

Клінічна характеристика і порівняльна оцінка атеросклеротичного ураження різних судинних басейнів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази



В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи — оцінити поширеність поліморфних варіантів T(–786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з верифікованим за даними селективної коронарної ангіографії гемодинамічно значущим атеросклерозом коронарних артерій та простежити зв'язок зазначеного поліморфізму з клінічними виявами хвороби, наявністю й ступенем вираження атеросклеротичного ураження різних судинних басейнів.

Матеріали і методи. Обстежено 120 хворих на хронічну ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією напруження II–III функціональних класів (середній вік — 58,7 року \pm 0,8 року), у яких за даними селективної коронарної ангіографії виявлено гемодинамічно значущі (> 50%) стенози коронарних артерій. Групу контролю становили 35 осіб без змін коронарних артерій та з негативним результатом тесту з дозованим фізичним навантаженням. Обстеження хворих, крім селективної коронарної ангіографії, передбачало визначення гомілково-плечового індексу, доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій з оцінкою товщини комплексу інтима—медіа останніх. Дослідження алельного поліморфізму промотора гена ендотеліальної NO-синтази проводили за методом полімеразної ланцюгової реакції.

Результати та обговорення. За результатами генотипування поліморфізму T(–786)C гена ендотеліальної NO-синтази, питома вага генотипів T/T та C/T у контрольній групі (45,7 і 48,6%) та у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (37,5 і 40,8%) не відрізнялася, тоді як поширеність генотипу C/C у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця була вірогідно більшою, ніж у групі здорових осіб (21,7 порівняно з 5,7%; $p < 0,05$). Хворих було розподілено на дві групи: I — 46 осіб з генотипом T/T; II — 74 особи з генотипами C/C та C/T. У хворих II групи, які були порівнювані з хворими I за віком та статтю, вірогідно частіше виявляли артеріальну гіпертензію (85,1 і 69,6% відповідно; $p < 0,05$), обтяжену спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (68,9 і 45,6% відповідно; $p < 0,05$), маніфестація ішемічної хвороби серця відбулася в молодшому віці ((43,6 \pm 1,3) та (47,9 \pm 1,4) року відповідно; $p < 0,05$) за однакової частоти інших чинників серцево-судинного ризику, інфаркту міокарда і гострого порушення мозкового кровообігу. У хворих II групи вірогідно частіше, ніж I, виявляли багатосудинне ураження коронарних артерій за результатами селективної коронарної ангіографії (37,2 і 15,2% відповідно; $p < 0,05$), була більшою товщина комплексу інтима—медіа ((0,97 \pm 0,02) та (0,90 \pm 0,02) мм відповідно; $p < 0,05$) та нижчий гомілково-плечовий індекс (0,80 \pm 0,02 і 0,88 \pm 0,03 відповідно; $p < 0,05$). За даними покрокового регресійного аналізу виявлено незалежні асоціації наявності алеля C поліморфізму T(–786)C гена ендотеліальної NO-синтази з більшою товщиною комплексу інтима—медіа ($\beta = 0,547$; $V = 0,153$; $p < 0,05$), меншим гомілково-плечовим індексом ($\beta = -0,338$; $V = -0,134$; $p < 0,05$) і багатосудинним ураженням коронарних артерій ($\beta = -0,743$; $V = 1,859$; $p < 0,05$).

Стаття надійшла до редакції 4 липня 2013 р.

Целуйко Віра Йосипівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58. E-mail: tseluyko@inbox.ru

© В. Й. Целуйко, Л. М. Яковлева, 2013

Висновки. В українській популяції мутантний генотип С/С поліморфізму Т(-786)С промотора гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з верифікованим за даними селективної коронарної ангіографії гемодинамічно значущим атеросклерозом коронарних артерій виявляють вірогідно частіше, ніж у здорових осіб. Наявність мутантного алеля С поліморфізму Т(-786)С промотора гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця асоціюється з вищою частотою багатосудинного типу атеросклеротичного ураження коронарних артерій, за даними селективної коронарної ангіографії, більшою товщиною комплексу інтима—медіа та меншим гомілково-плечовим індексом.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази, серцево-судинні захворювання, чинники ризику.

