

Клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази

Л.Г. Воронков, Н.Г. Горovenko, І.Д. Мазур, І.А. Шкурat, Л.С. Мхітарян, А.В. Ляшенко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ
ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ген ендотеліальної NO-синтази, ендотелійзалежна вазодилатація, хронічна серцева недостатність, прогноз, поліморфізм

Хронічна серцева недостатність (ХСН) супроводжується ендотеліальною дисфункцією (внаслідок якої знижується вазодилаторний резерв), збільшенням синтезу протромботичних та прозапальних факторів, ремоделюванням стінки судини [16, 30]. Основні патогенетичні чинники ендотеліальної дисфункції у хворих на ХСН – зменшення біодоступності оксиду азоту (NO) та підвищення рівня ендотеліну-1, який чинить потужну вазоконстрикторну дію [25].

Важливим механізмом зниження біодоступності NO у пацієнтів з ХСН вважають пригнічення експресії ендотеліальної NO-синтази (eNOS), яку, зокрема, спричиняють зменшення напруги зсуву (сили гідродинамічної дії потоку крові на клітини ендотелію) внаслідок зниження швидкості системного кровоплину [8, 20], прямого впливу прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин α) [16], альдостерону [23]. Інший чинник зниження біодоступності NO зумовлений активацією ренін-ангіотензинової системи і, відповідно, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), що, з одного боку, зменшує брадикінін-індуковане утворення NO, з другого – прискорює його хімічну інактивацію вільними радикалами кисню, продукція яких, зокрема, стимулюється ангіотензином II через активацію НАДФН-оксидаз [29].

Зазначені чинники ендотеліальної дисфункції залежать від клінічної тяжкості ХСН, проте навіть за зіставних основних вихідних клініко-гемодинамічних характеристик (фракція викиду

(ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), функціональний клас (ФК) за NYHA), у таких хворих визначають різний ступінь порушення вазодилатаційної функції ендотелію. Важливо, що в такому випадку більшим значенням ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) відповідає краще виживання пацієнтів упродовж 12–60 міс спостереження [2, 14]. Можна припустити, що це зумовлено впливом генетичних чинників, насамперед, змінами в гені eNOS.

Промоторна зона гена eNOS відповідає за важливий етап його експресії – транскрипцію мРНК, з якої у подальшому синтезується фермент eNOS, тому її поліморфізм T(-786)C – один із найбільш досліджуваних серед вісімнадцяти описаних на сьогодні. Встановлено, що при заміні азотистої основи тиміну (T) на цитозин (C) у положенні -786 промотора гена eNOS знижується як кількість мРНК, що його кодують, так і експресія білкової молекули eNOS [13].

Мета роботи – дослідити клініко-гемодинамічні показники та довготерміновий клінічний прогноз у хворих із хронічною серцевою недостатністю залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази.

Матеріал і методи

Обстежено 116 пацієнтів із ХСН ішемічного генезу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска». Хворі мали

систоличну дисфункцію ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 45 %) та належали до II–III ФК за NYHA. Вік пацієнтів становив 65,0 [55,0; 71,0]¹ року. Серед обстежених було 34 (29,3 %) жінки. На момент залучення в обстеження всі хворі приймали інгібітор АПФ (ІАПФ) та діуретик, більшість із них (86,2 %) отримували бісопролол у мінімальній дозі (перший етап титрування відповідно до чинних рекомендацій з лікування ХСН [19]).

Клінічний діагноз пацієнтів встановлювали на підставі результатів клініко-інструментального обстеження з проведенням загальних клінічних досліджень, електрокардіографії, рентгенологічного дослідження органів грудної клітки.

У дослідження не брали осіб, які на момент обстеження мали статус курця, вік понад 75 років, набуті та/або природжені вади серця, рестриктивну або дилатаційну кардіоміопатію, інфаркт міокарда, мозковий інсульт або тромбоемболію гілок легеневої артерії давністю до 6 міс, запальні ураження серця, цукровий діабет 1-го та 2-го типів, виражену ниркову та печінкову недостатність, бронхіальну астму, хронічне обструктивне захворювання легень III–IV стадії, онкологічні та інфекційні захворювання. Хворих, які приймали небіволол або карведилол, не залучали в дослідження, оскільки зазначені β -адреноблокатори III покоління мають властивість різними шляхами чинити позитивний ефект на вазодилатаційну функцію ендотелію, що могло б вплинути на результати дослідження.

