

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  $\chi^2$  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.

Genetic testing was performed by allele-specific PCR using SNP-express commercial kit (Lytech Company, Russia). Genotype distribution was assessed by a Pearson's chi-square test ( $\chi^2$ ) or Fisher's exact test. A p-value  $<0.05$  was considered to denote statistical significance. The genotype -786CC and the allele -786C of *NOS3* gene were more common among patients with CAD than in the group of healthy volunteers ( $p=0.017$  and  $p=0.007$ ). The odds ratio for -786C allele was 1.51 [95% CI: 1.12–2.04]. Functional class (FC) III angina was most prevalent among carriers of the genotype -786CC compared with subgroups of -786TT and -786TC genotypes ( $p=0.044$ ). Patients with genotype -786TC ( $p=0.033$ ) had the lowest left ventricular ejection fraction. The allele 1565C of *ITGB3* gene was more common among patients with CAD ( $p=0.025$ ), and the odds ratio developing CAD for 1565C allele is equal to 1.58 [95% CI: 1.06–2.35]. The allele -786C of polymorphism T-786C (*NOS3*) and the allele 1565C of polymorphism T1565C (*ITGB3*) were associated with the risk of CAD among the inhabitants of the West Siberian region. Patients with the genotype -786CC of *NOS3* gene constitute the group of the risk for angina progression.

**Key words:** CAD, gene *NOS3*, gene *ITGB3*, angina pectoris.

## Введение

ИБС является мультифакторным заболеванием, и риск ее развития определяется взаимодействием метаболических, поведенческих и генетических факторов [1].

Известно, что дисфункция эндотелия в совокупности с имеющимися факторами риска способствует возникновению и прогрессированию ИБС и выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода. В реализации функций эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Полиморфизм T-786C (rs2070744) гена *NOS3* обуславливает недостаток наработки фермента, что является причиной снижения синтеза и высвобождения NO, может привести к дисфункции эндотелия и служить основой для развития ИБС [5, 8].

В прогрессировании поражения коронарных артерий важнейшую роль играют тромбоциты. Процесс агрегации тромбоцитов заканчивается конформационным изменением комплекса GPIIb/IIIa, преобразующегося в рецептор для фибриногена [4]. Субъединица GPIIa кодируется геном *ITGB3*. У носителей аллеля 1565C полиморфизма T1565C (rs5918) данного гена регистрируется более высокая степень агрегации тромбоцитов, что лежит в основе предрасположенности к атеротромбозу [10].

Полиморфные варианты генов могут определять как риск возникновения патологии, так и тяжесть процесса у каждого конкретного пациента, но их эффекты зависят от популяционных особенностей исследуемых когорт.

Цель исследования: оценка ассоциации полиморфизма T-786C гена *NOS3* и полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с риском развития и прогрессирования ИБС в популяции Западно-Сибирского региона.

## Материал и методы

В исследование включено 242 больных хронической ИБС в возрасте  $58,1 \pm 8,5$  лет, прошедших обследование и наблюдавшихся в отделении реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии (Томск). Всем пациентам выполнено стентирование коронарных артерий. Стенокардию напряжения имели 222 (91,7%) пациента, из них стенокардия I функционального класса (ФК) выявлена у 50 (22,5%) человек, II ФК – у 99 (44,6%), III ФК – у 73 (32,9%). Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК по Нью-Йоркской классификации поставлен 63 (27,0%) пациентам, ХСН II ФК – 118 (50,7%) и ХСН III ФК – 52 (22,3%) больным ИБС.

Фракция выброса ЛЖ в общей выборке составила 62 (55; 65)%.

В группу контроля вошли 162 добровольца в возрасте  $52,7 \pm 8,2$  лет, проживающих на территории г. Томска, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний.

ДНК выделяли из образцов цельной крови с помощью набора реагентов "Wizard Genomic DNA Purification Kit" (Promega, USA). Амплификацию полиморфных участков генов выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием готового набора SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия) и дальнейшей электрофоретической детекцией.

