

ПОЛИМОРФИЗМ I/D ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-II-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ЕГО РОЛЬ В ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В. Истрати, Д. Манеа, Н. Барбакаръ, О. Каленич, А. Иким

*Государственный университет медицины и фармации "Н. Тестемицану"
Республики Молдова*

Институт генетики АН Республики Молдова

Научно-исследовательский институт кардиологии Республики Молдова

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, факторы риска развития, генотип, ген ангиотензинпревращающего фермента.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает занимать первое место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах.

Последнее десятилетие ученые обращают особое внимание на генетические факторы развития заболеваний, в том числе вызывает интерес вопрос о генетической предрасположенности к ИБС. Одним из перспективных подходов для выявления групп повышенного риска развития ИБС, прогноза течения заболевания и развития осложнений является анализ полиморфизма генов-кандидатов для развития ИБС.

ИБС генетически гетерогенна. Это значит, что в ее патогенезе вовлечены белки и ферменты, кодируемые различными генами, которые получили название генов-кандидатов. Поскольку современные научные работы доказывают принципиально важную роль дисбаланса в системе ренин—ангиотензин—альдостерона в патогенезе коронарного атеросклероза, одним из генов-кандидатов ИБС считается ген АПФ [7]. Он расположен на 17 хромосоме (17q22-24); в 16 интроне этого гена обнаружен полиморфный участок типа вставка/отсутствие вставки (I/D) с образованием трех генотипов — DD, II, ID.

Многие научные исследования показали, что существует корреляция между наличием у людей генотипа DD данного полиморфизма и более высоким уровнем АПФ в плазме крови. У носителей DD-АПФ уровень АПФ в крови примерно на 60% выше, чем у носителей генотипа II [5].

Большой интерес вызвало сообщение французских ученых группы Ф. Камбиена в 1992 году в журнале "Nature" [2], а также дальнейшие работы исследователей разных стран, которые получили достоверные данные о высокой вероятности развития ИБС у носителей генотипа DD-гена АПФ [1, 3—5]. Но данные научных работ в этой области неоднородны [6], что предполагает проведение

исследований в каждой отдельной популяции для формирования выводов именно по данной этнической группе, с подтверждением наличия взаимосвязи между генотипом DD-АПФ и развитием ИБС.

Цель исследования — определение роли полиморфизма I/D гена АПФ в развитии ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 102 пациента (85 мужчин и 17 женщин) с ИБС, находившихся на лечении в кардиологических отделениях Молдавского НИИ кардиологии, Муниципальной клинической больницы № 3 и Центрального клинического госпиталя, в возрасте от 31 до 71 года — в среднем (58,33±0,98) года. Диагноз ИБС был подтвержден данными коронароангиографии (87 больных) или ЭКГ, ЭхоКГ о наличии рубцовых изменений после перенесенного инфаркта миокарда. Коронароангиографию проводили в условиях Молдавского НИИ кардиологии. По показаниям коронароангиографии все обследуемые были распределены на 3 группы — со значительным поражением одной коронарной артерии, двух и трех коронарных артерий (во всех группах возраст существенно не отличался). Контрольная группа составила 50 доноров (40 мужчин и 10 женщин) без сердечно-сосудистых или эндокринных заболеваний в возрасте 34—68 лет — средний возраст (54,3±1,47) года.

Генетические анализы были сделаны в условиях Института генетики АН РМ. ДНК выделяли из венозной крови. Генотипы I/D гена АПФ определяли путем изучения размеров фрагментов ДНК после амплификации полиморфного участка гена АПФ, которую проводили методом ПЦР, используя праймеры и условия ПЦР по методике Б. Ригата и Ф. Камбиена (рисунок). Сравнительный анализ частоты генотипов гена АПФ проводили с исполь-

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

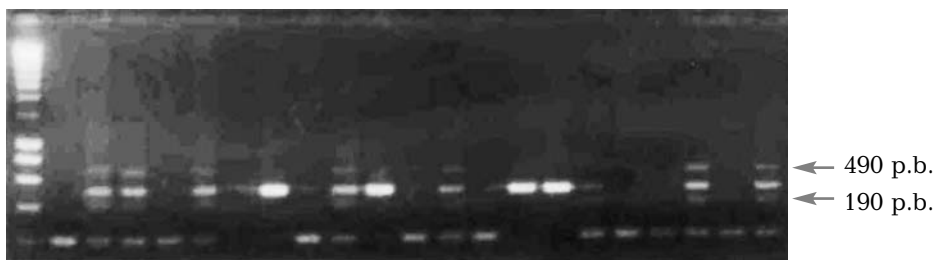


Рисунок. Результаты электрофоретического анализа амплифицированных фрагментов у части пациентов с ИБС. Стрелки указывают локализацию фрагментов 490 p.b. и 190 p.b.
M — молекулярные маркеры

