

УДК 616-005.4-092:575.191:612.13:546.172.6-03

ЦЕЛУЙКО В.Й., ЯКОВЛЕВА Л.М., ЛУЧКОВ А.Б.¹
Харківська медична академія післядипломної освіти
¹КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 8»

ПОКАЗНИКИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ T-786C ПРОМОТОРУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ

Резюме. *Мета роботи* — дослідити вплив поліморфізму T-786C промотору гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) на параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріали та методи дослідження. До дослідження увійшли 120 хворих на ІХС. Групу контролю становили 35 здорових осіб. Обстеження хворих включало тест із шестихвилинною ходьбою (ТШХ), ехокардіографічне дослідження серця (ЕхоКГ), а також дослідження поліморфізму гена eNOs методом полімерної ланцюгової реакції.

У хворих на ІХС, які є носіями алелі С поліморфізму T-786C гена eNOs, відбулися більш виражені зміни показників, що характеризують порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). С-алель поліморфізму T-786C гена eNOs незалежно пов'язана з кінцевим діастолічним об'ємом, кінцевим систолічним об'ємом та відносною товщиною стінки ЛШ. Наявність патологічної алелі С поліморфізму T-786C гена eNOs у хворих на ІХС обумовлює більш виражене зниження показників толерантності до фізичного навантаження за результатами ТШХ, ніж у хворих із ТТ-генотипом.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ремоделювання лівого шлуночка, поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази.

Процес ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) та розвиток синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) патогенетично пов'язаний як із порушеннями метаболізму міокарда внаслідок ішемії й активацією нейрогуморальних систем, так і з розладами ендотеліальних функцій [6]. На початкових етапах розвитку ХСН залучаються компенсаційні механізми, у тому числі зниження артеріального тиску та тенденція до зменшення внутрішнього радіуса судин унаслідок замикання кривої тиск/об'єм. За цих умов провідну роль у підтриманні константи тиску розтягування та адекватного периферійного кровотоку відіграє ендотеліальний оксид азоту (NO) [5, 7]. Вважають, що зрив адаптаційних механізмів та ремоделювання ЛШ безпосередньо пов'язані з периферичним патофізіологічним феноменом, у якому ключову роль відіграють порушення метаболізму NO [5].

Зниження рівня ендотеліального NO та втрата його фізіологічних ефектів може бути наслідком зменшення як активності наявного ферменту ендотеліальної NO-синтази (eNOs), так і експресії гена eNOs [2]. Поліморфізм T-786C у промоторній ділянці гена eNOs є найбільш важливим щодо ре-

гулювання експресії гена eNOS [3, 9]. Наявність алелі С у положенні -786 промотору гена eNOs призводить до зниження його експресії, а недостатня кількість eNOs, що при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу й вивільнення оксиду азоту і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [12].

У той же час свідчення про вплив означеного поліморфізму гена eNOs на процеси ремоделювання ЛШ та розвиток синдрому ХСН у хворих на ішемічну хворобу серця є поодинокими та мають суперечливий характер, що потребує подальшого поглибленого вивчення.

Мета роботи — дослідити вплив поліморфізму T-786C промотору гена eNOs на параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ІХС.

Матеріали та методи дослідження

Обстежені 132 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонально-

© Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Лучков А.Б., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

го класу за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства (1974), які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8. До дослідження увійшли лише 120 пацієнтів, у яких при проведенні селективної коронарної ангіоентрикулографії (СКВГ) були виявлені гемодинамічно значимі стенози коронарних артерій (КА).

Критеріями виключення були інфаркт міокарда (ІМ) давністю менше ніж три місяці, нестабільна стенокардія менше ніж за місяць до початку спостереження, або ХСН більше ніж ІА стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д. Стражеска. До дослідження не включали осіб, вік яких був меншим за 45 років, хворих із тяжкою супутньою патологією (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність ІІ стадії, тяжкий перебіг цукрового діабету (ЦД) ІІ типу тощо). Групу контролю становили 35 осіб (середній вік — $57,7 \pm 2,2$ року), у яких під час обстеження з різних причин результат навантажувального тесту був негативним, при проведенні СКВГ не було виявлено атеросклеротичних та морфологічних змін КА.

