

РЕМОДЕЛЮВАННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЧОЛОВІКІВ ІЗ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: ФОКУС НА ФЕНОТИПИ SNP rs7069102 ГЕНА SIRT1

А.О. Донець, В.М. Жебель

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м.Вінниця, Україна

Ключові слова: гіпертрофія лівого шлуночка, серцева недостатність, SIRT1, SNP rs7069102 гена SIRT1.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 2 (106). С. 15-21.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.2.106.2023.3

E-mail:

andruwa1744@ukr.net,
vadym1959@gmail.com

Резюме. Ремоделювання міокарда при есенційній гіпертензії (ЕГ) є невід'ємним етапом формування серцевої недостатності (СН) на її тлі та може знаходитися під генетичним контролем. Вивчення ймовірних фенотипічних проявів SNP rs7069102 гена сиртуїна -1 (SIRT1), продукт експресії якого залучений у формування вікових змін у серці, регуляцію процесів енергозабезпечення, гіпертрофії та фіброзування міокарда, є перспективним напрямком дослідження генетики ЕГ.

Мета дослідження - оцінити роль SNP rs7069102 гена SIRT1 у процесах ремоделювання міокарда у чоловіків із хронічною СН (ХСН), яка ускладнила перебіг ЕГ, мешканців Подільського регіону України.

Матеріал і методи. Обстежено 190 чоловіків віком 40-65 років, мешканців Подільського регіону України: 70 осіб без серцево-судинних захворювань сформували групу контролю, до основної групи увійшли 60 пацієнтів з асимптомною ЕГ та 60 пацієнтів із ХСН II А стадії. Молекулярно-генетичне дослідження SNP rs7069102 гена SIRT1 проводили методом алей-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Усім учасникам дослідження проведено ехокардіографію з доплерографією за стандартним протоколом. Статистичний аналіз проводили з використанням аналізу таблиць спряженості, дисперсійного аналізу, розрахунку відношення шансів.

Результати. Встановлено, що загалом серед чоловіків, мешканців Подільського регіону України, домінують носії аляля G (70,26%), при цьому, серед хворих на ЕГ гомозиготи GG трапляються достовірно частіше (53,34%), ніж серед чоловіків групи контролю (35,31%, $p < 0,001$). Визначено, що для гомозигот GG ризик розвитку ЕГ достовірно вищий, ніж для носіїв інших варіантів SNP (модель достовірна при $\chi^2 = 4,31$, $p = 0,042$, OR = 2,06). Для гомозигот GG також характерні певні особливості гіпертензивного ремоделювання міокарда у вигляді достовірно більшої товщини стінок ($1,23 \pm 0,02$ см, $p < 0,05$) та більших розмірів лівого шлуночка (ЛШ = $74,04 \pm 1,27$ мл/м², $p < 0,05$) і лівого передсердя (іЛП = $38,56 \pm 0,56$ мл/м², $p < 0,05$), вищого індексу маси міокарда ЛШ (іММЛШ = $87,58 \pm 2,24$ г/м², $p < 0,05$), нижчих показників діастолічної функції (E/A = $0,85 \pm 0,05$ ум.од., $p < 0,05$) та систолічної функції (фракція викиду ФВ/ЛШ = $41,68 \pm 0,77\%$, $p < 0,05$), ніж у носіїв варіанта CG+GG. У підсумку, носійство гомозиготного варіанта GG для пацієнтів з ЕГ, у тому числі, у разі розвитку ХСН, асоціюється з більшою ймовірністю мати дилатацію лівих відділів серця, діастолічну дисфункцію ЛШ та фенотип ХСН зі зниженням ФВ ЛШ нижче 40%.

Висновки. Таким чином, SNP rs7069102 гена SIRT1 асоціюється не тільки з вищим ризиком розвитку ЕГ, але і з такими варіантами ремоделювання серця, які можуть лежати в основі формування ХСН на її тлі.

LEFT VENTRICULAR MYOCARDIAL REMODELING IN HYPERTENSIVE MEN WITH HEART FAILURE: FOCUS ON SNP rs7069102 SIRT1 GENE PHENOTYPES

A.O. Donets, V.M. Zhebel

Key words: left ventricular hypertrophy, heart failure, SIRT1, SNP rs7069102 of the SIRT1 gene.

