

Функциональное состояние эндотелия и структурный полиморфизм ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца без ангиографических признаков стеноза коронарных артерий

Е.А. Курникова^{1,2}, Ю.Р. Ковалев¹, Т.Н. Рябкова³, А.С. Глотов⁴, А.П. Кучинский²

¹Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург, Россия

²Городская многопрофильная больница № 2, кардиологическое отделение № 1, Санкт-Петербург, Россия

³Городская больница № 46, отделение функциональной диагностики, Санкт-Петербург, Россия

⁴Лаборатория пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Курникова Е.А. — аспирант кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО СПб ГПМА им. заслуженного деятеля науки, проф. В.А. Вальдмана, врач-кардиолог СПб ГУЗ ГМПБ № 2; Ковалев Ю.Р. — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГОУ ВПО СПб ГПМА им. заслуженного деятеля науки, проф. В.А. Вальдмана; Рябкова Т.Н. — врач отделения функциональной диагностики СПб ГУЗ ГБ № 46; Глотов А.С. — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН; Кучинский А.П. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО СПб ГПМА им. заслуженного деятеля науки, проф. В.А. Вальдмана, заведующий отделением кардиологии № 1 СПб ГУЗ ГМПБ № 2.

Контактная информация: ул. Асафьева, д. 12, к. 1, кв. 380, Санкт-Петербург, Россия, 194356. Тел.: 8 (812) 510-94-64. E-mail: Elena_medok@mail.ru (Курникова Елена Анатольевна).

Резюме

Цель исследования — оценить функциональное состояние эндотелия (ФСЭ) у женщин, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) без ангиографических признаков стеноза коронарных артерий (КА) с учетом структурных особенностей ДНК. **Материалы и методы.** Обследовано 98 женщин в возрасте 34–80 лет со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса. У всех пациенток была инструментально подтверждена ишемия миокарда, по данным селективной коронарной ангиографии отсутствовали признаки стеноза КА. Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией (РГ) и нитроглицерином с использованием ультразвукового аппарата с линейным датчиком высокого разрешения. Полиморфизмы генов эндотелиальной NO-синтазы (T-786C, 4a/b, G894T полиморфизмы), эндотелина-1 (G198T полиморфизм), β_1 -адренорецептора (C/G полиморфизм) исследованы методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Выявлена высокая распространенность нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, включая парадоксальную вазоспастическую реакцию (ПВР) в пробе с РГ. Нарушения эндотелий-независимой вазодилатации не отмечалось. Выявлена ассоциация T-786C и G894T полиморфизма гена NOS3, G198T полиморфизма гена EDN1, совмещенных генотипов T-786T/G198T, C-786T/G189T, C-786C/G198T, ab/G198T, bb/G189T, G894G/G198G, G894T/G198T, T894T/G189T генов NOS3 и EDN1, C-786C/C389G генов NOS3 и ADRB1 с наличием ПВР. Достоверных ассоциаций других полиморфизмов вышеуказанных генов с ФСЭ выявлено не было.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, структурный полиморфизм ДНК.

Endothelial functions and DNA structure polymorphism in females with coronary artery disease without angiography verified coronary stenosis

Е.А. Kurnikova^{1,2}, Yu.R. Kovalev¹, T.N. Ryabkova³, A.S. Glotov⁴, A.P. Kuchinsky²

¹St Petersburg State Medical Pediatrics Academy, Faculty Therapy Department, St Petersburg, Russia

²Clinical Hospital № 26, Cardiology Department, St Petersburg, Russia

³Clinical Hospital № 46, Functional Diagnostics Department, St Petersburg, Russia

⁴Prenatal Diagnostics Laboratory of Scientific Institution of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott, St Petersburg, Russia

Corresponding author: 12–1–380 Asafiev st., St Petersburg, Russia, 194356. Phone: 8 (812) 510–94–64. E-mail: Elena_medok@mail.ru (Elena A. Kurnikova, MD, Postgraduate student at the Faculty Therapy Department at St Petersburg State Medical Pediatrics Academy).

