

УДК 616.13-004.6-06:616.12-005.4

## ФАКТОРИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З ПОШИРЕНІСТЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

*Целуйко В. Й., Яковлева Л. М.\*, Кузнецов І. В.  
Харківська медична академія післядипломної освіти  
вул. Корчагинців, 58, Харків, Україна, 61176  
(отримано 23.09.2013, опубліковано 03.10.2013)*

Дослідити можливий зв'язок традиційних ФР та поліморфізму генів eNOs, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та рецептора ангіотензину II типу I (AT<sub>2</sub>R1) з поширеністю атеросклеротичного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Обстежено 120 хворих на ІХС (108 чоловіків, 12 жінок) зі стабільною стенокардією напруження II–III функціональних класів та наявністю гемодинамічно значущих стенозів коронарних артерій (КА) за даними селективної коронарної ангіографії (СКВГ). Обстеження хворих, окрім загальноприйнятого, передбачало визначення гомілково-плечового індексу (ГПІ) та доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ), проведення навантажувального тесту за модифікованим протоколом Bruce. За результатами дослідження хворі розподілені на 2 групи: I групу становили 55 хворих з ознаками атеросклеротичного ураження судин у двох та трьох басейнах; II групу – 65 осіб з атеросклеротичним ураженням лише КА.

Дослідження алельного поліморфізму T-786C промотору гена eNOs, інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ та поліморфізму A1166C гена AT<sub>2</sub>R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Для порівняння кількісних ознак вибірок використовували критерій Стьюдента, якісних ознак – критерій  $\chi^2$  Пірсона. Для виявлення причинно-наслідкових зв'язків між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний покроковий аналіз.

Виявлено, що у 48,5 % хворих на ІХС поряд з атеросклеротичним ураженням КА до атеросклеротичного процесу залучаються інші судинні басейни. Установлено, що хворі на ІХС із мультилокусним атеросклеротичним ураженням достовірно частіше, ніж пацієнти з ураженням лише КА, є носіями мутантних алелів поліморфізму T-786C гена eNOs та поліморфізму A1166C гена AT<sub>2</sub>R1. Доведено незалежний зв'язок розвитку поширеного атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС з такими показниками, як паління, ЦД II типу, обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, багатосудинне ураження КА та наявність алеля С поліморфізму T-786C гена eNOs.

**Ключові слова:** атеросклероз, фактори ризику, поліморфізм генів.

\* yakbon@ramble.ru

### Вступ

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що атеросклероз, який є морфологічною основою більшості серцево-судинних захворювань (ССЗ), належить до системних процесів, атеросклеротичне ураження найчастіше трапляється у декількох судинних регіонах, і наявність процесу в басейні сонних артерій (СА) чи периферійних артерій нижніх кінцівок (ПАНК) у двох третин хворих поєднується з атеросклерозом коронарних артерій (КА) [2].

На сьогодні атеросклероз аргументовано розглядається також як багатофакторний процес, ініціація розвитку та прогресування якого визначаються складним характером взаємодії різноманітних показників довкілля, традиційних факторів ризику (ФР) із численними генетичними чинниками [1; 6]. За даними багатьох епідеміологічних досліджень переконливо доведений причинно-наслідковий зв'язок розвитку атеросклерозу з дисліпідемією, артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) II типу, палінням, низькою

фізичною активністю, обтяженою за ССЗ спадковістю, тощо [15]. У той самий час поширеність традиційних ФР може істотно змінюватися з плином часу навіть у межах однієї популяції, що обумовлює доцільність постійного моніторингу їх внеску у розвиток та перебіг ССЗ.

Доведено, що генетичні чинники також можуть відігравати істотну роль у патогенезі атеросклерозу, але спроби зв'язати його розвиток із мутацією унікального гена або генів не мали успіху [10]. Саме тому в останні роки значна кількість досліджень присвячена пошуку так званих генів-кандидатів, продукти експресії яких (фермент, рецептор, структурний або транспортний білок) можуть модулювати внесок тієї чи іншої ланки патогенезу і тим самим прямо або опосередковано впливати на клінічні прояви і перебіг морфологічно пов'язаних з атеросклерозом ССЗ.

Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може відігравати роль в патогенезі атеросклерозу, особливу увагу привертають гени компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Але свідчення про зв'язок означених поліморфних маркерів із локалізацію атеросклеротичного процесу в тому або іншому судинному басейні є поодинокими та мають суперечливий характер. Більше того, на сьогодні не визначено, чи є ці генетичні чинники самостійними ФР атеросклерозу, що не коригується, або реалізація їх дії підпорядковується іншим традиційним ФР.

**Мета дослідження** – дослідити можливий зв'язок традиційних ФР та поліморфізму генів eNOS, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та рецептора ангіотензину II типу 1 (AT<sub>2</sub>R1) з поширеністю атеросклеротичного процесу у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

#### Матеріали і методи

Обстежено 120 хворих на ІХС (108 чоловіків, 12 жінок), які перебували на обстеженні та лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8. Середній вік обстежених становив  $(58,67 \pm 0,77)$  років. Критерієм дослідження були стабільна стенокардія напруження II–III функціональних класів за класифікацією Канадського серцево-судинного суспільства (1974 р.) та наявність гемодинамічно значущих стенозів коронарних

артерій (КА) за даними селективної коронарної ангіографії (СКВГ). За класифікацією В. Х. Василенка та М. Д. Стражеска критеріями виключення були ХСН більш ніж ІА стадії, тяжка супутня патологія (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність II стадії, тяжкий перебіг цукрового діабету II типу (ЦД) та інші). До дослідження не входили особи, вік яких був меншим за 45 років.

Клінічна характеристика обстежених хворих наведена у таблиці 1. У 95 (79,2 %) пацієнтів була діагностована гіпертонічна хвороба (ГХ). На ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) більше за  $30/\text{м}^2$ ) страждало 48 (40,0 %) хворих, цукровий діабет (ЦД) II типу – 26 (21,7 %), гіперліпідемія траплялася у 98 (81,7 %) обстежених. Такі ФР, як паління та зловживання алкоголем, були виявлені у 72 (60 %) та 20 (16,7 %) хворих відповідно. ІМ в анамнезі перенесли 86 (71,7 %) пацієнтів.

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих (n = 120)

Показник	Значення
Середній вік, роки	$58,67 \pm 0,77$
Чоловіки, n (%)	108 (90,0)
АГ, n (%)	95 (79,2)
ЦД II типу, n (%)	26 (21,7)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,59 \pm 0,52$
Ожиріння (ІМТ > 30/м <sup>2</sup> ), n (%)	48 (40,0)
Абдомінальне ожиріння (об'єм талії для чоловіків > 102 см, для жінок > 88 см), n (%)	60 (50,0)
Паління, n (%)	72 (60)
Зловживання алкоголем, n (%)	20 (16,7)
Гіперліпідемія (ЗХС > 5,2 моль/л, та/або ЛПНЩ > 3 моль/л, та/або ТГ > 1,7 моль/л), n (%)	98 (81,7)
Обтяжена спадковістю щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік < 55 років, для жінок < 65 років), n (%)	72 (60,0)
ІМ в анамнезі, n (%)	86 (71,7)
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	12 (10,0)
ГПМК в анамнезі, n (%)	4 (3,3)
Атеросклероз СА, n (%)	23 (19,2)
Атеросклероз СНК, n (%)	43 (25,8)
Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКВГ	
Односудинне ураження КА, n (%)	21 (17,5)
Двосудинне ураження КА, n (%)	39 (32,5)
Ураження трьох КА, n (%)	60 (50,0)
Функціональний клас стенокардії	
II функціональний клас, n (%)	38 (31,6)
III функціональний клас, n (%)	82 (68,3)

Примітка. Дані подані у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнього значення та похибки середнього (M+m). У табл. 1, 2 : АГ – артеріальна гіпертензія, ІМ – інфаркт міокарда, ЗХС – загальний холестерин, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, ТГ – тригліцериди, ІМТ – індекс маси тіла, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу

Обстеження хворих, окрім загальноприйнятого, передбачало визначення гомілково-плечового індексу (ГПІ) та доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ), проведення навантажувального тесту за модифікованим протоколом Вгусе-навантажувальний тест.