Вивчення функціонального стану ендотелію проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією, використовували ультразвукову систему Siemens Sonoline Omnia (Німеччина) з лінійним датчиком, що вимірює діаметр судини в частотному діапазоні 7 МГц. Детальний виклад методу проведення дослідження наведено у нашій попередній публікації [3]. ЕЗВД (ΔD) – характеристику ендотеліозалежної відповіді – розраховували як відношення зміни діаметра плечової артерії в фазу реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою, виражене у відсотках [10]. Нормальною реакцією плечової артерії прийнято вважати її дилатацію на тлі реактивної гіперемії понад 10 % вихідного діаметра [8].

Ехокардіографічне дослідження проводили за допомогою апарата Siemens Sonoline Omnia

(Німеччина). Використовували стандартну методику реєстрації та розрахунку основних показників: кінцевосистоличного (КСО) та кінцеводіастолічного (КДО) об'ємів ЛШ, його ФВ. Вимірювали кінцевосистоличний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розмір, товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ і міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та розраховували масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ) з використанням формули Penn Convention [12]. Також вимірювали розміри лівого передсердя, правого шлуночка (ПШ), за рівнем регургітації на трикутковому клапані визначали систолічний тиск у легеневій артерії.

Як показники оксидантного стресу, застосовуючи метод спектрофотометрії, досліджували проміжні (дієнові кон'югати (ДК)) та кінцеві (малоновий діальдегід (МД)) продукти перекисного окиснення ліпідів [5, 6]. Вивчали активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та глутатіон-редуктази – з використанням методів спектрофлуориметрії та спектрофотометрії [5, 6]. Активність АПФ у плазмі крові визначали спектрофлуориметричним методом [15].

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянтом, заморожували та зберігали за температури -20 °С. Молекулярно-генетичні дослідження проводили з виділенням ДНК і застосуванням полімеразної ланцюгової реакції та подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Для визначення поліморфізму T(–786)C промотора гена eNOS використовували методику, описану S. Nasreen та співавторами з модифікаціями [21].

Розрахунки проводили за допомогою пакета програм SPSS Statistics 17.0, використовували однофакторний дисперсійний аналіз з подальшим порівнянням груп за допомогою апостеріорного критерію Тьюкі. Кількісні змінні представлені у вигляді медіани [нижній квартиль; верхній квартиль]; нормальність їх розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Уїлка (рівень значущості 0,01). Категоріальні змінні наведено у вигляді кількості та частки у відсотках. Для побудови кривих виживання використовували метод Каплана – Мейера, для порівняння виживання у групах – логранговий критерій. За рівень значущості було взято 0,05.

¹ Тут і далі значення наведено у вигляді медіани [верхній квартиль; нижній квартиль].

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих з різними генотипами поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS

Показник	Величина показника у хворих з генотипом		
	ТТ (n=47)	ТС (n=50)	СС (n=19)
Вік, роки	67,0 [56,0; 71,0]	62,0 [55,0; 70,0]	70,0 [56,5; 72,0]
САТ, мм рт. ст.	120,0 [105,0; 140]	120,0 [115,0; 130,0]	120,0 [110,0; 130,0]
ДАТ, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 90,0]	80,0 [75,0; 80,0]	77,5 [70,0; 88,8]
ЧСС за 1 хв	85,5 [77,5; 100,0]	80,0 [70,0; 89,0]	85,5 [70,0; 107,5]
Давність ГХ, роки	15,0 [10,0; 20,0]	15,0 [10,0; 20,0]	20,0 [11,3; 25,0]
Давність ІХС, роки	10,0 [8,5; 15,0]	10,0 [5,0; 15,0]	10,0 [10,0; 15,0]
Давність СН, роки	2,5 [1,7; 5,0]	2,0 [1,0; 4,0]	1,0 [0,5; 2,8]*
Кількість госпіталізацій з приводу СН на рік	1,0 [0,6; 2,0]	1,6 [1,0; 2,3]	2,0 [1,0; 3,0]
ФК за NYHA, M±m	2,7±0,6	2,6±0,5	2,7±0,6
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	17 (36,2 %)	19 (38,0 %)	9 (47,4 %)
Фібриляція передсердь, n (%)	33 (70,2 %)	38 (76,0 %)	13 (68,4 %)

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у носіїв генотипу ТТ ($P < 0,05$). САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця; ГХ – гіпертонічна хвороба; ІХС – ішемічна хвороба серця; СН – серцева недостатність.

Результати та їх обговорення

Серед 116 обстежених генотип ТТ поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS мали 47 (40,5 %) хворих, гетерозигот ТС було 50 (43,1 %), так званий рідкісний генотип СС відзначено у 19 (16,4 %). У раніше проведеному дослідженні здорових осіб української популяції (n=83) генотип СС спостерігали у 6 %, ТС – 45,8 %, ТТ – 48,2 % [4]. Таким чином, рідкісний генотип СС у досліджених нами пацієнтів траплявся майже втричі частіше порівняно зі здоровими.