Abstract

Objective. To assess endothelial function in women with coronary artery disease without angiographic signs of coronary stenoses, considering structural features of DNA. **Design and methods.** 38 women of 34–80 years old with stable angina pectoris I–III functional class were examined. Myocardial ischemia was confirmed in all patients, and angiographic signs of coronary atherosclerotic lesions were absent. Endothelial function was assessed by measuring flow-mediated dilation and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery using high-resolution ultrasound. Polymorphisms of genes of endothelial NO-synthase (T-786C, 4a/b, G894T polymorphisms); endothelin-1 (G198T polymorphism), β 1-adrenoreceptor (C/G polymorphism) were investigated by polymerase chain reaction. **Results.** The high frequency of flow-mediated dilation damage, including the paradoxical vasoconstriction reaction, was defined. Nitroglycerin-mediated dilation was normal in all patients. The association of paradoxical vasoconstriction reaction with T-786C and G894T polymorphisms of the gene NOS3, G198T gene polymorphism of EDN1, combined genotypes T-786T/G198T, C-786T/G189T, C-786C/G198T, ab/G198T, bb/G189T, G894G/G198G, G894T/G198T, T894T/G189T NOS3 gene and EDN1, C-786C/ C389G gene NOS3 and ADRB1 was found.

Key words: coronary artery disease, endothelial dysfunction, structural polymorphism of DNA.

Статья поступила в редакцию: 07.06.10. и принята к печати: 13.09.10.

Введение

В настоящее время в связи с ростом частоты заболеваний сердца и сосудов проблеме ишемической болезни сердца (ИБС) уделяется достаточно много внимания. Ранее существовало мнение, что ИБС не столь значима для женщин молодого и среднего возраста ввиду меньшей частоты этого заболевания и более доброкачественного его течения у женщин по сравнению с мужчинами [1]. Однако ИБС, несмотря на несомненные успехи в лечении, остается одной из ведущих причин смерти и нетрудоспособности женщин в возрасте старше 55 лет в развитых регионах мира [2].

Большинство авторов полагают, что основную роль в развитии ИБС у женщин играет атеросклероз венечных артерий. Однако от 10 до 30 % женщин с клинико-инструментальными признаками ИБС имеют малоизмененные коронарные артерии [3]. В патогенезе ИБС существенную роль, по мнению ряда авторов, играет нарушение функционального состояния эндотелия [4–5]. Этот фактор может иметь особое значение у пациентов с ИБС, не имеющих ангиографических признаков стеноза коронарных артерий (КА).

В настоящее время установлено, что на функциональное состояние эндотелия (ФСЭ) оказывает влияние ряд факторов риска развития атеросклероза и ИБС [6]. Имеются указания на то, что нарушение ФСЭ может быть обусловлено также генетическими факторами. Так, в последние годы установлено, что ряд генов принимает непосредственное участие в регуляции синтеза эндотелием вазоактивных субстанций и продуктов, влияющих на реактивность гладкомышечных клеток сосудов. В качестве кандидатных генов при этом могут выступать гены NOS3, EDN1, ADRB1. Изучение полиморфизма ДНК именно этих генов представляет особый интерес у пациентов с ИБС, не имеющих признаков стенозирования КА.

Материалы и методы

Обследованы 98 женщин в возрасте от 34 до 80 лет (средний возраст пациенток составил 57 ± 9 лет), находившихся на лечении в кардиологических отделе-

ниях ГМПБ № 2 по поводу стабильной стенокардии напряжения I–III функционального класса (ФК). У всех пациенток была инструментально подтверждена ишемия миокарда (по результатам холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), велоэргометрии или тредмил-теста), а по данным коронарной ангиографии у них отсутствовали признаки стеноза венечных артерий. Среди обследованных больных 39,8 % перенесли инфаркт миокарда (ИМ); из них 30,8 % — Q-ИМ, а 69,2 % — не Q-ИМ. У 65,3 % пациенток отмечалась артериальная гипертензия (из них умеренная и средне-тяжелая у 89,1 %), атерогенные дислипидемии выявлены у 82,7 %, избыток массы тела у 47,9 %, наследственная отягощенность по ИБС отмечалась у 75,5 % обследованных, а по артериальной гипертензии у 40,8 %, частота курения составила 38,8 %.

Не включались в исследование больные с острым ИМ, острым нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом 1 и 2 типов, нарушением функции щитовидной железы, с патологией клапанного аппарата сердца, кардиомиопатиями, миокардитами, симптоматическими артериальными гипертензиями, системными заболеваниями, хроническими заболеваниями печени и почек.