Дослідження алельного поліморфізму T-786C промотору гена eNOs, інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ та поліморфізму A1166C гена AT<sub>2</sub>R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів "SNP-ЕКСПРЕС" виробництва ВТ НПФ "Літех" (РФ). Виділення ДНК із букального епітелію виконували за допомогою реагента «ДНК-експрес» виробництва ВТ НПФ "Літех" (РФ) за інструкцією. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ( $p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно з вимогами Гельсінської декларації всі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму зазначених 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 подані у вигляді середнє ± стандартна похибка ( $M \pm m$ ), з метою порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Відмінності середніх вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Для виявлення причинно-наслідкових зв'язків між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний покроковий аналіз. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Під час доплер-ультразвукового дослідженні СА у 23 (19,2 %) із обстежених хворих на ІХС з гемодинамічно значущим атеросклеротичним ураженням КА, за даними СКВГ, виявлено також атеросклеротичне ураження СА, яке констатували при значенні ТКІМ більше за 0,9 мм та наявності атеросклеротичних бляшок (АБ). У 43 (25,8 %) пацієнтів, у яких значення ГПІ було менше за

0,9, або при проведенні доплер-ультразвукового дослідження СНК виявлені АБ, верифіковано атеросклеротичне ураження СНК. У 11 (9,2 %) атеросклеротичний процес торкався відразу трьох судинних басейнів – КА, СА та СНК. Відповідно до поставленої мети пацієнти були розподілені на дві групи. І групу становили 55 хворих, у яких ознаки атеросклеротичного ураження судин були зареєстровані у двох та трьох басейнах (табл. 2). Середнє значення ГПІ у групі становило ( $0,76 \pm 0,02$ ), ТКІМ – ( $1,01 \pm 0,02$ ) мм. До II групи увійшли 65 осіб з атеросклеротичним ураженням лише КА.

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика та результати додаткових досліджень у хворих обстежених груп (n = 120)

Показник	I група (n=55)	II група (n=65)	p-level
Вік середній, роки	59,87 ± 1,17	57,75 ± 7,57	0,95
АГ, n (%)	47 (84,4)	48 (73,8)	0,089
ЦД II типу, n (%)	17 (30,9)	9 (13,8)	0,02
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,90 ± 0,81	28,92 ± 0,65	0,56
Ожиріння (ІМТ > 30/м <sup>2</sup> ), n (%)	19 (34,5)	29 (44,6)	0,26
Паління, n (%)	40 (72,7)	32 (49,2)	0,01
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС, n (%)	39 (70,9)	33 (50,7)	0,02
Гіперліпідемія, n (%)	46 (83,6)	52 (80,0)	0,61
Вік манифестації ІХС, роки	44,67 ± 0,38	45,75 ± 0,39	0,05
ІМ в анамнезі, n (%)	48 (87,3)	38 (58,5)	0,001
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	8 (14,5)	4 (6,2)	0,12
ГПМК в анамнезі, n (%)	3 (5,5)	1 (1,5)	0,23
ГПІ	0,76 ± 0,02	1,07 ± 0,01	0,001
ТКІМ, мм	1,01 ± 0,02	0,89 ± 0,04	0,001
Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКВГ			
Односудинне ураження КА, n (%)	7 (12,7)	14 (21,5)	0,21
Двосудинне ураження КА, n (%)	15 (27,3)	24 (37,0)	0,56
Ураження трьох КА, n (%)	33 (60,0)	27 (41,5)	0,04
Дифузний тип ураження КА, n (%)	6 (10,9)	2 (3,1)	0,08

ЦД II типу був діагностований у кожного третього пацієнта I групи (30,9 %), тоді як в II групі – у 13,8 % обстежених,  $p < 0,05$ . Такий потужний ФР атеросклерозу, як паління, також достовірно частіше виявляли у I групі обстежених хворих, ніж у II: 40 (72,7 %) та 32 (49,2 %), відповідно,  $p < 0,05$ .

Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС у І групі хворих спостерігалася частіше, ніж у ІІ: 39 (70,9 %) проти 33 (50,7 %),  $p < 0,05$ . Клінічна маніфестація ІХС у пацієнтів, у яких ознаки атеросклеротичного ураження судин були зареєстровані у двох та більше басейнах, відбувалася у молодшому віці, ніж у хворих з атеросклеротичним ураженням лише КА ((44,67 ± 0,38) роки та (45,75 ± 0,39) років відповідно  $p = 0,05$ ).

Обстежені групи хворих також статистично відрізнялися за показниками СКВГ. У 33 (60,0 %) пацієнтів І групи було виявлено гемодинамічно значуще ураження трьох КА, що достовірно більше, ніж у ІІ (27 (41,5 %),  $p < 0,05$ ). Дифузний тип ураження коронарного русла дещо частіше спостерігали у І групі обстежених, але різниця не досягла жорстких статистичних критеріїв (6 (10,9 %) проти 2 (3,1 %),  $p = 0,08$ ).

Під час дослідження I/D поліморфізму гена АПФ у хворих І групи встановлено таке співвідношення II-, ID- і DD-генотипів — 21,7 %; 63,7 % та 23,6 % (табл. 3). Розподіл генотипів у ІІ групі обстежених дещо відрізнявся від І групи та був таким: ІІ гомозиготи — 24,6 %, гетерозиготи (ID) — 44,6 % та мутантні гомозиготи (DD) — 30,8 %. Але за жорсткими статистичними критеріями групи достовірно відрізнялися між собою лише за ID-генотипом ( $p < 0,05$ ). Відсутність відмінностей щодо поширеності D-алеля між групами, можливо, пов'язана з недостатньою статистичною потужністю через особливості вибірки: внесення до дослідження лише хворих на ІХС із верифікованим атеросклерозом КА, зв'язок якого з поліморфним маркером ID-поліморфізму гена АПФ доведений у наукових працях, у тому числі у нашому раніше проведеному дослідженні [3; 14].

Під час генотипування поліморфізму T-786C промотору гена eNOs у І групі обстежених хворих встановлено таке співвідношення гомозигот TT, гетерозигот (TC) і мутантних гомозигот (CC): 25,5; 43,6 та 30,9 % відповідно. Співвідношення TT, CT та CC генотипів у хворих ІІ групи становило 49,2, 38,5 та 12,3 % відповідно.

Аналіз поліморфізму T-786C промотору гена eNOs показав, що у ІІ групі частка пацієнтів із TT-генотипом була вищою, ніж у І групі ( $X^2 = 7,12$ ,  $p = 0,01$ ), а у І групі достовірно частіше, ніж у ІІ траплялись носії мутантного

CC генотипу ( $X^2 = 5,04$ ,  $p = 0,02$ ). У генотипі хворих ІІ групи C-алель поліморфізму T-786C промотору гена eNOs спостерігався частіше, ніж у ІІ групі ( $X^2 = 11,04$ ,  $p = 0,001$ ).

Таблиця 3

Частоти розподілу алелів та генотипів генів-кандидатів, що досліджувалися, у групах обстежених хворих

Показник, n (%)	I група	II група	p-level
I/D-поліморфізм гена АПФ			
II-генотип	7 (12,7)	16 (24,6)	0,09
ID-генотип	35 (63,7)	29 (44,6)	0,037
DD-генотип	13 (23,6)	20 (30,8)	0,38
I-алель	49 (44,5)	61 (46,9)	0,71
D-алель	61 (55,5)	69 (53,1)	0,71
поліморфізм T-786C промотору гена eNOs			
TT-генотип	14 (25,5)	49,2 (32)	0,01
CT-генотип	43,6 (24)	38,5 (25)	0,57
CC-генотип	30,9 (17)	12,3 (8)	0,02
T-алель	47,3 (52)	68,5 (89)	0,001
C-алель	52,7 (58)	31,5 (41)	0,001
поліморфізм A1166C гену AT <sub>2</sub> R1			
AA-генотип	16,4 (9)	18,5 (12)	0,89
AC-генотип	43,6 (24)	66,1 (43)	0,003
CC	40,0 (22)	15,4 (10)	0,001
A-алель	38,2 (42)	51,5 (67)	0,04
C-алель	61,8 (68)	48,5 (63)	0,04

