

Клініко-анамнестична характеристика хворих на ішемічну хворобу серця залежно від інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева

Харківська медична академія післядипломної освіти

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена ангіотензинперетворювального ферменту, серцево-судинні захворювання, фактори ризику

Виникнення, прогресування та перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС), морфологічно пов'язаної з атеросклерозом вінцевих артерій (ВА), визначається не тільки взаємодією чинників навколишнього середовища з традиційними факторами ризику (ФР), а й численними генними мутаціями, які можуть зумовлювати порушення як ліпідного обміну, так і інших патогенетичних ланок атеросклерозу [1, 5, 7, 11]. Серед великої кількості «генів-кандидатів» особливу увагу привертає ген ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). У базі даних National Center for Biotechnology Information (NCBI) (www.ncbi.nlm.nih.gov/Gene) зареєстровано кілька сотень мутацій означеного гена, серед яких найбільш впливовою щодо збільшення активності АПФ є наявність делеції (D) фрагмента з 287 нуклеотидів у 16-му інтроні гена [6, 11, 13, 19]. За останні роки накопичено багато даних щодо асоціації означеного поліморфізму з розвитком інфаркту міокарда (ІМ), артеріальної гіпертензії (АГ), гіпертрофії лівого шлуночка, захворюваннями нирок, інсулінорезистентністю та судинними ускладненнями цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [2, 4, 14, 16, 20]. Щодо даних про зв'язок означеного поліморфізму гена АПФ з розвитком атеросклерозу та ІХС вони є поодинокими та суперечливими. Потребує подальшого дослідження питання, чи є інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена

АПФ самостійним ФР атеросклерозу, який не коригується, чи реалізація його дії підпорядковується іншим традиційним ФР.

Мета роботи – дослідити поширеність варіантів I/D-поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту та зв'язок означеного поліморфізму з клінічними виявами захворювання у пацієнтів з ішемічною хворобою серця з верифікованим за даними селективної коронарної вентрикулографії гемодинамічно значущим атеросклерозом вінцевих артерій.

Матеріал і методи

Обстежено 318 хворих на ІХС віком у середньому (59,2±6,9) року, всі чоловіки, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8. До дослідження увійшли лише ті особи, у яких при проведенні селективної коронарної вентрикулографії (СКВГ) виявили гемодинамічно значущі стенози ВА.

Критеріями вилучення були ІМ давністю менше ніж три місяці, нестабільна стенокардія менш ніж за місяць до початку спостереження, хронічна серцева недостатність більш ніж ІІА стадії за класифікацією Василенка – Стражеска. До дослідження не вводили осіб віком менше 45 років, пацієнтів з тяжкою супутньою патологією (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність ІІ стадії, тяжкий перебіг ЦД 2-го

Яковлева Лариса Миколаївна, к. мед. н., доцент кафедри, ст. наук. співр.
61176, м. Харків, Салтівське шосе, 266г
E-mail: yakbon@rambler.ru

Таблиця 1
Характеристика обстежених хворих (n=318)

Показник	Частота виявлення
АГ	239 (75,2 %)
ЦД 2-го типу, %	54 (17,0 %)
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²)	123 (38,7 %)
Абдомінальне ожиріння (окружність талії для чоловіків > 102 см)	132 (41,5 %)
Куріння	119 (37,4 %)
Гіперліпідемія (ЗХС > 5,2 ммоль/л та/або ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л, та/або ТГ > 1,7 ммоль/л)	242 (76,1 %)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік < 55 років)	142 (44,6 %)
ІМ в анамнезі	208 (65,4 %)
Повторний ІМ в анамнезі	52 (16,4 %)
ГПМК в анамнезі	11 (3,5 %)
ТКІМ > 0,9 мм	52 (16,4 %)
ГПІ < 0,9	78 (24,5 %)
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	82 (25,8 %)
Гемодинамічно значущий атеросклероз за даними СКВГ	
Ураження однієї ВА	27 (8,5 %)
Ураження двох ВА	179 (56,1 %)
Ураження трьох ВА	112 (35,2 %)
Функціональний клас стенокардії	
II	102 (32,1 %)
III	148 (46,8 %)

Примітка. АГ – артеріальна гіпертензія; ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ТГ – тригліцериди; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

типу та інші). Клініко-анамнестичну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 1.

