# Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и дисфункция эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте

***О.А. Беркович*, Е.А. Баженова*, Н.В. Вахрамеева*, Е.В. Волкова*, В.И. Ларионова**, Е.В. Шляхто****
Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова*
Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия**

**Резюме**
В работе оценивалась связь полиморфизмов генов РААС с параметрами, характеризующими функциональное состояние эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Установлено наличие дисфункции эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Установлено, что носительство определенных генотипов генов РААС не ассоциируется с увеличением риска инфаркта миокарда. Вместе с тем, носительство D аллеля гена АПФ и GG генотипа гена ангиотензиногена, ассоциируется с более выраженным нарушением функционального состояния эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Это подтверждает предположение о возможном влиянии полиморфизмов генов РААС на функциональное состояние эндотелия сосудов.
**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, полиморфизм генов, ренин-ангиотензиновая система.

## Polymorphisms of renin-angiotensin system genes and endothelial dysfunction in young males with a history of myocardial infarction

**O.A. Berkovitch, E.A. Bazgenova, N.A. Vakhrameeva, E.V. Volkova, V.I. Larionova, E.V. Shlyakhto**
**Pavlov State Medical University, St.Petersburg**

**Resume**
We studied relationship between renin-angiotensin system (RAS) gene polymorphisms and parameters of endothelial function in males with history of myocardial infarction in young age. We found endothelial dysfunction in these patients. There were no correlations between certain polymorphic genes and risk of myocardial infarction. At the same time, insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene was associated with more prominent endothelial dysfunction in males with history of myocardial infarction in young age. These data may confirm influence of RAS gene polymorphism on the endothelial dysfunction.
**Key words:** endothelial dysfunction, gene polymorphism, renin-angiotensin system.

***Статья поступила в редакцию: 15.06.08. и принята к печати: 14.07.08.***

Согласно современным представлениям одной из ведущих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда (ИМ), является дисфункция эндотелия (ДЭ). Известно, что функциональное и морфологическое состояние сосудистой стенки тесным образом связано с активностью ренин-ангиотензиновой системы (РААС).

Установлено, что ангиотензин II по своей сути является антагонистом оксида азота (NO). С одной стороны, ангиотензин II способствует разрушению оксида азота, с другой, — активирует НАД- и НАДФ-зависимую оксидазу, что сопровождается увеличением содержания анионов супероксида $O_2$, который является одним из возможных окислителей липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [1–6].

Ангиотензин II влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток. Это опосредуется путем экспрессии таких протоонкогенов, как c-myc и c-fos и таких ростовых факторов, как тромбоцитарный фактор роста [7–8]. Доказано, что ангиотензин II увеличивает продукцию внеклеточного матрикса атеросклеротической бляшки, активирует адгезивные молекулы, медиаторы воспаления, тромбоциты, активность ингибитора активатора плазминогена (PAI–1), и тем самым высокое содержание ангиотензина II в крови может приводить к снижению фибринолитической активности крови и способствовать тромбообразованию [9–11]. Эти процессы способствуют развитию ДЭ и, в конечном счете, инициируют развитие или прогрессирование атеросклероза [1].

Возможной причиной выше описанных изменений, в ряде случаев, может быть и генетическая предрасположенность. Известно, что структурные изменения генов РААС влияют на активность этой системы [12].

В связи с этим целью данной работы явилось изучение связи полиморфизмов генов РААС с параметрами, характеризующими функциональное состояние эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте.

### Материалы и методы

Было обследовано 410 мужчин — жителей Санкт-Петербурга, из них 212 больных ИБС, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, и 198 здоровых мужчин, которые составили группу сравнения. Больные обследовались не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенного ИМ.

