

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Доц. Л. Н. ЯКОВЛЕВА

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обследовано 152 пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлено, что у больных ИБС низкая толерантность к физической нагрузке независимо связана с диффузным типом поражения коронарных артерий, ожирением и наличием D-аллеля инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ.

Ключевые слова: полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, ишемическая болезнь сердца.

Физическая нагрузка (ФН) — мощный физиологический стимул, увеличивающий потребность миокарда в кислороде. Дозированное повышение уровня ФН на тредмилле или велоэргометре, регламентируемое специально разработанными протоколами, способно моделировать несоответствие между повышением потребности миокарда в кислороде и ограничением его доставки при стенозирующем атеросклеротическом поражении коронарных артерий (КА) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1,2].

Потребность миокарда в кислороде обеспечивается дилатацией интрамиокардиальных артерий, благодаря которой коронарный кровоток может увеличиваться в 5–6 раз, что и определяет возможности коронарного резерва [1]. При стенозирующем атеросклерозе КА (стеноз более 50% просвета внутреннего диаметра сосуда) постепенно исчерпываются возможности коронарного резерва: резистивные сосуды дистальнее места стеноза максимально дилатированы уже в состоянии покоя. При таких условиях во время выполнения ФН коронарный кровоток не может обеспечить возросшие метаболические потребности миокарда, что и проявляется развитием ишемии [1–3].

В настоящее время нагрузочному тестированию (НТ) отводится ключевая роль в стратификации риска больных ИБС [2, 3]. Использование НТ в диагностике ИБС лимитируется чувствительностью (способность давать наименьшее количество ложноотрицательных результатов) и специфичностью (способность давать наименьшее количество ложноположительных результатов) метода. При сопоставлении результатов НТ и селективной коронарной ангиоэнтерикулографии (СКВГ) было установлено, что горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST > 1 мм на электрокардиографической (ЭКГ) кривой обладает специфичностью 84% и чувствительностью 66% [1, 2].

Согласно существующим рекомендациям наиболее информативный и лучше всего воспроизводимый прогностический маркер НТ — толерантность к нагрузке (ТН) [1, 2]. Объективным параметром ТН является максимальное потребление кислорода (VO_2), которое выражают в метаболических эквивалентах (МЕТ) как отношение к потребности в кислороде в состоянии покоя [3].

VO_2 зависит не только от степени атеросклеротического поражения КА, состояния сердечно-сосудистой системы, но и от пола, возраста, уровня физической активности пациента и может существенно моделироваться многочисленными генными мутациями [3,4]. Среди большого количества «генов-кандидатов», которые могут определять VO_2 , особого внимания заслуживает ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что наличие делеции (D) фрагмента из 287 нуклеотидов в 16 интроне гена приводит к увеличению активности фермента АПФ на 50% [5–7]. Следствием длительной гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы у носителей D-аллеля является компенсаторный спазм сосудов микроциркуляторного русла. При высокой активности АПФ происходит также мощная инактивация брадикинина — одного из ведущих стимуляторов эндотелиальной продукции оксида азота и простаглицлина [8, 9]. Таким образом, создаются условия для смещения равновесия между факторами вазодилатации и вазоконстрикции в сторону последних, что может приводить к уменьшению способности резистивных сосудов к дилатации в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде, т. е. снижению возможностей коронарного резерва и VO_2 [10]. В работах по исследованию инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ у спортсменов отмечена более частая встречаемость аллеля I по сравнению

с лицами, которые не занимаются спортом [11–13]. В исследовании M. Winnicki et al. доказано, что у больных артериальной гипертензией (АГ), которые являются гомозиготами по аллелю I, ТН была выше, чем у носителей аллеля D [14]. Что касается данных о влиянии I/D-полиморфизма гена АПФ на показатели ТН у больных ИБС, то они являются единичными и требуют дальнейшего исследования.

Цель исследования — изучить связь I/D-полиморфизма гена АПФ с показателями, определяющими ТН у больных ИБС.

Обследовано 152 больных ИБС, которые находились на лечении в Харьковской городской клинической больнице № 8. В исследование вошли мужчины и только те, у которых при СКВГ были обнаружены гемодинамически значимые стенозы КА. Критериями исключения были: инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 3 мес, нестабильная стенокардия менее чем за месяц до начала наблюдения, фракция выброса левого желудочка по Симпсону меньше 40%. В исследование не включали пациентов моложе 45 лет, больных с тяжелой сопутствующей патологией (онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность II стадии, тяжелое течение сахарного диабета (СД) 2-го типа и др.), а также пациентов, имеющих противопоказания к проведению НТ.