Отримані дані логічно узгоджуються з теоретичними передумовами. На сьогодні доведено, що на кожному з послідовних етапів атерогенезу одну з провідних ролей відіграє оксид азоту (NO), який є найбільш потужним системним вазодилататором та інгібітором прилипання лейкоцитів, адгезії і агрегації тромбоцитів, пригнічує проліферацію судинних гладеньком'язових клітин [9; 13]. Зниження рівня ендотеліального NO та втрата його фізіологічних ефектів може бути наслідком зниження експресії гена eNOS [8; 13]. В експериментальних та клінічних дослідженнях показано, що заміщення T-786C у промоторній ділянці гена на 50 % знижує швидкість транскрипції eNOS; експресія гена eNOS на 35 % менше, а продукція NO-тромбоцитами удвічі менша при C/C-генотипі промотору, ніж при T/T варіанті [5; 12; 17].

Науковим підтвердженням гіпотези щодо тригерної ролі алеля C у розвитку атеросклерозу та ІХС є результати дослідження азійської популяції, у якому доведений зв'язок T-786C-поліморфізму з розвитком ангиографічно підтвердженою ІХС [18]. У дослідженні GENICA також доведено, що алель C асоціюється з розвитком ІХС в європейській популяції [16]. Але в двох інших дослідженнях європейської популяції не виявлена асоціація T-786C-поліморфізму з коронарним атеросклерозом [4; 7].

Під час генотипування поліморфізму А1166С гена АТ<sub>2</sub>Р1 у І групі обстежених хворих встановлено таке співвідношення гомозигот АА, гетерозигот АС і мутантних гомозигот СС: 16,4; 43,6 та 40,0 % відповідно. Співвідношення АА-, АТ- та СС- генотипів у хворих ІІ групи становило 18,5; 66,1 та 15,4 % відповідно.

Під час аналізу поліморфізму А1166С гена АТ<sub>2</sub>Р1 виявлено, що у І групі хворих зустрічальність мутантного алеля С та СС-генотипу була вищою, ніж у ІІ групі ( $X^2 = 4,29$ ,  $p = 0,04$  та  $X^2 = 1,91$ ,  $p = 0,01$  відповідно). Саме з наявністю С алеля пов'язують збільшення експресії АТ<sub>2</sub>Р1 та реалізацію негативних серцево-судинних ефектів АПІ [11].

Незважаючи на те, що асоціація С-алеля поліморфізму А1166С гена АТ<sub>2</sub>Р1 з підвищеним ризиком розвитку ІМ в європейській популяції підтверджена низкою досліджень, докази щодо зв'язку цього поліморфного маркера з розвитком периферичного атеросклерозу є поодинокими. Така залежність була встановлена у дослідженні японської популяції, у якому найбільші значення показника ТКІМ реєстрували у носіїв СС-генотипу.

З метою оцінки характеру зв'язку розвитку мультилокусного атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС із клініко-анамнестичними та генетичними показниками, що вивчалися, був проведений покроковий регресійний аналіз (табл. 4). Під час багатофакторного аналізу виявили, що з розвитком атеросклеротичного процесу у декількох судинних басейнах незалежно і достовірно пов'язані такі показники, як паління, ЦД ІІ типу, обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, багатосудинне атеросклеротичне ураження КА та наявність алеля С поліморфізму Т-786С гена eNOs.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що у хворих на ІХС розвиток мультилокусного атеросклеротичного процесу є генетично детермінованим та незалежно пов'язаним із наявністю алеля С поліморфізму Т-786С промотору гена eNOs. Можливим поясненням відсутності достовірного зв'язку поліморфізму А1166С гена АТ<sub>2</sub>Р1 з поширеністю атеросклеротичного процесу є залежність дії означеного поліморфного маркера від інших ФР

та генетичних чинників, що зумовлює доцільність подальшого дослідження.

