ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.12-005 + 612.6

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов

Рязанский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, г.Рязань

В статье представлен обзор современного состояния проблемы генетических аспектов ишемической болезни сердца (ИБС). Приведены результаты исследо-ваний роли генов-кандидатов в развитии ИБС – гена липопротеиновой липазы, гена синтазы оксида азота – 3 и гена ангиотензиногена. Внимание к полиморфизму данных генов связано с их прогностической значимостью и тесной взаимосвязью с рядом факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, генетика, полиморфизм генов, гены-кандидаты.*

Сердечно-сосудистые заболевания, особенно ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются наиболее распространенными заболеваниями во всем мире. Более 50% смертности приходится на данную патологию. В последние десятилетия существует тенденция к «омоложению» сердечно-сосудистых заболеваний – прежде всего гипертонической болезни и ишемической болезни сердца, что вызывает особую тревогу [6, 8]. Как результат, ведущая роль в современных медицинских подходах принадлежит профилактике развития сердечно-сосудистой патологии.

Общепризнано, что основным этиологическим моментом развития ишемической болезни сердца является атеросклероз.

Известно, что с ускоренным развитием атеросклероза и прочих сердечно-сосудистых патологий ассоциировано повышенное содержание триглицеридов в плазме крови. Ген, кодирующий липазу липопротеинов, которая осуществляет гидролиз триглициридов в составе хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, а также способствует увеличению уровня холестерина в составе липопротеинов высокой плотности, может быть функционально вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Это предложение подтверждается рядом исследований, указывающих на связь между низкой активностью данного фермента в крови и ранним развитием сосудистых нарушений.

Ген липазы липопротеинов (LPL) расположен на хромосоме 8p22, состоит из 10 экзонов и кодирует предшественник фермента длиной 474 аминокислоты. Известны две мутации гена LPL. Это точечная мутация 1595C>G (Ser447Stop), которая приводит к образованию стоп-кодона на месте серина-447, и, таким образом, синтезируется сокращенная копия фермента. Полиморфный маркер Ser447Ter находится в экзоне 9. Наличие аллеля 447Ter, приводящего к потере двух С-концевых аминокислот, связано с повышением каталитической активности липазы липопротеинов и, как следствие, к 8%-ному снижению среднего уровня триглицеридов в плазме крови [21]. Недавний масштабный мета-анализ 89 исследований выявил общую защитную роль носительства аллеля Ter447 гена LPL по отношению к раннему развитию ИБС. Показано, что мутация 1595C>G является маркером пониженного риска инфаркта [22]. Также обнаружено, что

аллель G связана со снижением уровня триглицеридов [19].

Исследование французских ученых показало, что у носителей аллеля 447Ter понижено содержание триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. В японском исследовании пациентов с ишемическим инсультом и здоровых доноров показано, что носительство генотипа 447Ter понижает риск развития ишемических инсультов более чем в 2 раза [22].

Ассоциация полиморфного маркера Ser447Ter гена LPL с сосудистыми патологиями в российской популяции была исследована Ю.В. Агапкиной и др., в исследовании не было найдено ассоциации данного полиморфизма с развитием неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром [1].

Однако в ряде работ обнаружена отрицательная связь между вариантом 1595C и ИБС.

Второй по значимости полиморфизм N291S (A>G). Вариант G N291S характеризуется повышенным уровнем триглицеридов и пониженным уровнем липопротеинов высокой плотности и ассоциируется с повышением риска развития ИБС и инсультов. Распространенность данного полиморфного варианта 3-5%. Исследование пациентов с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца показало, что вариант 291S ассоциируется с повышенным в 2,8 раза риском коронарной болезни сердца [20].

Влияние на уровень липидов крови и предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям оказывают и полиморфизмы гена аполипопротеина E (APOE). Апопротеин E входит с состав всех классов липопротеинов и является лигандом для ряда рецепторов. Ген APOE, размером 3,7 кб, расположен на 19 хромосоме вместе с генами APOC-I, C-II, и недалеко от гена рецептора липопротеинов низкой плотности. Три основные аллеля гена APOE, обозначенные как ε2, ε3, ε4, детерминируют три основные изоформы белка ApoE. Скорость элиминации «вредных» частиц зависит от изоформы ApoE. Наименьшая рецептор-связывающая активность у ApoE2, наибольшая у E4. В общей популяции ε2 аллель ассоциируется с более низким уровнем общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и ApoB, и увеличением уровня триглицеридов и ApoE, по сравнению с этими показателями у носителей ε3 аллеля. Известно, что 90% пациентов с III типом гиперлипидемии имеют генотип E2/E2. Аллель ε4 ассоциирован с высоким уровнем общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, апоB-100, а также с высоким риском развития коронарного и периферического атеросклероза [14]. В некоторых исследованиях обнаружено, что носители ε4 аллеля имеют диссеминированное и более тяжелое повреждение коронарных сосудов, по сравнению с пациентами, не имеющими этого аллеля [12].