Обследование больных, кроме общепринятого, включало проведение НТ по модифицированному протоколу Bruce (1963). Использовали общепринятые критерии прекращения и интерпретации НТ [1, 2]. НТ проводили с 8 до 11 ч утра, в день теста пациенты не принимали никаких антиангинальных препаратов, а в случае необходимости по меньшей мере за час до НТ им разрешалось употребление нитроглицерина короткого действия. При проведении теста оценивали ТН по VO_2 в MET (1 MET равен 3,5 мл кислорода на кг массы тела в мин).

Исследование I/D-полиморфизма гена АПФ в буккальном эпителии проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической схемой детекции результата с использованием наборов реактивов «SNP-ЭКСПРЕСС» производства ООО НПФ «Литех» (РФ). Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесия Харди — Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$). В соответствии с Хельсинской декларацией все пациенты были проинформированы о проведении клинического исследования и дали согласие на определение полиморфизма исследуемых генов.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета статистических программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде: среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm m$), с целью сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Межгрупповые различия качественных признаков оценивали

с использованием критерия χ^2 Пирсона. Многофакторный регрессионный анализ проводили для создания линейного уравнения регрессии. Коэффициенты модели рассчитывали по методу наименьших квадратов. Различия коэффициентов регрессии считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

В зависимости от результатов НТ обследованные были разделены на три группы. В I группу вошло 48 больных, которые выполнили НТ с VO_2 2,6–3,9 MET, во II группу — 72 пациента с VO_2 4–6,9 MET, в III группу — 32 человека с показателем ТН 7 MET и более (табл. 1).

Установлено, что в I группе больных, у которых ТН была наиболее низкой, достоверно чаще, чем в III группе, встречались такие факторы риска (ФР), как ожирение и СД 2-го типа. Среди больных I группы было больше курильщиков, чем во II и III группах ($p < 0,05$).

Показатель пациентов, у которых до развития ИМ были клинические проявления ИБС, а именно — приступы стенокардии напряжения, во II группе обследованных был более высоким, чем в I и III группах, ($p < 0,05$). Вероятным объяснением полученных нами данных являются результаты научных исследований, в которых уменьшение зоны некроза и лучшие показатели ТН были у больных, имевших эпизоды ишемии миокарда до развития ИМ, что связывают с формированием в этих условиях коллатерального кровоснабжения между КА [15].

По другим клинико-anamnestическим показателям и направлениям проводимого медикаментозного лечения группы больных не отличались.

Положительный результат НТ был зарегистрирован у 70,8% больных I группы, у 52,8% и 31,3% — II и III групп соответственно (табл. 2). ТН у больных с положительным результатом НТ в I группе соответствует III функциональному классу стенокардии напряжения по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (1974), во II группе — II классу, в III группе — I классу. Отрицательный результат НТ, т. е. достижение максимальной или субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) без ишемических смещений сегмента ST на ЭКГ и без ангинозного приступа, в I группе больных не встречался, а показатель таких больных в III группе был выше, чем во II группе ($p < 0,05$). Незавершенный результат НТ, при котором не была достигнута субмаксимальная ЧСС по причинам, не связанным с ангинозной болью или характерными для ишемии миокарда смещениями сегмента ST на ЭКГ, во II и III группах был зарегистрирован достоверно чаще, чем в I группе. Наличие в каждой из групп доли пациентов с незавершенным или даже отрицательным результатом НТ согласуется с чувствительностью метода [1, 2]. Результаты НТ у больных ИБС могут зависеть также от анатомических особенностей строения коронарного русла, развития коллатерального кровоснабжения

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных ИБС в зависимости от ТН

Показатель	Группы			Достоверность различий		
	I, n = 48	II, n = 72	III, n = 32	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
Возраст средний, годы	55,6±5,6	58,2±3,2	55,3±4,4	0,78	0,94	0,81
АГ, %	43,6% (21)	45,8% (33)	37,5% (12)	0,82	0,57	0,43
СД 2-го типа, %	31,3% (15)	13,9% (10)	12,5% (4)	0,07	0,05	0,65
Ожирение (ИМТ > 30/м ²), %	31,3% (21)	28,3% (26)	21,9% (7)	0,40	0,04	0,15
Курение, %	50,0% (24)	30,6% (22)	28,1% (9)	0,03	0,05	0,8
Гиперлипидемия, %	83,3% (40)	81,9% (59)	84,4% (27)	0,84	0,90	0,76
ИМ в анамнезе, %	79,2% (38)	72,2% (52)	75,0% (24)	0,39	0,66	0,78
Клинические проявления ИБС до ИМ, %	18,6% (9)	37,5% (27)	15,6% (5)	0,03	0,72	0,03
<i>Медикаментозное лечение</i>						
Ингибиторы АПФ, %	80,4% (38)	81,9% (59)	78,1% (25)	0,70	0,91	0,7
Сартаны, %	10,4% (5)	11,1% (8)	15,6% (5)	0,9	0,49	0,52
β-блокаторы, %	87,5% (42)	90,3% (65)	84,4% (27)	0,63	0,81	0,78
Клопидогрель, %	25,0% (12)	27,8% (20)	28,1% (9)	0,74	0,67	0,8
Аспирин, %	85,4% (41)	86,1% (62)	87,8% (28)	0,91	0,79	0,85
Статины, %	93,8% (45)	91,7% (66)	93,5% (30)	0,67	0,98	0,71
Антагонисты кальция, %	12,5% (6)	18,1% (13)	12,5% (4)	0,41	0,99	0,35