Resume. Myocardial remodeling in essential hypertension (EH) is an integral stage in the formation of heart failure (HF) on its background, and it may be under genetic control. The study of phenotypic manifestations of SNP rs7069102 of the sirtuin 1 (SIRT1) gene is a promising direction of research into the genetics of EH, because

Оригінальні дослідження

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 2 (106). P. 15-21.

the expression product of this SNP is involved in the formation of age-related changes in the heart, the regulation of the processes of energy supply, hypertrophy and fibrosis of the myocardium.

The aim of the study was to evaluate the role of SNP rs7069102 of the SIRT1 gene in the processes of myocardial remodeling in men with chronic heart failure (CHF), which complicated the EH, residents of the Podilsk region of Ukraine.

Material and methods. 190 men aged 40-65, residents of the Podilsk region of Ukraine, were examined: 70 people without cardiovascular diseases formed a control group, the main group included 60 patients with asymptomatic EH and 60 patients with CHF II A stage. The molecular genetic study of SNP rs7069102 of the SIRT1 gene was carried out by the method of allele-specific polymerase chain reaction (PCR). All study participants underwent Doppler echocardiography according to a standard protocol. Statistical analysis was performed using contingency table analysis, analysis of variance, and odds ratio calculation.

Results. It was found that, in general, among men, residents of the Podilsk region of Ukraine, carriers of the G allele dominate (70.26%), while among patients with EH, GG homozygotes are significantly more common (53.34%) than among men of the control group (35, 31%, $p < 0.001$). It was determined that for GG homozygotes the risk of developing EH is significantly higher than for carriers of other SNP variants (the model is reliable at $\chi^2 = 4.31$, $p = 0.042$, OR = 2.06). GG homozygotes are also characterized by certain features of hypertensive remodeling of the myocardium in the form of significantly greater wall thickness (1.23 ± 0.02 cm, $p < 0.05$) and larger left ventricular size ($LV = 74.04 \pm 1.27$ ml/m², $p < 0.05$) and the left atrium size ($iLA = 38.56 \pm 0.56$ ml/m², $p < 0.05$), higher LV myocardial mass index ($iMMLV = 87.58 \pm 2.24$ g/m², $p < 0.05$), lower indicators of diastolic function ($E/A = 0.85 \pm 0.05$ human units, $p < 0.05$) and systolic function ($LVEF$ ejection fraction = 41.68 ± 0.77 %, $p < 0.05$), than in carriers of the CG+GG variant. In conclusion, the carrier of the homozygous GG variant for patients with EH, including, in case of development of CHF, is associated with a higher probability of having LV and LA dilatation, LV diastolic dysfunction, and a CHF phenotype with a decrease LVEF below 40%.

Conclusions. Thus, SNP rs7069102 of the SIRT1 gene is associated not only with a higher risk of developing EH, but also with such variants of heart remodeling that may underlie the formation of CHF on its background.

Вступ. Епідеміологічні дослідження переконливо довели, що артеріальна гіпертензія (АГ) є основним фактором ризику фатальних та інвалідизуючих кардіоваскулярних подій, причому, найбільшим цей ризик є в людей працездатного активного віку, які могли б мати ще багато років якісного життя [14]. Основною причиною АГ у дорослих є есенційна гіпертензія (ЕГ). ЕГ небезпечна, у першу чергу, гіпертензивно зумовленим пошкодженням органів мішеней, особливе місце в переліку її ускладнень посідає пошкодження міокарда [1]. Ремодельовання міокарда на тлі стійкого підвищення артеріального тиску (АТ) є підґрунтям для розвитку серцевої недостатності (СН), гемодинамічно значимих аритмій, зокрема, фібриляції передсердь, швидкого приєднання ішемічної хвороби серця (ІХС), яка в гіпертоніків часто маніфестує гострим коронарним синдромом [4]. Розвиток та перебіг ЕГ має певну генетичну компоненту. На тепер світові ресурси з вивчення геному людини (GWAS, EAAS, 1000 Genomes Project та ін.) надають інформацію про ідентифікацію більше як 900 генетичних регіонів, які задіяні в регуляції АТ [3, 8]. Найчастіше у зв'язку з АГ вивчають синглонуклеотидні поліморфізми SNP, фенотипічні прояви яких можуть модифікувати ймовірність