На сьогодні атеросклероз, який є морфологічною основою багатьох серцево-судинних захворювань (ССЗ), аргументовано трактують як багатофакторний процес, ініціація розвитку та прогресування якого визначаються складною взаємодією різноманітних показників навколишнього середовища, традиційних факторів ризику (ФР) з численними генетичними чинниками. Саме тому останніми роками значна кількість досліджень присвячена пошуку так званих генів-кандидатів, які можуть модулювати внесок тієї чи тієї ланки патогенезу і, як наслідок, впливати на клінічні вияви та перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) [4, 18]. Серед великої кількості «генів-кандидатів» привертає увагу ген ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Поліморфізм Т(-786)С у його промоторній ділянці найважливіший щодо регулювання експресії гена eNOS [15]. В експерименті доведено, що наявність алеля С у положенні -786 промотора гена eNOS призводить до зниження його експресії, а недостатня кількість eNOS, яка при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу і вивільнення азоту оксиду (NO) і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [16].

Водночас свідчення про вплив означеного поліморфізму гена eNOS на варіанти клінічного перебігу та прогноз морфологічно пов'язаних з атеросклерозом захворювань поодинокі та суперечливі [6], що потребує подальшого поглибленого вивчення. Більше того, не визначено, поліморфізм Т(-786)С промотора гена eNOS — це самостійний ФР атеросклерозу, що не корелюється, чи його дія підпорядковується традиційним ФР?

Мета роботи — оцінити поширеність поліморфних варіантів Т(-786)С промотора гена ендотеліальної NO-синтази у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця з верифікованим за даними селективної коронарної ангіографії гемодинамічно значущим атеросклерозом коронарних артерій та простежити зв'язок зазначеного поліморфізму з клінічними виявами хвороби, наявністю й ступенем вираження атеросклеротичного ураження різних судинних басейнів.

Матеріали і методи

Обстежено 120 хворих на ІХС, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні

№8. Критеріями введення у дослідження були наявність гемодинамічно значущих стенозів (стеноз > 50% принаймні однієї коронарної артерією (КА), за даними селективної коронарної ангіографії (СКГ)) та стабільна стенокардія напруження II–III функціональних класів, за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства (1974).

Критеріями вилучення були інфаркт міокарда (ІМ) давністю менше ніж 3 міс; нестабільна стенокардія або хронічна серцева недостатність (ХСН) понад ІА стадію, за класифікацією В. Х. Василенка та М. Д. Стражеска; вік до 45 років; тяжка супутня патологія — онкологічні хвороби, хронічна ниркова недостатність понад II стадію, тяжкий перебіг цукрового діабету (ЦД) 2 типу та ін. Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1.

Групу контролю становили 35 осіб. Серед них був 31 (88,6%) чоловік та 4 (11,4%) жінки віком ($57,7 \pm 2,2$) року, в яких під час обстеження з різних причин навантажувальний тест показав негативний результат, а під час СКГ не виявлено змін КА.

Окрім загальноприйнятого обстеження, визначали гомілково-плечовий індекс (ГПІ), доплерографію судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима—медіа (ТКІМ) на апараті «Sono Scare SSI-5000» [14]. Атеросклеротичне ураження СА діагностували за наявності атеросклеротичних бляшок (АБ) та/або ТКІМ понад 0,9 мм, ураження СНК — у разі АБ та/або значенні ГПІ до 0,9. Ехокардіографічне обстеження серця здійснювали на апараті Aloka SSD-280 (Японія) з використанням датчика із частотою ультразвуку 3,5 МГц. Фракцію викиду (ФВ) розраховували за методом Сімпсона.

СКГ виконували в терміни від 1 доби до 6 міс до введення пацієнтів у дослідження. СКГ проводили за методом селективної катетеризації КА на установці Siemens Axion Artis (Німеччина) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [3]. Оцінювали кількість КА зі стенозом > 50%, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегменті КА за класифікацією АНА [5], наявність дистального типу ураження КА вивчали за шкалою АСС/АНА [17].