Показана четкая ассоциация ε4 аллеля гена APOE с ИБС у лиц моложе 40 лет. Установлено также, что сочетание аллеля ε4 гена APOE с курением значительно увеличивает риск развития ИБС [10].

В целом, аллель ε4 ассоциирован с высоким уровнем общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и апоB крови и в большей степени, чем другие изоформы APOE, коррелирует с сосудистыми повреждениями при раннем атеросклерозе и считается атерогенным. Аллель ε2 APOE в различных популяциях ассоциирован с низким уровнем апоB, липопротеинов низкой плотности и считается антиатерогенным.

В некоторых исследованиях показано, что ε4 аллель APOE меньше представлен у восьмидесятилетних и столетних по сравнению с молодыми [14]. По всей вероятности, это объясняется тем, что аллель ε4 APOE у жителей развитых стран ассоциирован с высоким риском таких частых причин смерти как ИБС и болезнь Альцгеймера.

По результатам мета-анализа имеющихся в мировой литературе данных показана связь между наличием аллеля ε4 и развитием коронарной патологии как у мужчин, так и у женщин. У больных с острым инфарктом миокарда отмечается повыше-

ние частоты аллеля ε4 и снижение частоты аллеля ε2. У пациентов с сахарным диабетом риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы выше в присутствии аллеля Е4. В последнее время было обнаружено, что с предрасположенностью к атеросклерозу, помимо полиморфизма в кодирующей области гена APOE, также может быть связана вариабельность структуры его промотора, в частности полиморфизма промоторной зоны -491A/T. По результатам первых исследований он связан с развитием инфаркта миокарда и нейродегенеративными заболеваниями [17].

Кроме того, в качестве предикторов развития атеросклероза рассматривают эндотелиальную дисфункцию. Предполагают, что эндотелиальная дисфункция опережает структурную перестройку сосуда и клиническую симптоматику атеросклероза, что наиболее четко проявляется в коронарных артериях при ИБС и остром коронарном синдроме.

Эндотелиальная функция – это баланс противоположно действующих начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. Основное значение среди релаксирующих факторов имеет NO.

Недостаточному образованию NO придают определенное значение в патогенезе атеросклероза, сахарного диабета, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии и других заболеваний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия [7]. За продукцию оксида азота ответственна NO-синтаза.

Наибольший интерес с точки зрения предрасположенности к ССЗ представляет ген, кодирующий эндотелиальную NOS (NOS-3). Ген III типа NO-синтазы человека занимает регион 7q35-7q36 в хромосоме 7. K. Miyahara и соавт. описали 26 экзонов eNOS.

Установлена связь между частотой некоторых полиморфизмов гена NOS-3 и вероятностью развития у пациента атеросклероза разной локализации. Описаны и изучаются ряд полиморфных маркеров гена NOS-3: интрон 18 локус A27C, интрон 23 локус G10T, интрон 4 NOS34a/b полиморфизм, экзон 7 Glu298Asp полиморфизм (структурный), мутация T786-C в 5'-конце гена NOS-3.

Полиморфизм в интроне 4 представлен двумя аллелями, состоящими из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) тандемных повторов. Полиморфизм не является структурным. При исследовании белой популяции Австралии X. Wang и соавт. показали связь данного полиморфизма с ИБС у курильщиков.

В работе Д.А. Чистякова с соавторами показано достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля 4a и генотипов 4a/4a и 4a/4b у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами. В исследованиях Ю.В. Котовской и соавторов у жителей Москвы обнаружена ассоциация 4a/4b полиморфизма гена eNOS с развитием инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией; при этом маркерами риска являются аллель 4a и генотипы, его содержащие [3, 5]. Таким образом, минисателлит eNOS 4a/4b ассоциирован с ИБС и ишемическим инсультом в московской популяции.

В некоторых работах не была найдена связь между 4a/4b полиморфизмом гена eNOS и риском развития ИБС, инфаркта миокарда [18] и ишемического инсульта.

Еще один структурный полиморфизм экзона 7 – замена гуанина тимидином в 894-й позиции гена NOS-3, что приводит к замене глутаминовой кислоты аспарагиновой кислотой в 298-м положении самого фермента. Показаны связь данной мутации с вазоспастической стенокардией. В европейской популяции также обнаруживается ассоциация данной мутации с риском развития инфаркта миокарда [9].

