

© О.М. Чернацька, 2017

УДК 616.12-008.315:575.113

О.М. ЧЕРНАЦЬКА

*Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра сімейної медицини, Суми***ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ОДНОНУКЛЕОТИДНИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ -204A>C [rs 3808607] ПРОМОТОРНОЇ ДІЛЯНКИ ГЕНА СУР7A1 У ОСІБ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

В дослідженні приведено результати вивчення показників серцевої недостатності та однонуклеотидного поліморфізму -204A>C [rs 3808607] промоторної ділянки гена СУР7A1 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією III стадії. Було визначено три генотипи: AA, AC, CC. Основну групу склали 90 осіб із цукровим діабетом 2-го типу та артеріальною гіпертензією III стадії. У групу порівняння ввійшли 40 пацієнтів лише з артеріальною гіпертензією. Для цукрового діабету 2-го типу найбільш характерною є діастолічна серцева недостатність, про що свідчить збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка та зменшення співвідношення Е/А. Генотип CC є найбільш несприятливим у прогностичному плані і асоціюється із більш вираженим порушенням діастолічної функції серцевого м'яза. У пацієнтів із AA генотипом діастолічна дисфункція була менш виражена.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, СУР7A1

Вступ. Співіснування ЦД 2-го типу та АГ III стадії збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [4]. У хворих на ЦД 2-го типу гіперінсулінемія при високій інсулінорезистентності, ендотеліальна дисфункція та оксидативний стрес сприяють розвиткові гіпертрофії міокарда внаслідок стимуляції інсуліном проліферативних факторів і фіброзу кардіоміоцитів. Отже, у хворих на ЦД 2-го типу спостерігається збільшення маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ), що обумовлено гіпертрофією кардіоміоцитів і міокардіальним фіброзом із підвищенням вмісту екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції стінки шлуночків у вигляді колагену. Ці зміни призводять до розвитку жорсткості шлуночків та виникнення діастолічної дисфункції (ДД) [5]. Гіпертрофія ЛШ є одним із маркерів кардіоваскулярного ризику [9, 10]. Інші механізми негативного впливу на процеси релаксації серця при ЦД зумовлені зміною метаболізму жирних кислот із накопиченням продуктів їх окислення, порушенням у системі гліколізу з дефіцитом АТФ, мітохондріальною дисфункцією, накопиченням кінцевих продуктів глікозилювання в міокарді, що призводять до розвитку ригідності серцевого м'яза [1].

Холестерол 7 α -гідроксилаза (СУР7A1) є першим ферментом у низці перетворень холестеролу, в результаті яких відбувається синтез жовчних кислот. СУР7A1 належить до великої родини цитохромів р450. Ген, який кодує ензим СУР7A1, знаходиться на 8q11-12 хромосомі та складається із 6 екзонів та 5 інтронів [7]. Вплив поліморфних варіантів гена СУР7A1 на розвиток ішемічної хвороби серця до кінця не вивчений [11].

Мета дослідження. Вивчити особливості серцевої недостатності (СН) та взаємозв'язок між її маркерами та однонуклеотидним поліморфізмом – 204A>C [rs 3808607] промоторної ділянки гена СУР7A1 у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД)

2-го типу та артеріальною гіпертензією (АГ) III стадії.

Матеріали та методи. Було обстежено 130 осіб, які перебували на лікуванні у Сумській міській клінічній лікарні № 1 упродовж 2015–2016 років. Основну (I) групу склали 90 осіб із ЦД 2-го типу та АГ III стадії, які мали в анамнезі інфаркт міокарда або гостре порушення кровообігу головного мозку. У групу порівняння (II) ввійшли 40 пацієнтів із АГ без ЦД 2-го типу. Ступінь та стадія АГ у II групі були різними. У осіб I та II групи середній вік хворих склав 63,5 \pm 1 року та 66,7 \pm 1,1 року відповідно ($t=2,15$, $p<0,05$), рівень систолічного артеріального тиску (АТ) – відповідно 148,4 \pm 2,16 мм рт. ст. та 140,7 \pm 1,2 мм рт. ст. ($t=3,12$, $p<0,01$), діастолічного АТ – відповідно 99,4 \pm 2,5 мм рт. ст. та 88,5 \pm 2,2 мм рт. ст. ($t=3,27$, $p<0,01$). Тривалість захворювання на ЦД 2-го типу складала 10,6 \pm 1,7 року.

