

УДК 616-005.4-092:616.13-004.6-06

**В.Й. Целуйко<sup>1</sup>, Л.М. Яковлева<sup>1</sup>, О.Д. Ярова<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти<sup>2</sup> Сумський обласний кардіологічний диспансер<sup>3</sup> Сумська міська клінічна лікарня № 5

## Клініко-анамнестична характеристика хворих з клінічними виявами атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази

**Мета роботи** – дослідити поширеність поліморфних варіантів T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) у хворих з верифікованим атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок та їх зв'язок із клінічними виявами захворювання.

**Матеріали і методи.** Обстежено 100 пацієнтів з верифікованим атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК). У контрольну групу увійшли 35 осіб без змін у вінцевих артеріях з негативними результатами навантажувальних тестів. Крім загальноклінічних досліджень, проводили селективну коронароангіографію, доплерографію судин нижніх кінцівок і сонної артерії, визначали товщину комплексу інтима – медія, плечо-гомільковий індекс. Алельний поліморфізм промотора гена eNOs вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати.** За результатами генотипування частка генотипів T/T у контрольній групі й у пацієнтів з АПАНК статистично значуще не відрізнялася, генотип C/T частіше реєстрували в контрольній групі ( $p = 0,01$ ), у той час як поширеність генотипу C/C у пацієнтів з АПАНК була значно вищою, ніж у здорових осіб (41 проти 5,7 %,  $p = 0,0001$ ). Пацієнти були розділені на три групи: I ( $n = 33$ ) – з генотипом T/T, II ( $n = 26$ ) – з генотипом C/T, III ( $n = 41$ ) – з генотипом C/C. Середній вік маніфестації АПАНК у хворих з генотипом C/C був значно нижчим ( $50,15 \pm 0,63$  року), ніж у пацієнтів з генотипами T/T ( $58,45 \pm 1,17$  року;  $p = 0,001$ ) і C/T ( $53,53 \pm 1,28$  року;  $p = 0,01$ ). Хворі III групи мали тяжчі клінічні вияви артеріальної недостатності нижніх кінцівок (за класифікацією Фонтейна – Покровського). У цій групі статистично значуще частіше, ніж у I та II групах, реєстрували ішемію IV стадії: відповідно 61,0 % проти 3,0 % ( $p = 0,001$ ) та 30,8 % ( $p = 0,03$ ). Хворі – носії генотипу C/C мали тяжчий перебіг ішемічної хвороби серця: інфаркт міокарда перенесли 31,7 % осіб III групи порівняно з 3,0 % I групи ( $p = 0,005$ ) та 7,7 % II групи ( $p = 0,045$ ); стабільну стенокардію напруження III функціонального класу реєстрували статистично значуще частіше в осіб III групи ( $p = 0,008$ ).

**Висновки.** Розвиток АПАНК може бути частково пов'язаним з поліморфізмом T(-786)C промотора гена eNOs, про що свідчить у 2,74 рази ( $p = 0,001$ ) більша частота виявлення мінорного алеля C у генотипі цих хворих, ніж у здорових осіб. Результати проведеного дослідження показали, що у хворих з алелем C поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs захворювання виявляється в більш ранньому віці, клінічні вияви ішемії нижніх кінцівок більш тяжкі, супутню ішемічну хворобу серця діагностують частіше.

**Ключові слова:** атеросклероз периферичних артерій, ішемічна хвороба серця, поліморфізм промотора гена ендотеліальної NO-синтази.

На сьогодні атеросклероз розглядають як мультифакторний процес, ініціація розвитку якого, локалізація в тому чи іншому судинному басейні та, відповідно, гетерогенність клінічних виявів визначаються складним характером взаємодії показників навколишнього середовища і традиційних чинників ризику з генетичним поліморфізмом багатьох генів, які можуть торкатися не тільки порушень ліпідного обміну, а й інших ланок патогенезу атеросклеротичного процесу [10, 12, 16]. Генетичний поліморфізм визначають як наявність у популяції двох або більше альтернативних варіантів гена, які трапляються з частотою не менше 1–5 % та обумовлені у 95 % випадків однонуклеотидними замінами. Однонуклеотидний поліморфізм може призводити до змін рівня або активності продуктів експресії гена – ферментів, рецепторів, структурних або транспортних білків, що може модулювати внесок тієї чи іншої ланки патогенезу і тим самим прямо або опосередковано впливати на клінічні вияви та перебіг морфологічно пов'язаних з атеросклерозом серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3, 9].

Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може відігравати роль у патогенезі атеросклерозу, особливу увагу привертає ген ендотеліальної NO-синтази (eNOs) [5, 14]. В експерименті показано, що наявність алеля С у положенні –786 промотора гена ендотеліальної NO-синтази (eNOs) призводить до зниження його експресії, а недостатнє утворення eNOs є причиною зменшення синтезу і вивільнення оксиду азоту і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [9]. У клінічних дослідженнях виявлено, що інтенсивність експресії гена eNOs на 35 % менша при генотипі С/С промотора, ніж у гомозигот за алелем Т [1].

У деяких клінічних дослідженнях, зокрема в попередньо проведеному нами дослідженні, доведено зв'язок алельного поліморфізму Т(–786)С промотора гена eNOs у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з виразністю атеросклеротичного ураження вітцевих артерій та поширенням атеросклеротичного процесу на інші судинні басейни [4, 5]. Водночас дослідження ролі означеного поліморфізму щодо ініціації розвитку та особливостей клінічних виявів атеросклерозу периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) поодинокі та мають суперечливий характер [13, 15].

**Мета роботи** – дослідити поширеність поліморфних варіантів Т(–786)С промотора гена ендотеліальної NO-синтази у хворих з верифікованим атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок та їх зв'язок із клінічними виявами захворювання.

## Матеріали і методи

Обстежено 100 хворих з клінічними виявами АПАНК, які лікувалися в хірургічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 5 (усі пацієнти чоловічої статі). Середній вік обстежених становив  $(60,7 \pm 0,9)$  року. Клінічним виявом захворювання була ішемія нижніх кінцівок, у 22 (22 %) хворих – артеріальна недостатність II стадії за класифікацією Фонтейна – Покровського, у 44 (44 %) – III стадії, у 34 (34 %) – IV стадії.

Окрім загальноприйнятого обстеження, у хворих проводили доплерографію судин нижніх кінцівок та сонних артерій (СА) з оцінкою товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ) за загальноприйнятими методиками [11], визначали гомілково-плечовий індекс (ГПІ).

Для діагностики ІХС усім хворим проведено холтеровське моніторування ЕКГ, електрокардіографічне та ехокардіографічне обстеження, також проаналізовано попередню медичну документацію та результати селективної коронарної ангіографії.

Групу контролю становили 35 здорових осіб (середній вік  $(57,7 \pm 2,2)$  року), в яких при обстеженні з різних причин ГПІ був більшим за 0,9, ТКІМ – менша за 0,9, результат навантажувального тесту був негативним, при проведенні селективної коронарної ангіографії не виявлено атеросклеротичних та морфологічних змін вітцевих судин.

До дослідження не залучали пацієнтів жіночої статі через гендерні особливості розподілу алелів поліморфізму Т(–786)С промотора гена eNOs.

Алельний поліморфізм Т(–786)С промотора гена eNOs досліджували за методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія). Виділяли ДНК з букального епітелію за допомогою реагента «ДНК-експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія) згідно з інструкцією. Відповідно до Гельсінської декларації всіх пацієнтів проінформували про клінічне дослідження, і всі вони дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистичну обробку отриманих даних здійснено за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Кількісні ознаки за нормального розподілу представлено у вигляді середньої стандартної похибки ( $M \pm m$ ). Міжгрупову різницю якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса для малих вибірок. Для всіх видів аналізу різницю вважали статистично значущою у разі  $p < 0,05$  [2]. Можливий зв'язок

алельного поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs з вірогідністю розвитку подій оцінювали за відношенням шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ).