Еще один полиморфизм – мутация T786-C в 5'-конце гена NOS-3 приводит к значительному угнетению промоторной активности гена и соответственно к снижению синтеза эндотелиального NO. Ряд исследователей показали, что полиморфизм C-786T ассоциирован с коронарным вазоспазмом и инфарктом миокарда у японцев, украинцев [4]. В европейской

популяции риск развития ИБС достоверно выше при гомозиготах CC, чем при гомозиготах TT, причем генотип CC является независимым фактором риска развития коронарного атеросклероза. Также показано, что сам факт наличия патологического аллеля C является фактором риска развития ИБС, а среди лиц с ИБС носители патологического аллеля имели более выраженное атеросклеротическое повреждение венечных артерий по данным коронароангиографии [13].

Японские исследователи не выявили роль полиморфизма 786C в патогенезе инфаркта миокарда у японцев. Вместе с тем в исследованиях M. Nakayama и соавторов (2000) мутация T-786C ассоциировалась с коронарным спазмом и чаще выявлялась у больных с инфарктом миокарда, особенно без органического стеноза венечных артерий по данным ангиографии [15].

Подобное исследование было проведено в украинской популяции, где была показана роль полиморфизма T-786C гена eNOS в патогенезе ОКС со стойкой элевацией сегмента ST на электрокардиографии и совпадает с данными ряда исследований в других этнических группах [4, 13].

Ген эндотелиальной синтазы NO является также кандидатным геном развития рестеноза после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) и рестеноза в стенте. Несколько исследований отметили ассоциации между полиморфизмами гена eNOS (Glu298Asp и -786 T>C) и рестенозом в стенте [24]. Одновременно не было обнаружено ассоциации между полиморфизмом 786 T>C гена eNOS и развитием рестеноза после ЧТКА [16].

Однако, несмотря на множество интересных фактов генного полиморфизма NOS-3, связь этих мутаций с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с генетической предрасположенностью к нему пока остается предположением, требующим дальнейшего изучения.

В реализации заболеваний сердечно-сосудистого континума большую роль играет ген ангиотензиногена. Существенный вклад данный ген вносит в развитие артериальной гипертензии, однако существует множество исследований, подтверждающих участие гена ангиотензиногена в реализации ишемической болезни сердца.

Ген АТГ расположен в локусе 1q42 короткого плеча первой хромосомы. При изучении гена АТГ было выявлено около 30 однонуклеотидных полиморфизмов, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам, наиболее исследованы аллельные варианты мутаций, связанные с заменами метионина (Met) на треонин (Thr) в 235 кодоне (Met→ Thr или Met235Thr; M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr → Met или Thr174Met; T174M). Кроме того был выявлен полиморфизм промоторной области гена – замена гуанина на аденин в положении -6 (-6G/A). Данная замена влияет на уровень транскрипции гена путем нарушения взаимосвязи между промотором гена и ядерным фактором (trasacting nuclear factor).

В качестве генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего используются Met235Thr и Thr174Met полиморфизмы AGT.

Katsuya и др., исследуя популяции европейского происхождения в Новой Зеландии, обнаружили, что вариант 235T является независимым фактором риска развития ИБС. Однако среди японцев ассоциация вышеуказанного полиморфизма с ИБС не была продемонстрирована.

Исследованиями Нгуен Тхи Чанг и Шкурат Т.П. (2011) установлена ассоциация 235T и 174M полиморфных вариантов AGT с ИБС у русских г.Ростова-на-Дону Ростовской области, сопредельной с Краснодарским краем [2].

Кроме того, Ю.А. Шуваловой и соавт. (2007) были приведены данные о взаимосвязи полиморфизма данных генов с риском рестеноза у пациентов, перенесших ЧТКА с и без коронарного стентирования. При исследовании ассоциации между M235T и T174M полиморфизмами гена ангиотензиногена и рестенозом после ЧТКА (без коронарного стентирования) было продемонстрировано, что аллель T полиморфизма M235T гена ангиотензиногена является независимым предиктором

рестеноза после ЧТКА; была показана ассоциация этого аллеля с возвратным рестенозом после повторных ЧТКА [10].

Работы, изучавшие возможную ассоциацию между M235T и T174M [23] полиморфизмами гена ангиотензиногена и рестенозом в стенте не выявили.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что необходимы дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов патогенеза ИБС. При этом целесообразно исследовать распространенность и ассоциации полиморфизмов вышеуказанных генов в различных этнических группах с учетом этнических особенностей обследуемого населения, взаимодействия мутации с фенотипом для формирования в последующем причинно-следственных связей в развитии заболевания. Кроме того, возникает необходимость комплексного исследования полиморфизмов различных генов в развитии заболевания для более тонкого понимания патогенеза ИБС.