Пацієнтам було проведено ехокардіоскопію (ЕхоКС) для оцінки систолічної і діастолічної СН. Систолічну СН діагностували, якщо фракція викиду (ФВ) ЛШ не перевищувала 45 %. Для оцінки діастолічної СН було обчислено масу міокарда ЛШ (ММЛШ), внутрішню товщину стінок (ВТС) ЛШ, індекс ММЛШ (ІММЛШ). Американське товариство ехокардіографії (ASE) рекомендує для оцінки ММЛШ формулу, засновану на лінійних вимірюваннях і моделі ЛШ у вигляді витягнутого еліпсоїду:

$$\text{ММЛШ (г)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗС} + \text{ТМШП})^3 - (\text{КДР})^3]\} + 0,6,$$

де: КДР – кінцевий діастолічний розмір ЛШ; ТЗС – товщина задньої лівої стінки ЛШ; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки [2].

$$\text{ВТС} = (\text{ТМШП} + \text{ТЗС}) / \text{КДР} [3].$$

Методика, за якою ІММ ЛШ визначається як співвідношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла (ППТ) є більш поширеною, але може призводити до заниження ІММ ЛШ у пацієнтів із надлишко-

вою масою тіла та ожирінням через збільшення ППТ. При ожирінні маса тіла та ППТ у хворих зростає через жирову тканину. Збільшення значення ППТ може нівелювати виявлення можливого патологічного збільшення ММ ЛШ при ожирінні. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів / 2013 р. [8], відношення ММ ЛШ до зросту у степені 2,7 може використовуватися у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням із метою усунення впливу відхилень у будові тіла та уникнення гіподіагностики гіпертрофії ЛШ (порогові значення: $\geq 48 \text{ г/м}^{2,7}$ для чоловіків та $\geq 44 \text{ г/м}^{2,7}$ для жінок) [6].

$\text{ИММ (г/м}^{2,7}) = \text{ММЛШ} / \text{зріст}^{2,7}$ [6].

Було визначено також максимальний пік діастолічного наповнення під час швидкого наповнення ЛШ – Е, максимальний пік діастолічного наповнення ЛШ під час систоли лівого передсердя – А, співвідношення Е/А.

У всіх пацієнтів було досліджено однонуклеотидний поліморфізм -204A>C [rs 3808607] промоторної ділянки гена СУР7А1, який експресує ензим холестерол 7 α -гідроксилазу, за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції із наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Нами визначено три генотипи: АА, АС, СС.

Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що у осіб із ЦД 2-го типу та АГ більшими є показники КДР ЛШ, КСР ЛШ, ТЗСТ ЛШ, ТМШП та меншою – ФВ ЛШ, ніж у пацієнтів тільки із АГ. У осіб обох груп систолічної дисфункції не виявлено, оскільки ФВ була більшою за 45%. Після обчислення ІММЛШ було виявлено, що у осіб І групи цей показник був більшим у порівнянні із хворими ІІ групи. Співвідношення Е/А у пацієнтів І групи було меншим за одиницю, а ІІ – більшим. Отже, у осіб із ЦД 2-го типу та АГ більш вираженою є ДД серцевого м'яза (табл. 1).

Таблиця 1

Ехокардіографічні показники у хворих на ЦД 2-го типу та АГ (М \pm м)

Показники	I група	II група
КДР (см)	5,2 \pm 0,01	5,12 \pm 0,03***
КСР (см)	3,75 \pm 0,01	3,81 \pm 0,02**
ФВ (%)	56,6 \pm 0,62	62,4 \pm 0,34*
ЛП (см)	4,1 \pm 0,06	3,9 \pm 0,04**
ТЗСТ ЛШ (см)	1,23 \pm 0,02	1,17 \pm 0,02***
ТМШП (см)	1,43 \pm 0,06	1,25 \pm 0,05***
ММЛШ (г)	330,5 \pm 0,56	265,28 \pm 0,74*
ИММЛШ (г/м ^{2,7})	76,4 \pm 0,9	52,75 \pm 0,5*
ВТС (см)	0,49 \pm 0,01	0,45 \pm 0,01**
Е/А	0,89 \pm 0,04	1,21 \pm 0,06*

Примітка: * – p<0,001; ** – p<0,01; *** – p<0,05.

У осіб І групи генотип АА траплявся у 43 осіб, генотип АС – у 7 пацієнтів, генотип СС – у 40 хворих. Було обчислено ІММЛШ, співвідношення Е/А, ФВ залежно від поліморфних варіантів гена СУР7А1. Встановлено, що у гомозигот за алелем

А, значення ІММЛШ, співвідношення Е/А були найменшими, а у гомозигот за алелем С – найменшими. ФВ ЛШ була найбільшою у гетерозигот, найменшою – у гомозигот за алелем С (табл. 2).

Таблиця 2

Показники серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД 2-го типу та АГ ІІ стадії залежно від генотипних варіантів СУР7А1 гена за поліморфізмом – 204A>C

показники	генотипи		
	АА	АС	СС
ИММЛШ (г/м ^{2,7})	70,25 \pm 0,05	73,4 \pm 0,8*	82,7 \pm 1,3**
Е/А	0,93 \pm 0,34	0,97 \pm 0,97**	0,82 \pm 0,9***
ФВ (%)	56,3 \pm 0,84	56,4 \pm 0,6*	52,3 \pm 1,3*

Примітка: * – p < 0,001; ** – p < 0,01; *** – p < 0,05.