На момент обследования средний возраст больных был 45,7±0,4 года (от 31 до 71 года). ИБС у них началась

в среднем в 39,3±0,3 года (от 23 до 45 лет), а возраст развития первого ИМ приходился в среднем на 40,4±0,3 года. Большинство обследованных больных имели традиционные факторы риска ИБС:

- у 116 больных (54,9%) сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь (ГБ);
- 173 пациента (81,9%) курили на момент развития у них ИМ;
- у 146 (77,3%) больных на момент обследования были выявлены нарушения липидного обмена;
- у 33 пациентов (15,6%) индекс массы тела (ИМТ) был больше 29,9кг/м$^2$.

Средний возраст мужчин, составивших группу сравнения, на момент обследования был 40,1±0,4 года (от 30 до 58 лет). Среднее значение ИМТ в этой группе составило 25,2±0,2 кг/м$^2$ (от 18,3 до 32,0 кг/м$^2$). Среди здоровых мужчин: 99 человек (50,0%) курили на момент обследования, у 101 (57,7%) — при обследовании были выявлены нарушения липидного обмена, у 44 (22,2 %) — один или оба родителя болели ИБС или перенесли ИМ. Среди больных ИБС 111(52,4%) человек имели не отягощенный по ИБС наследственный анамнез, у 77 (36,3%) пациентов один из родителей болел ИБС или перенес ИМ, и у 24 (11,3%) больных оба родителя перенесли ИМ.

Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии оценивали по результатам пробы с реактивной гиперемией [13]. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивались с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате “Vingmed CPM 800”. В норме диаметр плечевой артерии увеличивается более чем на 10%.

Для анализа I/D полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) использовали метод B.C. Rigat и соавт. (1992) и M. Odawara и соавт. (1997) [14–15]. Для идентификации A1166C полиморфизма гена рецепторов 1 типа ангиотензина II использовали методику, предложенную A. Hingorani и M. Brown (1995) [16]. Для анализа G–6A полиморфизма гена ангиотензиногена выполнялась методика с использованием рестрикционного анализа, предложенная в лаборатории молекулярной генетики человека Санкт-Петербургского Института ядерной физики Российской Академии Наук. При статистической обработке использовали программу SPSS 12.0RU for Windows.

**Результаты**

Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии была определена у 145 больных ИБС, перенесших ИМ, и у 115 здоровых мужчин. У больных ИБС ЭЗВД плечевой артерии была значительно ниже по сравнению с этим показателем в группе здоровых мужчин (6,5±1,2% и 12,1±1,2%, соответственно; p=0,0001).

В группе больных ИБС у 52 пациентов (36,1%) при проведении пробы с реактивной гиперемией наблюдалась качественно измененная реакция — вазоспазм. В группе здоровых мужчин у 15 (13,0%) была выявлена вазоспастическая реакция при проведении данной пробы. Таким образом, в группе больных ИБС достоверно чаще выявлялась патологическая вазоспастическая реакция при проведении пробы с реактивной гиперемией, чем у здоровых мужчин (p=0,0002) (OR=3,84, при 95%CI=1,99 ÷ 7,14; p=0,0001).

ЭЗВД плечевой артерии была несколько ниже у больных с сопутствующей ГБ (5,5±1,6% и 7,9±1,6%, соответственно; p>0,05), у больных с дебютом заболевания со стенокардии (5,7±1,6% и 6,9±1,6%, соответственно; p>0,05), и достоверно ниже у больных, перенесших несколько ИМ (3,1±1,8% и 8,4±1,5%, соответственно; p<0,05). Более тяжелые нарушения функционального состояния эндотелия сосудов у больных, перенесших несколько ИМ, подтверждаются и наличием достоверной отрицательной связи между количеством перенесенных ИМ и ЭЗВД плечевой артерии, которая была обнаружена при проведении корреляционного анализа (r=-0,2; p=0,04). У курящих больных ЭЗВД плечевой артерии была несколько ниже, чем у некурящих больных (6,4±1,2% и 8,0±3,4%, соответственно; p > 0,05).