Показники ліпідного обміну — рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої густини — визначали за

Т а б л и ц я 1

Клінічна характеристика хворих (n = 120)

Показник	Значення
Вік (M ± m), роки	58,7 ± 0,8
Чоловіки	108 (90,0%)
АГ	95 (79,2%)
ЦД 2 типу	26 (21,7%)
ІМТ (M ± m), кг/м ²	28,59 ± 0,52
Ожиріння (ІМТ > 30/м ²)	48 (40,0%)
Абдомінальне ожиріння ¹	60 (50,0%)
Куріння	72 (60,0%)
Гіперліпідемія ²	98 (81,7%)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	72 (60,0%)
ІМ в анамнезі ³	86 (71,7%)
Два і більше ІМ в анамнезі	12 (10,0%)
ГПМК в анамнезі	4 (3,3%)
Атеросклеротичне ураження СА	23 (19,2%)
Атеросклеротичне ураження СНК	43 (25,8%)
ФВ < 45	25 (20,8%)
Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКГ	
Односудинне ураження КА	21 (17,5%)
Двосудинне ураження КА	39 (32,5%)
Ураження трьох КА	60 (50,0%)
Функціональний клас стенокардії	
ІІ	38 (31,6%)
ІІІ	82 (68,3%)

АГ – артеріальна гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

¹Обвід талії для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см.

²ЗХС > 5,2 ммоль/л та/або ХС ЛПНГ > 3 ммоль/л, та/або ТГ > 1,7 ммоль/л.

³Перенесений ІМ визначали за критеріями ESC/ACCF/АНА/WHF 2012 р. [19].

ферментативним методом на автоаналізаторі Stat Fax 1904 plus (США). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) розраховували за формулою Friedewald [20]. Алейний поліморфізм промотора гена eNOS досліджували за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату із використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» (ООО НПФ «Литех», РФ). Виділяли ДНК з букального епітелію за допомогою реагента «ДНК-експрес» згаданого виробника.

Статистичне оброблення даних проведено з використанням пакета програм Statistica 6.0. За

нормального розподілу кількісні ознаки представлені у вигляді середньостандартної похибки (M ± m), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані (бета) й звичайні (В) регресійні коефіцієнти, які дають змогу порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної. Коефіцієнти регресії вважали статистично вірогідними у разі p < 0,05.

Результати та обговорення

Під час генотипування поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS у контрольній групі встановлено таке співвідношення гомозигот T/T, гетерозигот T/C і мутантних гомозигот C/C: 45,7; 48,6 та 5,7% відповідно. В українській популяції співвідношення генотипів T/T, T/C і C/C істотно не відрізняється: 48,2; 45,8 та 6,0% відповідно [1]. Водночас у загальній європейській популяції поширеність гомозигот без мутантного алеля, гетерозигот та патологічних гомозигот становить 29,9–40,6; 41,3–52,3 та 13,5–17,8% відповідно [2]. На думку дослідників, значні розбіжності в розподілі поліморфізму T(-786)C гена eNOS можуть частково пояснювати різницю серцево-судинного ризику в різних популяціях та етнічних групах [9, 10].

У нашому дослідженні співвідношення генотипів T/T, C/T та C/C у групі зі 120 хворих на ІХС з верифікованим за допомогою СКГ гемодинамічно значущим атеросклерозом КА становило 37,5; 40,8 та 21,7% відповідно. Частота генотипів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS перебувала у відповідності з рівновагою Харді – Вайнберга як у контрольній групі, так і в групі хворих на ІХС. Таким чином, серед хворих на ІХС мутантні гомозиготи траплялися достовірно частіше, ніж серед здорових добровольців (21,7 порівняно з 5,7%; p < 0,05).

Отримані нами результати збігаються з даними інших досліджень, які вказують на можливий зв'язок патологічного алеля С з розвитком ІХС [6, 9].