## Результати та обговорення

В обстежених хворих маніфестацію АПАНК зареєстровано у віці в середньому (53,76 ± 0,67) року. Поширеність традиційних чинників ризику становила: артеріальної гіпертензії – 55 %, куріння – 54 %, ожиріння – 42 %, цукрового діабету 2-го типу – 27 %; спадковість, обтяжену щодо раннього розвитку ССЗ, мали 59,0 % хворих. При проведенні аналізу попередньої медичної документації гіперліпідемію до призначення ліпідознижувальної терапії виявлено у 71 % пацієнтів (табл. 1).

ІХС діагностовано у 37 % осіб. ІМ раніше перенесли 16 % хворих, у тому числі 11 % пацієнтів – з патологічним зубцем Q та 5 % – без зубця Q. Більше ніж один ІМ перенесли 2 % осіб. У 37 % обстежених клінічним виявом ІХС була стабільна стенокардія напруження, у 20 % із них толерантність до фізичного навантаження відповідала II ФК, а у 17 % – III ФК. ГПМК в анамнезі мали 13 % хворих, атеросклероз СА верифіковано у 34 % обстежених.

У проведеному нами дослідженні при генотипуванні поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у контрольній групі генотипи T/T, T/C і C/C виявили відповідно у 45,7; 48,6 та 5,7 % [6]. В українській популяції частота виявлення означених генотипів суттєво не відрізняється і становить відповідно 48,2; 45,8 та 6,0 % [4].

При дослідженні алельного поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у пацієнтів з АПАНК генотип C/C виявлено у 41 % пацієнтів, T/T – у 33,0 % та C/T – у 26,0 % осіб (табл. 2). Таким чином, в обстежених нами хворих з АПАНК мінорний алель С, генотипи C/T та C/C поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs траплялися статистично значуще частіше, ніж у здорових осіб (відповідно  $\chi^2 = 11,03$ ,  $p = 0,001$ ;  $\chi^2 = 6,09$ ,  $p = 0,01$  та  $\chi^2 = 14,87$ ,  $p = 0,0001$ ). Проведений статистичний аналіз свідчить, що в генотипі хворих з клінічними виявами АПАНК мінорний алель С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs трапляється у 2,74 разу ( $p = 0,001$ ) частіше, ніж у здорових осіб.

На другому етапі нашого дослідження хворі з АПАНК були розподілені на три групи залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs: I групу становили 33 (33 %) хворих з генотипом T/T, II – 26 (26 %) з генотипом C/T, III – 41 (41 %) з генотипом C/C (табл. 3).

Таблиця 1  
Клінічна характеристика хворих (n = 100)

Показник	Значення
Середній вік, роки	60,7 ± 0,9
Середній вік маніфестації АПАНК, роки	53,76 ± 0,67
АПАНК, стадія ішемії за Фонтейном – Покровським	
II стадії	22 (22,0 %)
III стадії	44 (44,0 %)
IV стадії	34 (34,0 %)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,75 ± 0,50
Ожиріння <sup>1</sup>	42 (42,0 %)
Куріння	54 (54,0 %)
Цукровий діабет 2-го типу	27 (27,0 %)
Артеріальна гіпертензія	55 (55,0 %)
Гіперліпідемія <sup>2</sup>	71 (71,0 %)
Спадковість, обтяжена щодо раннього <sup>3</sup> розвитку ССЗ	59 (59,0 %)
ІХС	37 (37,0 %)
ІМ в анамнезі	
Із зубцем Q	11 (11,0 %)
Без зубця Q	5 (5,0 %)
Стабільна стенокардія	
II ФК	20 (20,0 %)
III ФК	17 (17,0 %)
ГПМК в анамнезі	13 (13,0 %)
Атеросклероз СА	34 (34,0 %)

Категорійні показники представлено як кількість випадків та частка, кількісні – як  $M \pm m$ .

<sup>1</sup> ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Загальний холестерин > 5,2 моль/л та/або холестерин ліпопротеїнів низької щільності > 3 моль/л).

<sup>3</sup> Вік чоловіків < 55 років, вік жінок < 65 років.