При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная корреляционная связь между исходным диаметром и относительным приростом диаметра плечевой артерии только у здоровых мужчин (r =-0,31; p =0,003). У больных достоверной корреляционной связи между этими показателями выявлено не было (p=0,1).

I/D полиморфизм гена АПФ был определен у 200 больных ИБС и у 143 здоровых мужчин. Распределение генотипов гена АПФ представлено в таблице 1. Встречаемость D аллеля у больных ИБС, перенесших ИМ в молодом возрасте, была 0,47 и достоверно не отличалась от этого показателя в группе здоровых мужчин, у которых этот показатель составил 0,45 (p=0,3). Однако среди больных было существенно больше носителей DD-генотипа по сравнению со здоровыми мужчинами (18,5% и 11,2%, соответственно; p=0,04 по критерию Фишера, OR=1,80; CI=0,96 ÷ 3,38; p=0,06).

Среди больных с сопутствующей ГБ у 24,2% выявлялся II генотип, у 57,7% -ID генотип, и у 18,9% — DD генотип. Подобным было и распределение генотипов в группе больных без ГБ (23,6%, 58,4%, 18,0%, соответственно; $p_{1,2,3}$>0,05). Встречаемость D аллеля в этих группах больных не отличалась (0,47 и 0,47, соответственно; p=0,5).

У 192 мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, и у 125 здоровых мужчин были определены генотипы

*Таблица 1*

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ I И D АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА, И У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН**

| группы | численность | | генотип гена АПФ | | | встречаемость аллеля | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | II | ID | DD | I | D |
| больные ИБС | n | 200 | 48 | 115 | 37 | 0,53 | 0,47 |
| | % | 100 | 24 | 57,5 | 18,5 | | |
| здоровые | n | 143 | 30 | 97 | 16 | 0,55 | 0,45 |
| | % | 100 | 21 | 67,8 | 11,2 | | |

*Таблица 2*

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ А И С АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА РЕЦЕПТОРОВ 1 ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В ВОЗРАСТЕ ДО 45 ЛЕТ, И У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН**

| Группы | Численность | | Генотип гена рецептора 1 типа ангиотензина II | | | встречаемость аллеля | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | AA | AC | CC | A | C |
| больные ИБС | n | 192 | 112 | 72 | 8 | 0,77 | 0,23 |
| | % | 100 | 58,3 | 37,5 | 4,2 | | |
| здоровые | n | 125 | 79 | 42 | 4 | 0,80 | 0,20 |
| | % | 100 | 63,2 | 33,6 | 3,2 | | |

*Таблица 3*

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ А И G АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В ВОЗРАСТЕ ДО 45 ЛЕТ, И У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН**

| Группа | Численность | | Генотип гена ангиотензиногена | | | Встречаемость аллеля | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | AA | AG | GG | A | G |
| больные ИБС | n | 187 | 54 | 85 | 48 | 0,52 | 0,48 |
| | % | 100 | 28,9 | 45,5 | 25,6 | | |
| здоровые | n | 124 | 35 | 53 | 36 | 0,50 | 0,50 |
| | % | 100 | 28,2 | 42,8 | 29,0 | | |

гена рецептора 1 типа ангиотензина II. Распределение генотипов и встречаемость А и С аллелей гена рецептора 1 типа ангиотензина II у больных ИБС и здоровых мужчин не различались (табл. 2).

Встречаемость С аллеля гена рецептора 1 типа ангиотензина II достоверно не отличалась в группах больных с отягощенной по ИБС наследственностью и без отягощенной наследственности (0,25 и 0,21, соответственно; p=0,4), в группах больных с сопутствующей ГБ и без нее (0,21 и 0,25, соответственно; p=0,1).

G(-6)A полиморфизм гена ангиотензиногена был проанализирован у 187 больных ИБС и у 124 здоровых мужчин. Встречаемость А и G аллелей и распределение генотипов гена ангиотензиногена у здоровых мужчин и больных ИБС достоверно не различались (табл. 3).

