	1,0814–1,302	0,0467	0,9880	1,1034	1,0024–1,1852	0,0710
Гіперхолестеринемія	0,4580	0,8848	0,6638–1,1255	0,6388	–	–	–	–

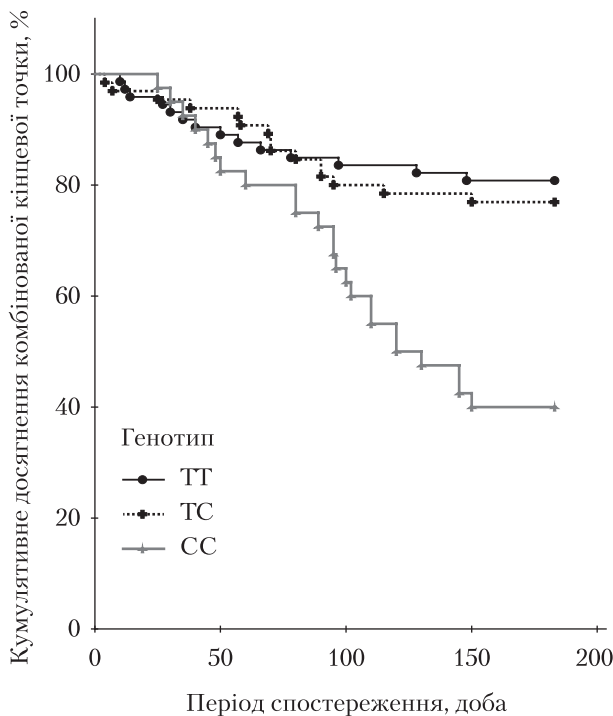


Рис. 3. Акумуляція комбінованої кінцевої точки через 6 міс спостереження залежно від поліморфізму T786C гена eNOS

Результати нашого дослідження продемонстрували статистично значущі асоціації між генотипом 786CC гена eNOS і серцево-судинними подіями після успішної реваскуляризації в хворих із STEMI незалежно від індексів SYNTAX, TIMI та наявності цукрового діабету 2 типу. У попередніх клінічних дослідженнях виявлено, що такі коморбідні стани, як цукровий діабет 2 типу, дисліпідемія, тяжкість атеросклерозу, тютюнокуріння, були чинниками, котрі сприяли виникненню інфаркту міокарда [5, 23, 39]. Більш ранні дослідження не підтверджували предиктивної здатності поліморфізму 786CC гена eNOS у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда [33], але їх проведено до широкого впровадження реперфузійних технологій у клінічну практику.

Дизайн нашого дослідження було розроблено відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів. Ми припустили, що асоціації варіантів гена eNOS з подіями після STEMI можуть бути клінічно значущими в разі реваскуляризації та досягнення реперфузії на рівні TIMI III після ПКВ, але ми не оцінювали впливу 786CC поліморфізму в разі TIMI I–II за етичними причинами. Внаслідок зміненої biodostupnosti NO в пацієнтів із 786CC поліморфізмом гена eNOS

може виникнути дисфункція ендотелію, рестеноз або ранній тромбоз стенту [7, 10, 20]. Ми отримали клінічне підтвердження негативного впливу 786СС поліморфізму гена eNOS на виникнення комбінованої серцевої точки через 6 міс після STEMI, що узгоджується з даними про асоціацію поліморфізму 786СС гена eNOS з гострим інфарктом міокарда, зокрема за відсутності тяжких ушкоджень КА [29]. Не виявили статистично значущих відмінностей між пацієнтами зі STEMI і 786СС поліморфізмом та особами з генотипами 786ТС та 786ТТ за частотою серцево-судинної смерті, ймовірно, внаслідок невеликого розміру вибірки, але кількість випадків СН *de novo* та частота госпіталізації відрізнялись статистично значущо. Іншими авторами отримано аналогічні дані [40, 42], але у них не залучали пацієнтів зі STEMI та відновленням кровотоку на рівні ТІМІ ІІІ. Ризик STEMI-спричинених ускладнень статистично значущо підвищувався у пацієнтів з поліморфізмом 786СС гена eNOS [25, 32]. Несприятливий розвиток подій при реперфузії ТІМІ ІІІ у носіїв поліморфізму 786СС гена eNOS може бути зумовлений рестенозом, тромбозом стенту та СН, які розвиваються *de novo*, спричинені серцевим ремоделюванням та феноменом no-reflow.