Для дослідження зв'язку поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS з клінічними виявами захворювання хворих розподілено на дві групи. До І групи ввійшли 46 осіб з генотипом T/T. З огляду на інші дослідження, які свідчать про домінантність ознак, зумовлених алелем С [15], а також задля збільшення статистичної потужності ми вважали за доцільне об'єднати всіх носіїв алеля С в ІІ групу (n = 74).

Поширеність традиційних ФР у пацієнтів була дуже високою: у 9 (19,6%) хворих із І групи та у 17 (23,0%) із ІІ був ЦД 2 типу, ожиріння виявлено у 17 (37,0%) та 31 (41,8%), гіперліпідемію – у

Т а б л и ц я 2

Клінічна характеристика хворих на ІХС залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази та порівняльна оцінка даних доплерографії екстракоронарних артерій і СКГ

Показник	I група (n = 46)	II група (n = 74)	p
Вік (M ± m), роки	58,6 ± 1,0	58,7 ± 1,2	0,95
Чоловіки	43 (93,4%)	66 (89,2%)	0,44
Жінки	3 (6,6%)	9 (10,8%)	0,44
АГ	32 (69,6%)	63 (85,1%)	0,044
Вік манифестації АГ	44,8 ± 1,2	41,1 ± 1,1	0,032
ЦД 2 типу	9 (19,6%)	17 (23,0%)	0,17
ІМТ (M ± m), кг/м ²	28,43 ± 0,81	28,76 ± 0,68	0,76
Ожиріння	17 (37,0%)	31 (41,8%)	0,60
Абдомінальне ожиріння	24 (52,2%)	36 (48,6%)	0,702
Куріння	27 (58,7%)	45 (60,8%)	0,81
Гіперліпідемія	40 (86,9%)	58 (78,4%)	0,24
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	21 (45,6%)	51 (68,9%)	0,012
Вік манифестації ІХС (M ± m), роки	47,9 ± 1,4	43,6 ± 1,3	0,033
Два і більше ІМ у анамнезі	30 (65,2%)	56 (75,7%)	0,217
Повторний ІМ у анамнезі	3 (6,5%)	9 (12,1%)	0,321
Клінічні вияви ІХС до розвитку ІМ	11 (23,9%)	43 (58,1%)	0,0004
ГПМК у анамнезі	1 (2,2%)	3 (4,1%)	0,57
Атеросклеротичне ураження СА	9 (19,6%)	14 (18,9%)	0,92
ТКІМ (M ± m), мм	0,90 ± 0,02	0,97 ± 0,02	0,0002
Вік верифікації клінічних виявів атеросклерозу СА (M ± m), роки	51,3 ± 1,8	47,2 ± 1,3	0,001
Атеросклеротичне ураження СНК	11 (23,8%)	32 (43,2%)	0,003
Вік верифікації клінічних виявів атеросклерозу СНК (M ± m), роки	53,4 ± 1,2	48,3 ± 1,4	0,02
ГПШ (M ± m)	0,88 ± 0,03	0,80 ± 0,02	0,02
ФВ < 45	8 (17,3%)	17 (23,0%)	
Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКГ			
Односудинне ураження КА	10 (21,7%)	11 (14,9%)	0,33
Двосудинне ураження КА	19 (41,3%)	20 (27,0%)	0,1
Ураження трьох КА	17 (37,0%)	43 (58,1%)	0,02
Проксимальний сегмент ≥ 1 КА	44 (95,6%)	70 (94,6%)	0,81
Дистальний сегмент ≥ 1 КА	2 (4,3%)	7 (9,5%)	0,295
Дифузний тип ураження	0	8 (10,8%)	0,0001
Функціональний клас стенокардії			
II	16 (34,8%)	22 (29,8%)	0,57
III	30 (65,2%)	52 (70,2%)	0,089

40 (86,9%) та 58 (78,4%) пацієнтів відповідно. Курили 27 (58,7%) обстежених I групи та 45 (60,8%) II. За частотою цих ФР обидві групи істотно не відрізнялися ($p > 0,05$; табл. 2).