В группах больных с отягощенной и неотягощенной по ИБС наследственностью распределение генотипов и частоты встречаемости А и G аллелей практически не различались.

При анализе ЭЗВД плечевой артерии в группе здоровых мужчин в зависимости от генотипов гена АПФ было выявлено следующее: у носителей II, ID и DD генотипов гена АПФ ЭЗВД плечевой артерии достоверно не отличалась (9,7±3,2%, 10,9±1,8%, и 8,9±4,8% соответственно; p>0,05).

Подобный анализ в группе больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, показал, что у пациентов, имеющих D аллель гена АПФ (то есть у пациентов имеющих генотипы ID и DD), ЭЗВД плечевой артерии была значительно ниже, чем у больных с II генотипом (11,3±2,4 % и 4,9±1,3%, соответственно; p=0,01).

Распределение генотипов гена АПФ у больных ИБС с патологической вазоконстрикторной реакцией при проведении пробы с реактивной гиперемией достоверно отличалось от такового у пациентов с вазодилататорным ответом (p=0,03, по критерию $\chi^2$ с 2-мя степенями свободы). Однако среди больных ИБС, имеющих вазоконстрикторную реакцию при проведении пробы с реактивной гиперемией, было больше носителей D аллеля гена АПФ по сравнению с больными, имеющими вазодилатацию (44 пациента — 88,0% и 62 пациента — 69,7%, соответственно; p=0,01, OR=3,19, при 95% CI=1,21÷8,33). Распределение генотипов гена АПФ у здоровых мужчин в зависимости от типа реакции плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией практически не отличалось (p=0,4).

ЭЗВД плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией была минимальной у больных ИБС, носителей СС генотипа гена рецептора 1 типа ангиотензина II; у пациентов, имеющих генотип АС, ЭЗВД плечевой артерии при проведении пробы была несколько больше; и еще больший прирост диаметра плечевой артерии выявлялся у больных, имевших генотип АА гена рецептора 1 типа ангиотензина II (2,4±5,0%, 5,5±2,2% и 7,6±1,5%, соответственно; p1,2>0,05), но различия были статистически не достоверны. Также не было выявлено достоверных отличий ЭЗВД плечевой артерии в группах здоровых мужчин, имеющих различные генотипы гена рецептора 1 типа ангиотензина II.

Распределение генотипов гена рецептора 1 типа ангиотензина II среди больных, перенесших ИМ, и имеющих вазоконстрикторную или вазодилататорную реакцию, практически не различалось (p>0,05).

Средние значения ЭЗВД плечевой артерии в группах здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ в молодом возрасте, с разными генотипами гена ангиотензиногена достоверно не отличались. Среди мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, с вазоспастической реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, было достоверно больше носителей GG генотипа гена ангиотензиногена, чем в группе пациентов с вазодилататорной реакцией (30,9% и 15,2%, соответственно; p=0,03).

Таким образом, у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте, носителей D аллеля гена АПФ, ЭЗВД плечевой артерии была меньше, чем у пациентов с генотипом II этого гена. Более того, среди больных с вазоспастической реакцией плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией было достоверно больше носителей D аллеля гена АПФ и пациентов с генотипом GG гена ангиотензиногена, чем в группе больных с вазодилататорным ответом.

**Обсуждение**

Для оценки функционального состояния эндотелия в настоящей работе использовали пробу с реактивной гиперемией. У больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, ЭЗВД плечевой артерии при проведении данной пробы была достоверно ниже, чем у здоровых мужчин. Снижение ЭЗВД плечевой артерии у больных ИБС было выявлено в работах многих исследователей [17–18]. В норме прирост диаметра плечевой артерии должен превышать 10%, прирост диаметра плечевой артерии менее 10% свидетельствует о наличие ДЭ. У обследованных больных среднее значение прироста диаметра плечевой артерии составило 6,5±1,2%, что является одним из показателей наличия у них ДЭ.