Обстеження хворих, окрім загальноприйнятого, включало проведення тесту с шестихвилинною ходою (ТШХ) за Боргом. Споживання кисню (VO_2) розраховували за формулою: $VO_2 = (5,8 \cdot P + 151 + 10,1 \cdot W)/P$, де P — маса тіла пацієнта в кг, W — потужність виконаної роботи у Вт. W розраховували за формулою: $W = k \cdot P \cdot L/t$, де k — коефіцієнт від 0,488–1,084 (залежно від швидкості ходи), L — пройдена під час ТШХ відстань у метрах, t — час роботи в секундах.

Ехокардіографічне обстеження серця (ЕхоКГ) здійснювали на апараті Aloka SSD-280 (Японія) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц. Визначали такі показники структурно-функціонального стану ЛШ: кінцево-систолический та кінцево-діастолічний (КДР) розміри; кінцево-систолический (КСО) та кінцево-діастолічний (КДО) об'єми; товщину задньої стінки (ТЗС) та товщину міжшлуночкової перегородки (ТМЖП); фракцію викиду (ФВ) розраховували за методом Сімпсона. З метою оцінки процесу ремоделювання ЛШ розраховували індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ та індекс відносної товщини стінки (ІВТС) ЛШ за формулою $ВТС = (ТЗС \text{ ЛШ} + ТМЖП) / КДР \text{ ЛШ}$. Оцінювали також розмір лівого передсердя (ЛП).

Дослідження алельного поліморфізму промотору гена eNOs здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-експрес» виробництва ТОВ НПФ «Литех» (РФ). Виділення ДНК із букального епітелію виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ТОВ НПФ «Литех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді — Вайнберга ($p_1^2 + 2p_1p_2 + p_2^2 = 1$). Відповідно до Гельсінської декларації, усі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослі-

дження й дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. При нормальному розподілі кількісні ознаки були наведені у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm s$), з метою порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Багатофакторний регресійний аналіз проводили для створення лінійного рівняння регресії. Коефіцієнти моделі розраховували за методом найменших квадратів. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали $p < 0,05$.

Результати та обговорення

При генотипуванні поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs співвідношення Т/Т, С/Т та С/С генотипів в обстежених нами хворих на ІХС становило 37,5; 40,8 та 21,7 % відповідно. У контрольній групі встановлено таке співвідношення гомозигот Т/Т, гетерозигот Т/С і мутантних гомозигот С/С: 45,7; 48,6 та 5,7 % відповідно. Таким чином, у нашому дослідженні СС гомозиготи серед хворих на ІХС зустрічались частіше, ніж у здорових волонтерів, — 21,7 проти 5,7 %, $p < 0,05$.

З метою дослідження зв'язку поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs з показниками центральної гемодинамики обстежені нами хворі були розподілені на дві групи. До І групи ввійшло 46 осіб із Т/Т-генотипом. При проведенні попереднього аналізу було встановлено, що за багатьма клініко-анамнестичними характеристиками хворі з С/Т-генотипом суттєво не відрізняються від патологічних гомозигот. Тому з огляду на попередні дослідження, що свідчать про домінуючість ознак, обумовлених алеллю С (Досенко, 2006), та з метою збільшення статистичної потужності ми вважали доцільним об'єднати всіх носіїв алелі С у ІІ групу ($n = 74$).

Головні клініко-анамнестичні показники обстежених груп хворих наведені в табл. 1. Установлено, що в ІІ групі обстежених артеріальна гіпертензія (АГ) зустрічалася частіше, а вік маніфестації АГ був меншим, ніж у І групі ($p < 0,05$). Одним із можливих пояснень отриманих нами даних є доведене в клінічних дослідженнях зниження інтенсивності експресії гена eNOs у носіїв алелі С [9] і, як наслідок, зменшення продукції NO — найбільш потужного з відомих вазодилаторів, що відіграє значну роль у регуляції судинного тону, кровообігу та артеріального тиску [10].