У канадській популяції генотип СС виявляли з однаковою частотою у хворих на ХСН II–III ФК за NYHA (n=58) та здорових осіб (n=111) – відповідно 15,5 % та 15,3 % [28]. Більшу частоту гомозигот СС (21,5 %) спостерігали і серед хворих на ХСН (n=140) італійської популяції [27], при цьому вона не відрізнялася від такої у здорового населення (n=50) – 21,9 % [24]. Таким чином, частка гомозигот СС поліморфізму T(-786)C промотора серед обстежених нами пацієнтів подібна до такої серед хворих на ХСН канадської популяції та менша при порівнянні з хворими на ХСН італійської популяції. Водночас у здорових осіб української популяції цей генотип трапляється рідше.

Групи пацієнтів з генотипами ТТ, ТС та СС були зіставними за віком та ФК за NYHA (табл. 1).

Показники гемодинаміки (САТ, ДАТ, ЧСС) та частота виникнення фібриляції передсердь у досліджуваних групах також не відрізнялися. За

однакової давності ІХС, ГХ та кількості перенесених інфарктів міокарда у досліджуваних групах у гомозигот СС перші симптоми ХСН з'явилися достовірно раніше (порівняно з гомозиготами ТТ) (див. табл. 1). Отже, можна припустити, що цей генотип чинить певний негативний вплив на формування клінічно вираженого синдрому ХСН.

За основними структурними показниками міокарда ЛШ хворі з генотипами ТТ, ТС і СС не відрізнялися (табл. 2).

Рівень зниження систолічної функції ЛШ у хворих всіх обстежених груп був однаковим. Розміри лівого передсердя, ПШ та рівень систолічного тиску в легеневій артерії не відрізнялися у носіїв генотипів ТТ, ТС та СС ($P > 0,05$).

Для з'ясування можливих механізмів реалізації негативного впливу поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS на патогенез ХСН досліджували ЕЗВД. Медіана приросту діаметра плечової артерії у фазу реактивної гіперемії у хворих з генотипом ТТ становила 7,2 [4,9; 8,3] %, у гетерозигот ТС – 6,6 [4,4; 9,1] %, тоді як у осіб з генотипом СС – 4,7 [2,8; 6,0] %, що достовірно менше при порівнянні з носіями генотипів ТТ ($P = 0,034$) та ТС ($P = 0,046$) (рис. 1).

У здорових осіб італійської популяції (n=118) не було виявлено впливу поліморфізму T(-786)C на стан ЕЗВД, тоді як у носіїв генотипу ТТ поліморфізму G894T гена eNOS вона була достовірно гіршою [22]. В іншому дослідженні при вивченні зазначених поліморфізмів у 101 здорового чоловіка відзначено достовірне погіршення

Таблиця 2

Основні морфофункціональні зміни міокарда у хворих з генотипами ТТ, ТС і СС поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS

Показник	Величина показника у хворих з генотипом		
	ТТ (n=47)	ТС (n=50)	СС (n=19)
КСО ЛШ, мл	134,5 [106,5; 81,3]	111,0 [89,3; 168,0]	113,5 [88,0; 157,5]
КСР ЛШ, см	5,2 [4,7; 5,9]	4,9 [4,4; 5,5]	5,1 [4,4; 5,5]
ҚДО ЛШ, мл	201,5 [166,5; 251,3]	182,0 [154,0; 240]	181,0 [163,5; 215,5]
ҚДР ЛШ, см	6,2 [5,8; 6,9]	6,0 [5,6; 6,4]	6,0 [5,7; 6,3]
ММ ЛШ, г	315,0 [282,8; 369,0]	320,0 [263,0; 379,0]	298,5 [264,5; 344,8]
Індекс ММ ЛШ, г/м ²	160,6 [141,5; 178,1]	150,0 [124,0; 195,0]	139,0 [126,0; 159,0]
ФВ, %	33,0 [25,8; 37,0]	35,0 [28,0; 42,3]	34,0 [28,0; 44,5]
ТЗС ЛШ, см	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,3]
ТМШП, см	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]
Ліве передсердя, см	4,9 [4,6; 5,4]	5,0 [4,6; 5,3]	5,1 [4,7; 5,3]
ҚДР ПШ, см	4,1 [3,7; 4,5]	4,0 [3,5; 4,5]	4,0 [3,3; 4,5]
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	60,0 [50,0; 70,0]	55,0 [45,0; 65,0]	65,0 [55,0; 65,3]

Примітка. Різниця всіх показників між групами статистично не значуща ($P > 0,05$).