В ряде исследований обнаружена обратная зависимость между исходным и относительным приростом диаметра плечевой артерии [20–21]. Действительно, при проведении корреляционного анализа была обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь между исходным диаметром плечевой артерии и ЭЗВД у здоровых мужчин. Вместе с тем у больных, перенесших ИМ, достоверной корреляционной связи между этими показателями обнаружено не было. K. Iiyama и соавт. (1996), Y.B. Deng и соавт. (1999) также не обнаружили связи между ЭЗВД и исходным диаметром плечевой артерии у больных с ГБ [22–23]. Более того, в данной работе у здоровых мужчин исходный диаметр плечевой артерии был достоверно больше, чем у больных, перенесших ИМ. Вместе с тем и относительный прирост диаметра у здоровых мужчин был достоверно больше. Эти факты также подтверждают наличие ДЭ у обследованных больных.

У мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, достоверно чаще, чем у здоровых мужчин выявлялась патологическая реакция при проведении пробы с реактивной гиперемией — вазоспазм, что является показателем выраженности ДЭ. Так как ДЭ является системным процессом, то высокая частота выявления вазоспастических реакций у больных молодого возраста также свидетельствует в пользу того, что одним из ведущих механизмов развития у них ИМ является коронароспазм.

Основным механизмом, лежащим в основе изменения реакции сосудов на различные стимулы, включая реактивную гиперемию, у больных ИБС принято считать сниженное содержание NO, выделяемого эндотелиальными клетками, или быструю инактивацию его в результате высокого содержания супероксидных анионов. Помимо этого, супероксидные анионы могут подавлять активность NO-синтазы, угнетать выработку одного из кофакторов этого фермента — тетрагидробиоптерина, способствуя, тем самым, снижению выработки NO. Согласно современным представлениям, перекисная модификация АПФ повышает его активность [24].

Известно, что РААС является ключевым звеном поддержания равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации, а, следовательно, регуляции сосудистого тонуса. Этим объясняется повышенный интерес к изучению роли полиморфизмов генов РААС в развитии ДЭ и сердечно-сосудистых заболеваний.

В данной работе были проанализированы встречаемость аллелей и распределение генотипов генов АПФ, ангиотензиногена и ангиотензина II в группе мужчин, перенесших ИМ, и в группе сравнения. Встречаемость D аллеля гена АПФ в этих группах достоверно не отличалась, что совпадает с результатами многих исследований [12, 25–26]. Встречаемость D аллеля у здоровых мужчин составила 0,45 и у мужчин, перенесших ИМ, — 0,47. Подобные результаты были получены и в работах других исследователей [27–28]. Среди больных, перенесших ИМ, было достоверно больше людей, имеющих DD генотип гена АПФ (18,5%), чем в контрольной группе (11,2%). Аналогичные данные были установлены и в работах других исследователей [29–31].

У обследованных в настоящей работе больных ИБС, носителей D аллеля, ЭЗВД плечевой артерии была достоверно ниже, чем у пациентов, имеющих II генотип гена АПФ. Более того, среди больных, имеющих вазоконстрикторную реакцию при проведении пробы с реактивной гиперемией, было достоверно больше носителей D аллеля гена АПФ, чем в группе больных, имеющих хоть и сниженный, но вазодилататорный ответ. Подобная закономерность была выявлена не только у больных с ИБС, но и у больных ГБ [32–33].

В настоящей работе не было выявлено различий в частоте A и C аллелей гена рецептора 1 типа ангиотензина II в группах здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ. Встречаемость C аллеля гена рецептора 1 типа ангиотензина II у здоровых мужчин составила 0,20 и у мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, 0,23. Подобные результаты получены C. Fatini и соавт. (2000), O. Poirier и соавт. (1998), A.Gardemann и соавторами (1998), C.I. Rice и соавт. (1999), R. Alvarez и соавторами (1999)[29, 34–37].