розвитку чи перебіг захворювання [9, 10]. Логіка вибору гена-кандидата та конкретного SNP для вивчення гіпертензивно зумовленого пошкодження міокарда ґрунтується на розумінні ланок патогенезу ремодельовання міокарда на тлі ЕГ. Перспективним у цьому плані є SNP rs7069102 гена SIRT1, продуктом експресії якого є білок сиртуїн -1 (SIRT1). Відомо, що пептид, залучений у хід вікових змін у серці, регулює процеси енергозабезпечення, гіпертрофії та фіброзування міокарда [6, 11]. Повноцінних даних щодо асоціації C/G поліморфізму rs7069102 з розвитком та перебігом ЕГ у літературі не знайдено, поодинокі дослідження присвячені вивченню SNP у зв'язку з гіпертрофією ЛПШ, результати їх неоднозначні [15]. Розуміння ж можливих фенотипічних проявів конкретних генетичних детермінант може допомогти прогнозувати перебіг захворювання, вчасно профілакувати прогресування процесів ремодельовання міокарда в гіпертензивних пацієнтів із розвитком хронічної СН (ХСН).

Мета дослідження - оцінка ролі SNP rs7069102 гена SIRT1 у процесах ремодельовання міокарда в чоловіків із хронічною серцевою недостатністю, яка ускладнила перебіг ЕГ, мешканців Подільського регіону України.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 190 чоловіків, мешканців Подільського регіону України. Перед проведенням будь-яких процедур програми дослідження всі учасники підписували Інформовану згоду про участь у науковому дослідженні та Згоду на обробку персональних даних відповідно до діючих законодавчих норм, у тому числі, Гельсінкської декларації (1975, 1983 рр.). Загальними критеріями включення до основної та контрольної групи дослідження: чоловіча стать, вік 40 - 65 років, проживання на території Подільського регіону України не менше як у третьому поколінні. Групу контролю сформовано із 70 чоловіків без будь-яких ознак чи симптомів серцево-судинних захворювань, середній вік ($49,03 \pm 0,79$) років. До основної групи включали за наявності таких критеріїв: встановлений діагноз асимптомної ЕГ або ЕГ, ускладненої хронічною серцевою недостатністю II А стадії, з II-III функціональним класом за NYHA. До основної групи дослідження увійшли 120 хворих на ЕГ різної тяжкості, середній вік ($50,93 \pm 0,45$) років, достовірно не відрізняється від показника у групі контролю, яку розподілили на підгрупи: 60 пацієнтів з асимптомною ЕГ (АЕГ) та 60 чоловіків з ХСН II А стадії, котра ускладнила перебіг ЕГ (ЕГ+ХСН). Гіпертензивних чоловіків не включали у дослідження, якщо був підтверджений симптоматичний характер АГ, дані про перенесені інші ускладнення ЕГ (інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу), наявність ішемічної хвороби серця (ІХС), діагностованої до виникнення ЕГ або у вигляді нестабільної форми, наявність гемодинамічно значимих вад серця, аритмій чи блокад, ендокринних, гематологічних, ревматологічних захворювань, хронічного обструктивного захворювання легень, значимих порушень функції нирок чи печінки. ЕГ та ХСН, відповідно до діючих національних рекомендацій та протоколів Європейського товариства кардіологів (ESC) [12], враховували дані всебічного фізикального обстеження, результати лабораторної та інструментальної діагностики. Зокрема, усім чоловікам із групи контролю та групи основної групи дослідження проведено ехокардіографію з доплерографією за стандартним протоколом. Оцінювали параметри структури та функції серця: масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за загальноприйнятою формулою ASE, індексували на зріст (іММЛШ), критерієм гіпертрофії лівого (ГЛШ) вважали показник іММЛШ вище (50 г/м^2), відповідно до рекомендацій ESC з діагностики та лікування АГ (2018). Діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ діагностували за показниками трансмітрального кровотоку відповідно до Рекомендацій Американського товариства ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації, 2016 [13]. Серед чоловіків групи ЕГ+ХСН розрізняли пацієнтів з різними фенотипами ХСН за показником фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) (відповідно

до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2021). Усіх учасників дослідження генотипували за SNP rs7069102 гена SIRT1 методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у співробітництві з генетичною лабораторією Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава (директор інституту – канд.мед.наук, старший науковий співробітник Шликова О. А.).

