

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

УДК 616.12-005.4: 615.355

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, АНГИОТЕНЗИНОГЕНА И РЕЦЕПТОРОВ ПЕРВОГО ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.П. Дорофеева

Ростовский государственный медицинский университет

GENE POLYMORPHISMS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME, ANGIOTENSINOGEN AND ANGIOTENSIN II TYPE 1 RECEPTOR IN PATIENTS WITH A CORONARY HEART DISEASE

N.P. Dorofeeva

Abstract. To elucidate the role of gene polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensinogen (ATG) and angiotensin II type 1 receptor (ATR1) as risk factors of chronic heart failure 100 patients were included in the study: 80 with coronary heart disease, 10 with arterial hypertension and 10 healthy volunteers. No correlation was found between ID gene polymorphism of ACE, MT gene polymorphism of ATG and AC gene polymorphism of ATR1 with the risk of development of heart failure in coronary heart disease and arterial hypertension.

Key words: coronary heart disease

Ключевая роль в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) принадлежит ренин-ангиотензиновой системе (РАС), что объясняет интерес к изучению генетических детерминант ее дисфункции. Анализ литературы показывает, что количество исследований, посвященных роли полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ангиотензиногена (АТГ) и рецепторов 1-го типа ангиотензина II (АТР1) в развитии ХСН, достаточно велико, но их противоречивые данные не позволяют на сегодняшний день сделать окончательного вывода об ассоциации с сердечной недостаточностью. Оптимистические результаты первых работ данного направления в последующем были поставлены под сомнение в более крупных исследованиях [1–5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить роль ID полиморфизма гена АПФ, MT полиморфизма гена АТГ и AC полиморфизма

гена АТР1 в развитии ХСН у больных ИБС.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 100 человек, в том числе 80 больных ИБС – стабильной стенокардией напряжения III-IV ФК. 40 пациентов перенесли в анамнезе Q+ инфаркт миокарда. В основные группы вошли по 25 больных ИБС, осложненной ХСН II и III функциональных классов (ФК), и 10 пациентов с IV ФК ХСН. В качестве групп сравнения использованы данные 10 больных гипертонической болезнью (ГБ) и 10 пациентов ИБС без клинических проявлений ХСН. В контрольную группу включены 10 здоровых лиц.

Все обследованные – мужчины в возрасте 40–69 лет ($58,5 \pm 4,8$). Группы сопоставимы по возрасту, полу, величине ФК стенокардии и СН, уровню артериального давления (АД). Средняя продолжительность ИБС составила $8,2 \pm 3,8$ лет, СН – $3,7 \pm 1,9$ лет, АГ – $9,6 \pm 3,4$ лет. Клинический диагноз был установлен на основании общепринятых критериев и подтвержден при комплексном обследовании, включающем велоэргометрию, суточное ЭКГ и АД мониторинг, дистанцию

шестиминутной ходьбы, эхокардиографию в условиях специализированного стационара.

Критериями исключения были инфаркт миокарда менее чем за 6 месяцев от начала исследования, мерцательная аритмия, уровень АД в группах ИБС 140/90 мм рт. ст. и выше, в группе АГ 180/110 мм рт. ст. и выше, симптоматическая АГ, сахарный диабет, инсульт любой этиологии менее чем за 6 месяцев от начала исследования, наличие регулярной предшествующей терапии.

У всех обследованных при госпитализации изучали характер ID полиморфизма гена АПФ, МТ полиморфизма гена АТГ и АС полиморфизма гена АТР1. Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови стандартными методами. Амплификацию полиморфного участка изучаемых генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), после чего полученные фрагменты подвергались электрофоретическому воздействию в полиакриламидном геле. Для генов АТГ и АТР1 в последующем проводили рестрикцию ПЦР продукта эндонуклеазой.

Наблюдаемые частоты встречаемости генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга. Сравнение распределения частот аллелей и генотипов в обследованных группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение генотипов генов РАС во всех обследованных группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Сравнительный анализ частот распределения генотипов и аллелей гена АПФ (табл. 1) показал, что достоверных различий между всеми группами наблюдения получено не было. Частота встречаемости II генотипа колебалась от 0,16 у пациентов ИБС, осложненной ХСН III ФК, до 0,30 в группе контроля и ИБС с IV ФК ХСН ($p > 0,05$). Максимальные значения частоты гетерозигот зарегистрированы у здоровых лиц и у обследованных с ГБ (0,70), минимальные – у больных с IV ФК ХСН (0,50, $p > 0,05$).