ЕЗВД у носіїв більш рідкісних алелів (С і Т) обох поліморфізмів [17]. При дослідженні цих поліморфізмів у хворих на ГХ (n=137) погіршена ЕЗВД асоціювалася з наявністю алеля С промотора і не була пов'язана з поліморфізмом G894T гена eNOS [24]. Проте в подібному дослідженні у 235 чоловіків з ГХ та 94 здорових осіб не виявлено впливу на ЕЗВД (проба з ацетилхоліном) та на ендотелійнезалежну вазодилатацію (проба з нітропрусидом натрію) поліморфних варіантів гена eNOS (промотора T(-786)C і сьомого екзону G894T) та I/D поліморфізму гена АПФ [11]. О.М. Пархоменко та співавтори (2009) виявили достовірно гіршу ЕЗВД у носіїв генотипу СС поліморфізму промотора у хворих з гострим коро-

нарним синдромом (n=63) [7]. При дослідженні ЕЗВД грудної артерії після введення ацетилхоліну у пацієнтів з ІХС виявлено її погіршення у носіїв одного або двох рідкісних алелів хоча б одного з поліморфних варіантів T(-786)C та/або сьомого екзону G(894)T гена eNOS. Дослідники висунули гіпотезу, що наявність рідкісних алелів є фактором ризику виникнення ІХС [18].

Таким чином, результати досліджень впливу поліморфізму промотора гена eNOS на стан ЕЗВД у здорових і хворих на ГХ, ІХС суперечливі, тоді як у пацієнтів із ХСН у доступній літературі не представлені.

Оскільки ступінь вираження системного оксидантного стресу і, відповідно, активність

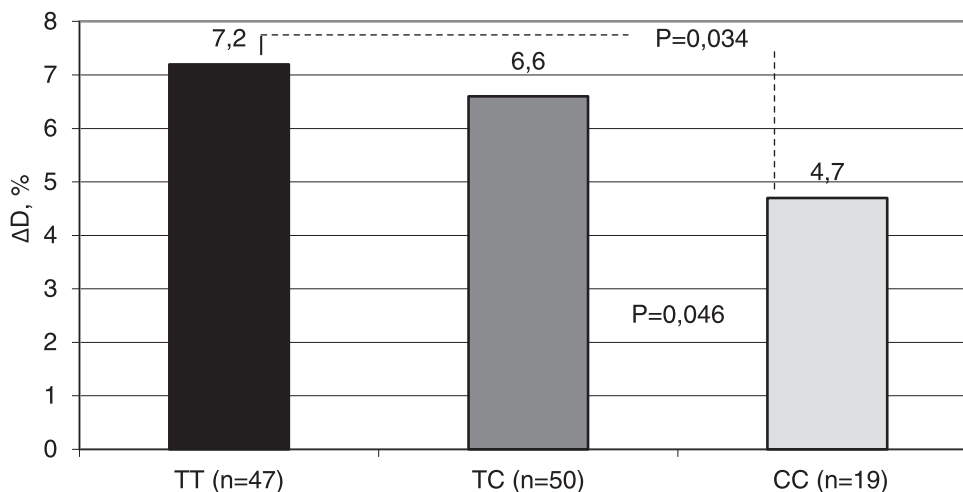


Рис. 1. Стан потікзалежної вазодилатації у пацієнтів з ХСН залежно від генотипів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS.

Таблиця 3

Показники системного оксидантного стресу і антиоксидантного захисту та лікування ІАПФ і діуретиком у групах з різними генотипами поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS

Показник	Норма	Величина показника у хворих з генотипом		
		ТТ	ТС	СС
МДА	7,8–9,2 мкмоль/мл	9,4 [8,6; 11,7]	9,4 [8,0; 10,1]	9,4 [9,2; 10,3]
ДК	1,09–2,09 ум.од./мл	1,9 [1,2; 3,2]	1,8 [1,0; 2,4]	2,0 [1,5; 3,0]
Активність СОД	1885–2391 Од/л	2198,0 [1589,0; 604,3]	2254,0 [1650,0; 2697,5]	2182,5 [1715,0; 2677,0]
Активність глутатіон-редуктази	19,0–22,6 Од/л	20,3 [15,4; 21,1]	18,3 [15,4; 23,2]	19,3 [14,0; 28,0]
Активність АПФ	5,23–6,75 нмоль/мл·хв	9,4 [7,8; 11,8]	9,4 [8,1; 10,5]	9,4 [7,8; 11,2]
Відсоток цільової дози ІАПФ	–	12,5 [6,25; 25,0]	18,8 [12,4; 50,0]	20,5 [9,4; 50,0]
Добова доза петльового діуретика, мг/добу	–	40,0 [25,0; 80,0]	60,0 [40,0; 80,0]	40,0 [40,0; 50,0]
Тижнева доза петльового діуретика, мг/тиж	–	280,0 [140,0; 560,0]	320,0 [280,0 560,0]	280,0 [270,0; 280,0]

Примітка. Різниця всіх показників між групами статистично не значуща ($P > 0,05$).