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили в пакеті Statistica 12.0 з використанням аналізу таблиць спряженості, дисперсійного аналізу, розрахунку відношення шансів. Оцінювали достовірність відмінностей частот спостережень за χ^2 критерієм Пірсона з поправкою Йетса для малих груп, достовірність відмінностей між групами за критеріями Тьюкі. За критичний рівень значущості при перевірці гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Спочатку оцінили поширеність поліморфізму в досліджуваній субпопуляції загалом. Проведене генотипування мешканців Подільського регіону України за SNP rs7069102 гена SIRT1 показало, що найпоширенішим серед них є алель G з частотою 70,26%, частка алеля C у 2,5 раза менша та становить 29,74%. При цьому гомозиготний варіант CC виявлено у 12 (6,32%) чоловіків, гетерозиготний варіант CG та гомозиготний варіант GG виявили в однакової кількості чоловіків - по 89 (46,84%) осіб для кожного варіанта.

На наступному етапі проаналізували поширеність SNP rs7069102 гена SIRT1 окремо в різних групах дослідження. У групі контролю, як і в загальній групі, достовірно переважають носії алеля G з частотою 64,29%, частка носіїв алеля C є суттєво меншою та становить 35,71%. При цьому серед чоловіків без серцево-судинних захворювань гомозигот CC вкрай мало - 5 (7,14%) чоловіків, у той час як гетерозигот CG - 40 (57,15%) осіб, а гомозигот GG - 25 (35,71%) чоловіків. Серед хворих на есенційну гіпертензію чоловіків визначена схожа картина: домінують носії алеля G (частка становить 73,75%), гомозиготний варіант CC найрідкісніший (виявлений у 7 (5,83%) чоловіків), порівняно з іншими варіантами досліджуваного поліморфізму (CG варіант виявлено у 49 (40,83%) осіб, GG варіант - у 64 (53,34%) осіб). При порівнянні розподілу частот варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 у групі контролю та в основній групі дослідження встановили, що серед хворих на ЕГ гомозигот GG достовірно більше, ніж у групі контролю (рис. 1).

При цьому, поширеність різних варіантів поліморфізму rs7069102 серед осіб з асимптомною ЕГ та при ускладненні її ХСН майже однакова (див. рис. 1). У групі асимптомної ЕГ 4 (5,83%) пацієнти з варіантом CC, 24 (40,83%) - з гетерозиготним варіантом

Оригінальні дослідження

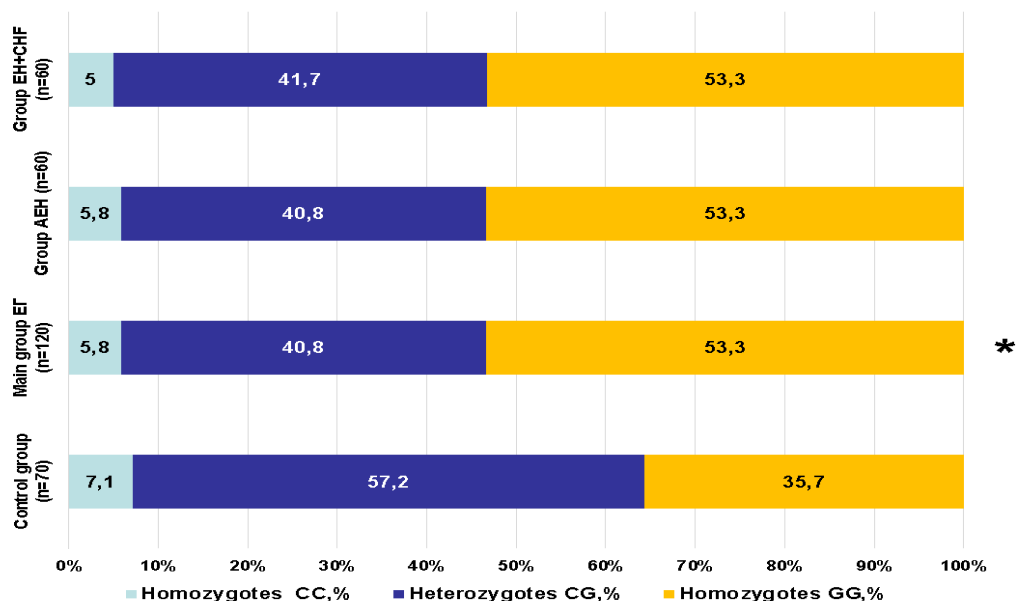


Рис. 1. Розподіл частот варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 у групах дослідження (%)
Примітка: * - відмінності достовірні у розподілі варіантів SNP при порівнянні між групами ($\chi^2=5,96$, $p<0,05$)

CG та 32 (53,34%) чоловіки є гомозиготами GG; у групі EG+XCH - 3 (5,00%) особи мали варіант CC, у 25 (41,67%) - варіант CG, у 32 (53,33%) пацієнтів – варіант GG (див. рис. 1).