За нашими даними, діастолічна функція у пацієнтів з поліморфізмом 786ТС/786ТТ гена eNOS була кращою, ніж у носіїв поліморфізму 786СС, але скоротлива функція, оцінена за ФВ ЛШ, не відрізнялась. Імовірно, тяжкість атеросклерозу в обстежених хворих, цукровий діабет 2 типу та інші метаболічні розлади, зокрема гіперхолестеринемія, впливали на відновлення кровотоку після

ПКВ. Варіації у послідовності нуклеотидів гена eNOS розцінюють як незалежні чинники серцево-судинного ризику, близькі за значущістю до загальноприйнятих [6, 8, 12, 37]. Установлено, що поліморфізм промотора гена eNOS має тісну асоціацію зі зниженням рівня мікроРНК та експресією протеїну в ушкодженому міокарді, що спричиняє зменшення вмісту вазопротекторних субстанцій, зокрема васкулоендотеліального фактора росту [13, 36].

Отже, поліморфізм 786СС гена eNOS у поєднанні з традиційними чинниками серцево-судинного ризику асоціюється з неналежною перфузією міокарда після завершеної реваскуляризації з приводу STEMI. Можна припустити, що погіршення функції серця, спричинене мікровазкулярною дисфункцією, негативно впливає на прогноз поліморфізму 786СС гена eNOS через 6 міс після реваскуляризації пацієнтів зі STEMI.

У майбутньому доцільно спланувати дослідження, спрямовані на ідентифікацію предиктивного рівня поліморфізму 786СС гена eNOS у великій популяції пацієнтів зі STEMI з різними підходами до реперфузії та варіантами успіху відновлення ПКВ-зумовленого кровотоку.

Висновки

Поряд з традиційними чинниками ризику (індекси SYNTAX, ТІМІ, абдомінальне ожиріння) поліморфізм 786СС гена eNOS є незалежним предиктором виникнення несприятливих серцево-судинних подій через 6 міс після успішного перкутанного коронарного втручання у хворих на STEMI.

Конфлікту інтересів немає.

Роботу проведено в рамках НДР: «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда».
Державна реєстрація № 0117U003028.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — О. П.; збір і обробка матеріалу — Д. Б.; написання тексту — О. П., М. К., О. Б.; редактування — М. К., О. Б.

Література

1. Досенко В.Є. Роль алельного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти: Автореф. дис. д-ра мед. наук. — К., 2006.
2. Досенко В.Є., Лутай Я.М., Пархоменко А.Н. Адельний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази промотора T(-786)C гена як фактор ризику гострого коронарного синдрому // *Фізіологія*. — 2005. — № 51 (1). — С. 72–76.
3. Пархоменко А.Н., Іркин О.И., Лутай Я.М. и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания // *Укр. кардіол. журнал*. — 2013. — № 4 (Додаток). — С. 165–166.
4. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Іркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами // *Медицина неотложных состояний*. — 2014. — № 3 (58) — С. 45–54.
5. Яковлева Л.М. Поліморфізм генів ендотеліальної NO-синтази, ангіотензинперетворюючого ферменту та рецептора ангіотензину 2 типу 1 у хворих на ішемічну хворобу серця з цукровим діабетом II типу // *Медичні перспективи*. — 2013. Том XVIII/4. — С. 45–52.
6. Arun Kumar A. S., Umamaheswaran G., Padmapriya R. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of acute myocardial infarction in a South Indian population // *Mol. Biol. Rep.* — 2013. — Vol. 40 (2). — P. 1275–1281.
7. Casas J. P., Bautista L. E., Humphries S. E., Hingorani A. D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 1359–1365. DOI:10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3.
8. Casas J. P., Cavalleri G. L., Bautista L. E. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 164. — P. 921–935. DOI:10.1093/aje/kwj302.

9. Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias: The Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 253. – P. 281–344. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
10. Chen J. Y., Ye Z. X., Wang X. F. et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – Vol. 97. – P. 423–428. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.122.
11. Ciftçi C., Melil S., Cebi Y. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease // *Lipids Health Dis.* – 2008. – Vol. 7. – P. 5. doi: 10.1186/1476-511X-7-5.
12. Da Costa Escobar Piccoli J., Manfredini V., Hamester F. I. et al. Interaction between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (-786T>C, 894G>T and intron 4 a/b) and cardiovascular risk factors in acute coronary syndromes // *Arch. Med. Res.* – 2012. – Vol. 43 (3). – P. 205–211.
13. Doshi A. A., Ziolo M. T., Wang H. et al. A promoter polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with reduced mRNA and protein expression in failing human myocardium // *J Card Fail.* – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 314–319. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.013.
14. Fatini C., Sofi F., Sticchi E. et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 516–521. DOI:10.1016/j.ahj.2003.10.032.
15. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459 (6). – P. 923–939. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2.
16. Ghilardi G., Biondi M. L., DeMonti M. et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – P. 989–993.
17. Gomma A. H., Elrayess M. A., Knight C. J. et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1955–1962.
18. Han Y., Xu W., Zhang W. et al. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population // *Pharmacology*. – 2010. – Vol. 85 (4). – P. 211–216. doi: 10.1159/000275135.
19. Harada K., Kikuchi R., Ishii H. et al. Association between the ratio of anti-angiogenic isoform of VEGF-A to total VEGF-A and adverse clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – *Heart Vasc.* – 2018. – Vol. 19. – P. 3–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2018.03.004.
20. Heltianu C., Costache G., Gafencu A. et al. Relationship of eNOS gene variants to diseases that have in common an endothelial cell dysfunction // *J Cell Mol Med.* – 2005. – Vol. 9 (1). – P. 135–142.
21. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (2). – P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
22. Jia C., Liu T., Liu Z. et al. Joint effects of eNOS gene T-786C and ADH2 Arg47His polymorphisms on the risk of premature coronary artery disease // *Thromb Res.* – 2007. – Vol. 120 (5). – P. 679–684.
23. Jo I., Moon J., Yoon S. et al. Interaction between -786TC polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for myocardial infarction in Korean population // *Clin Chim Acta.* – 2006. – Vol. 365. – P. 86–92.
24. Kappetein A. P., Dawkins K. D., Mohr F. W. et al. Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29 (4). – P. 486–491. DOI:10.1016/j.ejcts.2006.01.047.
25. Kong X. Z., Zhang Z. Y., Wei L.-H. et al. The endothelial nitric oxide synthase gene T-786C polymorphism increases myocardial infarction risk: a meta-analysis // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 759–766. DOI: 10.12659/MSM.899905.
26. Li H., Horke S., Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237 (1). – P. 208–219.
27. Liu D., Jiang Z., Dai L. et al. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // *Gene*. – 2014. – Vol. 545 (1). – P. 175–183.
28. Morrow D. A., Antman E. M., Charlesworth A. et al. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bed-side, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation. An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2031–2037.
29. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T (-786)->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 628–634.
30. Navarro-López F. Genes and coronary heart disease // *Rev Esp Cardiol.* – 2002. – Vol. 55 (4). – P. 413–431.
31. Paradossi U., Ciofini E., Clerico A. et al. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298 → Asp and T-786→C polymorphisms // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 1305–1309. DOI:10.1161/01.STR.0000126482.86708.37.
32. Petyunina O. V., Kopytsya M. P., Berezin A. E. Biomarker-based Prognostication of Adverse Cardiac Remodeling after STEMI: the Role of Single Nucleotide Polymorphism T786C in Endothelial NO-synthase gene // *Journal of Cardiology and Therapy*. – 2019. – Vol. 6 (1). – P. 768–774. URL: http://www.ghrnet.org/index.php/jct/article/view/2497.
33. Poirier O., Mao C., Mallet C. et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study // *Eur // J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 29. – P. 284–290.
34. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur J Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 891–975. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
35. Rossi G. P., Maiolino G., Zanchetta M. et al. The T (-786)C endothelial nitric oxide synthase genotype predicts cardiovascular mortality in high-risk patient // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1166–1174. DOI:10.1016/j.jacc.2006.05.046.
36. Wang S., Lu J., You Q. et al. The mTOR/AP-1/VEGF signaling pathway regulates vascular endothelial cell growth // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7 (33). – P. 53269–53276. doi: 10.18632/oncotarget.10756.
37. Wang X. L., Wang J. Endothelial nitric oxide synthase gene sequence variations and vascular disease // *Mol Genet Metab.* – 2000. – Vol. 70. – P. 241–251. DOI:10.1006/mgme.2000.3033.
38. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
39. Xiang-Zhen Kong, Zheng-Yi Zhang, Lian-Hua Wei. et al. The endothelial nitric oxide synthase gene T-786C polymorphism increases myocardial infarction risk: a meta-analysis // *Med Sci Monit.* – 2017. – Vol. 23. – P. 759–766.
40. Xu Z. X., Li G. Q. Association between endothelial nitric oxide synthase gene786T/C polymorphism and myocardial infarction in Xinjiang Uygur and Han population // *Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy*. – 2013. – Vol. 27. – P. 753–755.
41. Yakovleva L. M. Polimorfizm heniv endotelialnoi NO-syntazy, anhiotenzynperetvoriuuchoho fermentu ta retseptora anhiotenzynu 2 typu 1 u khvorykh na ishemichnu khvorobu tersia z tsukrovym diabetom II typu // *Medychni perspektyvy*. – 2013. – Vol. XVIII/4. – P. 45–52. (in Ukr).
41. Yoshimura M., Yasue H., Nakayama M. et al. Genetic risk factors for coronary artery spasm: significance of endothelial nitric oxide synthase gene T-786->C and missense Glu298Asp variants // *J Investig Med.* – 2000. – Vol. 48. – P. 367–374.
42. Ziga A. M., Rallidis L. S., Anastasiou G. et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction // *Dis Markers*. – 2013. – Vol. 34 (6). – P. 431–436. doi: 10.3233/DMA-130987.