Таблиця 4

Зв'язок клініко-анамнестичних та генетичних чинників із поширеністю атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС (регресійний аналіз)

Показник	Бета	В	p-level
Паління	0,17	0,09	0,05
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	0,22	0,11	0,01
ЦД ІІ типу	0,17	0,20	0,04
Багатосудинне ураження КА за СКВГ	0,18	0,12	0,03
С-алель поліморфізму Т-786С гена eNOs	0,23	0,15	0,01
С-алель поліморфізму А1166С гена АТ <sub>2</sub> Р1	0,08	0,05	0,4

Примітка. У таблиці подані стандартизовані регресійні коефіцієнти - Бета та звичайні регресійні коефіцієнти - В, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної для передбачення залежної змінної

### Висновки

1. Виявлено, що у 48,5 % хворих на ІХС поряд з атеросклеротичним ураженням КА до атеросклеротичного процесу залучаються інші судинні басейни.
2. Хворі на ІХС з мультилокусним атеросклеротичним ураженням достовірно частіше, ніж пацієнти з ураженням лише КА, є носіями мутантних алелів поліморфізму Т-786С гена eNOs та поліморфізму А1166С гена АТ<sub>2</sub>Р1.
3. Розвиток поширеного атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС незалежно пов'язаний з такими показниками, як паління, ЦД ІІ типу, обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, багатосудинне ураження КА та наявність алеля С поліморфізму Т-786С гена eNOs.

### Список літератури

1. Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания / Н. А. Малыгина, И. В. Костомарова; Н. Н. Водолагина [и др.] // Клинич. медицина. – 2011. – Т. 89, № 3. – С. 14–18.
2. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. Л. Барбараш, М. В. Зыков, В. В. Кашталап, Л. С. Барбараш // Кардиология. – 2011. – Т. 51(8). – С. 66–71.
3. Целуйко В. Й. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие и течение атеросклеротического процесса / В. Й. Целуйко, И. В. Кузнецов, О. П. Медведь // Междунар. мед. журн. – 2008. – Том 14, № 2. – С. 36–40.

4. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu2983Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK / A. D. Hingorani, C. F. Liang, J. Fatibene [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1515–1520.
5. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations / V. E. Dosenko, V. Yu. Zagoriy, N. V. Haytovich [et al.] // *Acta Biochem. Pol.* – 2006. – Vol. 53, № 2. – P. 299–302.
6. Arking D. E. Understanding cardiovascular disease through the lens of genome-wide association studies / D. E. Arking, A. Chakravarti // *Trends Genet.* – 2009. – Vol. 25. – P. 387–394.
7. 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 [et al.] // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19(3). – P. 157–162.
8. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on platelet function, nitric oxide release, and interactions with estradiol / J. E. Tanus-Santos, M. Desai, L. R. Deak [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2002. – Vol. 12. – P. 407–413.
9. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.
10. Lieb W. Genetics of coronary artery disease / W. Lieb, R. S. Vasan // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (10). – P. 1131–1138.
11. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations / Y. Li, X. Li, N. Jia [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 82–90.
12. 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.
13. Pathophysiological relevance of NO signaling in the cardiovascular system: novel insight from mice lacking all NO synthases / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji, N. Yanagihara // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 128. – P. 499–508.
14. The association of ACE I/D gene polymorphism with severe carotid atherosclerosis in patients undergoing carotid endarterectomy / A. Kolaković, M. Zivković, D. Radak, [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2012. – Vol. 13 (1). – P. 141–147.
15. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review / T. J. Tegos, E. Kalodiki, M. M. Sabetai, A. N. Nicolaides // *Angiology*. – 2001. – Vol. 52 (2). – P. 89–98.
16. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in Caucasian patients of the GENICA study / G. P. Rossi, M. Cesari, M. Zanchetta [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41 (6). – P. 930–937.
17. T-786C mutation in the 5-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm / M. Nakayama, H. Yasue, M. Yoshimura [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2864–2870.
18. T-786C-polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population / Y. Han, W. Xu, W. Zhang [et al.] // *Pharmacology*. – 2010. – Vol. 85(4). – P. 211–216.

**ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ АССОЦИИРУЮТСЯ С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ  
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
СЕРДЦА**

*Целуйко В. И., Яковлева Л. Н., Кузнецов И. В.  
Харьковская медицинская академия последипломного образования  
ул. Корчагинцев 58, Харьков, Украина, 61176*

Цель исследования – изучить возможную связь традиционных факторов риска (ФР) и полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (eNOs), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецептора ангиотензина II типа 1 (AT<sub>2</sub>R1) с распространенностью атеросклеротического процесса у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Обследовано 120 больных ИБС (108 мужчин, 12 женщин) со стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий (КА) по данным селективной коронарной ангиографии. Обследование больных, кроме общепринятого,

включало определение лодыжечно-плечевого индекса и доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий с количественной оценкой толщины комплекса интима-медиа. По результатам обследования, больные были разделены на 2 группы: I группу составили 55 больных с признаками атеросклеротического поражения сосудов в двух и трех бассейнах, II группу – 65 человек с атеросклеротическим поражением только КА.

Аллельный полиморфизм T-786C промотора гена eNOS, инсерционно-делеционный (I / D) полиморфизм гена АПФ и полиморфизм A1166C гена AT<sub>2</sub>R1 исследовали методом полимеразной цепной реакции.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета статистических программ «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Для сравнения количественных признаков выборок использовали критерий Стьюдента, качественных признаков – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления причинно-следственных связей между исследуемыми показателями проводили многофакторный регрессионный пошаговый анализ.

Обнаружено, что у 48,5 % больных ИБС наряду с атеросклеротическим поражением КА в атеросклеротический процесс вовлекаются другие сосудистые бассейны. Установлено, что больные ИБС с мультилокусным атеросклеротическим поражением достоверно чаще, чем пациенты с поражением только КА, являются носителями мутантных аллелей полиморфизма T-786C гена eNOS и полиморфизма A1166C гена AT<sub>2</sub>R1. Доказано наличие независимой связи между развитием распространенного атеросклеротического процесса у больных ИБС и такими показателями, как курение, СД II типа, отягощенная наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний, многососудистое поражение КА и наличие аллеля С полиморфизма T-786C гена eNOS.

**Ключевые слова:** атеросклероз, факторы риска, полиморфизм генов.

#### **FACTORS ASSOCIATED WITH THE PREVALENCE OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

*Tseluyko V. I., Yakovleva L. N., Kuznetsov I. V.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
58 Korzhagintsev St., Kharkiv, Ukraine, 61176*

The purpose of research was to study the possible link among traditional risk factors (RF) and polymorphism of endothelial NO-synthase (eNOS), angiotensin-converting enzyme (ACE) and angiotensin II receptor type 1 (AT<sub>2</sub>R1) with the prevalence of atherosclerosis in patients with ischemic heart disease (IHD).

We examined 120 patients with IHD (108 men, 12 women) with stable angina of II-III functional class and the presence of hemodynamically significant coronary arteries (CA) stenoses, according to selective coronary angiography. Examinations of the patient group, except conventional ones, included determination of ankle-brachial index and Doppler ultrasound of the lower extremities and carotid artery with a quantitative intima-media thickness assessment. According to test results, patients were divided into two groups: I group consisted of 55 patients with evidence of atherosclerotic vascular disease in two and three basins, II group – 65 patients with only CA atherosclerotic lesions.

T-786S eNOS gene promoter allelic polymorphism, insertion-deletion (I / D) polymorphism of the ACE gene and polymorphism A1166S of AT<sub>2</sub>R1 gene were examined with the help of polymerase chain reaction.

We performed statistical analysis using statistical software package «Statistica 8.0» (StatSoft Inc, USA), Microsoft Office Excel-2003. For comparison of quantitative traits Student's t test was used, for qualitative traits – Pearson's  $\chi^2$  test. We conduct stepwise multivariate regression analysis to identify causal relationships between the studied parameters.

We found, that other vascular basins, along with CA, are involved into atherosclerotic process for 48.5 % of patients with IHD. It was established, that patients with IHD and multilokus atherosclerotic lesions significantly frequently are carriers of eNOS gene T-786S polymorphism and AT<sub>2</sub>R1 gene A1166S polymorphism mutant alleles than patients with CA lesions only. We proved the independent correlation between the development of advanced atherosclerosis in patients with IHD and such indicators as smoking, type II diabetes, family history of cardiovascular disease early onset, multivessel CA lesions and the presence of eNOS gene T-786S polymorphism C allele.

**Key words:** atherosclerosis, risk factors, genetic polymorphism.