Селективная коронарная ангиография выполнялась по стандартной методике в условиях рентгенооперационной Innova, Coroscor (заведующий отделением рентгенэндоваскулярной хирургии — проф. В.К. Сухов).

Сосудодвигательную функцию эндотелия оценивали при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимая вазодилатация, ЭЗВД) и нитроглицерином (эндотелий-независимая вазодилатация, ЭНЗВД) по методике D.S. Celermajer, согласно международным рекомендациям [7]. За 24–48 часов до начала исследования больные прекращали прием препаратов из групп β -блокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов (кроме короткодействующих нитратов, применявшихся по требованию). Признаком нарушения ЭЗВД считали недостаточную вазодилатацию (расширение плечевой артерии менее 10 %) либо наличие

Таблица 1

ПРОБА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
БЕЗ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ СТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Частота и структура эндотелиальной дисфункции	Число больных (n = 98)	
	n	%
Количество больных с сохраненной функцией эндотелия (ЭЗВД ≥ 10 %)	9	9,2
Количество больных с эндотелиальной дисфункцией (ЭЗВД < 10 %)	89	90,8
Из них:		
— со сниженной вазодилатацией (ЭЗВД = 0–10 %)	55	61,8
— с вазоспастической реакцией (ЭЗВД < 0)	34	38,2

Примечание: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

вазоконстрикции (ЭЗВД ≤ 0). Признаком нарушения ЭЗВД считали величины ЭЗВД менее 20 % по сравнению с исходными показателями, что расценивается как свидетельство толерантности к нитратам [7].

Все молекулярно-генетические исследования проводили в лаборатории пренатальной диагностики ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (заведующий лабораторией — чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранов). В работе использовали образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови в соответствии с модифицированной методикой Маниатиса и соавт. (1984). Нуклеотидные последовательности искомым фрагментов генов выбирали из интернет-базы Nucleotide (NCBI, США). Праймеры, необходимые для проведения ПЦР этих фрагментов, подбирали с использованием программы Oligo 6 (США). Специфичность праймеров проверяли в программе Nucleotide-nucleotide BLAST (NCBI, США). Методом полимеразной цепной реакции исследованы полиморфизмы следующих генов: эндотелиальной NO-синтетазы (NOS3) — T-786C, 4a/b, G894T полиморфизмы; эндотелина-1 (EDN1) — G198T полиморфизм, β_1 -адренорецептора (ADRB1) — C/G полиморфизм.

Обработка данных выполнялась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Для оценки межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин — χ^2 (критерий Пирсона) и точный критерий Фишера. Различия между сравниваемыми признаками считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты изучения эндотелий-зависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией (РГ) показали следующее. При оценке средних величин во время пробы с РГ у наблюдаемых пациентов отмечался лишь незначительный прирост диаметра плечевой артерии (ПА), равный 5,3 %, в то время как у здоровых лиц этот прирост составляет 10 % и более, что свидетельствует о нарушении ЭЗВД у обследуемых больных [7].

При исследовании ЭЗВД в пробе с нитроглицерином выяснилось, что у наблюдаемых нами пациенток прирост диаметра ПА составил $21,2 \pm 9,5$ %, что соответствует нормальным значениям. Результаты данного исследования свидетельствуют об адекватной реакции

гладкомышечных клеток на нитроглицерин и сохраненной ЭЗВД.

При изучении частоты и степени нарушения ЭЗВД у наблюдаемых нами пациенток были получены следующие результаты (табл. 1).

Отмечено, что сохраненная функция эндотелия отмечалась лишь у 9 пациентов (9,18 %), а дисфункция эндотелия выявлена более чем у 90 % больных, при этом у трети женщин в пробе с РГ обнаружена парадоксальная вазоспастическая реакция (ПВР), что рассматривается как наиболее тяжелое расстройство ФСЭ.