Л.О. Минушкина и соавт. (2000) обнаружили большую встречаемость C аллеля у больных, перенесших ИМ, чем у здоровых людей (0,29 и 0,20, соответственно) [38]. Но при этом в исследование были включены как мужчины, так и женщины, и обследованные ими больные были более старшего возраста, чем больные, включенные в настоящее исследование.

В ряде работ была обнаружена большая встречаемость C аллеля гена рецепторов 1 типа ангиотензина II у больных с ГБ [39]. В то же время в настоящей работе, также как и в работах других исследователей [34, 40], не было обнаружено различий в частоте аллелей гена рецепторов 1 типа ангиотензина II у больных с ГБ и без нее.

В данной работе встречаемость G и A аллелей гена ангиотензиногена у здоровых мужчин и больных ИБС достоверно не отличались. Встречаемость G аллеля у здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ, составили

0,48 и 0,50, соответственно. Хотя J.C. Rodriguez-Perez и соавт. (2001) выявили достоверно большую встречаемость G аллеля гена ангиотензиногена у больных ИБС. По данным этих исследователей частоты G аллеля в группах здоровых людей и больных ИБС составили 0,46 и 0,54, соответственно [41].

Среди мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, с вазоспастической реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией было достоверно больше носителей GG генотипа гена ангиотензиногена, чем в группе пациентов с вазодилататорной реакцией. L. Kurland и соавт. (2001) обнаружили снижение ЭЗВД у здоровых людей при наличии у них D аллеля гена АПФ и T174M генотипа гена ангиотензиногена [42].

Большая частота выявления D аллеля гена АПФ и достоверно большее число пациентов с GG генотипом гена ангиотензиногена среди больных с вазоспастической реакцией, вероятно, связаны с тем, что АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который является мощным вазоконстриктором, и наличие DD генотипа ассоциируется с более высокими уровнями АПФ и нарастанием ангиотензин II обусловленного сосудистого тонуса [43].

В группах больных с различными генотипами гена рецептора 1 типа ангиотензина II показатели функционального состояния эндотелия, оцениваемые в настоящей работе, достоверно не различались, хотя Л.О. Минушкина и соавт. (2000) выявили меньший прирост диаметра плечевой артерии у больных носителей C аллеля гена рецептора 1 типа ангиотензина II. Вместе с тем, в настоящей работе у здоровых мужчин с CC генотипом гена рецептора 1 типа ангиотензина II достоверно чаще, чем у носителей A аллеля, выявлялась вазоспастическая реакция плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией [38]. L. Kurland и соавт. (2001) также обнаружили нарушение ЭЗВД у здоровых людей носителей C аллеля гена рецептора 1 типа ангиотензина II [42]. Ранее C. Amant и соавт. (1997) выявили взаимосвязь между носительством C аллеля и склонностью к вазоспастическим реакциям [44].

Таким образом, различные генотипы генов РААС не ассоциируются с увеличением риска ИМ. Вместе с тем носительство D аллеля гена АПФ и GG генотипа гена ангиотензиногена ассоциируется с более выраженным нарушением функционального состояния эндотелия у мужчин, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте. Это подтверждает предположение о возможном влиянии полиморфизмов генов РААС на функциональное состояние эндотелия сосудов.

**Литература**


1. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики. Кардиология 1997; 11:4–17.

2. Harrison D.G., Sayegh H., Ohara Y. et al. Regulation of expression of the endothelial cell nitric oxide synthase. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23: 251–255.

3. Pepine C.J. Impruved endothelial function with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Am J Cardiol 1997; 79(5A): 29–32.

4. Griendling K.K., Minieri C.A., Ollerenshaw J.D., Alexander R.W. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 1994; 74:1141–1148.

5. Dusting G.J., Macdonald P.S. Endogenous nitric oxide in cardiovascular disease and transplantation. Ann Med 1995; 27: 395–406.