Групу контролю становили 35 осіб віком у середньому (57,7±2,2) року, в яких під час обстеження з різних причин результат навантажувального тесту був негативним, при проведенні СКВГ не виявили атеросклеротичних та морфологічних змін ВА.

Обстеження пацієнтів, окрім загальноприйнятого, передбачало визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD, гомілково-плечового індексу (ГПІ) та доплерульотразвукове дослідження судин нижніх кінцівок і сонних артерій з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима – медіа (ТКІМ). Усім хворим проводили навантажувальний тест за модифікованим протоколом Bruce.

Дослідження I/D-поліморфізму гена АПФ проводили методом полімеразної ланцюгової

реакції з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою набору «ДНК-Сорб-Ам» («Ампі-Сенс», Росія) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів встановлювали за відповідністю рівноваги Харді – Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). Активність АПФ визначали ферментативним методом з використанням синтетичного хромогенного субстрату фенілаланіл-гліцил-гліцину.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки було представлено у вигляді середне ± стандартна похибка середнього ($M \pm m$), з метою порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатфакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (бета) та звичайні регресійні коефіцієнти (В), які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У популяції Харківського регіону розподіл варіантів I/D-поліморфізму гена АПФ представлено таким чином: алель I – 47 %, алель D – 53 %, співвідношення генотипів II, ID і DD становить відповідно 29; 43 та 28 % [3]. У нашому дослідженні розподіл генотипів у групі контролю відрізняється від популяції Харківського регіону. Так, співвідношення гомозигот II, гетерозигот ID та гомозигот DD становило відповідно 40,0; 42,9 та 17,1 %, що може бути пояснено введенням до контрольної групи практично здорових осіб.

Розподіл генотипів II, ID та DD у групі з 318 хворих на ІХС з верифікованим за допомогою СКВГ гемодинамічно значущим атеросклерозом ВА становив відповідно 24,5; 47,5 та 28,0 %. Серед обстежених пацієнтів питома вага генотипів з домінантною делецією становила 51,7 %, що достовірно більше, ніж у групі контролю (38,6 %; $P < 0,05$).

З метою дослідження зв'язку I/D-поліморфізму гена АПФ з клінічними виявами захворювання обстежених розподілили на три групи. До

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих на ІХС залежно від інсерційно-делеційного поліморфізму гена АПФ

Показник	Величина та частота виявлення показника у групах		
	I (n=78)	II (n=151)	III (n=89)
Вік (M±m), роки	59,75±0,59	58,68±1,19	55,69±1,38
АГ, n (%)	34 (43,6 %)	130 (86,1 %)*	75 (84,3 %)*
Вік визначення АГ (M±m), роки	46,78±1,12	44,22±1,24	42,20±2,24*
ЦД 2-го типу, n (%)	9 (11,5 %)	24 (15,9 %)	23 (28,8 %)*
ІМТ (M±m), кг/м ²	28,89±2,60	29,76±2,78	28,72±1,78
Ожиріння (ІМТ > 30 кг/м ²), n (%)	30 (38,5 %)	62 (41,1 %)	31 (34,8 %)
Абдомінальне ожиріння, n (%)	27 (34,6 %)	68 (45,0 %)	37 (41,6 %)
Куріння, n (%)	29 (37,2 %)	54 (35,8 %)	36 (40,4 %)
Гіперліпідемія, n (%)	61 (78,2 %)	119 (78,8 %)	62 (69,7 %)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, n (%)	31 (39,7 %)	62 (41,1 %)	49 (55,1 %)*°
Вік маніфестації ІХС (M±m), роки	48,03±1,22	44,52±1,18*	41,57±1,32*°
ІМ в анамнезі, n (%)	54 (69,2 %)	96 (63,6 %)	58 (65,2 %)
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	8 (10,3 %)	23 (15,2 %)	21 (23,6 %)*
Клінічні вияви ІХС до ІМ, n (%)	13 (16,7 %)	44 (29,1 %)*	25 (31,3 %)*
ГПМК в анамнезі, n (%)	1 (1,3 %)	4 (2,6 %)	6 (6,7 %)*
ТКІМ > 0,9 мм, n (%)	10 (12,7 %)	24 (15,9 %)	18 (20,2 %)*
ТКІМ (M±m), мм	0,98±0,01	1,08±0,03	1,20±0,02*°
ГПІ < 0,9, n (%)	11 (14,1 %)	42 (27,8 %)*	25 (28,1 %)*
ГПІ (M±m)	0,88±0,02	0,84±0,01	0,80±0,03*
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²), n (%)	11 (14,1 %)	38 (25,2 %)*	33 (37,1 %)*°
ШКФ (M±m), мл/(хв · 1,73 м ²)	68,4±3,2	56,8 ±1,2*	50,2± 2,8*°
Гемодинамічно значущий атеросклероз за даними СКВГ			
Ураження однієї ВА, n (%)	12 (15,4 %)	11 (7,3 %)	4 (4,5 %)*
Ураження двох ВА, n (%)	48 (61,5 %)	80 (53,0 %)	51 (57,3 %)
Ураження трьох ВА, n (%)	18 (23,1 %)	60 (39,4 %)*	34 (38,2 %)*
Проксимальний сегмент, n (%)	69 (88,5 %)	92 (60,9 %)*	43 (48,3 %)*
Дистальний сегмент, n (%)	8 (10,2 %)	51 (33,8 %)*	28 (31,5 %)*
Дифузний тип ураження, n (%)	1 (1,3 %)	8 (10,8 %)*	18 (20,2 %)*°
Функціональний клас стенокардії			
II, n (%)	30 (38,5 %)	54 (35,8 %)	18 (20,2 %)*
III, n (%)	22 (28,2 %)	83 (54,9 %)*	43 (58,3 %)*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – у пацієнтів 1-ї групи (P<0,05); ° – у пацієнтів 2-ї групи (P<0,05).