ІМТ – індекс маси тіла; ІМ – інфаркт міокарда; ФК – функціональний клас; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

Середній вік маніфестації АПАНК у хворих III групи, які були гомозиготами за мінорним алелем С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs, був статистично значуще меншим, ніж у носіїв алеля Т:  $p = 0,001$  та  $p = 0,01$  порівняно з хворими I та II груп відповідно (див. табл. 3).

За класифікацією Фонтейна – Покровського хворі III групи мали більш тяжкі клінічні вияви артеріальної недостатності нижніх кінцівок. У цій групі хворих статистично значуще частіше, ніж у I та II групах, траплялася ішемія IV стадії за класифікацією Фонтейна – Покровського: 61,0 % проти відповідно 3,0 % ( $p = 0,001$ ) та 30,8 % ( $p = 0,03$ ). Більш сприятливий перебіг АПАНК,

Таблиця 2

**Розподіл алелів та генотипів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих з АПАНК та в контрольній групі**

Показник	Контрольна група (n = 35)	Хворі з АПАНК (n = 100)	$\chi^2$	p	ВШ (95 % ДІ)
Генотип T/T	16 (45,7 %)	33 (33,0 %)	1,81	0,18	–
Генотип C/T	17 (48,6 %)	26 (26,0 %)	6,09	0,01	0,37 (0,17–0,83) p = 0,01
Генотип C/C	2 (5,7 %)	41 (41,0 %)	14,87	0,0001	11,47 (2,44–35,86) p = 0,0001
Алель С	21 (30,0 %)	108 (54,0 %)	11,03	0,001	2,74 (1,52–4,81) p = 0,001
Алель Т	49 (70,0 %)	92 (46,0 %)	11,03	0,001	0,37 (0,21–0,66) p = 0,001

ішемію II стадії за класифікацією Фонтейна – Покровського, статистично значуще частіше реєстрували у I групі, ніж у II, – 54,6 проти 15,4 % ( $\chi^2 = 9,54$ ,  $p = 0,002$ ). У пацієнтів III групи цю стадію артеріальної недостатності нижніх кінцівок не виявлено взагалі.

При аналізі поширеності традиційних чинників ризику встановлено, що в групах хворих, які були носіями мінорного алеля С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs, статистично значуще більшою, ніж у I групі, була частка хворих зі спадковістю, обтяженою щодо розвитку ССЗ: 61,5 % та 78,0 % проти 33,3 %,  $\chi^2 = 4,66$ ;  $p = 0,003$  та  $\chi^2 = 15,02$ ;  $p = 0,0001$  при порівнянні з II та III групою відповідно.

Хоча середнє значення ІМТ в усіх трьох групах обстежених хворих було порівняним, у групі гомозигот за алелем Т (I група) статистично значуще більшою, ніж у гомозигот за алелем С (III група), була частка хворих з ожирінням: 54,6 % проти 31,7 % ( $\chi^2 = 3,92$ ;  $p = 0,047$ ). За аналізом попередньої медичної документації у хворих I та II групи статистично значуще частіше, ніж у пацієнтів III групи, реєстрували гіперліпідемію до призначення статинів: 84,8 % та 84,6 % проти 51,2 %,  $\chi^2 = 9,24$ ;  $p = 0,002$  та  $\chi^2 = 7,72$ ;  $p = 0,006$  відповідно. Отримані нами дані потребують подальшого аналізу та, на нашу думку, можуть бути пов'язаними, як з особливостями вибірки, так і з більш потужним впливом, ніж гіперліпідемія, поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs щодо особливостей клінічних виявів АПАНК. Так, доведено, що алельний поліморфізм означеного гена незалежно від інших чинників визначає перебіг і прогноз у хворих на ІХС [7].

За поширеністю інших традиційних чинників ризику групи обстежених хворих були порівняними.

