

Пекарский Станислав Евгеньевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Рипп Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Баев Андрей Евгеньевич, врач-рентгенолог, заведующий

отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Семке Галина Владимировна, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Зюбанова Ирина Владимировна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.12-008.331.1-047.36:616.136.7:612.467.3

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОГО ФИБРОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.М. Гусакова, А.Е. Баев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru

THE EFFECTS OF RENAL DENERVATION ON DYNAMICS OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF VASCULAR FIBROSIS IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

I.V. Zyubanova, V.F. Mordovin, A.Y. Falkovskaya, S.E. Pekarsky, T.M. Ripp, V.A. Lichikaki, A.M. Gusakova, A.E. Baev

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

В последние годы все большее внимание уделяется процессам формирования сосудистого фиброза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Особое значение придается изменению концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП), которые являются ключевыми в механизмах формирования нарушений структуры соединительной ткани. На сегодняшний день результаты исследований, посвященных изучению уровней ММП-2 и 9 у больных гипертонической болезнью (ГБ) и их изменений под влиянием терапии, неоднозначны. Данные о влиянии симпатической ренальной денервации на концентрации ММП у пациентов с резистентной АГ отсутствуют. Цель исследования: определить содержание ММП-2 и 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП) у пациентов с резистентной АГ до и через 6 мес. после транскатетерной симпатической денервации почечных артерий, сравнить эти показатели в случаях эффективности и неэффективности инвазивного лечения, изучить связи между концентрациями ферментов и динамикой артериального давления (АД), в том числе пульсового.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренальная денервация, матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

In recent years, an increasing attention is paid to the development of vascular fibrosis in patients with arterial hypertension (AH). Particular importance is given to changes in the concentrations of matrix metalloproteinases (MMPs), which play a key role in the development of connective tissue disorders. As of today, research data on the levels of the MMP-2 and the MMP-9 in hypertensive patients and their changes due to treatments remain controversial. Data concerning the impact of renal sympathetic denervation on the changes in the MMPs concentrations in patients with resistant hypertension are unavailable. The objectives of the study were (1) to determine the contents of matrix metalloproteinases 2 and 9 and of

their tissue inhibitor TIMP-1 in patients with resistant hypertension before and 6 months after the transcatheter renal artery sympathetic denervation; (2) to compare these parameters in cases of effective and ineffective invasive treatment; and (3) to study the interaction between the enzymes concentrations and blood pressure levels, including pulse pressure levels.

Key words: hypertension, renal denervation, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

Введение

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе появляется все большее количество опубликованных исследований, посвященных изучению ММП. Активно исследуется роль этих ферментов в кардиологии, онкологии, акушерстве и гинекологии, пульмонологии, эндокринологии, гастроэнтерологии и др. [1–3, 18].

Опубликованы исследования, подтверждающие, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца [6, 13]. Существуют данные о том, что ММП-9 играет ведущую роль в ремоделировании левого желудочка после инфаркта миокарда [8, 10]. В большинстве исследований, проведенных на пациентах с гипертонической болезнью, документировано возрастание концентраций ММП-2 и 9 в сыворотке крови у этих больных [11, 20] и снижение их после лечения [17]. Однако имеются также единичные сообщения с противоположными результатами [24].

Семейство ММП включает более 20 энзимов. Они способны расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей [4]. Кроме того, эти ферменты влияют и на множество клеточных функций: принимают участие в миграции клеток, повреждении, пролиферации и апоптозе [5, 15, 21, 22].

ММП-9 – желатиназа В – воздействует на различные типы коллагенов, эластин, желатин, фибронектин, остеоонектин, плазминоген и др. [1, 4, 9], обнаруживается в интима и меди артерий [6].

Протеолитическая активность ММП контролируется с помощью ТИМП [15, 21]. ТИМП-1 подавляет активность про-ММП-9, предшественника металлопротеиназы-9 [21]. Показано, что концентрация ТИМП-1 у больных гипертонией выше, чем у людей с нормальным АД [11], а повышенный уровень ТИМП 1 коррелирует с ультразвуковыми показателями диастолической дисфункции левого желудочка (индекс Е/А, время изоволюмической релаксации) и рассматривается как маркер фиброза [14].