I групи ввійшло 78 осіб з генотипом II, до II групи – 151 хворий з генотипом ID, до III – 89 з генотипом DD. Клініко-анамнестичну характеристику пацієнтів залежно від I/D-поліморфізму гена АПФ представлено в табл. 2.

В обстежених II та III груп такий потужний ФР, як АГ, реєстрували достовірно частіше, ніж в осіб I групи (P<0,05). У хворих III групи вік маніфестації АГ був достовірно меншим, ніж у пацієнтів I групи (P<0,05). Одним із імовірних пояснень отриманих нами результатів є доведене в клінічних дослідженнях збільшення на 50 % активності АПФ у носіїв алеля D [2, 4, 18], що пов'язано зі зростанням рівня ангіотензину II – потужного

вазоконстриктора, який відіграє суттєву роль у патогенезі АГ [15]. У нашому дослідженні активність АПФ виявилася мінімальною при генотипі II – 35,9 Од/л, максимальну активність ферменту встановлено для делеційних гомозигот – 87,5 Од/л. Активність АПФ у гетерозигот має проміжне значення – 55,2 Од/л (P<0,05).

Згідно з отриманими нами даними, у гомозигот DD достовірно частіше, ніж у гомозигот II, реєстрували ЦД 2-го типу. В інших дослідженнях доведено, що у носіїв алеля D гена АПФ надлишкова продукція ангіотензину II спричинює потужну інактивацію брадикініну, внаслідок чого зменшуються синтез ендотеліального оксиду азоту,

Таблиця 3

Зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників у хворих на ІХС з верифікованим за даними СКВГ гемодинамічно значущим атеросклерозом ВА (регресійний аналіз)

Показник	Бета	В	Р
АГ			
Алель D I/D-поліморфізму АПФ	0,31	0,19	0,01
ЦД 2-го типу	0,13	0,12	0,02
Повторний ІМ в анамнезі	0,11	0,18	0,03
Вік маніфестації АГ	-0,1	-0,01	0,5
ТКІМ			
Куріння	0,170	0,03	0,002
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС	0,15	0,017	0,007
ЦД 2-го типу	0,12	0,04	0,02
Повторний ІМ в анамнезі	0,11	0,06	0,05
ГПІ			
ІМ в анамнезі	-0,15	-0,3	0,007
Багатосудинне ураження ВА за даними СКВГ	-0,12	-0,19	0,04
ШКФ			
Алель D I/D-поліморфізму АПФ	-0,51	-7,85	0,001
ЦД 2-го типу	-0,12	-2,91	0,01
Дифузний тип ураження ВА за даними СКВГ			
Алель D I/D-поліморфізму АПФ	0,17	0,14	0,007
ІМ в анамнезі	0,14	0,17	0,009
ГПІ	-0,12	-0,076	0,03
ЦД 2-го типу	0,12	0,17	0,03
Вік маніфестації ІХС	-0,13	-0,014	0,03

Примітка. Представлено стандартизовані регресійні коефіцієнти бета та звичайні регресійні коефіцієнти – В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

констрикція судин мікроциркуляторного русла та розвиток інсулінорезистентності [12].