У хворих ІІ групи маніфестація ІХС відбулася в більш молодому віці ($p < 0,05$). ІМ в анамнезі перенесли майже 2/3 хворих із кожної групи, у той же час клінічні прояви ІХС до розвитку ІМ у хворих ІІ групи були зареєстровані вдвічі частіше, ніж у І групі ($p < 0,05$). Аналіз результатів СКВГ свідчить про те, що у хворих ІІ групи вірогідно частіше зустрічалася багатосудинне ураження КА та дифузний тип ураження ($p < 0,05$).

I функціональний клас ХСН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) визначено в 39,1 % хворих I групи та лише в 13,5 % обстежених II групи ($p < 0,05$). Тоді як найнижчу толерантність до фізичного навантаження, що відповідає III функціональному класу ХСН, продемонстрували

16,2 % хворих II та лише один пацієнт (2,2 %) I групи ($p < 0,05$).

При порівнянні результатів тесту с ТШХ між групами було встановлено, що такий показник, як відстань ходи, за яким визначають функціональний клас ХСН за НУНА, у хворих II групи, носіїв пато-

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика хворих на ІХС залежно від поліморфізму Т-786С промотору гена ендотеліальної NOs

Показник	I група (n = 46)	II група (n = 74)	P
Вік середній, роки	58,64 ± 1,00	58,74 ± 1,19	0,95
Чоловіки, %	93,4 (43)	89,2 (66)	0,44
Жінки, %	6,6 (3)	10,8 (9)	0,44
АГ, %	69,6 (32)	85,1 (63)	0,044
Вік манифестації АГ, роки	44,83 ± 1,18	41,12 ± 1,14	0,032
ЦД II типу, %	19,6 (9)	23,0 (17)	0,17
ІМТ, кг/м ²	28,43 ± 0,81	28,76 ± 0,68	0,76
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²), %	37 (17)	41,8 (31)	0,60
Паління, %	58,7 (27)	60,8 (45)	0,81
Зловживання алкоголем, %	13,1 (6)	18,9 (14)	0,409
Гіперліпідемія, %	86,9 (40)	78,4 (58)	0,24
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС, %	45,6 (21)	68,9 (51)	0,012
Вік манифестації ІХС, роки	47,93 ± 1,44	43,57 ± 1,32	0,033
ІМ в анамнезі, %	65,2 (30)	75,7 (56)	0,217
Повторний ІМ в анамнезі, %	6,5 (3)	12,1 (9)	0,321
Клінічні прояви ІХС до розвитку ІМ, %	23,9 (11)	58,1 (43)	0,0004
ГПМК в анамнезі, %	2,2 (1)	4,1 (3)	0,57
<i>Гемодинамічно значимий атеросклероз КА за даними СКВГ</i>			
Односудинне ураження КА, %	7,7 (6)	6,4 (6)	0,79
Двосудинне ураження КА, %	8,7 (4)	20,2 (19)	0,095
Ураження трьох КА, %	15,2 (7)	37,2 (35)	0,01
Проксимальний сегмент, %	95,6 (44)	94,6 (70)	0,81
Дистальний сегмент, %	4,3 (2)	9,5 (7)	0,295
Дифузний тип ураження, %	0	10,8 (8)	0,0001
<i>Функціональний клас ХСН (НУНА)</i>			
I	39,1 (18)	13,5 (10)	0,002
II	58,7 (27)	70,3 (52)	0,199
III	2,2 (1)	16,2 (12)	0,002
<i>Медикаментозне лікування</i>			
Інгібітори АПФ, %	80,4 (37)	77,0 (57)	0,66
Сартани, %	8,7 (4)	9,5 (7)	0,88
β-блокатори, %	86,9 (40)	87,8 (65)	0,88
Клопідогрель, %	26,1 (12)	27,0 (20)	0,91
Аспірин, %	86,9 (40)	93,2 (69)	0,25
Статини, %	95,6 (44)	94,5 (70)	0,79
Антагоністи кальцію, %	10,7 (5)	16,2 (12)	0,40
Нітрати, %	26,1 (12)	32,4 (24)	0,47

Примітки: дані наведені у вигляді відносних та абсолютних частот — % (n) або середнього значення та похибки середнього ($M \pm m$). ІМТ — індекс маси тіла; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу; КА — коронарна артерія.