За даними міжнародного реєстру REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued

Health), до якого внесено близько 68 000 осіб із 44 країн [8], доведено що поширеність ІХС у цій когорті становила 60 %; у 75 % із обстежених пацієнтів ІХС була єдиним виявом атеросклеротичного ураження, а у 25 % осіб поєднувалася з ураженням СА та АПАНК. У результаті тривалого спостереження доведено, що залучення до атеротромботичного процесу більш ніж одного судинного басейну зумовлює значне зростання кількості таких серйозних ускладнень, як ІМ, інсульт та серцево-судинна смерть [7, 8]. У нашому дослідженні ІХС діагностовано у 37 % обстежених з АПАНК. Частка хворих на ІХС була статистично значуще більшою у II та III групах обстежених, ніж у групі гомозигот за алелем Т поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs: 46,2 % та 53,7 % проти 9,1 %,  $\chi^2 = 8,67$ ;  $p = 0,003$  та  $\chi^2 = 14,30$ ;  $p = 0,0002$  відповідно. Хворі – носії генотипу C/C означеного поліморфізму мали тяжчий перебіг ІХС: частка хворих, що перенесли ІМ в анамнезі, у III групі становила 31,7 % і була більшою, ніж у I (3,0 %;  $\chi^2 = 8,02$ ;  $p = 0,005$ ) та II (7,7 %;  $\chi^2 = 3,99$ ;  $p = 0,045$ ) групах. Пацієнти, які перенесли більше одного ІМ, були лише в III групі хворих з АПАНК – 4,9 %. Клінічним виявом ІХС у 29,3 % хворих III групи була стабільна стенокардія напруження III ФК, що статистично значуще більше, ніж у I групі, – 3,0 % ( $\chi^2 = 6,97$ ;  $p = 0,008$ ). Вищу толерантність до фізичного навантаження, II ФК стенокардії, частіше реєстрували серед обстежених I групи, ніж II та III: 6,1 % проти 30,8 % ( $\chi^2 = 4,67$ ;  $p = 0,03$ ) та 24,4 % ( $\chi^2 = 3,27$ ;  $p = 0,07$ ) відповідно.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що за наявності у генотипі хворих з АПАНК алеля С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs маніфестація захворювання відбувається у молодшому віці, клінічні вияви ішемії нижніх кінцівок тяжчі, супутню ІХС діагностують статистично значуще частіше. Навіть