Учитывая высокую частоту нарушений сосудодвигательной функции эндотелия у наблюдаемых нами пациенток, представляет интерес оценка возможной роли полиморфных аллелей кандидатных генов в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Согласно имеющимся литературным данным, носительство аллеля C T-786C промотора гена NOS3 приводит к снижению его активности на 52 ± 11 %, а формирующийся в результате этого недостаток эндотелиальной NO-синтетазы является причиной уменьшения синтеза и высвобождения оксида азота и развития ЭД [8]. У носителей этого аллеля наблюдают увеличение тонуса венечных артерий и повышенную их склонность к коронарному спазму [9]. Однако данные исследования проводились у пациентов, имеющих стенозирующий атеросклероз КА, в связи с чем представляет интерес оценка вклада данного полиморфизма в формирование ЭД и клиническое течение ИБС у женщин без ангиографических признаков стеноза КА.

При анализе частоты аллелей и генотипов этого полиморфизма достоверных различий между пациентками с ЭД и лицами с сохраненным ФСЭ выявлено не было. В то же время при сопоставлении групп пациенток с умеренной и тяжелой ЭД выявлено, что у больных с тяжелой ЭД достоверно чаще встречался аллель C (69,1 против 52,7 %) и генотип CC (58,9 против 29,1 %). Поскольку носительство этого аллеля сопряжено со снижением функциональной активности гена NOS3 и пониженной продукцией оксида азота, весьма вероятно, что этот механизм лежит в основе тяжелой ЭД у наблюдаемых нами пациенток.

Что же касается 4a/b полиморфизма 4-го интрона гена NOS3, то согласно имеющимся данным, полиморфизму aa соответствует максимальный уровень базальной продукции оксида азота, тогда как у bb гомозигот

уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, а гетерозиготы занимают промежуточное положение [10]. Отмечено также, что носительство *bb* генотипа увеличивает риск развития ИМ у лиц в возрасте до 55 лет [11]; другими исследователями показана связь генотипа *aa* с развитием ИБС у курильщиков [12]. Но в нашем исследовании при изучении связи между носительством различных аллелей и генотипов данного гена с наличием и степенью ЭД достоверных ассоциаций выявлено не было.

Функциональная роль G894T полиморфизма 7-го экзона гена эндотелиальной NO-синтазы до сих пор остается до конца не изученной, при этом ряд проведенных клинических исследований выявил ассоциацию аллеля T с перенесенным ИМ, вазоспастической стенокардией [13]. Другими же исследователями связи между носительством аллелей данного полиморфизма и развитием ИБС не найдено. В ходе нашего исследования у пациенток с наличием ПВР выявлена достоверно более высокая частота аллеля G ($p < 0,01$) и GG гомозигот ($p < 0,05$) по сравнению с пациентками, имеющими умеренную ЭД (70,6 и 43,6 %; 80,9 и 62,7 % соответственно).

Особый интерес представляет изучение G198T полиморфизма гена EDN1, поскольку влияние эндотелина-1 на сосудистый тонус является «дозозависимым»: в физиологических концентрациях его эффекты сопряжены с высвобождением из эндотелия факторов релаксации — оксида азота, простаглицина и натрийуретического пептида предсердий; в более же высоких концентрациях эндотелин-1 активирует рецепторы эндотелина-1, расположенные на гладкомышечных клетках, что вызывает стойкую вазоконстрикцию. В ряде исследований выявлена связь между носительством T-аллеля этого полиморфизма и развитием артериальной гипертензии, а также

хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако исследования, направленные на выяснение роли данного полиморфизма в развитии ИБС и ЭД, не проводились. Результаты изучения данного полиморфизма у пациенток с различным ФСЭ приведены в таблице 2.

Видно, что у пациенток с наличием ЭД, по сравнению с пациентками с сохраненным ФСЭ, достоверно чаще встречался аллель T и генотип GT. Следует также отметить, что у пациенток с тяжелой ЭД достоверно чаще встречались аллель T и генотип GT, как по сравнению с пациентками с сохраненным ФСЭ, так и с умеренной ЭД.

Учитывая значимую роль β_1 -адренорецепторов в регуляции тонуса коронарных сосудов, мы изучили C389G полиморфизм гена ADRB1. По данным литературы, исследование этого полиморфизма ранее осуществлялось в основном у больных с ХСН, в то время как сведения о частоте его аллелей и генотипов у пациенток с ИБС и ЭД отсутствуют. В нашем исследовании при оценке частоты аллелей и генотипов данного полиморфизма в зависимости от наличия ЭД и ее степени достоверных различий выявлено не было.