Обтяжену спадковість щодо раннього розвитку ССЗ вірогідно частіше виявляли в обстежених II групи ($p < 0,05$). У них також вірогідно частіше,

ніж у I групі, реєстрували такий потужний ФР, як АГ ($p < 0,05$). Вік манифестації АГ у хворих з II групи був вірогідно нижчим, ніж з I, — ($41,1 \pm 1,1$) та ($44,8 \pm 1,2$) року відповідно ($p < 0,05$). Одним із можливих пояснень отриманих нами даних є доведене в клінічних дослідженнях зниження інтенсивності експресії гена eNOS у носіїв алеля C [1, 12] і

як наслідок — зменшення продукції NO — найпо-
тужнішого з відомих вазодилаторів, який віді-
грає значну роль у регулюванні судинного тону-
су, кровообігу та артеріального тиску [8, 11]. У мета-
аналізі, який узагальнив результати генотипуван-
ня поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS
більш ніж у 11 тисяч осіб у європейській популяції,
доведено значне зростання ризику розвитку АГ за
наявності алеля С [13].

У хворих II групи маніфестація ІХС відбулася в
молодшому віці, ніж I ($p < 0,05$). Хоча частота ІМ в
обох групах істотно не відрізнялася, клінічні вияви
ІХС до розвитку ІМ у хворих II групи відзначали
частіше, ніж у I ($p < 0,05$). Аналіз результатів СКГ
свідчить про те, що у хворих II групи вірогідно
частіше виявляли також ураження трьох КА та
дифузний тип їх патології ($p < 0,05$).

Наші дані збігаються з результатами інших дослі-
джень, у яких доведено, що наявність алеля С асо-
ціюється з частішим розвитком ІХС у європей-
ській популяції, у носіїв цього алеля гемодинаміч-
но значущий атеросклероз кількох КА розвивається
вдвічі частіше [15].

Збільшення показника ТКІМ понад 0,9 мм, яке є
маркером ураження СА та розглядається як ФР
ІХС і предиктор судинних катастроф [7], зареє-
стровано у 9 (19,6%) пацієнтів з I групи і 14 (18,9%)
з II, що істотно не відрізняється ($p > 0,05$). Середнє
значення показника ТКІМ було вірогідно більшим
у II групі, а вік верифікації атеросклеротичного
ураження СА меншим, ніж у I ($p < 0,05$).

Зниження ГПІ менше 0,9, яке є вірогідною озна-
кою атеросклеротичного ураження СНК навіть без
клінічних виявів [7], встановлено у 41,8% хворих
із II групи та у 23,8% з I ($p < 0,05$). Вік верифікації
атеросклерозу СНК у хворих з II групи порівняно
з I був меншим, а середнє значення ГПІ — вірогідно
нижчим ($p < 0,05$).

Покроковий регресійний аналіз засвідчив взаємо-
зв'язок між поліморфізмом T(-786)C промотора
гена eNOS і такими показниками, як ТКІМ, ГПІ,
та багатосудинним ураженням КА за даними СКГ
(табл. 3). Водночас вірогідного зв'язку означеного
поліморфізму гена eNOS з АГ у нашому досліджен-
ні не простежено, що можна пояснити як особливос-
тями вибірки, так і полігенним характером АГ та

Т а б л и ц я 3

**Взаємозв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників у хворих на ІХС
з верифікованим гемодинамічно значущим атеросклерозом КА (регресійний аналіз)**

Показник	Бета	В	р
АГ			
Куріння	0,206	0,172	0,03
ТКІМ			
Наявність алеля С поліморфізму T(-786)C гена eNOS	0,547	0,153	0,004
Вік маніфестації ІХС	-0,191	-0,010	0,04
Куріння	0,156	0,031	0,06
Багатосудинне ураження КА за даними СКГ	0,238	0,027	0,01
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	0,189	0,025	0,02
ЦД 2 типу	0,158	0,052	0,08
ГПІ			
Куріння	-0,284	-0,080	0,001
Вік маніфестації АГ	0,294	0,013	0,001
Наявність алеля С поліморфізму T(-786)C гена eNOS	-0,338	-0,134	0,003
Багатосудинне ураження КА за даними СКГ	-0,236	-0,038	0,02
Багатосудинне ураження КА, за даними СКГ			
Наявність алеля С поліморфізму T(-786)C гена eNOS	0,743	1,859	0,001
ГПІ	-0,189	-1,687	0,02
ТКІМ	0,199	1,252	0,016
Куріння	0,198	0,350	0,02
Вік маніфестації ІХС	-0,239	-0,096	0,03