Такий показник, як обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, реєстрували значно частіше у хворих III групи, ніж у I та II групах ($P < 0,05$). У нашому дослідженні маніфестація ІХС в обох групах носіїв патологічного алеля D відбувалася у більш молодому віці, ніж у пацієнтів I групи, цей показник достовірно відрізнявся також при порівнянні II та III груп ($P < 0,05$). За іншими традиційними ФР групи обстежених хворих не відрізнялися.

ІМ в анамнезі перенесли понад 60 % пацієнтів з кожної групи, тоді як повторний ІМ частіше відзначали у хворих III групи ($P < 0,05$). Клінічні

вияви ІХС до розвитку ІМ частіше реєстрували у групах носіїв патологічного алеля D, тоді як у групі гомозигот II першим виявом захворювання частіше був ІМ ($P < 0,05$).

У III групі ГПМК в анамнезі перенесли 6,7 % хворих, що достовірно більше, ніж у I групі ($P < 0,05$).

ТКІМ, збільшення якої понад 0,9 мм є маркером ураження сонних артерій та розглядається як ФР виникнення ІХС і предиктор судинних катастроф [8], була найбільшою у групі гомозигот за алелем D та достовірно відрізнялася від такої у пацієнтів I та II груп. Частка хворих з ТКІМ понад 0,9 мм була більшою у III групі, ніж у I ($P < 0,05$).

Зниження ГПІ менше як 0,9, яке є достовірною ознакою атеросклеротичного ураження периферичних судин нижніх кінцівок навіть за умов відсутності клінічних виявів захворювання [8], реєстрували частіше у групах носіїв патологічного алеля D ($P < 0,05$). Середнє значення ГПІ у хворих гомозигот за алелем D було достовірно нижчим, ніж у носіїв генотипу II ($P < 0,05$).

Проведений у нашому дослідженні аналіз ШКФ – визнаного маркера високого ризику несприятливих серцево-судинних подій – свідчить про домінантність алеля D щодо субклінічного ураження нирок: середнє значення показника у групах носіїв алеля D достовірно менше, ніж у групі пацієнтів з генотипом II ($P < 0,05$). Найбільшу відносну кількість хворих зі зниженням ШКФ та найменше значення показника зареєстровано в групі патологічних гомозигот DD ($P < 0,05$). Отримані дані збігаються з результатами інших досліджень, які продемонстрували наявність асоціації алеля D гена АПФ зі зниженням функції нирок, що пов'язують з розвитком гіпертензії у клубочках нирок, порушенням проникності ниркового фільтра, зниженням продукції вазодилаторів та активацією процесів проліферації [10, 16, 17, 20].

Аналіз результатів СКВГ свідчить про те, що у хворих II та III груп достовірно частіше, ніж у пацієнтів I групи, виявляли гемодинамічно значуще ураження трьох ВА ($P < 0,05$). Дифузний тип ураження також достовірно частіше реєстрували в групах носіїв мутантного алеля D. Отримані нами дані збігаються з результатами інших досліджень, в яких доведено, що в європейській популяції наявність алеля D корелює з розвитком атеросклерозу ВА та дифузним типом ураження вінцевого русла [9].

Проведений покроковий регресійний аналіз показав наявність незалежного та достовірного зв'язку алеля D I/D-поліморфізму гена АПФ з розвитком АГ і такими показниками, як ГПІ, ШКФ, дифузний тип ураження ВА (табл. 3).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що I/D-поліморфізм гена АПФ у хворих на ІХС може впливати на особливості клінічного перебігу ІХС, а саме на вік маніфестації захворювання, кількість уражених ВА та тип ураження вінцевого русла, залучення до атеросклеротичного процесу інших судинних басейнів та рівень ШКФ. Отримані результати свідчать про можливий незалежний характер впливу означеного поліморфізму гена АПФ на розвиток АГ, рівень ШКФ та дифузний характер ураження ВА за даними СКВГ.

Висновки

1. Питома вага генотипів з домінантною делецією (D) інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту хворих на ішемічну хворобу серця з верифікованим за даними селективної коронарної вентрикулографії гемодинамічно значущим атеросклерозом вінцевих артерій становить 75,5 %, що достовірно більше, ніж у групі здорових осіб (60 %; $P < 0,05$), але не відрізняється від показника в загальній українській популяції (71 %).