В последнее время в развитии патологических процессов особое значение придается изучению не только структурных особенностей отдельных генов, но и сочетанному влиянию нескольких генов. Нами была и проанализированы как частота различных гаплотипов гена NOS3, так и ген-генные взаимодействия с участием других изученных генов. При изучении различных гаплотипов гена NOS3 у женщин без ангиографических признаков стеноза КА различий в их частоте с учетом наличия и степени ЭД выявлено не было.

Проведенный нами анализ ген-генных взаимодействий позволил выявить достоверные различия в пред-

Таблица 2

ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ G198T (LYS/ASN) ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА EDN1
С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ

G198T полиморфизм, генотипы аллели	ЭЗВД								p
	ЭЗВД ≥ 10 % (n = 9)		ЭЗВД < 10 % (n = 89)		ЭЗВД = 0-10 % (n = 55)		ЭЗВД < 0 (n = 34)		
	1		2		2a		2b		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
GG	9	100,00	57	64,04	52	94,57	5	14,71	p _{1,2} < 0,05 p _{1,4} < 0,0001 p _{3,4} < 0,0001
GT	0	0	29	32,58	2	3,62	27	79,41	p _{1,2} < 0,05 p _{1,4} < 0,0001 p _{3,4} < 0,0001
TT	0	0	3	3,38	1	1,81	2	5,88	p _{1,2} > 0,05 p _{1,4} > 0,05 p _{3,4} > 0,05
G	18	100,00	143	80,34	106	96,36	37	54,41	p _{1,4} < 0,0001
T	0	0	35	19,66	4	3,64	31	45,59	p _{1,2} < 0,05 p _{3,4} < 0,0001

Примечание: в зависимости от степени дисфункции эндотелия пациентки второй группы были разделены на две подгруппы: 2a — пациентки с умеренной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) (эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) = 0-10 %); 2b — пациентки с тяжелой ЭД (ЭЗВД < 0).

ставительстве сочетанных генотипов генов NOS3, EDN1, ADRB1 в зависимости от ФСЭ. При этом в ходе анализа ген-генных взаимодействий C-786T полиморфизма гена NOS3 и G198T полиморфизма гена EDN1 с учетом наличия или отсутствия у пациентов дисфункции эндотелия достоверных различий получено не было. Однако в том случае, когда подобный анализ был проведен с учетом степени ЭД, обнаружены достоверные различия по частоте ряда совмещенных генотипов у пациенток с различной степенью ЭД (рис. 1).

Выяснилось, что у пациенток с наличием тяжелой ЭД достоверно чаще встречались такие совмещенные генотипы, как T-786T/G198T ($p < 0,05$), C-786T/G189T ($p < 0,0001$), C-786C/G198T ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание, что при наличии у пациенток вазоспастических реакций в составе сочетанных генотипов достоверно чаще встречался GT генотип G198T полиморфизма гена EDN1.

При анализе частоты совмещенных генотипов C-786T полиморфизма гена NOS3 и C389G полиморфизма ADRB1 в зависимости от наличия и степени ЭД, среди пациенток с тяжелой дисфункцией эндотелия, по сравнению с пациентками, имевшими сниженную вазодилатацию, отмечалась достоверно более высокая частота совмещенного генотипа C-786C гена NOS3 и C389G гена ADRB1 ($p < 0,05$).

Проведенный анализ ген-генных взаимодействий 4a/b полиморфизма гена NOS3 и G198T полиморфизма гена EDN1 выявил, что у пациенток с тяжелой ЭД достоверно чаще встречались такие совмещенные генотипы, как ab/G198T и bb/G189T ($p < 0,05$), тогда как у пациенток с умеренной ЭД достоверно чаще встречались совмещенные генотипы bb/G198G и ab/G198G (рис. 2).