6. Berry C., Brosnan M.J., Fennell J., Hamilton C.A., Dominiczak A.F. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001; 10(2): 247–255.

7. Naftilan A.P., Pratt R.E., Dzau V.J. Induction of platelet-derived grow factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989; 83: 1419–1424.

8. Naftilan A.P., Pratt R.E., Eldridge C.S., Lin H.D., Dzau V.J. Angiotensin II induces c-fox expression in smooth muscle via transcriptional control. Hypertension 1989; 13; 706–711.

9. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P,R., Seely E.W., Williams G.H., Vaughan D.E. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion angiotensin II. Evidence of a potential interaction between the renin- angiotensin system and fibrinolytic function. Circulation 1993; 87:1969–1973.

10. Pfohl M., Athanasiadis A., Koch M., Clemens P., Benda N., Haring H.U., Karsch K.R. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin 1-converting enzyme gene is associated with coronary artery plaque calcification as assessed by intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 1998; 31(5): 987–991.

11. Kowano H., Do Y.S., Kavano Y. et al. Angeotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. Circulation 2000; 101; (10): P. 1130–1137.

12. Agerholm-Larsen B., Nordestgaard B.G., Tybjжrg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease. Meta-analyses of small and large studies in whites. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 484–492.

13. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–1115.

14. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene. Nucleic Acid Res 1992; 20; 1433.

15. Odawara M., Matsunuma A., Yamashita K. Mistyping frequency of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and an improved method for its avoidance. Hum Genet 1997;100:163–166.

16. Hingorani A, Brown M. A simple molecular assay for the C1166 variant of the angiotensin II type receptor gene. Biochem Biophys Res Commun 1995; 213: 725–729.

17. Rubenfire M., Cao N., Smith D.E., Mosca L. Usefulness of brachial artery reactivity to isometric handgrip exercise in identifying patients at risk and with coronary artery disease. Am J Cardiol 2000; 86: 1161–1165.

18. Erћen B., Љabovič M., Љebeљtjen M., Poredoљ P. Endothelial Dysfunction in Post-Myocardial Infarction Patients with Various Expressions of Risk Factors Endothelium. Volume 14, Issue 4–5. 2007; 14 (4-5): 185–191.

19. Huang PH, Chen YH, Chen YL, Wu TC, Chen JW, Lin SJ. Vascular endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with cardiac syndrome X. Heart 2007;93:1064–70.

20. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C., Robinson J., Deanfield J.E. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1468–1474.

21. Schnell G.B., Robertson A., Houston D., Malley L., Anderson T.J. Impaired brachial artery endothelial function is not predicted by elevated triglycerides. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2038–2043.

22. Iiyama K., Nagano M., Yo Y. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. Am Heart J 1996; 132: 779–782.

23. Deng Y.B., Wang X.F., Le G.R., Zhang Q.P., Li C.L., Zhang Y.G. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography. Clin Cardiol 1999; 22: 705–710.

24. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения. Бюллетень СО РАМН 2005; 24–30.

25. Keavney B., McKenzie C., Parish S., Palmer A., Clark S., Youngman L., Delepine M., Lathrop M., Peto R., Collins R.l. Large-scale test of hypothesized associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. Lancet 2000; 355: 434–442.

26. Viitanen L., Pihlajamaki J., Halonen P., Lehtonen M., Kareinen A., Lehto S., Laakso M. Association of angiotensinogen converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 promoter gene polymorphisms with features of the insulin resistence syndrome in patients with premature coronary heart disease. Atherosclerosis 2001; 157: 57–64.

27. Marian A., Safavi F., Ferlic L., Dunn J.K., Gotto A.M., Ballantyne C.M. Interactions between angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvaststin. The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study. J Am Coll Cardiol 2000; 35:89–95.