антиоксидантних систем можуть впливати на ЕЗВД, ми проаналізували показники перекисного окиснення ліпідів (МДА та ДК) та активність ферментів антиоксидантного захисту (СОД і глутатіон-редуктази) у пацієнтів з різними генотипами досліджуваного поліморфізму (табл. 3). Вміст МДА у хворих трьох генотипів ТТ, ТС та СС поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS був вищим за нормативні значення, проте при порівнянні значень між собою відмінностей не спостерігали.

Вміст ДК у всіх хворих наближався до верхньої межі норми, відмінностей між групами не виявлено. Рівні активності обох ферментів антиоксидантного захисту в пацієнтів з досліджуваними трьома генотипами були у межах норми та не відрізнялися при порівнянні (див. табл. 3). У всіх носіїв генотипів ТТ, ТС та СС відзначено однаково виражене підвищення рівня активності АПФ.

Лікування ІАПФ (прямо) та діуретиками (опосередковано, через активацію ренін-ангіотензинової системи) могло вплинути на рівень активності АПФ, тому ми аналізували відсоток цільової дози ІАПФ, що приймали хворі на час обстеження та дозу петльового діуретика. Відмінностей за цими показниками між досліджуваними групами не відзначено (див. табл. 3).

Оскільки пацієнти з генотипами ТТ, ТС і СС не відрізнялися за клініко-демографічними показниками (окрім більш ранньої маніфестації симптомів ХСН у гомозигот СС), морфофункціональними змінами міокарда, показниками оксидантного стресу та антиоксидантного захисту,

активністю АПФ у плазмі крові (характеристик, здатних впливати на стан ЕЗВД), можемо висловити обґрунтоване припущення, що в реалізації зниження останньої у хворих із ХСН може відігравати роль поліморфізм T(-786)C промотора гена eNOS.

Незважаючи на прийом ІАПФ (які, як відомо, здатні поліпшувати вазодилатаційну функцію ендотелію), у всіх обстежених було виявлено порушення ЕЗВД. Іншою групою препаратів, здатних впливати на стан ЕЗВД, є β -адреноблокатори III покоління. Один із них – небіволл, який у формі свого L-стереоізомера через активацію β_2 - та β_3 -адренорецепторів ендотеліальних клітин стимулює ендотеліальну NO-синтазу, збільшуючи утворення ендотелієм NO [9]. Позитивний ефект небіволлу на функцію ендотелію вивчено у дослідженнях серед добровольців [30], хворих на ГХ [26], ІХС [30]. Оскільки такий механізм збільшення оксиду азоту реалізується через eNOS, ми досліджували вплив небіволлу (небілет, Berlin-Chemie, Німеччина) на ЕЗВД у 16 пацієнтів залежно від поліморфізму T(-786)C гена eNOS. Генотип ТТ мали 7 (43,8 %) осіб, носіїв алеля С (генотипи ТС та СС) було 9 (56,2 %). Відсоток від цільової дози ІАПФ, що приймали хворі з генотипом ТТ та носії алеля С, не відрізнявся.

Небіволл призначали в дозі 1,25 мг після досягнення пацієнтами еуволемічного стану і титрували за загальноприйнятою схемою [19]. Дослідження ЕЗВД проводили до призначення небіволлу ($\Delta D1$) та після закінчення етапу його