Таблиця 3

## Клінічна характеристика хворих залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOS

Показник	Генотип T/T (n = 33)	Генотип C/T (n = 26)	Генотип C/C (n = 41)	$\chi^2$ ; p
	1	2	3	
Середній вік маніфестації АПАНК, роки	58,45 ± 1,17	53,53 ± 1,28	50,15 ± 0,63	$p_{1-2} = 0,007$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,01$
АПАНК, стадія ішемії за Фонтейном – Покровським				
II стадія	18 (54,6 %)	4 (15,4 %)	0	9,54; $p_{1-2} = 0,002$
III стадія	14 (42,4 %)	14 (53,8 %)	16 (39,0 %)	0,76; $p_{1-2} = 0,38$ 0,09; $p_{1-3} = 0,77$ 1,41; $p_{2-3} = 0,23$
IV стадія	1 (3,0 %)	8 (30,8 %)	25 (61,0 %)	6,64; $p_{1-2} = 0,01$ 24,45; $p_{1-3} = 0,001$ 4,66; $p_{2-3} = 0,03$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,69 ± 0,95	28,92 ± 0,80	29,46 ± 0,84	$p_{1-2} = 0,34$ $p_{1-3} = 0,17$ $p_{2-3} = 0,66$
Ожиріння	18 (54,6 %)	11 (42,3 %)	13 (31,7 %)	0,87; $p_{1-2} = 0,35$ 3,92; $p_{1-3} = 0,047$ 0,78; $p_{2-3} = 0,38$
Куріння	18 (54,6 %)	12 (46,2 %)	24 (58,5 %)	0,41; $p_{1-2} = 0,52$ 0,12; $p_{1-3} = 0,73$ 0,98; $p_{2-3} = 0,32$
Цукровий діабет 2-го типу	7 (21,2 %)	7 (26,9 %)	13 (31,7 %)	0,36; $p_{1-2} = 0,61$ 1,02; $p_{1-3} = 0,31$ 0,17; $p_{2-3} = 0,67$
Артеріальна гіпертензія	15 (45,4 %)	14 (53,8 %)	26 (63,4 %)	0,41; $p_{1-2} = 0,52$ 1,39; $p_{1-3} = 0,12$ 0,61; $p_{2-3} = 0,44$
Гіперліпідемія	28 (84,8 %)	22 (84,6 %)	21 (51,2 %)	0,12; $p_{1-2} = 0,73$ 9,24; $p_{1-3} = 0,002$ 7,72; $p_{2-3} = 0,006$
Спадковість, обтяжена щодо раннього розвитку ССЗ	11 (33,3 %)	16 (61,5 %)	32 (78,0 %)	4,66; $p_{1-2} = 0,003$ 15,02; $p_{1-3} = 0,0001$ 2,13; $p_{2-3} = 0,14$
ІХС	3 (9,1 %)	12 (46,2 %)	22 (53,7 %)	8,67; $p_{1-2} = 0,003$ 14,30; $p_{1-3} = 0,0002$ 0,36; $p_{2-3} = 0,55$
ІМ в анамнезі	1 (3,0 %)	2 (7,7 %)	13 (31,7 %)	0,05; $p_{1-2} = 0,83$ 8,02; $p_{1-3} = 0,005$ 3,99; $p_{2-3} = 0,045$
Із зубцем Q	0	2 (7,7 %)	9 (21,9 %)	1,43; $p_{2-3} = 0,23$
Без зубця Q	1 (3,0 %)	0 (0 %)	4 (9,8 %)	0,46; $p_{1-3} = 0,5$
Більше одного ІМ в анамнезі	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (4,9 %)	–
Стабільна стенокардія II ФК	2 (6,1 %)	8 (30,8 %)	10 (24,4 %)	4,67; $p_{1-2} = 0,03$ 3,27; $p_{1-3} = 0,07$ 0,08; $p_{2-3} = 0,77$
Стабільна стенокардія III ФК	1 (3,0 %)	4 (15,4 %)	12 (29,3 %)	1,49; $p_{1-2} = 0,22$ 6,97; $p_{1-3} = 0,008$ 1,01; $p_{2-3} = 0,31$
ГПМК в анамнезі	1 (3,0 %)	4 (15,4 %)	8 (19,5 %)	1,49; $p_{1-2} = 0,22$ 3,23; $p_{1-3} = 0,07$ 0,01; $p_{2-3} = 0,92$
Атеросклероз СА	8 (24,2 %)	9 (34,6 %)	17 (41,5 %)	0,34; $p_{1-2} = 0,56$ 1,72; $p_{1-3} = 0,19$ 0,09; $p_{2-3} = 0,76$

Категорійні показники представлено як кількість випадків та частка, кількісні – як  $M \pm m$ .

за умови відсутності скарг на ангінозні напади хворим з клінічними виявами АПАНК, особливо які є носіями мінорного алеля С означеного поліморфізму, слід рекомендувати ретельніше обстеження з використанням інформативних методів діагностики ІХС.

## Висновки

Розвиток атеросклерозу периферичних артерій нижніх кінцівок може бути частково пов'язаним з

поліморфізмом T(-786)C промотора гена eNOs, про що свідчить у 2,74 разу ( $p = 0,001$ ) більша частота виявлення мінорного алеля С у генотипі цих хворих, ніж у здорових осіб.

У пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок за наявності в генотипі алеля С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs клінічні вияви ішемії нижніх кінцівок за класифікацією Фонтейна – Покровського більш тяжкі ( $p < 0,05$ ), частіше реєструють супутню ішемічну хворобу серця ( $p < 0,05$ ).