2. У хворих на ішемічну хворобу серця носіїв мутантного алеля D інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту достовірно частіше, ніж у гомозигот II, реєструють такі традиційні фактори ризику, як артеріальна гіпертензія та обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань. У носіїв алеля D маніфестація ішемічної хвороби серця відбувається в більш молодому віці, атеросклеротичне ураження вінцевих артерій за даними селективної коронарної ангіоентрикулографії є багатосудинним та має дифузний характер.

3. Наявність мутантного алеля D інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту у хворих на ішемічну хворобу серця незалежно пов'язана з розвитком артеріальної гіпертензії, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та дифузним характером атеросклеротичного ураження вінцевих артерій.

Література

1. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н. и др. Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания // *Клин. медицина.* – 2011. – Т. 89, № 3. – С. 14–18.
2. Целуйко В.И., Кравченко Н.А., Львова А.Б., Ляшенко А.В. Полиморфизм гена АПФ при сердечно-сосудистой патологии // *Цитология и генетика.* – 2002. – № 5. – С. 30–33.
3. Целуйко В.И., Кузнецов И.В., Медведь О.П. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие и течение атеросклеротического процесса // *Международ. мед. журн.* – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 36–40.
4. Carluccio M., Soccio M., De Caterina R. Aspects of gene polymorphisms in cardiovascular disease: the renin-angiotensin system // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 476–488.
5. Daugherty A., Poduri A., Chen X. et al. Genetic variants of the Renin Angiotensin system: effects on atherosclerosis in experimental models and humans // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2010. – Vol. 12 (3). – P. 167–173.
6. Dzielińska Z., Małek L.A., Roszczyński M. et al. Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease: preliminary report // *Kardiol. Pol.* – 2011. – Vol. 69 (7). – P. 688–695.
7. Erdmann J., Willenborg C., Nahrstaedt J. et al. Genome-wide association study identifies a new locus for coronary artery disease on chromosome 10p11.23 // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (2). – P. 158–168.
8. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2007. – Vol. 14 (Suppl. 2). – P. 1–113.
9. Gürlek A., Güleç S., Karabulut H. et al. Relation between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and restenosis after coronary stenting // *J. Cardiovasc. Risk.* – 2000. – Vol. 7 (6). – P. 403–407.
10. Kujawa-Szewieczek A., Kocierz M., Piecha G. et al. Gene polymorphisms of renin-angiotensin-aldosterone system components and the progression of chronic kidney diseases // *Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online).* – 2010. – Vol. 64. – P. 423–438.
11. Lusic A.J., Mar R., Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis // *Ann. Rev. Genomics. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 5. – P. 189–218.
12. Molnár G.A., Wagner Z., Wagner L. et al. Effect of ACE gene polymorphism on carbohydrate metabolism, on oxidative stress and on end-organ damage in type-2 diabetes mellitus // *Orv. Hetil.* – 2004. – Vol. 145 (16). – P. 855–859.
13. Niu T., Chen X., Xu X. Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cardiovascular disease: therapeutic implications // *Drugs.* – 2002. – Vol. 62 (7). – P. 977–993.
14. Niu W., Qi Y., Gao P., Zhu D. Review: association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk: a meta-analysis // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2011. – Vol. 12 (1). – P. 8–14.
15. Rajagopalan S., Kurz S., Munzel T. et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 97. – P. 1916–1923.
16. Rudnicki M., Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease // *Pharmacogenomics.* – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 463–476.
17. Ruggenenti P., Bettinaglio P., Pinares F., Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 3 (5). – P. 1511–1525.
18. Seckin D., Ilhan N., Ilhan N., Ozbay Y. The relationship

between ACE insertion/deletion polymorphism and coronary artery disease with or without myocardial infarction // Clin. Biochem. – 2006. – Vol. 39 (1). – P. 50–54.

19. Sticchi E., Romagnuolo I., Sofi F. et al. Association between polymorphisms of the renin angiotensin system and carotid ste-

nosis // J. Vasc. Surg. – 2011. – Vol. 54 (2). – P. 467–473.

20. Yu Z.Y., Chen L.S., Zhang L.C., Zhou T.B. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy // Nephrology (Carlton). – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 480–487.

Надійшла 26.08.2013 р.