28. Milionis HJ, Kostapanos MS, Vakalis K, Theodorou I, Bouba I, Kalaitzidis R, Georgiou I, Elisaf MS, Siamopoulos KC. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2007;8(4):181–9.

29. Fatini C., Abbate R., Pepe G., Battaglini B., Gensini F., Ruggiano G., Gensini G.F., Guazzelli R. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. Eur Heart J 2000; 21: 633–638.

30. Petrovič D., Zorc M., Peterlin B. Genetic polymorphisms and premature coronary artery disease. Abstract 043. The anniversary 8th Alpe Adria Cardiology Meeting. Portoroћ, Slovenia. 2000: 25.

31. Loew M., Hoffmann M.M., Hahmann H., Maerz W., Brenner H., Rothenbacher D. Genotype combinations of plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin-converting enzyme genes and risk for early onset coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:449–456.

32. Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Ческидова Н.Б., Пак О.А., Романова Т.А., Джумагулова А.С. Функция эндотелия и I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных эссенциальной гипертензией. Кардиология 2006;6:54–55.

33. Prasad A., Narayanan S., Husain S., Padder F., Waclawiw M., Epstein N., Quyyumi A.A. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. Circulation 2000; 102: 35–41.

34. Poirier O., Georges J-L., Ricard S., Arveiler D., Ruidavets J-B., Luc G., Evans A., Cambien F., Tiret L. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their association with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. J Hypertens 1998; 16:1443–1447.

35. Gardemann A., Fink M., Stricker J., Nguyen Q.D., Humme J., Katz N., Tillmanns H., Hehrlein F.W., Rau M., Haberbosch W. ACE I/D gene polymorphism: presence of the D allele increases the risk of coronary artery disease in younger individuals. Atherosclerosis 1998; 139: 153–159.

36. Rice G.I., Foy C.A., Grant P.J. Angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms and risk of ischaemic heart disease. Cardiovasc Res 1999; 41: 746–753.

37. Alvarez R., Reguero J.R., Batalla A., Iglesias-Cubero G., Cortina A., Alvarez V., Coto E. // Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. Cardiovasc Res 1998; 40:375–379.

38. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Цимбалова Т.Е., Баринов В.Г., Носенко Е.М., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;1:20–24.

39. Fan H, Li S, Gu W, Li Y, Ma H, Luo J, Wang W, Lu X. [Association between angiotensin II type I receptor gene and human essential hypertension]. Abstract. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 1998; 15(2) :101–103.

40. Thomas G.N., Tomlinson B., Chan J.C.N., Sanderson J.E., Cockram C.S., Critchley J.A.J.H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms, blood pressure, dyslipidemia, and diabetes in Hong Kong Chinese a significant association of tne ACE insertion/deletion polymorphism with type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 356–361.

41. Rodriguez-Perez J.C., Rodriguez-Esparragon F., Hernandez-Perera O., Anabitarte A., Losada A., Medina A., Hernandez E., Fiuza D., Avalos O., Yunis C., Ferrario C.M., for the PROCAGENE Study Investigators. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. Prospective Cardiac Gene J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1536–1542.

42. Kurland l., Melhus H., Sarabi M., Millgard J., Ljunghall S., Lind L. Polymorphisms in the renin-angiotensin system and endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects. Clin Physiol 2001; 21: 343–349.

43. Henrion D., Benessiano J., Philip I., Vuillaumier-Barrot S., Iglarz M., Plantefeve G., Chatel D., hvass U., Durand G., desmonts J-M., Amouyel P., Levy B.I. The deletion genotype of the angiotensin 1-converting enzyme is associated with an increased vascular reactivity in vivo and in vitro. J Am Coll Cardiol 1999; 34:830–836.

44. Amant C., Hamon M., Bauters C., Richard F, Helbecque N, McFadden EP, Escudero X, Lablanche JM, Amouyel P, Bertrand ME.. The angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms is associated with coronary artery vasoconstriction. J Am Coll Cardiol 1997;29 :486–490.