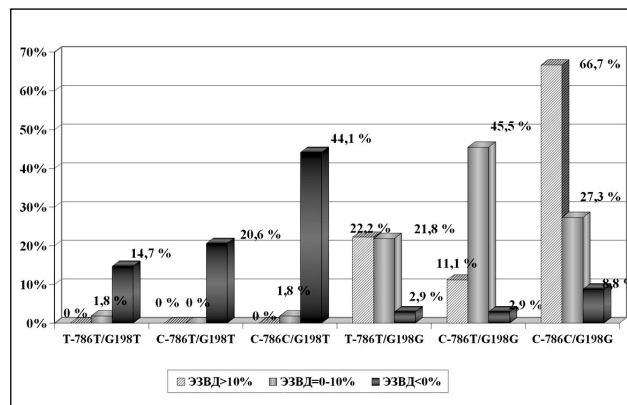
При анализе частоты различных совмещенных генотипов 4a/b полиморфизма гена NOS3 и C389G полиморфизма ADRB1 в зависимости от ФСЭ достоверных различий между пациентками выявлено не было.

Проведенный анализ ген-генных взаимодействий G894T полиморфизма гена NOS3 и G198T полиморфизма гена EDN1 с учетом наличия ЭД достоверных различий в частоте различных совмещенных генотипов между пациентками с нарушенной сосудодвигательной функцией эндотелия и сохраненным ФСЭ выявлено не было.

Дальнейший анализ показал, что у пациенток с наличием тяжелой ЭД достоверно чаще встречались такие совмещенные генотипы, как G894G/G198G, по сравнению с пациентками как со сниженной вазодилатацией ($p < 0,01$), так и с сохраненной ЭЗВД; G894T/G198T — по сравнению с пациентками со сниженной вазодилатацией ($p < 0,01$); T894T/G189T — по сравнению с пациентками с сохраненной ЭЗВД ($p < 0,05$) (рис. 3). Такие совмещенные генотипы, как G894G/G198G, G894T/G198G и T894T/G198G, преобладали у пациенток с умеренной ЭД и с сохраненной ЭЗВД ($p < 0,05$). Полученные данные могут свидетельствовать о некоторой протективной роли аллеля G гена EDN1.

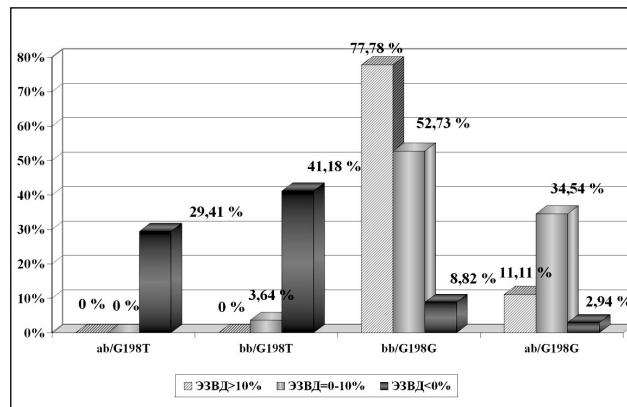
При изучении частоты различных совмещенных генотипов G894T полиморфизма гена NOS3 и C389G полиморфизма гена ADRB1 достоверных различий в

Рисунок 1. Частота совмещенных генотипов C-786T полиморфизма гена NOS3 и G198T полиморфизма гена EDN1 в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции



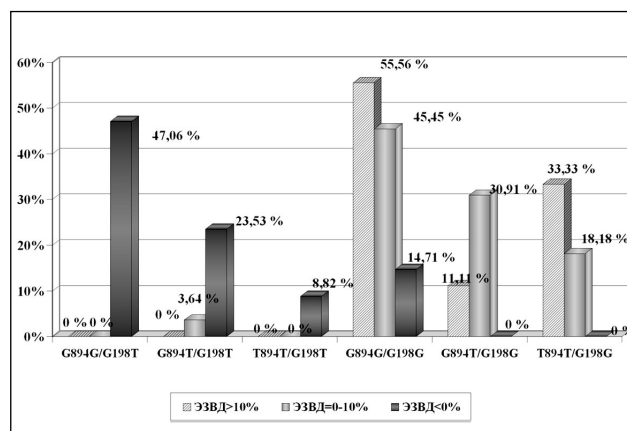
Примечание: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рисунок 2. Частота совмещенных генотипов 4a/b полиморфизма гена NOS3 и G198T полиморфизма гена EDN1 в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции



Примечание: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рисунок 3. Частота совмещенных генотипов G894T полиморфизма гена NOS3 и G198T полиморфизма гена EDN1 в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции



Примечание: ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация.

частоте совмещенных генотипов в зависимости от наличия ЭД и ее степени выявлено не было.