Для анализа количественных данных использовали тест Манна–Уитни для двух независимых групп или тест Крускала–Уоллиса для нескольких независимых групп. Для сравнения дискретных величин использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Мы оценили распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов T-786C гена *NOS3* и T1565C гена *ITGB3* в выборках больных ИБС и здоровых добровольцев (группа контроля). Результаты представлены в таблице 1.

Оказалось, что генотип -786CC и аллель -786C гена *NOS3* статистически значимо чаще встречались среди пациентов, чем в группе контроля. Показатель отношения шансов для аллеля -786C составил 1,51 [95% CI: 1,12 – 2,04], что позволяет рассматривать носительство данного аллеля в качестве фактора риска ИБС в рассматриваемой популяции. Среди больных ИБС преобладали и носители аллеля 1565C гена *ITGB3*, а отношение шансов, отражающее риск развития ИБС, для аллеля 1565C превышало единицу – 1,58 [95% CI: 1,06 – 2,35].

Далее была проведена оценка тяжести ФК стенокардии и ХСН в группах пациентов, являющихся носителями разных полиморфных вариантов гена *NOS3* и гена *ITGB3*. Наблюдалось уменьшение частоты наиболее легкого ФК I стенокардии от 28,9% у носителей генотипа -786TT до 12,1% у носителей генотипа -786CC и наибольшая частота ФК III у гомозигот -786CC (табл. 2). Однако частота ФК I, II, III ХСН была сопоставимой. В то же время больные с генотипом -786TC отличались наименьшей фракцией выброса ЛЖ.

Результаты, полученные при исследовании полиморфизма T-786C гена *NOS3*, не противоречат данным, полученным другими исследователями. Так, в ряде работ отмечается, что для носителей аллеля -786C характерно увеличение тонуса венечных артерий и склонность к коронарному спазму [7, 8]. В украинской популяции установлена ассоциация между генотипом -786CC гена *NOS3* и острым коронарным синдромом [3]. Опубликованы данные и о том, что полиморфизм T-786C может выступать и в качестве предиктора рестеноза стентированных коронарных артерий [9].

Мы обнаружили ассоциацию носительства аллеля

1565C гена *ITGB3* с риском развития ИБС. В литературе описано, что для носителей аллеля 1565C гена *ITGB3* характерна повышенная агрегационная активность тромбоцитов [4, 6], что может приводить к прогрессированию поражения коронарных артерий и, в конечном счете, к развитию ИБС. В частности показано, что носительство аллеля 1565C сопряжено с высоким риском развития инфаркта миокарда, агрессивным протеканием атеротромботической болезни и более высокой смертностью [2, 10]. Однако в нашей выборке отсутствовали значимые различия по частоте ФК I, II, III стенокардии и ХСН, а также фракции выброса ЛЖ в группах пациентов с генотипом

1565TT и носителей аллеля 1565C гена *ITGB3* (табл. 3), что может быть обусловлено особенностями рассматриваемой выборки.

Таким образом, 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.

Таблица 1

**Распределение частот генотипов (n, %) и аллелей (%) в исследуемых группах**

Генотипы	Группы		p
	Пациенты (n=242)	Контроль (n=162)	
Ген <i>NOS3</i> Генотипы -786TT / -786TC / -786CC	87 (35,9) 120 (49,6) 35 (14,5)	76 (46,9) 75 (46,3) 11 (6,8)	0,017
Аллели -786T / -786C	60,7 / 39,3	70,1 / 29,9	0,007
Ген <i>ITGB3</i> Генотипы 1565TT / 1565TC / 1565CC	157 (64,9) 80 (33,0) 5 (2,1)	122 (75,3) 39 (24,1) 1 (0,6)	0,062
Аллели 1565T / 1565C	81,4 / 18,6	87,3 / 12,7	0,025

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между пациентами и контролем.

Таблица 2

**Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с тяжестью течения ИБС**

Показатели	Генотипы больных ИБС			p
	TT	TC	CC	
Возраст, годы	59 (54; 65) (n=87)	57 (51; 63) (n=120)	56 (53; 61) (n=35)	0,270
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	22 (28,9) 25 (32,9) 29 (38,2)	24 (21,2) 59 (52,2) 30 (26,6)	4 (12,1) 15 (45,5) 14 (42,4)	0,044
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	21 (25,6) 40 (48,8) 21 (25,6)	30 (25,6) 65 (55,6) 22 (18,8)	12 (35,3) 13 (38,2) 9 (26,5)	0,412
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (57; 67) (n=68)	61 (54; 65) (n=98)	63 (60; 65) (n=28)	0,033

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов TT, TC, CC.