Резистивные свойства сосудистой стенки, играющие большую роль в патогенезе ГБ, определяются объемом их повреждений и жесткостью. Жесткость обуславливается местной концентрацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и эластин [12] и является основной причиной изолированной систолической АГ [25]. ММП-2 и 9 способны разрушать один из основных компонентов сосудистой стенки – эластин. В исследованиях была показана корреляция уровня ММП-9 со скоростью пульсовой волны как у пациентов с ГБ, так и в здоровой группе контроля. Таким образом, ММП-9 может быть вовлечена в процесс повышения сосудистой жесткости и развития изолированной систолической АГ [23]. Доказано повышение экспрессии ММП-9 после механического повреждения сосудистой стенки, которое,

вероятно, способствует ее компенсаторному ремоделированию [16]. Недавние исследования, проведенные на пациентах с ГБ, показали, что с высокой долей вероятности повышенный уровень циркулирующих ММП, в особенности ММП-9, повышает риск развития различных осложнений, связанных с АГ, включая повышение сосудистой жесткости [20]. Выдвинуты предположения о возможности использования ингибиторов этих ферментов в составе медикаментозной терапии АГ [11].

Длительное повышение АД ассоциировано со структурными и функциональными повреждениями артерий, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию АГ и возникновению ее осложнений [11]. В последнее время все большее внимание уделяется повышению пульсового АД (ПАД) как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. ПАД отражает взаимодействие ударного объема сердца и эластических свойств артериального русла, возрастающая жесткость которого ведет к повышению ПАД вследствие уменьшения податливости стенок артерий [7]. Возрастание ПАД, как и изолированную систолическую АГ, можно рассматривать как показатель снижения эластичности сосудов [7, 19].

Цель исследования: определить содержание ММП-2 и 9 и ТИМП-1 у пациентов с резистентной АГ до и через 6 мес. после транскатетерной симпатической денервации почечных артерий, сравнить эти показатели в случаях эффективности и неэффективности инвазивного лечения, изучить связи между концентрациями ферментов и динамикой АД, в том числе ПАД.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов: 12 мужчин и 28 женщин с ГБ II–III стадии, резистентной к медикаментозной терапии АГ. Средний возраст составил $55,3 \pm 8,5$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $34,4 \pm 5,32$. Сахарным диабетом (СД) 2-го типа страдали 45% ($n=18$) больных. Исходное среднесуточное систолическое АД (САД) составило $161,4 \pm 20,8$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое артериальное давление (ДАД) – $90,1 \pm 16,1$ мм рт. ст., среднесуточное ПАД – $75,8 \pm 12,8$ мм рт. ст. Среднее количество принимаемых гипотензивных препаратов до операции составило $4,2 \pm 1,0$, включая диуретики. Всем пациентам после подписания информированного согласия была проведена радиочастотная абляция (РЧА) почечных артерий эндокардиальным катетером либо системой Symplicity. Пациенты с симптоматической АГ, анафилактическими реакциями на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе, тяжелой сопутствующей патологией в исследовании не включались.

В соответствии с динамикой АД через 6 мес. после вмешательства пациенты поделены на 2 группы: респондеры ($n=27$) и нереспондеры ($n=13$), сопоставимые по возрасту, полу, ИМТ, стажу ГБ и количеству принимаемых

Таблица

Показатели средних значений ММП-9, ММП-2 и ТИМП-1 и исходе и через 6 мес. в разных группах пациентов

Группы	Показатели, сроки	ММП-9, кразв, нг/мл	ММП-2, кразв, нг/мл	ТИМП-1, кразв, нг/мл
Все пациенты	Исход	305,40	295,55	653,28
	6 мес.	202,27	289,04	600,31
Респондеры	Исход	288,46	298,26	597,89
	6 мес.	248,57	248,57	593,30
Нереспондеры	Исход	340,59	289,93	768,31
	6 мес.	106,11	333,87	614,89

гипотензивных препаратов. Респондеры – это больные, у которых на сроке 6 мес. после ренальной денервации САД по данным суточного мониторинга снизилось на 10 и более мм рт. ст., у нереспондеров АД не изменилось либо повысилось через 6 мес. по сравнению с исходным.

Медиана и межквартильный размах исходных показателей САД, ДАД и ПАД у респондеров: 166 (153–167), 94 (94–83–99), 72 (64–82); у нереспондеров: 146 (140–156), 80 (77–89), 80 (77–86) мм рт. ст.

Статистическая обработка данных производилась программой STATISTICA 10.0 с помощью параметрических (для характеристики общей группы больных) и непараметрических методов вычисления. Для сравнения групп респондеров и нереспондеров использовался тест Манна–Уитни (Mann–Whitney U-Test), для оценки динамики показателей до и через 6 мес. после операции использовался тест знаков (Sign Test). Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank R). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Уровни ММП-9, ММП-2 и ТИМП-1 определяли наборами для их количественного определения методом иммуноферментного анализа производства фирмы Bender MedSystems (Австрия), согласно инструкциям.

Результаты

Исходно группы статистически значимо различались по уровню САД ($p=0,004$) и ДАД ($p=0,01$), что подтверждает обнаруженную уже ранее тенденцию корреляции исходного уровня АД со степенью его снижения после РЧА почечных артерий. Значимых различий по полу, возрасту, стажу ГБ не обнаружено. В группах респондеров и нереспондеров количество больных СД 2-го типа статистически значимо не отличалось.