Заключение

У подавляющего большинства женщин с ИБС без ангиографических признаков стенозирующего атеросклероза КА выявлено нарушение ЭЗВД, при этом более чем у трети пациенток отмечалась крайняя степень ее нарушения в виде развития парадоксальной вазоспастической реакции в пробе с реактивной гиперемией. ЭНЗВД у всех пациентов была сохранена, что свидетельствует о сохраненной чувствительности пациенток данной группы к нитратам.

При анализе структуры ДНК генов NOS3, EDN1, ADRB1 с учетом ФЭС показано, что у пациенток с вазоспастической реакцией в пробе с РГ достоверно чаще встречались аллель С и генотип СС Т-786С полиморфизма, GG генотип G894Т полиморфизма гена NOS3, значительно чаще выявлялось носительство Т-аллеля G198Т полиморфизма гена EDN1.

При анализе ген-генных взаимодействий у пациенток с ЭД обнаружено, что при наличии тяжелой ЭД достоверно чаще встречались такие совмещенные генотипы, как Т-786Т/G198Т, С-786Т/G189Т, С-786С/G198Т, ab/G198Т, bb/G189Т, G894G/G198G, G894Т/G198Т, T894Т/G189Т генов NOS3 и EDN1, С-786С/С389G генов NOS3 и ADRB1.

Таким образом, можно сделать вывод, что при изучении генетического полиморфизма у женщин, страдающих ИБС без ангиографических признаков стеноза КА, обнаружен ряд ассоциаций между носительством аллелей и генотипов изученных генетических полиморфизмов со степенью нарушения функционального состояния эндотелия. Это, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что в развитии ЭД играют роль не только такие общепризнанные факторы риска, как артериальная гипертензия, атерогенные дислипидемии и другие, но и генетические влияния, роль которых может быть особенно значима у пациентов, не имеющих признаков стеноза КА. Приводимые в литературе данные о высокой частоте ЭД у лиц с коронарным атеросклерозом и полученные нами аналогичные данные в отношении пациентов с ИБС при неизмененных венечных артериях свидетельствуют о том, что ЭД является одним из важнейших механизмов развития коронарной недостаточности. Это подтверждается тем, что у наблюдаемых нами пациенток с тяжелой степенью ЭД частота ИМ составила 67,6 %, у пациенток с умеренной степенью ее нарушения — 29,6 % ($p < 0,001$). В то же время раннее выявление ЭД может рассматриваться в качестве достоверного предиктора тяжелых клинических проявлений ИБС.

Литература

1. Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. et al. Menopause and the risk of cardiovascular disease: the Framingham study // *Ann. Intern. Med.* — 1976. — Vol. 85, № 4. — P. 447–452.
2. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation.* — 2008. Vol. 117., № 4. — P. e25–e146.

3. Алексеева О.П., Кудрявцев С.А. Особенности патогенеза клиники и неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца у женщин с ангиографически неизмененными коронарными артериями // *Топографич. мед.* — 2002. — № 4. — С. 15–18.

4. Shindler T.H., Nitzsche E., Magosaki N. et al. Regional myocardial perfusion defects during exercise, as assessed by three dimensional integration of morphology and function, in relation to abnormal endothelium dependent vasoreactivity of the coronary microcirculation // *Heart.* — 2003. — Vol. 89, № 5. — P. 517–526.

5. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T. et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 9. — P. 948–954.

6. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // *Eur. Heart J.* — 1997. — Vol. 18, Suppl. E. — P. E19–E29.

7. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al.; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39, № 6. — P. 257–265.

8. Song J., Yoon Y., Park K.U. et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentration, and enzyme activity in cultured human endothelial cells // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 49, № 6. — P. 847–852.

9. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T(-786)C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Am. J. Cardiol.* — 2000. — Vol. 86, № 6. — P. 628–634.

10. Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F. et al. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene // *Nat. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 41–45.

11. Yoon Y., Song J., Hong S.H., Kim J.Q. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease // *Clin. Chem.* — 2000. — Vol. 46, № 10. — P. 1626–1630.

12. Wang X.L., Sim A.S., Wang M.X. et al. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 471. — P. 45–50.

13. Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J. et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (glu298-asn) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK // *Circulation.* — 1999. — Vol. 100, № 14. — P. 1515–1520.