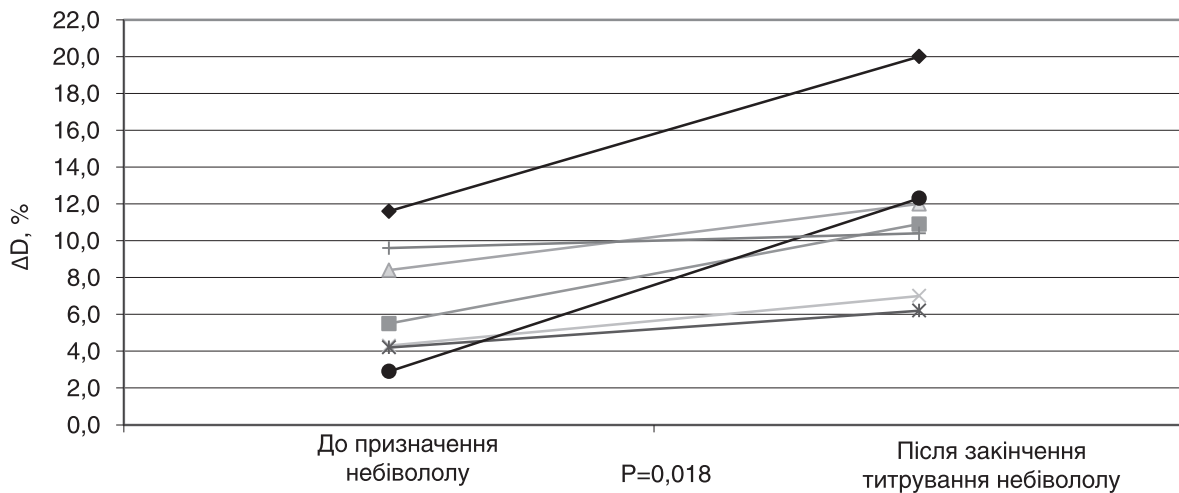


Рис. 2. Індивідуальна динаміка ЕЗВД на тлі застосування небіволулу в гомозигот ТТ поліморфізму $T(-786)C$ промотора гену *eNOS*.

титрування ($\Delta D2$) (4,0 [3,0; 6,0] міс). Максимальна титрована доза небіволулу та тривалість спостереження у носіїв генотипу ТТ становили відповідно 5,0 [2,5; 5,0] мг і 5,0 [3,0; 6,0] міс, у носіїв алеля С – відповідно 2,5 [2,5; 8,8] мг і 4,5 [2,6; 7,5] міс; різниця показників між групами недостовірна ($P > 0,05$).

У хворих з генотипом ТТ показник $\Delta D1$ становив 6,4 [4,2; 9,6] %, у носіїв алеля С був подібним – 6,1 [2,4; 9,7] % ($P > 0,05$). При повторному дослідженні стану ЕЗВД ($\Delta D2$) відзначили достовірне поліпшення, а в трьох випадках навіть нормалізацію (дилатація плечової артерії на тлі реактивної гіперемії понад 10 %) як у пацієнтів з генотипом ТТ (рис. 2), так і у носіїв алеля С (рис. 3).

Показник $\Delta D2$ у хворих з генотипом ТТ становив 10,0 [7,0; 15,3] %, приріст $((\Delta D2 - \Delta D1) / \Delta D1) - 62,8$ [47,6; 106,8] %, у носіїв алеля С – відповідно 12,3 [8,4; 12,7] та 58,2 [28,5; 303,6], різниця показників між групами недостовірна ($P > 0,05$).

Таким чином прийом небіволулу в індивідуальній перенесеній максимальній дозі асоціюється з поліпшенням вазодилатаційної функції ендотелію у хворих на ХСН усіх трьох генотипів поліморфізму $T(-786)C$ промотора гену *eNOS*. Привертає увагу, що попри найгірший вихідний стан ЕЗВД у гомозигот СС (див. рис. 1), небіволулу чинить зіставну за своєю спрямованістю нормалізаційну дію на ЕЗВД у цих пацієнтів, як і у

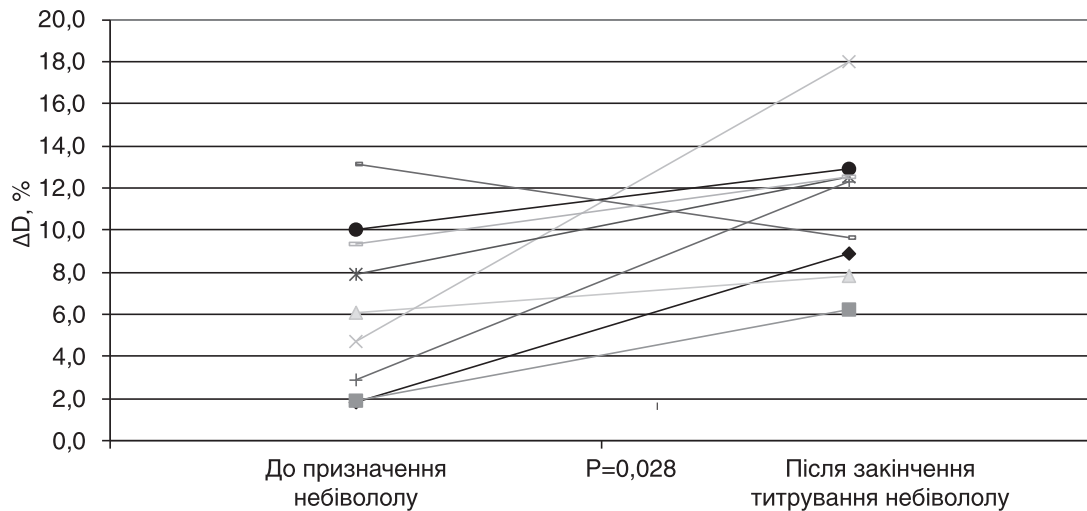


Рис. 3. Індивідуальна динаміка ЕЗВД на тлі застосування небіволулу в носіїв алеля С поліморфізму $T(-786)C$ промотора гену *eNOS*.