Литература

1. Агапкина Ю.В. Полиморфные маркеры генов-кандидатов и генетическая предрасположенность к неблагоприятному исходу у больных, перенсших острый коронарный синдром: автореф. дис. … канд. биол. наук / Ю.В. Агапкина. – М., 2010. – 20 с.
2. Нгуен, Т.Ч. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Т.Ч. Нгуен, Т.П. Шкурат // Эпидемиология. – 2010. – №11. – С. 114-121.
3. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 / Ю.В. Котовская [и др.]. // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, №3. – С. 86-90.
4. Полиморфизм T786-C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – Т. 66, №4. – С. 20-23.
5. Полиморфные маркеры генов эндотелиальной NO-синтазы и сосудистого рецептора ангиотензиногена II и предрасположенность к ишемической болезни сердца / Д.А.Чистяков [и др.] // Генетика. – 2000. – Т. 36, № 12. – С. 1707-1711.
6. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008 г.) / А. Ратманова // Medicine Review. – 2009. – Т. 1, №6. – С. 6-12.
7. Урясьев О.М. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы / О.М. Урясьев, А.И. Рогачиков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2014. – №2. – С. 133-140.
8. Филиппов Е.В. Мониторинг поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 2014 году / Е.В. Филиппов // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – № 1. – С. 72-83.
9. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK / A.D. Hingorani [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 1515-1520.
10. Angiotensinogen M235T polymorphism and recurrent restenosis after repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty / S. Hertwig [et al.] // Clin Sci. – 2002. – №103. – P. 101-106.
11. Apolipoprotein E4 and coronary heart disease in middle-aged men who smoke: a prospective study / S.E. Humphries [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 115-119.
12. Apolipoprotein e polymorphism influences lipid phenotypes in Chinese families with familial combined hyperlipidemia / W.D. Pei [et al.] // Circ J. – 2006. – Vol. 70, №12. – P. 1606-1610.
13. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease / M.G. Colombo [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, №3. – P. 389-395.
14. Estimation of apolipoprotein E genotype specific relative mortality from the distribution of genotypes in centenarians and mid-

dle-aged men: Apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene» / L.U. Gerdes [et al.] // Genetic Epidemiol. – 2000. – Vol. 19. – P. 202-210.
15. Genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (T(-788)C) genes in Japanese patients with myocardialinfarction / S. Takagi [et al.] // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86, №5. – P. 1339-1340.
16. Genetic risk for restenosis after coronary ballon angioplasty / H. Horibe [et al.] // Aterosclerosis. – 2004. – Vol. 174. – P. 181-187.
17. Independent association of an *APOE* gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased APOE plasma concentrations — the ECTIM Study / J-C. Lambert [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 57-61.
18. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population / B. Granath [et al.] // J Cardiovasc Risk. – 2001. – Vol. 8, №4. – P. 235-241.
19. Lipoprotein lipase D9N, N291S and S447X polymorphisms: their influence on premature coronary heart disease and plasma lipids / van Bockxmeer [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – №157. – P. 123-129.
20. Lipoprotein lipase gene polymorphisms in Croatian patients with coronary artery disease / G. Ferencak [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2003. – Vol. 41, №4. – P. 541-546.
21. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation / J. Rip [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – № 26. – P. 1236-1245.
22. Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese / Y. Shimo-Nakanishi [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 7. – P. 1481-1486.
23. Restenosis after percutaneous coronary intervention is associated with the angiotensin-II type-1 receptor 1166A/C polymorphism but not with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme, angiotensin-II receptor, angiotensinogen or heme oxygenase-1 / J.S. Wijpkema [et al.] // Pharmacogenet Genomics. – 2006. – Vol. 16, №5. – P. 331-337.
24. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphism are associated with coronary in-stent restenosis / A.H. Gomma [et al.] // Eur Heart J. – 2002. – №23. – P. 1955-1956.

GENETIC ASPECTS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

N.S. Pakhomia, O.M. Uryasev, Y.A. Panfilov

The article contains a review of the contemporary status of the problem of genetic aspects in ischemic heart disease. Provided are results of studies of candidate genes role in the development of ischemic heart disease – the gene for lipoprotein lipase, the gene for nitric oxide synthase – 3 and the gene for angiotensinogen. Attention of the polymorphism of these genes is due to their prognostic importance and close relationship to several risk factors of development and progress of cardiovascular diseases.

Keywords: *ischemic heart disease, genetics, gene polymorphism, candidate genes.*

Урясьев О.М. – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: uryasev08@yandex.ru

Панфилов Ю.А. – к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: panfilov.rzgmu@gmail.com

Пахомя Н.С. – заоч. аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.
E-mail: vena_85@mail.ru