Примечание. ИМТ — индекс массы тела. Остальные обозначения приведены в тексте.

Таблица 2

Результаты дополнительных исследований у обследованных больных ИБС

Показатель	Группы			Достоверность различий		
	I, n = 48	II, n = 72	III, n = 32	p_{I-II}	p_{I-III}	p_{II-III}
<i>Результат НТ</i>						
Положительный	70,8% (34)	52,8% (38)	31,3% (10)	0,06	0,005	0,04
Незавершенный	29,2% (14)	40,3% (29)	43,6% (14)	0,21	0,18	0,74
Отрицательный	—	6,9% (5)	25% (8)	—	—	0,01
<i>Гемодинамически значимый атеросклероз КА по данным СКВГ</i>						
Однососудистое поражение КА, %	16,7% (8)	20,8% (15)	34,4% (11)	0,57	0,05	0,14
Поражение 2 КА, %	39,6% (19)	44,4% (32)	37,5% (12)	0,60	0,85	0,51
Поражение 3 КА, %	47,9% (23)	33,3% (24)	25,0% (8)	0,11	0,32	0,04
Диффузный тип поражения, %	20,8% (10)	8,3% (6)	6,3% (2)	0,04	0,07	0,71
<i>I/D полиморфизм гена АПФ</i>						
Генотип II	18,6% (9)	25,0% (18)	40,6% (13)	0,19	0,03	0,19
Генотипы ID + DD	87,5% (42)	70,8% (51)	59,4% (19)	0,03	0,04	0,25

и адаптационных возможностей резистивных сосудов [10, 15].

При анализе результатов СКВГ установлено, что у больных III группы, имеющих наилучшие показатели ТН, в достоверно меньшем количестве случаев, чем у больных I группы, встречаются поражение трех КА и диффузный тип поражения коронарного русла.

Среди обследованных преобладали носители доминантной делеции (ID + DD-генотипы) —

112 больных (73,5%). Гомозиготами по I аллелю были 40 пациентов (26,5%). При проведении предварительного анализа было установлено, что по показателям ТН, прежде всего VO_2 , больные ИБС с ID-генотипом существенно не отличаются от гомозигот по D-аллелю. Поэтому, учитывая результаты других исследований, которые свидетельствуют о доминантности признаков, обусловленных D-аллелем [5,7], а также с целью увеличения статистической мощности, мы считали целесо-

образным объединить для анализа всех носителей D-аллеля. При сравнении групп обследованных установлено, что II генотип чаще встречается в III, чем в I группе, ($p < 0,05$). Удельный вес генотипов с наличием доминантного D-аллеля был наибольшим в I группе — 42 больных (87,5%), что достоверно выше, чем во II и III группах ($p < 0,05$).

Поскольку группы обследованных больных отличались по некоторым клинико-anamnestическим показателям и результатам СКВГ, которые самостоятельно могут влиять на ТН (табл. 1, 2), с целью выяснения характера связи I/D-полиморфизма гена АПФ с VO_2 был проведен пошаговый регрессионный анализ (табл. 3). Результаты анализа показали наличие достоверной независимой связи между VO_2 в МЕТ и такими показателями, как диффузный тип поражения КА по данным СКВГ, ожирение, курение и наличие D-аллеля I/D-полиморфизма гена АПФ.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие D-аллеля I/D-полиморфизма гена АПФ независимо от других факторов, которые являются общепризнанными по влиянию на VO_2 , может снижать показатели толерантности к ФН у больных ИБС с гемодинамически значимыми стенозами КА по данным СКВГ.