логічної алелі С, був вірогідно меншим, ніж у І групі (табл. 2). Показник VO_2 , що найбільш точно відбиває толерантність до фізичного навантаження, виявився також вірогідно нижчим у ІІ групі обстежених ($p < 0,05$).

Установлено, що в обох групах обстежених хворих майже всі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки вірогідно відрізнялися від відповідних показників групи контролю (табл. 3). Така динаміка показників свідчить про ремоделювання ЛШ зі структурно-геометричними змінами, що включають в себе процеси гіпертрофії міокарда та дилатації серця, які призводять до змін його геометрії та порушення діастолічної та систолічної функції [1, 4].

У хворих ІІ групі, які є носіями патологічної алелі С, відбулися більш виражені зміни показників, що характеризують структурно-функціональний стан ЛШ. У ІІ групі обстежених вірогідно більшим виявився КСО ЛШ та розмір ЛП ($p < 0,05$), а ФВ та індекс ВТС ЛШ — вірогідно нижчим, ніж у І групі ($p < 0,05$).

Одним із можливих пояснень отриманих нами даних є більша поширеність АГ у ІІ групі обстежених ($p < 0,05$). АГ вважають однією з найважливіших причин ремоделювання серця, що спочатку характеризується порушенням діастолічної

функції на тлі концентричної гіпертрофії ЛШ. У подальшому запускається необоротна послідовність дезадаптуючих нейрогормональних, гемодинамічних та ремоделюючих відповідей [4]. У клінічних роботах доведені більш виражені зміни показників, які характеризують порушення систолічної функції ЛШ у хворих на ІХС з АГ в анамнезі [11].

За даними наукових досліджень, стан систолічної та діастолічної функції у хворих на ІХС може бути пов'язаним також із постінфарктним, а також ішемічним ремоделюванням ЛШ унаслідок атеросклеротичного ураження КА [4]. Ураховуючи, що обстежені нами групи хворих вірогідно відрізнялись за таким показником, як багатосудинне ураження КА, нами проведено порівняльний аналіз показників внутрішньосерцевої гемодинаміки в цих хворих залежно від поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs (табл. 4).

При порівнянні відповідних показників між групами було встановлено, що значення КДО, КСО ЛШ та розмір ЛП були більшими, а ФВ та ВТС ЛШ — меншими у ІІ групі хворих ($p < 0,05$), що може бути непрямим свідченням участі поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs у процесах ремоделювання ЛШ у хворих на ІХС із гемодинамічно значимим атеросклерозом КА [8].

Таблиця 2. Показники ТШХ у хворих на ІХС залежно від поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs

Показник	Контрольна група (n = 35)	I група (n = 46)	II група (n = 74)	P_{I-II}
Відстань, м	582,2 ± 32,8	458,6 ± 14,2*	414,0 ± 11,6*	0,01
W, Вт	156,8 ± 10,4	110,8 ± 4,1*	91,5 ± 4,2*	0,002
VO_2 , мл/кг/хв	26,8 ± 1,6	20,7 ± 0,3*	19,3 ± 0,3*	0,003

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з відповідним показником групи контролю.

Таблиця 3. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у хворих на ІХС залежно від поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs

Показник	Контрольна група (n = 35)	I група (n = 46)	II група (n = 74)	P_{I-II}
КДО ЛШ, мл	108,5 ± 7,2	123,2 ± 1,6*	137,3 ± 1,5*	0,001
КСО ЛШ, мл	42,2 ± 2,8	49,9 ± 1,7	57,3 ± 0,6*	0,07
ФВ ЛШ, %	64,2 ± 1,2	52,2 ± 1,1*	48,7 ± 1,2*	0,06
ВТС ЛШ	0,430 ± 0,004	0,420 ± 0,005	0,400 ± 0,005*	0,02
ІММЛШ, г/м ²	112,6 ± 4,6	138,7 ± 3,7*	157,3 ± 4,5*	0,003
ЛП, см	3,6 ± 0,2	4,0 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,07

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з відповідним показником групи контролю.