Отже, для осіб із генотипом СС були більшими значення ІММЛШ, співвідношення Е/А, що свідчить про більш виражену діастолічну дисфункцію. Генотип АА є найбільш сприятливим у прогности-

чному плані, оскільки для нього були характерні нижчі значення наведених показників. Прямопорційної залежності між ФВ ЛШ та появою патологічного алеля С виявлено не було. Проте, варто

зауважити, що найменші значення ФВ простежувалися у осіб із СС генотипом.

Висновки. 1. Для осіб із ЦД 2-го типу та АГ найбільш характерною є діастолічна серцева недостатність, про що свідчить збільшення ІММЛШ та зменшення співвідношення Е/А.

2. Генотип СС, одержаний внаслідок однонуклеотидного поліморфізму -204A>C [rs 3808607] промо-

торної ділянки гена CYP7A1 є найбільш несприятливим у прогностичному плані і асоціюється із більш вираженим порушенням ДД серцевого м'яза.

Практичні рекомендації. Рекомендовано досліджувати однонуклеотидний поліморфізм 204A>C [rs 3808607] промоторної ділянки гена CYP7A1 із метою удосконалення діагностики та попередження ССУ у пацієнтів із АГ та ЦД 2-го типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алтуніна Н.В. Порушення діастолічної функції серця в постінфарктних хворих із цукровим діабетом 2 типу / Н.В. Алтуніна // *Ендокринологія*. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 1466—1680.
2. Васюк Ю. А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк // *Российский кардиологический журнал*. — 2012. — № 3 (95). — С. 7—11.
3. Мітченко О.І. Вплив консервативних та хірургічних методів лікування ожиріння на структурно-функціональні показники лівого шлуночка в пацієнтів з морбідним ожирінням та артеріальною гіпертензією / О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, А.О. Шкрьоба [та ін.] // *Український кардіологічний журнал*. — 2014. — № 3. — С. 22—28.
4. Ali M. K. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999–2010 / M.K. Ali, K.M. Bullard, J.B. Saaddine [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2013. — Vol. 368. — P. 1613—1624.
5. Aljaroudi W. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction / W. Aljaroudi, M.C. Alraies, C. Halley [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 14. — P. 782—788.
6. Armstrong A.C. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice / A.S. Armstrong, S. Gidding, O. Gjesdal [et al.] // *JACC Cardiovascular Imaging*. — 2012. — Vol. 5. — P. 837—848.
7. Iwanicki T. CYP7A1 Gene Polymorphism Located in the 5 Upstream Region Modifies the Risk of Coronary Artery Disease / T. Iwanicki, A. Balcerzyk, P. Niemiec [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation*. — 2015. — Article ID 185969. — P. 1—6.
8. Mancia G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertension*. — 2013. — Vol. 31 (7). — P. 1281—1357.
9. Rosendorff C. Treatment of Hypertension in Patients with Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension / C. Rosendorff, D.T. Lackland, W. S. Aronow [et al.] // *Hypertension*. — 2015. — Vol. 65. — P. 1372—1407.
10. Simone G. Allometric Normalization of Cardiac Measures: Producing Better, but Imperfect, Accuracy / G. Simone, M. Galderisi // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2014. — Vol. 4 — P. 1276—1278.
11. Xiang X. Gender, but not CYP7A1 or SLCO1B1 polymorphism, affects the fasting plasma concentrations of bile acids in human beings / X. Xiang, J.T. Backman, P.J. Neuvonen, M. Niemi // *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. — 2012. — Vol. 110, № 3. — P. 245—252.

O.M. CHERNATSKA

Sumy State University, Medical Institute, Department of Family Medicine, Sumy

PARTICULAR QUALITIES OF HEART FAILURE AND ITS RELATIONSHIP WITH SINGLE NUCLEOTIDE POLIMORPHISM -204A> C [RS 3808607] PROMOTER REGION OF THE GENE CYP7A1 FOR PERSONS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ARTERIAL HYPERTENSION

The aim of our study was the definition of peculiarities of heart failure and single nucleotide polymorphism of -204A>C [rs 3808607] CYP7A1 promotor region for patients with type 2 diabetes mellitus and third stage of arterial hypertension. Three types of genotypes such as AA, AC, CC were defined. 90 persons with type 2 diabetes mellitus are involved in the main group. 40 patients with arterial hypertension are involved in the comparative group. Diastolic heart failure is the main characteristic of type 2 diabetes because of increased left ventricular myocardial mass and decreased E/A ratio. CC genotype is the worse according to the prognosis and it is associated with diastolic heart failure. The diastolic function is better for patients with AA genotype.

Key words: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, heart failure, CYP7A1

Стаття надійшла до редакції: 10.01.2017 р.