Аналіз ймовірності асоціації SNP rs7069102 гена SIRT1 з розвитком EG та XCH у мешканців Подільського регіону за відношенням шансів (OR - odds ratio) показав, що носійство гомозиготного варіанта GG достовірно підвищує шанси розвитку EG (модель достовірна при $\chi^2=4,31$, $p=0,042$, OR= 2,06), але не пов'язане з ризиком формування XCH.

Отже, серед мешканців Подільського регіону України переважають носії мутантного алеля G, гомозиготний варіант GG SNP rs7069102 асоціюється з високим шансом розвитку EG.

Одним із фенотипічних проявів досліджуваного поліморфізму можуть бути особливості ремоделювання серця у процесі перебігу EG, що, ймовірно, відіграватиме певну роль у формуванні XCH на її тлі. Для аналізу цієї гіпотези оцінили показники структури та функції серця, АТ у носіїв різних варіантів поліморфізму з EG різної тяжкості.

Оскільки гомозиготи CC серед мешканців Подільського регіону трапляються вкрай рідко, а достовірно вищий ризик розвитку EG мають носії варіанта GG, ухвалено рішення для подальшого аналізу об'єднати носіїв алеля C у групу носіїв варіанта CC+CG. Спочатку провели аналіз показників в основній групі EG без урахування тяжкості захворювання. Встановили, що гомозиготи GG мають низку особливостей, які можна розцінити як варіант фенотипу цього варіанта SNP, а саме: достовірно вищий рівень діастолічного АТ (ДАТ), більшу товщину задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) та вищий індекс

ММЛШ (іММЛШ), нижчий показник діастолічної функції Е/А, порівняно з носіями варіанта CC+CG (табл. 1).

Надалі виявили, що в гомозигот GG, які мають у більшій мірі переваження тиском, достовірно більшу товщину стінок ЛШ, високий іММЛШ та нижчий показник Е/А, значимо частіше діагностують діастолічну дисфункцію (ДД) ЛШ (табл. 2).

Разом з тим, в обох групах носіїв досліджуваного поліморфізму різні варіанти ГЛШ (ексцентрична - ЕГЛШ чи концентрична - КГЛШ) трапляються з майже однаковою частотою (див. табл. 2).

Таким чином, ймовірним фенотипічним результатом у гіпертензивних чоловіків гомозигот GG може бути стійка схильність до зростання іММЛШ з формуванням ГЛШ. Як відомо, розвиток фіброзу міокарда відіграє в цьому процесі важливу роль, порушує здатність ЛШ до розслаблення та наповнення, результатом ремоделювання є формування ДД, переваження лівого передсердя, порушення ефективної роботи серця. Дійсно, хоча показник фракції викиду ЛШ (ФВ ЛШ) у загальній групі пацієнтів з EG серед носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 достовірно не відрізняється, спостерігаємо достовірно вищий відсоток пацієнтів з фенотипом значного зниження ФВ ЛШ $\leq 40\%$ серед гомозигот GG (1,79%) проти (10,94%), $\chi^2=4,02$, $p=0,045$). Тому, на наступному етапі розглянули показники структури та функції серця в носіїв різних варіантів поліморфізму в групі EG+XCH. Встановили, що гомозиготи GG у разі формування XCH на тлі EG мають достовірно більші розміри ЛШ та лівого передсердя (іЛП), вищий іММЛШ та нижчу ФВ ЛШ (табл. 3).

Результатом таких змін у міокарді гомозигот GG є

діагностика у них з більшою частотою дилатації порожнини ЛП та фенотипу ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (табл. 4). При цьому, за поширеністю хворих зі збереженою чи помірно зниженою ФВ ЛШ групи носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 достовірно не відрізняються

(див. табл. 4).