Через 6 мес. после оперативного лечения средние уровни САД, ДАД и ПАД составили у респондеров: 139 (129–150), 81 (72–84), 61 (64–82); у нереспондеров: 158 (148–169), 82 (77–100), 74 (57–79) мм рт. ст. В 1-й группе больных динамика САД, ДАД и ПАД составила в среднем 22 (16–32), 13 (7–18) и 10 (7–16) мм рт. ст. соответственно. В группе нереспондеров дельта САД составила – 5 (–16––2), ДАД – 3 (–6––1), а ПАД – 11 (2–20) мм рт. ст. При сравнении 2 групп выявлены достоверные различия по уровню САД через 6 мес. ($p=0,003$).

Динамика АД статистически достоверна в 1-й группе по САД, ДАД и ПАД ($p < 0,001$). Во 2-й группе показатели

АД не изменились ($p > 0,05$), однако интересной оказалась тенденция к снижению ПАД у нереспондеров. Среднее количество принимаемых гипотензивных препаратов не изменилось. У больных, страдающих СД 2-го типа, ПАД через 6 мес. достоверно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p=0,001$).

Уровни ММП-2 и 9, а также ТИМП-1 в группах респондеров и нереспондеров в исходе и на сроке 6 мес. после РЧА почечных артерий представлены в таблице.

Выявлено статистически значимое снижение уровня ММП-9 как в общей группе пациентов ($p < 0,001$), так и в каждой из групп в частности ($p=0,007$ – у респондеров, $p=0,02$ – у нереспондеров). У нереспондеров исходный уровень ТИМП-1 статистически значимо выше, чем у респондеров ($p=0,007$), и чем выше исходный уровень ТИМП-1, тем меньше снижалось ДАД через 6 мес. (умеренная отрицательная корреляционная связь с дельта ДАД, $r=-0,39$; $p < 0,05$). У пациентов с исходно более высоким уровнем ММП-9 ПАД на сроке 6 мес. было ниже – выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между этими показателями ($r=-0,39$; $p < 0,05$).

Других статистически значимых взаимосвязей между концентрацией ферментов и уровнями АД, а также стажем ГБ, наличием СД 2-го типа и уровнем гликемии как в исходе, так и на сроке 6 мес. не обнаружено.

Обсуждение

Обсуждается предположение, согласно которому развитие фиброза, проявляющееся повышением жесткости артерий, может быть одной из причин формирования резистентности АГ к проводимому лечению. По величине ПАД можно косвенно судить о степени жесткости артериального русла, возрастание которой может способствовать поддержанию и приводить к прогрессированию систолической АГ. При этом сопоставление динамики показателей сосудистой жесткости со степенью изменения уровней АД под влиянием эндоваскулярных методов лечения в данном исследовании пока не выявило каких-либо клинически значимых закономерностей. По результатам выполненной работы можно сделать следующие выводы:

- 1) Показатели сосудистой жесткости, оцененные по уровню ПАД, в группах респондеров и нереспондеров как до, так и после катетерного лечения статистически значимо не различались.
- 2) Степень снижения ММП-9 под влиянием ренальной

денервации одинаково выражена в обеих группах.

- 3) Содержание ТИМП-1 до вмешательства достоверно выше в группе нереспондеров. Выявлена отрицательная корреляционная связь между исходным уровнем ТИМП-1 и степенью снижения ДАД через 6 мес.

В связи с этим важно отметить, что обнаруженная при выполнении данной работы зависимость гипотензивного эффекта ренальной денервации от исходного содержания в крови ТИМП-1 и изменение концентрации ММП-9 под влиянием катетерных вмешательств на почечных артериях позволяют глубже понять механизм терапевтического эффекта эндоваскулярного лечения и имеют существенное значение для дифференцированного проведения этой процедуры в зависимости от характера метаболизма ферментов, непосредственно определяющих процессы фиброза. Более высокий уровень ТИМП-1 у нереспондеров описан впервые, эти результаты не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе, и в настоящее время интерпретация их затруднена.