Таблиця 4. Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки за даними ЕхоКГ у хворих із гемодинамічно значимим ураженням трьох КА залежно від поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs

Показник	I група (n = 7)	II група (n = 35)	P_{I-II}
КДО ЛШ, мл	125,9 ± 4,7	138,01 ± 2,10	0,03
КСО ЛШ, мл	51,1 ± 1,5	56,5 ± 1,0	0,02
ФВ ЛШ, %	54,6 ± 1,5	50,2 ± 1,6	0,07
ВТС ЛШ	0,43 ± 0,01	0,39 ± 0,01	0,03
ІММЛШ, г/м ²	142,6 ± 4,7	157,97 ± 6,60	0,03
ЛП, см	3,93 ± 0,30	4,03 ± 0,02	0,07

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з відповідним показником групи контролю.

Таблиця 5. Зв'язок клініко-анамнестичних показників та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ІХС із верифікованим за даними СКВГ гемодинамічно значущим атеросклерозом КА (регресійний аналіз)

Показник	Beta	B	P
<i>ІММЛШ</i>			
VO ₂	0,24	12,24	0,01
Вік маніфестації АГ	-0,19	-4,11	0,03
ІМТ	0,37	-1,5	0,07
<i>ВТС ЛШ</i>			
С-алель поліморфізму Т-786С гена eNOS	-0,418	-0,03	0,01
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС	-0,17	-0,01	0,04
КДО	-0,19	-0,01	0,06
<i>КДО ЛШ</i>			
С-алель поліморфізму Т-786С гена eNOS	0,47	13,52	0,001
<i>КСО ЛШ</i>			
С-алель поліморфізму Т-786С гена eNOS	0,6	7,76	0,01

Примітка: наведені стандартизовані регресійні коефіцієнти — Beta та звичайні.

Проведений покроковий регресійний аналіз показав наявність взаємозв'язку між поліморфізмом Т-786С промотору гена eNOS і такими показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки, як ВТС, КДО та КСО ЛШ (табл. 5).

Отримані нами результати свідчать про можливу патогенетичну роль поліморфізму Т-786С промотору гена eNOS у розвитку процесів ремоделювання ЛШ у хворих на ІХС з гемодинамічно значимим атеросклерозом КА.

Висновки

1. У хворих на ІХС із верифікованим за даними СКВГ гемодинамічно значимим атеросклерозом КА, які є носіями алелі С поліморфізму Т-786С гена eNOS, відбуваються більш виражені зміни показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, що характеризують порушення систолічної функції ЛШ. Алель С поліморфізму Т-786С гена eNOS незалежно пов'язана з такими показниками ремоделювання ЛШ, як КДО, КСО та ВТС ЛШ.

2. Наявність патологічної алелі С поліморфізму Т-786С гена eNOS у хворих на ІХС обумовлює більш виражене зниження показників толерантності до фізичного навантаження за результатами ТШХ, ніж у хворих із ТТ-генотипом.

Список літератури

1. Bregagnollo E.A. Relative role of left ventricular geometric remodeling and of morphological and functional myocardial remodeling in the transition from compensated hypertrophy to heart failure in rats with supraaortic stenosis / E.A. Bregagnollo, M.A. Mes-trinel, K. Okoshi, F.C. Carvalho, I.F. Bregagnollo, C.R. Padovani, A.C. Cicogna // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2007. — Vol. 88(2). — P. 225-233.

2. Ciftçi C. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease / C. Ciftçi, S. Melil, Y. Cebi,

M. Ersöz, P. Cağatay, M. Kiliçgedik, B.S. Duman // *Lipids Health Dis.* — 2008. — Vol. 7. — P. 5. doi: 10.1186/1476-511X-7-5.

3. Dosenko V.E. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations / V.E. Dosenko, V.Yu. Zagor-riy, N.V. Haytovich, et al. // *Acta Biochem. Pol.* — 2006. — Vol. 53, № 2. — P. 299-302.

4. Fukuta H. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction / H. Fukuta, W.C. Little // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 49(4). — P. 229-40.