Зауважимо, що, як ми повідомляли у попередній роботі, у пацієнтів з ХСН на тлі ЕГ, носіїв гомозиготного варіанта GG, визначається достовірно нижчий плазмовий рівень SIRT1 [5]. Отже, підсумковуючи, можемо виділити наступні фенотипіч-

Таблиця 1

Показники структури та функції серця серед хворих на ЕГ, носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1, основна група (M±m)

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=56)	Гомозиготи GG (n=64)
ДАТ, мм рт.ст.	98,11±0,94	101,31±1,07*
ТЗСЛШ, см	1,18±0,02	1,23±0,02*
iММЛШ, г/м ^{2,7}	67,09±2,59	73,37±2,54*
Е/А, ум.од.	1,09±0,06	0,85±0,05*
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG, p<0,05.		

Таблиця 2

Поширення гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції серед хворих на ЕГ, носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1, основна група (%)

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=56)	Гомозиготи GG (n=64)
Пацієнти без ДД (n=14)	10 (17,86%)	4 (6,28%)
Пацієнти з ДД (n=95)	40 (82,14%)	55 (93,75%)
$\chi^2=4,23; p=0,04$		
Пацієнти з КГЛШ (n=93)	41 (73,21%)	52 (81,25%)
Пацієнти з ЕГЛШ (n=7)	3 (5,36%)	4 (6,25%)
$\chi^2=1,72; p=0,42$		

Таблиця 3

Показники структури та функції серця серед хворих на ЕГ+ХСН, носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 (M±m)

Показник	Носії варіанта CC+CG (n=28)	Гомозиготи GG (n=32)
КДІ, мл/м ²	71,49±1,49	74,04±1,27*
iММЛШ, г/м ^{2,7}	82,19±1,69	87,58±2,24*
ФВ ЛШ, %	46,20±0,78	41,68±0,77*
iЛП, мл/м ²	36,98±0,66	38,56±0,56*
Примітка: *- відмінності достовірні при порівнянні з носіями варіанта CC+CG, p<0,05.		

Таблиця 4

Поширення варіантів змін структури та систолічної функції серця серед хворих у групі ЕГ+ХСН, носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1, (%)

Групи	Носії варіанта CC+CG (n=28)	Гомозиготи GG (n=32)
Пацієнти без дилатації ЛП (n=9)	7 (25,00%)	2 (6,25%)
Пацієнти з дилатацією ЛП (n=51)	21 (75,00%)	30 (93,75%)
$\chi^2=4,12; p=0,042$		
Пацієнти з ФВ ЛШ > 40% (n=52)	27 (96,43%)	25 (78,13%)
Пацієнти з ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (n=8)	1 (3,57%)	7 (21,87%)
$\chi^2=4,33; p=0,038$		
Пацієнти з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n=5)	3 (10,72%)	2 (6,25%)
Пацієнти з ФВЛШ 41-49% (n=47)	24 (85,71%)	23 (71,88%)
Пацієнти з ФВ ЛШ $\leq 40\%$ (n=8)	1 (3,57%)	7 (21,87%)
$\chi^2=1,96; p=0,37$		

Оригінальні дослідження

ні особливості, притаманні гомозиготному GG варіанту поліморфізму rs7069102 гена: поряд із достовірно нижчим рівнем SIRT1 фіксується вищий показник іММЛШ переважно за рахунок більш вираженого потовщення стінок ЛШ із вищою ймовірністю формування ДД на тлі ЕГ і переважна дилатація порожнини ЛШ та ЛП з вираженою тенденцією до фенотипу зі значним зниженням ФВ ЛШ $\leq 40\%$ у разі формування ХСН.

Такий висновок підтвердився і за результатами визначення ймовірності розвитку діастолічної та систолічної дисфункції ЛШ - значущих варіантів гіпертензивного пошкодження міокарда в чоловіків на тлі ЕГ у зв'язку з досліджуваним поліморфізмом. Для розрахунків застосували метод визначення відношення шансів. Встановили, що носійство гомозиготного варіанта GG поліморфізму rs7069102 гена SIRT1 достовірно збільшує ризики розвитку діастолічної дисфункції ЛШ (OR = 3.44, $\chi^2 = 4.23$, $p = 0.04$) та формування фенотипу ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ на тлі ЕГ (OR = 6.75, $\chi^2 = 4.33$, $p = 0.04$).