наявністю визначальніших чинників її розвитку, ніж поліморфізм гена eNOS.

Таким чином, поліморфізм T(-786)C промотора гена eNOS асоціюється з певними особливостями клінічного перебігу ІХС і більшим ступенем вираження атеросклеротичного ураження КА та інших судинних басейнів, за даними візуалізаційних методів. Отримані нами результати свідчать про можливий незалежний характер впливу поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS щодо розвитку атеросклерозу.

Висновки

В українській популяції мутантний генотип C/C поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS у хворих на ішемічну хворобу серця з верифікованим за даними селективної коронарної

ангіографії, гемодинамічно значущим атеросклерозом коронарних артерій спостерігається вірогідно частіше, ніж у групі здорових осіб.

У хворих з верифікованою ішемічною хворобою серця з наявністю мутантного алеля C поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS вірогідно частіше, ніж у гомозигот T/T, відзначають такі традиційні фактори ризику, як артеріальна гіпертензія та обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань.

Наявність мутантного алеля C поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS у хворих на ішемічну хворобу серця асоціюється з більшою частотою виявлення багатосудинного типу атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними селективної коронарної ангіографії, більшою товщиною комплексу інтима—медіа та меншим голілково-плечовим індексом.

Література

1. Досенко В. Є., Загорій В. Ю., Хайтович Н. В. Алейний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази та його функціональні прояви // *Фізіол. журн.* — 2005. — Т. 51, № 2. — С. 39–45.
2. Пархоменко А. Н., Лутай Я. М., Досенко В. Е. и др. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острым коронарным синдромом // *Укр. кардіол. журн.* — 2005. — № 4. — С. 20–27.
3. Соколов Ю. Н., Соколов М. Ю., Терентьев В. Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. — К.: Морион, 2011. — 767 с.
4. Arking D. E., Chakravarti A. Understanding cardiovascular disease through the lens of genome-wide association studies // *Trends Genet.* — 2009. — Vol. 25. — P. 387–394.
5. Austen W. G., Edwards J. E., Frye R. L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // *Circulation.* — 1975. — Vol. 51. — P. 5–40.
6. Ciftçi C., Melil S., Cebi Y. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T-786C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease // *Lipids Health Dis.* — 2008. — Vol. 7. — P. 5–7.
7. 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. S1–113.
8. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // *Pflugers Arch.* — 2010. — Vol. 459. — P. 923–939.
9. Han Y., Xu W., Zhang W. et al. T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population // *Pharmacology.* — 2010. — Vol. 85 (4). — P. 211–216.
10. Luizon M. R., Izidoro-Toledo T. C., Simoes A. L., Tanus-Santos J. E. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and haplotypes in Amerindians // *DNA Cell. Biol.* — 2009. — Vol. 28. — P. 329–334.
11. Metzger I. F., Sertorio J. T., Tanus-Santos J. E. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes // *Free Radic. Biol. Med.* — 2007. — Vol. 43. — P. 987–992.
12. Miyamoto Y., Saito Y., Nakayama M. et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T3C mutation associated with coronary spastic angina // *Hum. Mol. Genet.* — 2000. — Vol. 9. — P. 2629–2637.
13. Niu W., Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6 (9). — P. e24266.
14. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // *Circulation.* — 1986. — Vol. 74. — P. 1399–1406.
15. Rossi G. P., Cesari M., Zanchetta M. et al. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41 (6). — P. 930–937.
16. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease // *Pathophysiology.* — 2012. — Vol. 19 (3). — P. 157–162.
17. Serruys P. W., Unger F., van Hout B. A. et al. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). // *Semin. Interv. Cardiol.* — 1999. — Vol. 4. — P. 209–219.
18. Sivapalaratnam S., Motazacker M., Maiwald S. et al. Genome-wide association studies in atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2011. — Vol. 13. — P. 225–232.
19. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. 2020–2035.
20. Tremblay A. J., Morrisette H., Gagné J. M. et al. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. // *Clin. Biochem.* — 2004. — Vol. 37. — P. 785–790.