зованием критериев χ^2 , t, точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных без сердечно-сосудистой патологии (в контрольной группе) была выявлена более высокая частота генотипа II гена АПФ (32%) и более низкая частота генотипа DD-АПФ (12%) по сравнению с таковой в популяциях Дании, Франции, а также России. Но такое распределение частот генотипов гена АПФ сопоставимо с теми результатами, которые представлены в работах японских и китайских ученых.

Анализ результатов показал статистически значимое увеличение частоты генотипа DD-АПФ у

больных ИБС — в 2,2 раза выше, чем в контрольной группе ($P_{\text{Фишер}} = 0,038$). Между тем частота генотипа II-АПФ определилась в 1,6 раза ниже в общей группе больных, чем в контрольной группе ($P_{\text{Фишер}} > 0,05$) (табл. 2).

Полученные данные позволяют сделать вывод, что генотип DD гена АПФ придает его носителям повышенный риск развития ИБС. В нашем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи между исследуемыми генотипами гена АПФ и степенью поражения коронарных артерий (табл. 3).

Мы выделили отдельную подгруппу больных ($n=17$) с ИБС, но без "классических" факторов риска развития ИБС по следующим параметрам: (1) индекс Кетле ≤ 26 кг/м²; (2) холестерин в крови

Таблица 1. Распределение генотипов II, ID, DD гена АПФ у индивидуумов без сердечно-сосудистой патологии по данным литературы

Страна	II	ID	DD	P (χ^2)	Источник
Молдова	32,0	56,0	12,0		Наше исследование
Германия	19,9	49,2	30,9	> 0,05	Gardemann, 1995
Англия	19,0	45,6	35,4	> 0,05	Alg.- Larsen, 1997
Франция	22,0	50,0	28,0	> 0,05	Cambien, 1992
Россия	22,0	50,0	28,0	> 0,05	Малыгина, 2000
Япония	44,0	45,0	11,0	> 0,05	Xang, 1994

Таблица 2. Распределение генотипов II, ID, DD гена АПФ в исследуемых группах

Генотип	Контрольная группа (n=80)	Больные с ИБС (n=102)	P (χ^2)	P _{Фишер}
II	32% (25)	19,6% (20)	0,091	0,106
ID	56% (45)	52,9% (54)	0,722	0,733
DD	12% (10)	27,5% (28)	0,032*	0,038*

Примечание. * $P < 0,05$.

Таблиця 3. Розподіл генотипів II, ID, DD гена АПФ в групах хворих ІБС в залежності від кількості уражених коронарних артерій

Кількість уражених артерій	Генотип II (n=14)	Генотип ID (n=45)	Генотип DD (n=28)	Об'єднане загальне кількість (n=87)
Одна	18,5% (5)	56% (15)	25,5% (7)	31% (27)
Дві	15,5% (6)	46% (18)	38,5% (15)	45% (39)
Три	14,5% (3)	57% (12)	28,5% (6)	24% (21)
P (χ^2)	0,1	0,277	0,175	

< 5,2 ммоль/л; (3) ЛПНП (ліпопротеїди низкої щільності) < 3,2 ммоль/л; (4) ЛПВП (ліпопротеїди високої щільності) > 1 ммоль/л; (5) тригліцериди крові < 2,3 ммоль/л. При вивченні розподілу генотипів гена АПФ в цій підгрупі ми отримали наступні результати: частота генотипу DD-АПФ у хворих без згаданих факторів ризику розвитку ІБС статистично значуще вище (30%), ніж зустрічається частота цього генотипу (DD) серед здорових осіб (12%). Таким чином, генотип DD-АПФ пов'язаний з розвитком ІБС навіть без деяких класических факторів ризику захворювання. Дані факти можуть бути використані в основу пояснення цих клінічних випадків, коли у індивідуумів без факторів ризику все ж розвивається ІБС.

ВИВОДИ

1. Виявлено позитивну достовірну взаємозв'язок між наявністю генотипу DD фактора і високим ризиком розвитку ІБС.

2. Розподіл генотипів поліморфізму I/D гена АПФ серед осіб без серцево-судинної патології в нашому дослідженні статистично не відрізняється від такої в популяціях Східної Європи, але відслідковується більш низька зустрічальність генотипу DD.