Клинико-анамнестическая характеристика больных ишемической болезнью сердца в зависимости от инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента

В.И. Целуйко, Л.Н. Яковлева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы – изучить распространенность вариантов инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также связь этого полиморфизма с клиническими проявлениями заболевания у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с верифицированным по данным селективной коронарной вентрикулографии (СКВГ) гемодинамически значимым атеросклерозом венечных артерий (ВА). Обследовано 318 больных ИБС, все мужчины, у которых при проведении СКВГ были выявлены гемодинамически значимые стенозы ВА. Группу контроля составили 35 лиц, у которых результат нагрузочного теста был отрицательным, при проведении СКВГ не выявлено атеросклеротических изменений ВА. Обследование больных включало определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима – медиа (ТКИМ). Исследование I/D-полиморфизма гена АПФ проводили методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата. Распределение генотипов II, ID и DD в группе больных ИБС составило 24,5; 47,5 и 28 %, а в группе контроля – 40,0; 42,9 и 17,1 % соответственно. Обследованные были распределены на три группы: I группа – 78 больных с генотипом II; II группа – 151 больной с генотипом ID, III – 89 с генотипом DD. У пациентов II и III групп артериальную гипертензию (АГ) регистрировали достоверно чаще, возраст манифестации АГ был достоверно меньше, чем у пациентов I группы ($P < 0,05$). У больных II и III групп манифестация ИБС происходила в более молодом возрасте, клинические проявления ИБС до развития инфаркта миокарда регистрировали чаще, чем у больных I группы ($P < 0,05$). СКФ у лиц II и III групп была достоверно меньше, чем у пациентов I группы ($P < 0,05$). Наибольшая доля больных со сниженной СКФ и наименьшее значение показателя зарегистрировано в III группе ($P < 0,05$). ТКИМ у больных III группы была достоверно больше, а ЛПИ – достоверно ниже, чем в I группе ($P < 0,05$). По результатам СКВГ у больных II и III групп гемодинамически значимое поражение трех ВА, а также диффузный тип поражения встречались достоверно чаще, чем у лиц I группы ($P < 0,05$). Наличие мутантного аллеля D I/D-полиморфизма гена АПФ у больных ИБС связано с более ранней манифестацией сердечно-сосудистого заболевания (АГ и ИБС), снижением СКФ, многососудистым и диффузным характером атеросклеротического поражения ВА.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary artery disease as a function of insertion-deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene

V.I. Tseluyko, L.N. Yakovleva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim of the research was to study the prevalence of insertion-deletion polymorphism variants of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in patients with established coronary artery disease (CAD) and hemodynamically significant atherosclerosis of coronary arteries (CA) according to selective coronary ventriculography (SKVG), and the association of this polymorphism to clinical manifestations of the disease. The study involved 318 patients with CAD (males only) in which during SKVG hemodynamically significant CA stenoses have been revealed. Control group consisted of 35 individuals with negative result of the exercise test and no morphological changes during SKVG. Evaluation of patients included determination of the glomerular filtration rate (GFR), ankle-brachial index (ABI), Doppler ultrasound of the lower extremities vessels (LEV) and carotid artery, with thickness of the intima-media (TIM) estimation. Investigation of insertion-deletion polymorphism of the ACE gene was performed by polymerase chain reaction. The distribution of I/I, I/D, and D/D genotypes in the group of patients with CAD was 24.5; 47.5 and 28 %, while in the control group – 40.0; 42.9 and 17.1 %, respectively. Surveyed patients were divided into three groups:

I group – 78 patients with I/I; II group – 151 patients with the I/D, III – 89 with D/D genotypes. It was found that in groups II and III arterial hypertension (AH) occurs significantly more often, age of hypertension onset was significantly less than that in the I group ($P<0.05$). CAD occurred at younger age in patients of II and III groups and clinical manifestations of CAD before myocardial infarction were registered more often than in patients of the I group ($P<0.05$). The TIM value in group III was significantly greater, and ABI – significantly lower than in I group ($P<0.05$). According to the SKVG results, hemodynamically significant lesion of three CA, as well as the diffuse type of damage for patients of II and III groups occurred significantly more often than in the I group ($P<0.05$). In conclusion, the presence of the ACE gene mutant D allele in patients with CAD is associated with earlier manifestation of CAD and AH, decreased GFR, multivessel and diffuse atherosclerotic lesion.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, cardiovascular disease, risk factors.