Клиническая характеристика и сравнительная оценка атеросклеротического поражения разных сосудистых бассейнов у больных хронической ишемической болезнью сердца в зависимости от полиморфизма T(-786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы

В. И. Целуйко, Л. Н. Яковлева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы — оценить распространенность полиморфных вариантов T(-786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных хронической ишемической болезнью сердца с верифицированным по данным селективной коронарной ангиографии гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий и проследить связь данного полиморфизма с клиническими проявлениями заболевания, наличием и выраженностью атеросклеротического поражения разных сосудистых бассейнов.

Материалы и методы. Обследовано 120 больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов в возрасте ($58,7 \pm 0,8$) года, у которых по данным селективной коронарной ангиографии были обнаружены гемодинамически значимые ($> 50\%$) стенозы коронарных артерий. Группу контроля составили 35 пациентов без изменений коронарных артерий и отрицательным результатом теста с дозированной физической нагрузкой. Обследование, кроме селективной коронарной ангиографии, включало определение лодыжечно-плечевого индекса, доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима–медиа последних. Исследование аллельного полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтазы проводили по методу полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение. По результатам генотипирования полиморфизма T(-786)C гена эндотелиальной NO-синтазы, удельный вес генотипов T/T и C/T в контрольной группе (45,7 и 48,6%) и у больных ишемической болезнью сердца (37,5 и 40,8%) не отличался, тогда как распространенность генотипа C/C у больных ишемической болезнью сердца была достоверно больше, чем в группе здоровых лиц (21,7 по сравнению с 5,7%; $p < 0,05$). Больные были разделены на две группы: I — 46 лиц с генотипом T/T, II — 74 пациента с генотипами C/C и C/T. У больных II группы, которые были сопоставимы с больными I по возрасту и полу, достоверно чаще встречались артериальная гипертензия (85,1 по сравнению с 69,6%; $p < 0,05$), наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний (68,9 и 45,6% соответственно; $p < 0,05$), манифестация ишемической болезни сердца произошла в младшем возрасте ($(43,6 \pm 1,3)$ и $(47,9 \pm 1,4)$ года соответственно; $p < 0,05$) при одинаковой частоте других факторов сердечно-сосудистого риска, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. У больных II группы достоверно чаще, чем I, встречалось многососудистое поражение коронарных артерий по результатам селективной коронарной ангиографии (37,2 и 15,2% соответственно; $p < 0,05$), была больше толщина комплекса интима–медиа ($(0,97 \pm 0,02)$ и $(0,90 \pm 0,02)$ мм; $p < 0,05$) и ниже лодыжечно-плечевой индекс ($0,80 \pm 0,02$ и $0,88 \pm 0,03$ соответственно; $p < 0,05$). По данным пошагового регрессионного анализа выявлены независимые ассоциации наличия аллеля C полиморфизма T(-786)C гена эндотелиальной NO-синтазы с большей толщиной комплекса интима–медиа ($\beta = 0,547$; $V = 0,153$; $p < 0,05$), меньшей — голено-плечевого индекса ($\beta = -0,338$; $V = -0,134$; $p < 0,05$) и многососудистым поражением коронарных артерий ($\beta = -0,743$; $V = 1,859$; $p < 0,05$).