Обращает внимание, что частота DD генотипа нарастала параллельно степени тяжести ХСН от 0,15 в группе сравнения ИБС без ХСН до 0,20 у пациентов с IV ФК. Однако указанная динамика не являлась статистически значимой. Также не выявлено достоверных различий в частотах встречаемости I и D аллелей во всех обследованных группах.

Приведенные данные свидетельствуют об отсутствии зависимости между степенью тяжести ХСН и ID полиморфизмом гена АПФ у больных ИБС.

При анализе частоты встречаемости генотипов в каждой из групп наблюдения выявлено, что среди здоровых лиц достоверно преобладал ID генотип над II генотипом (0,7 и 0,3 соответственно, $p < 0,05$), гомозиготы по D аллелю не

встречались. Соотношение аллелей I/D составило 0,65/0,35 ($p > 0,05$).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей гена АПФ в группах наблюдения

Группы	Генотип						Аллель		
	N	n	II		ID		I	D	
частота			частота	частота	частота				
Контроль	10	3	0,30	7	0,70*	0	0,00	0,65	0,35
ГБ+ ХСН 0	10	2	0,20	7	0,70*	1	0,10°	0,55	0,45
ИБС+ ХСН 0	20	4	0,20	13	0,65*	3	0,15°	0,53	0,47
ИБС+ ХСН II	25	7	0,28	14	0,56*	4	0,16°	0,56	0,44
ИБС+ ХСН III	25	4	0,16	14	0,56*	7	0,28°	0,44	0,56
ИБС+ ХСН IV	10	3	0,30	5	0,50	2	0,20	0,55	0,45

Примечание. N – количество человек в группе; n – количество человек с указанным генотипом; * – $p < 0,05$ с II генотипом; ° – $p < 0,05$ с ID генотипом.

В первой группе сравнения с ГБ без клинических проявлений ХСН также достоверно чаще встречались гетерозиготы. Генотип DD выявлен только у одного больного. Соотношение I и D аллелей было статистически не значимо (0,55/0,45). Аналогичные результаты получены и во второй группе сравнения. У пациентов с ИБС без ХСН ID генотип преобладал как над II, так и над ID генотипами ($p < 0,05$). Частота гомозигот по I и D аллелям была практически одинаковой (0,20 и 0,15). Соотношение I/D аллелей составило 0,53/0,47 ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе вариантов распределения генотипов среди больных ИБС, осложненной ХСН II-IV ФК, получены следующие результаты. У пациентов с II ФК достоверно чаще встречался генотип ID (0,56). Частота обнаружения II и DD генотипов составила 0,28 и 0,16 соответственно. Соотношение аллелей I/D равнялось 0,56/0,44 ($p > 0,05$). В группе больных ХСН III ФК генотип ID также встречался чаще, чем II и DD генотипы ($p < 0,05$). Однако появилась тенденция к преобладанию DD генотипа над II, что привело к изменению соотношения аллелей I/D (0,44/0,56, $p > 0,05$). Исключение составили пациенты с ИБС, осложненной ХСН IV ФК, у которых существенных различий частот встречаемости генотипов и аллелей не выявлено. Соотношение аллелей I и D равнялось 0,55/0,45 ($p > 0,05$).

Таким образом, преобладание ID генотипа гена АПФ в контроле, двух группах сравнения с ГБ и ИБС без ХСН и основных группах ИБС, осложненной ХСН II-III ФК, подтверждает отсутствие ассоциации ID полиморфизма гена АПФ с риском развития ХСН у больных ИБС.

(16)

В табл. 2 представлено распределение частот генотипов и аллелергена АТГ в группах наблюдения.

однако, не привело к достоверному изменению соотношения аллелей М и Т (0,64/0,36, $p > 0,05$).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей гена АТГ в группах наблюдения

Группы	Генотип						Аллель		
	ММ		МТ		ТТ		М	Т	
	N	n	частота	n	частота	n	частота	частота	
Контроль	10	5	0,50	4	0,40	1	0,10*	0,70	0,30**
ГБ+ ХСН 0	10	4	0,40	3	0,30	3	0,30	0,55	0,45
ИБС+ ХСН 0	20	5	0,25	8	0,40	7	0,35	0,45	0,55
ИБС+ ХСН II	25	6	0,24	16	0,64*	3	0,12°	0,56	0,44
ИБС+ ХСН III	25	10	0,40	12	0,48	3	0,12*°	0,64	0,36
ИБС+ ХСН IV	10	2	0,20	5	0,50	3	0,30	0,45	0,55

Примечание. * – $p < 0,05$ с ММ генотипом; ° – $p < 0,05$ с МТ генотипом; ** – $p < 0,05$ с М аллелем.