Вивчення поширеності SNP у конкретних регіонах є обов'язковим етапом у дослідженні можливого генетичного підґрунтя виникнення та перебігу різних захворювань, зокрема ЕГ та ХСН. Спираючись на дані проєкту 1000 Genomes Project, представлені на сайті <https://www.ensembl.org.>, можемо порівняти поширеність різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1 серед мешканців Поділля та серед жителів інших країн. На сторінці Ensembl повідомляється, що алель G домінує серед жителів Африки та Європи, у мешканців країн Північної Америки та Південної Азії частоти виявлення алелів С та G майже однакові, а серед мешканців Східної Азії домінують носії алеля С [3]. Отже, можемо зробити висновок, що поширеність варіантів генотипів та алелів SNP rs7069102 серед українців збігається з такою серед європейців та африканців, оскільки характеризується переважанням мутантного алеля G.

У даному дослідженні встановили, що носійство гомозиготного варіанта GG для мешканців Поділля асоціюється з вищим ризиком розвитку ЕГ. У наукометричних бібліографічних базах доступні результати досліджень з вивчення асоціації поліморфізму SNP rs7069102 гена SIRT1 з розвитком серцево-судинних захворювань, проте, мова йде переважно про різні форми ІХС. Так, турецькі вчені показали, що мутантний алель G асоціюється з підвищенням у 2,4 рази ризиком розвитку хронічної ІХС [7], а Yamas et al. (2019) визначили, що гетерозиготи CG мають у 2,3 рази вищий ризик виникнення інфаркту міокарда в осіб віком до 45 років [16]. Для китайської субпопуляції Хань встановили, що достовірно високий ризик розвитку інфаркту міокарда серед осіб до 55 років мають носії алеля G як у гомозиготному GG, так і в гетерозиготному CG варіанті [2]. Даних щодо асоціації досліджуваного поліморфізму з ризиком розвитку ЕГ чи ХСН для будь-яких етнічних груп у літературі ми не знайшли. Отже, питання потребує

подальшого вивчення серед мешканців різних регіонів.

Даних щодо можливих фенотипічних проявів досліджуваного поліморфізму в частині ремоделювання міокарда в гіпертензивних пацієнтів чи хворих на ХСН виявити не вдалося. Для обговорення можна навести результати італійських авторів, які оцінювали SNP rs7069102 гена SIRT1 у зв'язку з розвитком ГЛШ у діалізних пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Вчені показали, що в носіїв алеля С формується переважно концентрична ГЛШ, а в гомозигот GG спостерігається тенденція до формування гемодинамічно неефективного ексцентричного варіанта ремоделювання серця з дилатацією порожнини ЛШ [15]. Тобто, їх результати щодо ймовірних фенотипічних проявів досліджуваного SNP певною мірою схожі на отримані нами, за якими носії варіанта GG, поряд з іншими особливостями, мають достовірно більші розміри лівих камер серця. Тобто, можна констатувати, що гомозиготний варіант GG асоціюється з таким варіантом гіпертензивного ремоделювання міокарда, який може бути підґрунтям для розвитку ХСН.

Таким чином, носійство GG варіанта SNP rs7069102 гена SIRT1 можна вважати, з одного боку, фактором ризику розвитку ЕГ, з іншого, значущим маркером глибшого гіпертензивного пошкодження міокарда з більшою ймовірністю формуванням діастолічної дисфункції ЛШ та фенотипу ХСН зі значним зниженням ФВ ЛШ, у разі виникнення такого ускладнення в осіб з есенційною гіпертензією.

Висновки

1. Серед мешканців Подільського регіону України сингленуклеотидний поліморфізм rs7069102 гена SIRT1 асоціюється з ризиком розвитку есенційної гіпертензії, шанси мати захворювання достовірно вищі для гомозигот GG. При цьому, немає даних на користь того, що SNP rs7069102 пов'язаний із формуванням хронічної серцевої недостатності на тлі есенційної гіпертензії.

2. Гомозиготний GG варіант SNP rs7069102 асоціюється з більш вираженим патологічним ремоделюванням міокарда на тлі есенційної гіпертензії з суттєвим порушенням функції, гомозиготи GG, незалежно від тяжкості хвороби, мають фенотипічну особливість у вигляді високої ймовірності формування порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

3. Носійство гомозиготного GG варіанта у разі розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі есенційної гіпертензії асоціюється з дилатацією лівих відділів серця та достовірно вищою ймовірністю формуванням фенотипу захворювання зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка нижче 40%.

Таким чином, SNP rs7069102 гена SIRT1 асоціюється не тільки з вищим ризиком розвитку есенційної гіпертензії, але і з різними варіантами ремоделювання серця, які можуть лежати в основі формування хронічної серцевої недостатності на її тлі.