3. В нашій роботі не виявилася достовірної кореляції між поліморфізмом I/D-АПФ і ступенем ураження коронарних артерій.

4. Генотип DD-АПФ може розглядатися як фактор ризику розвитку ІБС у індивідуумів без наявності дисліпідемії або ожиріння.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Agerholm L.B., Nordestgaard B.G., Steffensen R. et al. ACE gene polymorphism: ischemic heart disease and longevity in 10,150 individuals. A case-referent and retrospective cohort study based on the Copenhagen City Heart Study // *Circulation*.— 1997.— Vol. 95.— P. 2358—2367.

2. Cambien F., Poirier O., Lecerf L. et al. Deletion polymorphism in the gene ACE is a potent risk factor of myocardial infarction. *Nature* 1992.— Vol. 359.— P. 641—644.

3. Gardemann A., Weiß T., Schwartz O. et al. Gene Polymorphism but not Catalytic Activity of Angiotensin I-Converting Enzyme Is Associated With Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction in Low-Risk Patients. *Circulation*, Nov 1995.— Vol. 92.— P. 2796—2799.

4. Ludwig E., Corneli P., Anderson J. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with myocardial infarction but not with development of coronary stenosis // *Circulation*.— 1995.— Vol. 91.— P. 2120—2124.

5. Mattu R.K., Needham E.W.A., Galton D.J. et al. A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly Heart Study // *Circulation*.— 1995.— Vol. 91.— P. 270—274.

6. Miettinen H., Korpela K., Hamaiaimen L. et al. Polymorphisms of the apolipoprotein and angiotensin converting enzyme genes in young North Karelian patients with coronary heart disease // *Hum. Genet.*— 1994.— Vol. 94.— P. 189—192.

7. Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al. PCR detection of the insertion-deletion polymorphism of the human ACE gene // *Nucleic Acid Research*.— 1991.— Vol. 20.— P. 1433.

ПОЛІМОРФІЗМ I/D ГЕНА АНГІОТЕНЗИН-II-ПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ ТА ЙОГО РОЛЬ В РОЗВИТКУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

В. Істраті, Д. Манеа, Н. Барбакарь, О. Каленич, А. Іким

У низці наукових праць, опублікованих з 1992 року, представлено дані про достовірний взаємозв'язок між наявністю генотипу DD гена ангіотензин-II-перетворювального ферменту (АПФ) і розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) у носіїв даного генотипу в деяких популяціях.

У роботі досліджено розподіл генотипів гена АПФ (II, ID, DD) у 102 хворих ІХС і в контрольній групі (50 чоловік без серцево-судинних захворювань або цукрового діабету). Діагноз ІХС було підтверджено даними коронароангіографії або наявністю інфаркту міокарда на ЕКГ, ЕхоКГ. Виявлено достовірний взаємозв'язок між наявністю генотипу DD-АПФ і розвитком ІХС. При виключенні з досліджуваної групи пацієнтів, у яких були класичні чинники ризику (індекс Кетле ≥ 26 кг/м², артеріальна гіпертензія, дисліпідемія), достовірний взаємозв'язок між генотипом DD-АПФ і розвитком ІХС зберігся.

Дані дослідження дають підстави виділити генотип DD гена АПФ як чинник ризику розвитку ІХС у нашій популяції, особливо в індивідуумів без класичних чинників ризику.

ANGIOTENSIN-II-CONVERTING ENZYME I/D POLYMORPHISM AND ITS ROLE IN CORONARY ARTERY DISEASE

V. Istrate, D. Manea, N. Barbakar', O. Kalenich, A. Ikym

Many research works, published after 1992, revealed results concerning veridical correlation between DD genotype of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene and development of coronary artery disease (CAD) in some populations.

In the present study we investigated the distribution of ACE gene genotypes (II, ID, DD) in 102 patients with CAD and in control group (50 persons without cardiovascular or endocrine diseases). The diagnosis of CAD was established on the base of coronary angiography or in the case of presence of myocardial infarction's signs on ECG, EchoCG. The significant correlation between DD genotype of ACE gene and CAD development has been revealed. When subjects with classic cardiovascular risk factors (BMI ≥ 26 kg/m², dyslipidemia, arterial hypertension) were excluded from the investigated group, the significant association of DD genotype with CAD was preserved.

Our results provided evidence that DD genotype of ACE gene might be the risk factor of CAD in our population, especially in individuals without classic risk factors.