5. Kazakov A. Endothelial nitric oxide synthase of the bone marrow regulates myocardial hypertrophy, fibrosis, and angiogenesis / A. Kazakov, P. Müller, P. Jagoda, A. Semenov, M. Böhm, U. Laufs // *Cardiovasc. Res.* — 2012. — Vol. 93(3). — P. 397-405. doi: 10.1093/cvr/cvr305.

6. Kempf T. Pathophysiology of heart failure / T. Kempf, H. Drexler, K.C. Wollert // *Internist (Berl.)*. — 2007. — Vol. 48(9). — P. 899-908.

7. Loyer X. Constitutive nitric oxide synthases in the heart from hypertrophy to failure / X. Loyer, C. Heymes, J.L. Samuel // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2008. — Vol. 35(4). — P. 483-488. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04901.x.

8. Massion P.B. Relevance of nitric oxide for myocardial remodeling / P.B. Massion, J.L. Balligand // *Curr. Heart Fail. Rep.* — 2007. — Vol. 4(1). — P. 18-25.

9. Metzger I.F. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes / I.F. Metzger, J.T. Sertorio, J.E. Tanus-Santos // *Free Radic. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 43. — P. 987-992.

10. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension / W. Niu, Y. Qi // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6(9). — P. e24266.

11. Norton G.R. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction / G.R. Norton, A.J. Woodiwiss, W.H. Gaasch, T. Mela, E.S. Chung, G.P. Aurigemma, T.E. Meyer // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 664-671.

12. Salimi S. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozrai, H. Zand, H. Tavilani, A. Nakhaee, A. Mohebbi // *Pathophysiology.* — 2012. — Vol. 19(3). — P. 157-162.

Отримано 19.10.13 □

Целуйко В.И., Яковлева Л.М., Лучков А.Б.¹

Харьковская медицинская академия последипломного образования

¹КУЗ «Харьковская городская клиническая больница № 8»

ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА T-786C ПРОМОТОРА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ

Резюме. Цель работы — исследовать влияние полиморфизма T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOs) на параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 120 больных ИБС. Группу контроля составили 35 здоровых человек. Обследование больных включало тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ), а также исследование полиморфизма гена eNOS методом полимеразной цепной реакции.

У больных ИБС, которые являются носителями аллели С полиморфизма T-786C гена eNOS, произошли более выраженные изменения показателей, характеризующих нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ). С-аллель полиморфизма T-786C гена eNOS независимо связана с конечным диастолическим объемом, конечным систолическим объемом и относительной толщиной стенки ЛЖ. Наличие патологической аллели С полиморфизма T-786C гена eNOS, у больных ИБС обуславливает более выраженные снижение показателей толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ, чем у больных с TT-генотипом.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ремоделирование левого желудочка, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы.

Tseluyko V.Y., Yakovleva L.M., Luchkov A.B.¹

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

¹Municipal Health Care Institution « Kharkiv City Clinical Hospital № 8», Kharkiv, Ukraine

INTRACARDIAC HEMODYNAMICS INDICATORS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE DEPENDING ON T-786C POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NO-SYNTHASE GENE PROMOTER

Summary. Objective — to examine the impact of T-786C polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOs) gene promoter on the intracardiac hemodynamic parameters in patients with coronary artery disease (CAD).

Materials and Methods of the Study. 120 patients with CAD were enrolled into study. The control group comprised 35 healthy persons. Patients examination included the 6-minute walk test (6MWT), echocardiography of the heart and study of eNOs gene polymorphism by polymerase chain reaction.

In patients with CAD who are the carriers of the C allele of eNOS gene T-786C polymorphism occurred more pronounced changes in indicators of the left ventricle (LV) systolic function disturbance. C allele of eNOS gene T-786C polymorphism was independently associated with end-diastolic volume, end-systolic volume and LV relative wall thickness. The pathological C allele of eNOS gene T-786C polymorphism presence in patients with CAD causes more pronounced decline in exercise tolerance according to the 6MWT results than in patients with the TT genotype.

Key words: coronary artery disease, left ventricular remodeling, gene polymorphism of endothelial NO-synthase.