Перспективи подальших розробок

Результати дослідження можуть дозволити індивідуалізувати програми обстеження пацієнтів з

ЕГ, носіїв різних варіантів SNP rs7069102 гена SIRT1, враховуючи виявлені в них особливості ремоделювання серця.

Список літератури

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Cheng J, Cho M, Cen JM, Cai MY, Xu S, Ma ZW, et al. A TagSNP in SIRT1 Gene Confers Susceptibility to Myocardial Infarction in a Chinese Han Population. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115339. DOI: 10.1371/journal.pone.0115339.
3. Cunningham F, Allen JE, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amodè MR, Armean IM, et al. Ensembl 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):988-95. DOI: 10.1093/nar/gkab1049.
4. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Facchetti R, Grassi G, et al. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37(7):1312-19. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002063.
5. Donets A, Kalinovska T, Starzhynska O, Zhebel V. Prevalence and phenotypic markers of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs7069102 of the SIRT1 gene among hypertensive residents of the Podilskyi region of Ukraine. *Sapporo Medical Journal*. 2022;56(07). Paper ID: SMJ1907225607485.
6. Ianni A, Yuan X, Bober E, Braun T. Sirtuins in the Cardiovascular System: Potential Targets in Pediatric Cardiology. *Pediatr Cardiol*. 2018;39:983-92. DOI.org/10.1007/s00246-018-1848-1.
7. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B, Uysal O, Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: the role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(4):321-30. DOI: 10.1111/1440-1681.12362.
8. Kurniansyah N, Goodman MO, Kelly TN, Elfassy T, Wiggins KL, Bis JC, et al. A multi-ethnic polygenic risk score is associated with hypertension prevalence and progression throughout adulthood. *Nat Commun*. 2022;13(1):3549. DOI.org/10.1038/s41467-022-31080-2.
9. Lozinska M, Zhebel V, Lozinsky S. The inappropriateness of left ventricular mass and echoreflectivity in males with essential hypertension and different CYP11B2 gene polymorphisms. *Arterial Hypertens*. 2019;23(4):240-47. DOI: 10.5603/AH.a2019.0020.
10. Matokhniuk MO, Limanskiy OV, Maiko OV, Zhebel V, Shevchuk OK, Palii IK. Prognostic significance of blood marker of hypertrophy – cardiostrophin-1 when carrying different variants of its gene in men with essential hypertension. *Wiad Lek*. 2021;74(2):273-77. DOI: 10.36740/WLek202102118.
11. Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(9):1375-89. DOI: 10.1152/ajpheart.00053.2015.
12. McDonagh ThA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
13. Nagueh ShF, Smiseth OA, Appleton ChP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen Th, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
14. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M, Copland E, Canoy D, Wamil M, et al. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *The Lancet*. 2021;398(10305):1053-64. DOI.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8.
15. Spoto B, Ntounosi E, Testa A, Liakopoulos V, D'Arrigo G, Tripepi G, et al. The sirtuin1 gene associates with left ventricular myocardial hypertrophy and remodeling in two chronic kidney disease cohorts: a longitudinal study. *J Hypertens*. 2018;36(8):1705-11. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001746.
16. Yamac AH, Uysal O, Ismailoglu Z, Ertürk M, Celikten M, Bacaksiz A, Kilic U. Premature Myocardial Infarction: Genetic Variations in SIRT1 Affect Disease Susceptibility. *Cardiol Res Pract*. 2019;15(2019):8921806. DOI: 10.1155/2019/8921806.

Відомості про авторів

Донець Андрій Олександрович – лікар-кардіолог КНП "Обласна клінічна лікарня ім.О.Ф.Гербачевського" Житомирської обласної ради, аспірант ВНМУ імені М.І. Пирогова, м.Житомир, Україна.

Жебель Вадим Миколайович – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини медичного факультету № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, м. Вінниця, Україна. <https://orcid.org/0000-0002-6542-9313>

Information about the authors

Donets Andrii – cardiologist of the KNP "O.F. Gerbachevsky Regional Clinical Hospital" of the Zhytomyr Regional Council, postgraduate student of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Zhebel Vadym – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2 of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Надійшла до редакції 25.08.23

Рецензент – проф. Федів О.І.

© А.О. Донець, В.М. Жебель, 2023