Роль однонуклеотидного полиморфизма T786C гена эндотелиальной NO-синтазы после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

О. В. Петюнина¹, Н. П. Копица¹, А. Е. Березин², Д. П. Бабичев¹

¹ ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

² Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы — изучить возможные ассоциации между однонуклеотидным полиморфизмом T786C гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и клиническими событиями в острый период инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI) и через 6 мес наблюдения.

Материалы и методы. В исследование, проведенное с января 2016 г. по июль 2018 г., было включено 177 пациентов со STEMI, из них 139 (78,5%) мужчин и 38 (21,5%) женщин (средний возраст — $61,73 \pm 9,44$ года). Первичное перкутанное коронарное вмешательство с использованием металлического стента (bare-metal stent (BMS)) выполнено у 133 пациентов, у остальных — предварительно проведен системный тромболизис. У всех пациентов удалось достичь восстановления кровотока на уровне TIMI III. Для определения полиморфизма T786C гена eNOS использовали полимеразную цепную реакцию с электрофоретической схемой детекции результата в режиме реального времени. Анализировали комбинированную конечную точку (повторная госпитализация, сердечная недостаточность de novo, стенокардия, сердечно-сосудистая смерть, возникшие через 6 мес после выписки из стационара).

Результаты и обсуждение. Комбинированную конечную точку наблюдали у 24 носителей генотипа 786TT гена eNOS, у 23 лиц с генотипом 786TC и 25 пациентов с генотипом 786CC. Кривые Каплана — Мейера показали, что пациентам со STEMI-носителям генотипа 786CC присуща большая частота возникновения комбинированной конечной точки, чем лицам с генотипами 786TC и 786TT через 6 мес наблюдения. Мультивариантный логистический регрессионный анализ выявил, что полиморфизм 786CC гена eNOS является независимым предиктором неблагоприятных клинических событий через 6 мес после STEMI.

Выводы. Наряду с традиционными факторами риска (индексы SYNTAX, TIMI, абдоминальное ожирение) полиморфизм 786CC гена eNOS является независимым предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 6 мес после успешного перкутанного коронарного вмешательства у больных со STEMI.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, однонуклеотидный полиморфизм T786C гена eNOS, конечные точки.

Role of single nucleotide T786C polymorphism of endothelial NO-synthase gene after myocardial infarction with ST-segment elevation

O. V. Petyunina¹, M. P. Kopytsya¹, A. E. Berezin², D. P. Babichev¹

¹ SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

² Zaporizhzhya State Medical University

The aim — of research was to investigate possible associations between single nucleotide T786C polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS) gene and clinical events in acute period of myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) and after 6 months of follow-up.

Materials and methods. 177 patients with acute STEMI (139 (78.5%) males and 38 (21.5%) females) at average age 61.73 ± 9.44 years that were included to the study between January 2016 and July 2018 were examined. Primary percutaneous coronary intervention using bare-metal stent (BMS) was performed in 133 patients. In 44 patients system thrombolyses were previously performed. All patients were able to achieve recovery of blood flow at TIMI III level. To determine the T786C polymorphism of the eNOS gene, polymerase chain reaction was used with an electrophoretic scheme for detecting the result in real time. The combined endpoint (repeated hospitalization, de novo heart failure, angina pectoris, cardiovascular death, which occurred 6 months after discharge from the hospital) was analyzed.

Results and discussion. The combined endpoint was observed in 24 carriers of 786TT genotype of eNOS gene, in 23 individuals with the 786TC genotype and in 25 patients with 786CC genotype. Kaplan-Meier curves showed that patients with STEMI carriers of 786CC genotype had a higher incidence of a combined endpoint than individuals with the 786TC and 786TT genotypes after 6 months of follow-up. Multivariate logistic regression analysis revealed that the 786CC polymorphism of eNOS gene is an independent predictor of adverse clinical events 6 months after STEMI.

Conclusions. Along with traditional risk factors (SYNTAX score, TIMI score, abdominal obesity) 786CC polymorphism of eNOS gene was found as an independent predictor for adverse cardiovascular events in 6-month observation period after successful primary percutaneous coronary intervention in STEMI patients.

Key words: myocardial infarction with ST segment elevation; single nucleotide T786C polymorphism of eNOS gene; end points.