Литература

1. Аксененко М.Б. Матриксная металлопротеиназа-9 как потенциальная молекулярная мишень для терапии меланомы кожи // Сибирск. онкологический журн. – 2011. – Приложение № 1. – С. 8–9.
2. Мазовка К.Е., Ткачев А.В. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в слизистой оболочке кишечника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от активности заболевания // Практ. медицина. – 2014. – Т. 1(77). – С. 53–56.
3. Павлюченко К.П., Олейник Т.В., Коробова А.В. Изменение уровней металлопротеиназы-9, ее тканевого ингибитора и цитокинов у больных сахарным диабетом 2-го типа: 1 год наблюдения // Таврический медико-биологический вестн. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 3(59). – С. 117–120.
4. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86–89.
5. Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // Акуш. и гин. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
6. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 87–91.
7. Dart A.M. Pulse pressure – a review of mechanisms and clinical relevance // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 975–984.
8. DeLeon-Pennell K.Y., Tian Y., Zhang B. et al. CD36 Is a Matrix Metalloproteinase-9 Substrate that Stimulates Neutrophil Apoptosis and Removal during Cardiac Remodeling // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2015. – P. 14–25.
9. Evrosimovska B., Velickovski B., Dimova C. et al. Matrix metalloproteinases (with accent to collagenases) // J. Cell Anim. Biol. – 2011. – Vol. 5(7). – P. 113–120.
10. Fana X.Z., Zhu H.J., Wu X. et al. Effects of doxycycline on cx43 distribution and cardiac arrhythmia susceptibility of rats after myocardial infarction // Iran J. Pharm. Res. – 2014. – Vol. 13(2). – P. 613–621.
11. Fontana V., Silva P.S., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413(7–8). – P. 656–662.
12. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension. Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants // Hypertension. – 2000. – Vol. 36(3). – P. 312–318.
13. Jefferis B.J., Whincup P., Welsh P. et al. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208(2). – P. 557–563.
14. Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G. TIMP-1 A Marker of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Fibrosis in Hypertension // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 136–141.
15. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front Biosci. – 2006. – Vol. 1(11). – P. 1696–1701.
16. Mason D.P., Kenagy R.D., Hasenstab D. et al. Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery // Circulation Research. – 1999. – Vol. 85(12). – P. 1179–1185.
17. Onal I.K., Altun B., Onal E.D. et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20(4). – P. 369–372.
18. Pender S.L., Tickle S.P., Docherty A.J. et al. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut // Immunol. – 1997. – Vol. 158. – P. 1582–1590.
19. Safar M.E., Bernard M.D., Levy I. et al. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864–2869.
20. Tayebjee M.H., Nadar S., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17(9). – P. 764–769.
21. Thiennu H.V., Zena W. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // Genes & Development. – 2000. – Vol. 14. – P. 2123–2133.
22. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // Genes & Development. – 2000. – Vol. 14(17). – P. 2123–2133.
23. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., Dakham Z. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25(2). – P. 372.
24. Zervoudaki A., Economou E., Stefanadis C. et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment // J. Human Hypertension. – 2003. – Vol. 17. – P. 119–124.
25. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профес-

сор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mordovin@cardio.tsu.ru.

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: pekarski@cardio.tsu.ru.

Рипт Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ripp@cardio.tsu.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: oon@cardio.tsu.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

УДК 616.127:575.162

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *NOS3* И *ITGB3* С РИСКом РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Э.Ф. Муслимова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: muslimovef@yandex.ru

ASSOCIATION BETWEEN *NOS3* AND *ITGB3* POLYMORPHISMS AND THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE

E.F. Muslimova

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель исследования: оценка ассоциации полиморфизма T-786C гена *NOS3* и полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции Западно-Сибирского региона. Материал и методы. В исследование включено 242 больных ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона. В группу контроля вошли 162 жителя г. Томска без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний. Генетическое тестирование выполнено методом аллель-специфичной ПЦР с использованием набора SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия). Для сравнения дискретных величин применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Генотип -786CC и аллель -786C гена *NOS3* чаще встречались среди больных ИБС, чем в группе здоровых добровольцев ($p=0,017$ и $p=0,007$). Показатель отношения шансов для аллеля -786C составил 1,51 [95% CI: 1,12–2,04]. Среди носителей генотипа -786CC чаще регистрировалась стенокардия III ФК ($p=0,044$), а у пациентов с генотипом -786TC отмечена наименьшая фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), $p=0,033$. Аллель 1565C гена *ITGB3* был более распространен среди больных ИБС ($p=0,025$), и отношение шансов, отражающее риск развития ИБС, для аллеля 1565C равно 1,58 [95% CI: 1,06–2,35]. Выводы. Носительство аллеля -786C полиморфизма T-786C гена *NOS3* и аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена *ITGB3* сопряжено с риском развития ИБС среди жителей Западно-Сибирского региона. Пациенты с генотипом -786CC гена *NOS3* составляют группу риска прогрессирования стенокардии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ген *NOS3*, ген *ITGB3*, стенокардия.

The aim of the study was to evaluate the association of the polymorphism of T-786C of *NOS3* gene and the polymorphism of T1565C of *ITGB3* gene with the risk of development and progression of coronary artery disease in the population of the West Siberian region. The study included 242 patients with coronary artery disease (CAD), residing in the territory of the West Siberian region. The control group consisted of 162 residents of Tomsk without cardiovascular and chronic diseases.