## Література

1. Дроздовська С.Б. T-786→C поліморфізм промотора гена eNOS (ендотеліальної NO-синтази) у українських спортсменів // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.– 2012.– № 6.– С. 46–53.
2. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников.– М.: РКНПК, 2012.– 42 с.
3. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Водолагина Н.Н. и др. Гены атеросклероза и сердечно-сосудистые заболевания // Клиническая медицина.– 2011.– Т. 89.– № 3.– С. 14–18.
4. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Клинико-диагностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний.– 2014.– № 3 (58).– С. 45–54.
5. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М. Клінічна характеристика і порівняльна оцінка атеросклеротичного ураження різних судинних басейнів у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази // Серце і судини.– 2013.– № 4.– С. 95–102.
6. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Бондар Т.М. Роль поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази у порушенні метаболізму оксиду азоту та розвитку атеросклерозу // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 4.– С. 69–73.
7. Целуйко В.Й., Яковлева Л. М. Вплив поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази на прогноз та ефективність статинів у хворих на ішемічну хворобу серця при тривалому спостереженні // Ліки України.– 2013.– № 9–10 (175–176).– С. 90–93.
8. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // J. Amer. Med. Association.– 2010.– Vol. 304, N 12.– P. 1350–1357.
9. Forstermann U., Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J.– 2012.– N 33.– P. 829–837.
10. Kathiresan S., Srivastava D. Genetics of human cardiovascular disease // Cell.– 2012.– Vol. 148, Iss. 6.– P. 1242–1257.
11. Key Data Elements and Definitions for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease / A Report of the American College of Cardiology Foundation // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2012.– Vol. 59, N 3.– P. 294–353.
12. Kovacic S., Bakran M. Genetic Susceptibility to Atherosclerosis // Stroke Research and Treatment.– 2012.– Vol. 2012.– P. 5.
13. Leeper N., Kullo I., Cooke J. Genetics of peripheral artery disease // Circulation.– 2012.– Vol. 125.– P. 3220–3228.
14. Lieb W., Vasan R.S. Genetics of coronary artery disease // Circulation.– 2013.– Vol. 128 (10).– P. 1131–1138.
15. Tsujimura T., Ishihara T., Iida O. et al. Syntax score is an independent predictor of 4-years mortality in patients with peripheral artery disease // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 65, N 10.
16. Wang T.J. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction // Circulation.– 2011.– Vol. 123.– P. 551–565.

В.И. Целуйко<sup>1</sup>, Л.Н. Яковлева<sup>1</sup>, Е.Д. Яровая<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup> Сумской областной кардиологической диспансер

<sup>3</sup> Сумская городская клиническая больница № 5

### Клинико-anamnestическая характеристика больных с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей в зависимости от полиморфизма T(-786)C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы

**Цель работы** – исследовать распространенность полиморфных вариантов T(-786)C промотора гена eNOs у больных с верифицированным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и их связь с клиническими проявлениями заболевания.

**Материалы и методы.** Обследованы 100 пациентов с верифицированным атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей (АПАНК). В контрольную группу вошли 35 лиц без изменений в венечных артериях с отрицательными результатами нагрузочных тестов. Кроме общеклинических исследований, проводили селективную коронароангиографию, доплерографию сосудов нижних конечностей и сонной артерии, определяли толщину комплекса интима – медиа, лодыжечно-плечевой индекс. Аллельный полиморфизм промотора гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOs) изучали с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** По результатам генотипирования доля генотипов T/T в контрольной группе и у пациентов с АПАНК статистически значимо не различалась, генотип C/T более часто регистрировали в контрольной группе ( $p = 0,01$ ), в то время как распространенность генотипа C/C у пациентов с АПАНК была значительно выше, чем у здоровых лиц (41 по сравнению с 5,7 %,  $p = 0,0001$ ). Пациенты были разделены на три группы: I ( $n = 33$ ) – с генотипом T/T, II ( $n = 26$ ) – с генотипом C/T, III ( $n = 41$ ) – с генотипом C/C. Средний возраст манифестации АПАНК у больных с генотипом C/C был значительно ниже ( $(50,15 \pm 0,63)$  года), чем у пациентов с генотипами T/T ( $(58,45 \pm 1,17)$  года;  $p = 0,001$ ) и C/T ( $(53,53 \pm 1,28)$  года;  $p = 0,01$ ). Больные III группы имели более тяжелые клинические проявления артериальной недостаточности нижних конечностей (по классификации Фонтейна – Покровского). В этой группе статистически значимо чаще, чем в I и II группах, регистрировали ишемию IV стадии: соответственно 61,0 % по сравнению с 3,0 % ( $p = 0,001$ ) и 30,8 % ( $p = 0,03$ ). У больных – носителей генотипа C/C отмечено тяжелое течение ишемической болезни сердца: инфаркт миокарда перенесли 31,7 % лиц III группы по сравнению с 3,0 % I группы ( $p = 0,005$ ) и 7,7 % II группы ( $p = 0,045$ ); стабильную стенокардию напряжения III функционального класса регистрировали статистически значимо чаще у лиц III группы ( $p = 0,008$ ).