Список литературы

- Жаринов О. Й. Нагрузочные пробы в кардиологии / О. Й. Жаринов, В. А. Куць, Н. В. Тхор.— К.: Медицина світу, 2006.— 89 с.
- Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association / G. F. Fletcher, P. A. Ades, P. Kligfield [et al.] // *Circulation*.— 2013.— Vol. 128 (8).— P. 873–934.
- Balady G. J. Series on exercise in cardiovascular disease / G. J. Balady // *Circulation*.— 2010.— Vol. 122 (7).— P. 675.
- Downing J. The role of exercise training in heart failure / J. Downing, G. J. Balady // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2011.— Vol. 58 (6).— P. 561–569.
- Combined renin-angiotensin system gene polymorphisms and outcomes in coronary artery disease — a preliminary report / Z. Dzielińska, L. A. Małek, M. Roszczyński [et al.] // *Kardiol. Pol.*— 2011.— Vol. 69 (7).— P. 688–695.
- Lusis A. J. Genetics of atherosclerosis / A. J. Lusis, R. Mar, P. Pajukanta // *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.*— 2004.— Vol. 5.— P. 189–218.
- The relationship between ACE insertion/deletion polymorphism and coronary artery disease with or without myocardial infarction / D. Seckin, N. Ilhan, Y. Ozbay // *Clin. Biochem.*— 2006.— Vol. 39 (1).— P. 50–54.
- Prasad A. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension / A. Prasad, R. Mincemoyer, A. A. Quyyumi // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38 (4).— P. 1116–1122.
- Tschöpe C. Multiple interactions between the renin-angiotensin and the kallikrein-kinin systems: role of ACE inhibition and the AT1 receptor blockade / C. Tschöpe, H. P. Schultheiss, T. Walther // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 39.— P. 478–487.
- Ying Li. Angiotensin II type-2 receptor-specific effects on the cardiovascular system / Li Ying, Li Xiao-hui, Hong Yuan // *Cardiovasc. Diagn. Ther.*— 2012.— Vol. 2 (1).— P. 456–452.
- Influence of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and circadian blood pressure changes on left ventricle mass in competitive oarsmen / B. Jelakovic, D. Kuzmaniz, D. Miliciz [et al.] // *J. Hypertens.*— 2000.— Vol. 18 (Suppl. 2).— P. S208.
- Genetic variation in the renin-angiotensin system and athletic performance / R. Alvarez, N. Terrados, R. Ortolano [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol.*— 2000.— Vol. 82.— P. 117–120.
- Geenen D. L. Angiotensin II increases cardiac protein synthesis in adult rat heart / D. L. Geenen, A. Malhotra, J. Scheuer // *Am. J. Physiol.*— 1993.— Vol. 265.— P. 238–243.
- Physical activity and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in mild hypertensives / M. Winnicki, V. Accurso, M. Hoffmann [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.*— 2004.— Vol. 125A (1).— P. 38–44.
- Seiler C. The human coronary collateral circulation / C. Seiler // *Heart.*— 2003.— Vol. 89.— P. 1352–1357.

Таблица 3

Связь VO_2 с клинико-anamnestическими, инструментальными и генетическими показателями у обследованных больных ИБС (по данным регрессионного анализа)

Показатель	Бета	B	ρ
Диффузный тип поражения КА по данным СКВГ	-0,20	-0,93	0,006
Многососудистое поражение КА по данным СКВГ	-0,10	-0,27	0,2
Курение	-0,12	-0,34	0,04
D-аллель I/D-полиморфизма гена АПФ	-0,17	-0,47	0,02
Ожирение	-0,19	-0,77	0,01
СД 2-го типа	-0,10	-0,20	0,3
Клинические проявления ИБС до развития ИМ	0,01	0,07	0,7

Примечание. Представлены стандартизированные регрессионные коэффициенты Бета и обычные регрессионные коэффициенты B, которые позволяют сравнить относительный вклад каждой независимой переменной в предсказание зависимой переменной.

**ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ
НА ПОКАЗНИКИ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ
У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

Л. М. ЯКОВЛЕВА

Обстежено 152 пацієнта із ішемічною хворобою серця (ІХС). Установлено, що у хворих на ІХС низька толерантність до фізичного навантаження незалежно пов'язана з дифузним типом атеросклеротичного ураження коронарних артерій, ожирінням та наявністю D-алелі інсерційно-делеційного поліморфізму гена АПФ.

Ключові слова: поліморфізм гена ангіотензинперетворюючого ферменту, ішемічна хвороба серця.

**THE INFLUENCE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE POLYMORPHISM
ON THE INDICES OF TOLERANCE TO PHYSICAL LOAD
IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASES**

L. N. YAKOVLEVA

The study involved 152 patients with coronary artery diseases (CAD). It was established that in patients with CAD low tolerance to physical load is connected with diffuse involvement of the coronary arteries, obesity, and presence of D-allele insertion-deletion polymorphism of ACE gene.

Key words: angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, coronary artery disease.

Поступила 06.09.2013