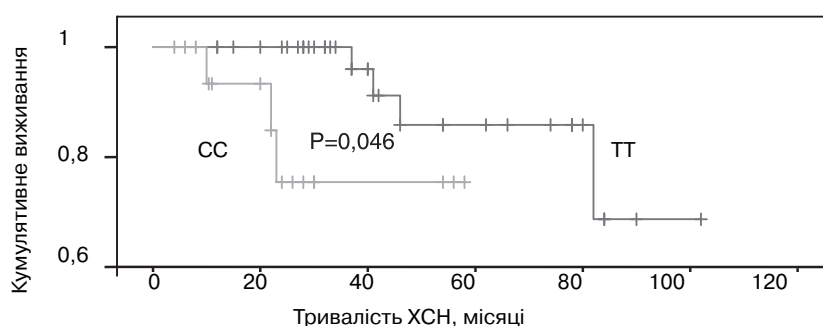


Рис. 4. Криві кумулятивного виживання носіїв генотипів ТТ та СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS.

носіїв більш «сприятливих» щодо вазодилатаційної функції ендотелію генотипів (ТТ і ТС).

Дані тривалого спостереження (2,5 року) отримані для 104 (89,7 %) пацієнтів. Кумулятивне виживання оцінювали від моменту появи перших симптомів ХСН. Виявлено, що рідкісний генотип СС (n=19) поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS асоціюється з менш сприятливим прогнозом виживання (P=0,046) порівняно з носіями генотипу ТТ (n=40) (рис. 4).

Отримані дані дають підстави стверджувати, що генотип СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS асоціюється з гіршим станом вазодилатаційної функції ендотелію та з гіршим довготерміновим прогнозом виживання.

Висновки

1. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного генезу та систолічною дисфункцією лівого шлуночка частота генотипів поліморфізму промотора гена eNOS становить: ТТ – 40,5 %, ТС – 43,1 %, СС – 16,4 %.

2. У хворих з генотипом СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS спостерігають достовірно гіршу ендотеліальну вазодилаторну відповідь порівняно з гетерозиготами ТС та гомозиготами ТТ. Зазначені відмінності не залежали від клініко-гемодинамічних показників, морфофункціональних змін міокарда, ступеня вираження системного оксидантного стресу, підтримувальних доз інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту та петльового діуретика.

3. У хворих на хронічну серцеву недостатність із систолічною дисфункцією лівого шлуночка наявність генотипу СС поліморфізму промотора гена eNOS асоціюється з гіршим виживанням при його аналізі від моменту виникнення перших симптомів цього синдрому.

4. Небіволол чинить зіставну за своєю спрямованістю сприятливу дію на ендотеліальну вазодилаторну відповідь у обстежених пацієнтів – носіїв генотипів ТТ, ТС і СС поліморфізму Т(-786)С промотора гена eNOS.

Література

- Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. и др. Сравнительный анализ антиоксидантной активности небивола у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа или без него // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 5–10.
- Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Ендотеліальна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 6. – С. 23–30.
- Воронков Л.Г., Горovenko Н.Г., Мазур І.Д. та ін. Поліморфні варіанти Т(-786)С і G894Т гена ендотеліальної NO-синтази та стан вазодилаторної функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Серце і судини. – Здано до друку.
- Досенко В.Є., Лутай Я.М., Пархоменко О.М. Алейний поліморфізм ендотеліальної NO-синтази промотора Т(-786)С гена як фактор ризику гострого коронарного синдрому // Фізіологія. – 2005. – № 51 (1). – С. 72–76.
- Лойда З., Гроссрай Р., Гиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1992. – 271 с.
- Норберт У. Тиц. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Пер. с англ. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
- Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Полиморфизм гена ендотеліальної NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами: распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения // Укр. кардіол. журн. – 2009. – Додаток 1. – С. 15–23.
- Anderson E.A., Mark A.L. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery in humans // Circulation. – 1989. – Vol. 79. – P. 93–100.
- Broeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. Nebivolol: a third-generation b-blocker that augments vascular nitric oxide release. Endothelial b2-adrenergic receptor mediated nitric oxide production // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 677–687.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
- Dell'Omo G., Penno G., Pucci L., Fotino C. Lack of association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, microalbuminuria and endothelial dysfunction in hypertensive men // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25(7). – P. 1389–1395.

12. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determined of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the methods // *Circulation*. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
13. Doshi A.A., Ziolo M.T. A promoter polymorphism of endothelial nitric oxide synthase is associated with reduced mRNA and protein expression in failure human myocardium // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 314–319.
14. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation or death // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 65–69.
15. Friedland J., Silvorstein E. A sensitive fluorimetric assay for serum angiotensin-converting enzyme // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1976. – Vol. 2. – P. 416–428.
16. Gullestad L., Ueland T., Vinge L.E. et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122. – P. 23–35.
17. Imamura A., Takahashi R., Murakami R. et al. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158 (2). – P. 189–195.
18. Joshi M., Mineo C., Shaul P., Bauer J. Biochemical consequences of the NOS3 Glu298Asp variation in human endothelium: altered caveolar localization and impaired response to shear // *FASEB J.* – 2007. – Vol. 21(11). – P. 2655–2663.
19. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
20. Nakamura M., Arakawa N., Yoshida H. et al. Blunted peripheral vasodilatory response is a hallmark of progressive deterioration in mild to moderate congestive heart failure // *J. Card. Fail.* – 2001. – Vol. 7. – P. 38–44.
21. Nasreen S., Nabika T., Shibata H. et al. T-786C Polymorphism in Endothelial NO Synthase Gene Affects Cerebral Circulation in Smokers: Possible Gene-Environmental Interaction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 605–610.
22. Paradossi U., Ciofini J., Clerico A., Botto N. Endothelial function and carotid intima-media thickness in young healthy subjects among endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp and T->C (-786) polymorphisms // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35 (6). – P. 1305–1309.
23. Queisser N., Schupp N. Aldosterone, oxidative stress, and NF- κ B activation in hypertension-related cardiovascular and renal diseases // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 53. – P. 314–327.
24. Rossi G.P., Taddei S., Virdis A. et al. The T->C (-786) and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41 (6). – P. 938–945.
25. Sikkeland L.I., Dahl C.P., Ueland T. et al. Increased levels of inflammatory cytokines and endothelin-1 in alveolar macrophages from patients with chronic heart failure // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (5). – P. 418–423.
26. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, double blind, cross-over study // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 511–514.
27. Vecoli C., Andreassi M., Colombo M. et al. Influence of T786C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene on insulin in patients with ischemic and non ischemic heart failure // Конгрес з СН Європейського кардіологічного товариства. – 2010.
28. Zakrzewski-Jakubiak M., de Denus S., Dubé M.P. et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 65 (5). – P. 742–751.
29. Zalba G., San J.G., Moreno M.U. NADPH oxidase-mediated oxidative stress: genetic studies of the p22(phox) gene in hypertension // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2005. – Vol. 7 (9–10). – P. 1327–1336.
30. Zelis R., Mason D.T., Braunwald E.A. A comparison of the effect of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subject and in patients with congestive heart failure // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 47. – P. 960–970.

Надійшла 12.10.2012 р.

Clinical hemodynamic parameters and long-term survival in chronic heart failure patients based on T(-786)C endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism

L.G. Voronkov, N.G. Gorovenko, I.D. Mazur, I.A. Shkurat, L.S. Mkhitarian, A.V. Liashenko

116 stable (NYHA II–III) chronic heart failure patients (pts) with ischemic left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction \leq 45 %) on standard treatment were examined. The structure and function of heart were assessed by echocardiography. Flow-mediated vasodilatation (FMD) of a. brachialis was studied by standard cuff test. The markers of oxidative stress (dien conjugates and malon dialdehyde), antioxidative enzymes (superoxydismutase activity and glutathione reductase) were measured by spectrofluorometric and spectrophotometric methods. eNOS T (-786)C polymorphism was genotyped by polymerase chain reaction. In order to analyze the influence of nebivolol on FMD with genotypes of T(-786)C gene eNOS polymorphism it was prescribed to 16 pts (TT (n=7), TC+CC (n=9). FMD in pts with genotype TT was 7.2 [4.9; 8.3] %; in pts with genotype TC – 6.6 [4.4; 9.1] %, whereas FMD in pts with genotype CC was 4.7 [2.8; 6.0] %, in comparison with FMD genotype CC vs TT – P=0.034, CC vs TC – P=0.046. The functional class NYHA, structure and function of heart parameters, markers of oxidative stress and antioxidative enzymes were similar in genotypes TT, TC and CC of T (-786) C polymorphism. Nebivolol has the same effect on FMD in pts with TT, TC and CC of T(-786)C gene polymorphism eNOS. The prognosis of long-term survival (2.5 years) of pts with genotype CC was worse than of pts with genotype TT (P=0.046).