При анализе полученных данных отмечено, что частота ММ генотипа была максимальной в контрольной группе (0,5) и снижалась по мере нарастания функционального класса ХСН до 0,2 у больных ИБС с IV ФК ХСН. У лиц с ГБ без ХСН и у пациентов с ИБС, осложненной II ФК ХСН, значения оказались равными 0,4. Причем все различия между группами не являлись достоверными ($p > 0,05$).

Частота МТ генотипа также статистически значимо не отличалась между контролем, двумя группами сравнения и основными группами обследованных. Значения колебались от 0,64 (II ФК) до 0,3 (ГБ). Аналогичные результаты получены при сравнении групп наблюдения по частоте встречаемости ТТ генотипа гена АТГ.

При отдельном анализе каждой из включенных в исследование групп обращает внимание значительное (в 5 раз) снижение гомозигот по Т аллелю среди здоровых лиц по сравнению с М гомозиготами ($p < 0,05$). В связи с чем, различия в частоте встречаемости М и Т аллелей стали статистически значимыми и их соотношение составило 0,70/0,30 ($p < 0,05$). С определенной степенью осторожности можно предположить, что ММ генотип и М аллель гена АТГ оказывает защитную роль в отношении развития АГ и ИБС. Однако наличие только одного пациента с ТТ генотипом в контрольной группе не позволяет сделать окончательного заключения.

В группе ИБС с III ФК ХСН получены достоверно более низкие значения частоты ТТ генотипа по сравнению с ММ и МТ генотипами (0,12 против 0,4 и 0,48 соответственно, $p < 0,05$), что,

Таблица 3

**Распределение частот генотипов
и аллелей гена АТР1 в группах наблюдения**

Группы	Генотип						Аллель		
		АА		АС		СС		А	С
	N	n	частота	n	частота	n	частота	частота	частота
Контроль	10	4	0,40	5	0,50	1	0,10°	0,65	0,35
ГБ+ХС Н 0	10	4	0,40	6	0,60	0	0,00	0,70	0,30**
ИБС+ХС Н 0	20	12	0,60	7	0,35	1	0,05 *°	0,78	0,22 **
ИБС+ХС СН II	25	8	0,32	16	0,64*	1	0,04 *°	0,64	0,36
ИБС+ХС СН III	25	9	0,36	14	0,56	2	0,08 *°	0,64	0,36
ИБС+ХС СН IV	10	6	0,60	3	0,30	1	0,10 *	0,75	0,25 **

* – $p < 0,05$ с АА генотипом; ° – $p < 0,05$ с АС генотипом;
** – $p < 0,05$ с А аллелем.

Таким образом, полученные результаты не позволяют считать структурный полиморфизм гена АТГ значимым в развитии АГ, ИБС и ХСН.

Распределение генотипов и аллелей гена АТР1 представлено в табл. 3. Как видно из таблицы, все группы наблюдения статистически значимо не отличались от контроля и между

собой. СС генотип или не встречался вообще (в группе ГБ), или был выявлен только у одного обследованного (в группах контроля, ИБС без ХСН, с II и IV ФК). В связи с чем, полученные достоверные различия в указанных группах в соотношении А и С аллелей нельзя считать убедительными.

Приведенные данные не подтверждают участия А1166С полиморфизма гена АТР1 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование не выявило ассоциации ID полиморфизма гена АПФ, МТ полиморфизма гена АТГ и АС полиморфизма гена АТР1 с риском развития ХСН у больных ИБС и АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. // *Arterioscler Thromb Vase Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 484-492.
2. Candy G.P., Skudicky D., Mueller U.K., et al. // *Am J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 740-744.
3. Cong N.D., Hamaguchi K., Saikava T., et al. // *Am J. Med Sci.* – 1998. – Vol. 316. – P. 339-344.
4. Fatini C., Abbate R., Pepe G., et al. // *Eur Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 633-638.
5. Rodriguez-Perez J.C., Rodriguez-Esparragon F., Hernandez-Perera O. // *J. Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1536-1542.