Выводы. В украинской популяции мутантный генотип C/C полиморфизма T(-786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ишемической болезнью сердца с верифицированным по данным селективной коронарной ангиографии гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц. Наличие мутантного аллеля C полиморфизма T(-786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных ишемической болезнью сердца ассоциируется с большей частотой многососудистого типа атеросклеротического поражения коронарных артерий, по данным селективной коронарной ангиографии, большей толщиной комплекса интима–медиа и меньшим голено-плечевым индексом.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Clinical features and comparison of different vascular bed atherosclerotic lesions in patients with chronic ischemic heart disease depending on polymorphism of T(-786)C promoter of endothelial NO-synthase gene

V. I. Tseluyko, L. N. Yakovleva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

The aim — to evaluate the prevalence of polymorphous variants of T(-786)C promoter of endothelial NO-synthase gene in patients with chronic ischemic heart disease and hemodynamically significant atherosclerosis of coronary arteries verified by selective coronary angiography as also to trace the relationship of the polymorphism with the clinical manifestations of the disease, the presence and severity of various vascular bed atherosclerotic lesions.

Materials and methods. 120 patients were examined with ischemic heart disease and stable exertional angina of II–III functional classes (mean age 58.7 ± 0.8 years), who, according to selective coronary angiography, revealed hemodynamically significant ($> 50\%$) stenoses of coronary arteries. The control group included 35 people without change of coronary arteries and with negative result of exercise stress test. The examination, besides selective coronary angiography, included determination of ankle-brachial index, Doppler ultrasound of the lower extremities and carotid arteries as well as the estimation of their intima-media thickness. The study of allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene promoter was performed by polymerase chain reaction.

Results and discussion. According to the results of genotyping of T(–786)C gene polymorphism of endothelial NO-synthase, the share of T/T and C/T genotypes in the control group (45.7% and 48.6%) and in patients with ischemic heart disease (37.5 and 40.8%) was not different, whereas the prevalence of the C/C genotype in patients with ischemic heart disease was significantly higher than in healthy individuals (21.7% vs 5.7%, $p < 0.05$). The patients were divided into two groups: I group – 46 people with T/T genotype, II group – 74 people with C/C and C/T genotypes. Patients of group II that were age and sex matched with those of group I had significantly more frequent arterial hypertension (in 85.1% vs. 69.6%, $p < 0.05$), family history of early onset of cardiovascular diseases (in 68.9% vs 45.6%, respectively, $p < 0.05$), manifestation of ischemic heart disease occurring at a younger age 43.6 ± 1.3 against 47.9 ± 1.4 years, respectively, $p < 0.05$) and the same frequency of other cardiovascular risk factors, myocardial infarction, acute cerebrovascular accidents. According to the results of selective coronary angiography, the patients of group II as compared to patients of group I had significantly more frequent multivessel lesions of coronary arteries (in 37.2% vs 15.2%, respectively, $p < 0.05$), greater intima media thickness (0.97 ± 0.02 mm vs 0.90 ± 0.02 mm, $p < 0.05$) and lower ankle-brachial index (0.80 ± 0.02 vs 0.88 ± 0.03 , respectively; $p < 0.05$). According to the stepwise regression analyzes, independent associations of C allele of polymorphism of T(–786)C promoter of endothelial NO-synthase gene with intima media thickness of larger magnitude ($\beta = 0.547$; $B = 0.153$; $p < 0.05$), ankle-brachial index of lower magnitude ($\beta = -0.338$; $B = -0.134$; $p < 0.05$) and multivessel coronary artery lesions ($\beta = -0.743$; $B = 1.859$; $p < 0.05$) were revealed.

Conclusions. Among the Ukrainian population, the mutant genotype C/C of polymorphism of T(–786)C promoter of endothelial NO-synthase gene in patients with ischemic heart disease and hemodynamically significant coronary artery atherosclerosis is found significantly more frequently than in healthy individuals. The presence of the mutant allele C of polymorphism of T(–786)C promoter of endothelial NO-synthase gene in patients with ischemic heart disease is associated with a higher frequency of multivessel type of atherosclerotic lesion of coronary arteries, according to selective coronary angiography, greater intima media thickness and smaller ankle-brachial index.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, polymorphism of endothelial NO-synthase gene, cardiovascular disease, risk factors.