Таблица 3

**Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ИБС**

Показатели	Генотипы больных ИБС				p; p1
	TT	TC	CC	TC+CC	
Возраст, годы	57 (52; 64) (n=157)	58 (53; 63) (n=80)	57 (54; 58) (n=5)	58 (53; 63) (n=85)	0,823; 0,555
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	35 (23,8) 65 (44,2) 47 (32,0)	14 (19,7) 33 (46,5) 24 (33,8)	1 (25,0) 1 (25,0) 2 (50,0)	15 (20,0) 34 (45,3) 26 (34,7)	0,881; 0,801
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	39 (25,7) 83 (54,6) 30 (19,7)	22 (29,0) 34 (44,7) 20 (26,3)	2 (40,0) 1 (20,0) 2 (40,0)	24 (29,6) 35 (43,2) 22 (27,2)	0,289; 0,227
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n=123)	62 (55; 65) (n=67)	65 (58; 68) (n=4)	63 (55; 65) (n=71)	0,731; 0,961

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов TT, TC, CC; p1 – уровень значимости различий между группами TT и TC+CC.

**Литература**

1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. – Женева : ВОЗ, 2013. – 156 с.
2. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России // Кардиология. – 2007. – № 7. – С. 29–34.
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 45–54.
4. Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553–564.
5. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
6. Undas A., Brummel K., Musial J. et al. P1A2 polymorphism of  $\beta 3$  integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2666–2672.
7. Erbs S., Baither Y., Linke A. et al. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 1814–1819.
8. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2864–2870.
9. Gomma A.H., Elrayess M.A., Knight C.J. et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, No. 24. – P. 1955–1962.
10. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIIa P1A2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // BMC Cardiovasc. Disorders. – 2010. – Vol. 10. – P. 41.

Поступила 14.02.2016

**Сведения об авторе**

**Муслимова Эльвира Фаритовна**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: muslimovef@yandex.ru.

УДК 616.124.2:616.12-008.3-073.96

## ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.Н. Гладких, Е.Н. Павлюкова, А.Е. Баев, Р.С. Карпов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск  
E-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru

## DYNAMICS OF LEFT VENTRICULAR MECHANICS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY STENTING

N.N. Gladkikh, E.N. Pavlyukova, A.E. Baev, R.S. Karpov

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

Цель: оценить механику левого желудочка (ЛЖ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после стентирования коронарных артерий (КА). Материал и методы. В исследование включено 52 пациента со стабильной ИБС в возрасте  $58,16 \pm 8,94$  лет с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 55% и более. По показаниям всем пациентам проведено стентирование КА. Syntax Score не превышал 22 усл. ед. До и в течение 1–7 дней (медиана – Ме=4 дня) после стентирования КА всем пациентам выполнены двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ), технология “след пятна” для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLSLV), глобальной ротации, скорости глобальной ротации в систолу и в раннюю диастолу на уровне митрального клапана (МК), папиллярных мышц (ПМ) и верхушки ЛЖ, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ. Всем пациентам производилась количественная оценка уровней тропонина I и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) до вмешательства, через 6 и 24 ч после стентирования. Результаты. До стентирования КА у 22 больных отмечалась GLSLV в пределах нормы (более –18,0%), у 30 больных наблюдалось снижение GLSLV (менее –18%). У пациентов с исходно сниженной GLSLV отмечалось более позднее наступление пика ротации ЛЖ на уровне ПМ и верхушки ЛЖ. После стентирования КА выявлены пациенты с улучшением и ухудшением GLSLV. По величине ротации, скручивания, раскручивания, поворота по оси ЛЖ пациенты с ухудшением и улучшением GLSLV не различались. В группе исходно сниженной GLSLV у пациентов с ухудшением ее после чрескожного вмешательства (ЧКВ) наблюдалось укорочение вре-