**Выводы.** Развитие АПАНК может быть частично связано с полиморфизмом T(–786)C промотора гена eNOS, о чем свидетельствует в 2,74 раза ( $p = 0,001$ ) большая частота выявления минорного аллеля C в генотипе этих больных, чем у здоровых лиц. Результаты проведенного исследования показали, что у больных с аллелем C полиморфизма T(–786)C промотора гена eNOS заболевание проявляется в более молодом возрасте, клинические проявления ишемии нижних конечностей более тяжелые, сопутствующую ишемическую болезнь сердца диагностируют чаще.

**Ключевые слова:** атеросклероз периферических артерий, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм промотора гена эндотелиальной NO-синтазы.

V.I. Tseluyko<sup>1</sup>, L.M. Yakovleva<sup>1</sup>, O.D. Yarova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

<sup>2</sup> Sumy Regional Cardiology Centre, Ukraine

<sup>3</sup> Sumy City Clinical Hospital N 5, Ukraine

## Clinical and anamnestic characteristics of patients with clinical manifestations of peripheral artery disease as a function of T(–786)C polymorphism of the endothelial NO-synthase gene promoter

**The aim** – to determine the prevalence of T(–786)C polymorphic gene variants of endothelial NO-synthase (eNOs) in patients with verified atherosclerosis of lower extremities arteries and their association with clinical manifestations of the disease.

**Materials and methods.** The study involved 100 patients with verified peripheral artery disease (PAD) of the lower extremities. The control group included 35 people without changes of coronary arteries and with negative result of exercise stress test. The examination, apart from clinical tests, included determination of ankle-brachial index, selective coronary angiography, Doppler ultrasound of the lower extremities and carotid arteries as well as the estimation of their intima – media thickness. The study of allelic polymorphism of eNOs gene promoter was performed by polymerase chain reaction.

**Results.** According to the results of genotyping of T(–786)C gene polymorphism of eNOs the share of T/T genotypes in the control group (45.7 %) and in patients with PAD (33 %) was not different ( $p = 0.18$ ), and C/T more frequently found in the control group (48.6 % vs 26 %;  $p = 0.01$ ), whereas the prevalence of the C/C genotype in patients with PAD was significantly higher than in healthy individuals (41 % vs 5.7 %;  $p = 0.0001$ ). The patients were divided into three groups: I group – 33 people with T/T genotype, II group – 26 people with C/T genotype and III group – 41 people with C/C genotype. The average age of the manifestation of PAD in patients with genotype C/C was significantly lower ( $50.15 \pm 0.63$  years) than in the group with the T/T genotype ( $58.45 \pm 1.17$  years;  $p = 0.001$ ) and C/T ( $53.53 \pm 1.28$  years;  $p = 0.01$ ). It was found that in the III group patients have more severe clinical manifestations of arterial insufficiency of lower limbs (according to Fontaine classification). The patients with C/C genotype had more severe course of the coronary artery disease (CAD): myocardial infarction in III group was 31.7 % (13) (vs 3.0 % (1) in I group,  $p = 0.005$  and 7.7 % (2) in II group,  $p = 0.045$ ); the stable angina of III functional class was detected significantly more often in III group (29.3 % (12) vs 3 % (1),  $p = 0.008$ ).

**Conclusions.** The development of the PAD may be partly related of T(–786)C polymorphism of the eNOs gene promoter, as evidenced by 2.74 times ( $p = 0.001$ ) greater incidence of minor C allele genotype in these patients than in healthy individuals. The results of the study indicate that patients with C allele polymorphism T(–786)C eNOs gene promoter have manifestation of the disease in younger age, clinical manifestations of lower limb ischemia is a severe, concomitant CAD is diagnosed significantly more often.

**Key words:** peripheral artery disease, coronary artery disease, polymorphism of endothelial NO-synthase gene.