

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Т. В. МАРТЫНОВИЧ¹, канд. мед. наук Н. С. АКимова¹, канд. мед. наук Э. А. ФЕДОТОВ²,
проф. Ю. Г. ШВАРЦ¹

¹ ГБОУВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского»
Минздрава РФ,

² ООО «Медицинский Di центр», Саратов, Российская Федерация

Представлен обзор полиморфизма генов, кодирующих белки основных нейрогуморальных систем, участвующих в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности. Проанализированы данные о связи полиморфных вариантов этих генов с эффективностью проводимой пациентам терапии и частотой развития некоторых побочных эффектов при назначении ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов.

Ключевые слова: гены, полиморфизм, хроническая сердечная недостаточность, ангиотензинпревращающий фермент.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных проблем здравоохранения во многих странах мира, так как смертность от этого заболевания остается высокой, а ежегодные расходы на лечение больных очень велики [1]. Кроме того, по данным эпидемиологических исследований, число больных ХСН неуклонно возрастает, поэтому проблемы ранней диагностики и профилактики сердечной недостаточности не только не теряет своей актуальности, но и требуют скорейшего решения. Перспективными направлениями в этой области являются изучение генома человека и идентификация генов, мутации которых предрасполагают к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), поскольку доля генетических факторов в их общем риске составляет не менее 40% [2].

В клинической практике исследование генома человека чаще осуществляется с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности, или генов-кандидатов. Последние можно определить как гены, наследственные (полиморфные) варианты которых, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков (ферментов), совместимы с жизнью, но в сочетании с неблагоприятными внешними факторами могут быть причиной различных заболеваний [3].

Результаты международного научно-исследовательского проекта «Геном человека» позволили расшифровать нуклеотидную последовательность ДНК и выяснить, что у человека насчитывается около 3 млрд пар нуклеотидов и примерно 30 000–40 000 генов, кодирующих соответствующие полипептиды. При этом оказалось, что гены разных людей при почти полной идентичности тем не менее не абсолютно одинаковы, поэтому определение последовательности человеческого генома в принципе должно включать в себя и секвенирование

многочисленных вариаций каждого гена. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации — замены единичных нуклеотидов, или так называемый полиморфизм единичных нуклеотидов (single-nucleotide polymorphism (SNP)). Реже встречаются другие генетические изменения, например различное число повторений одинаковых коротких участков гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов гена. Частота появления замен нуклеотидов в результате дупликации составляет более 1%, следовательно, учитывая наличие в геноме человека около 3 млрд нуклеотидов, у конкретного индивидуума возможно присутствие нескольких миллионов SNP. В последнее десятилетие накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что именно SNP за счет формирования специфических аллелей генов вносят большой вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе в персональные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к целому ряду заболеваний [4]. В этой связи практикующему кардиологу очень важно знать, как конкретно результаты генетического тестирования могут помочь в прогнозировании, оценке состояния больного и подборе лечения. В данном обзоре сделана попытка ответить на эти вопросы, однако фармакогенетические работы, касающиеся антикоагулянтов и статинов, здесь не рассматриваются.

Исследованию связи полиморфизма генов с наличием наиболее распространенных ССЗ и эффективностью проводимой данной группе пациентов терапии посвящено немало работ. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что наибольший интерес вызывает изучение полиморфизма генов, кодирующих белки, входящие в структуру ферментов, гормонов и рецепторов нейрогуморальных систем, участвующих в развитии и прогрессировании большинства ССЗ,

в том числе и ХСН. К таким нейрогуморальным системам относятся прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadrenalовая (САС).

Одним из ключевых звеньев РААС является активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ген которого расположен в 17-й хромосоме (17q23). Известен полиморфизм гена АПФ (гена ACE) типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне, заключающийся либо в отсутствии (удаление, deletion, D), либо в наличии (вставка, insertion, I) фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов. Следовательно, существуют аллели гена ACE — аллель I и D и генотипы II, ID, DD [5–9]. Полиморфизм гена ACE обуславливает содержание АПФ в крови: у лиц — носителей генотипа II низкая активность АПФ, а у лиц — носителей генотипа DD — наиболее высокая. В результате признаками генотипа DD являются: повышение уровня и активности АПФ и ангиотензина II, снижение уровня брадикинина и чувствительности к натрию, инсулинорезистентность.

К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена ACE с инфарктом миокарда (ИМ), внезапной смертью, артериальной гипертензией (АГ), гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), гипертрофической кардиомиопатией (КМП), дисфункцией эндотелия [10, 11]. Указанные заболевания и состояния, как известно, имеют существенное значение в развитии ХСН, в частности патогенезе диастолической дисфункции.

Большой интерес вызывает роль полиморфизма гена ACE в связи с широким применением в современной кардиологии ингибиторов этого фермента. Так, в ряде исследований было установлено, что наличие аллеля D гена ACE обусловлено выраженным снижением экспрессии ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и уменьшением эндотелиальной дисфункции при терапии ингибиторами АПФ по сравнению с пациентами — носителями аллеля I [12]. В исследовании греческой популяции, в котором участвовали 104 пациента с АГ (46 мужчин и 58 женщин), ранее не получавших терапию, было показано, что при лечении больных АГ фозиноприлом в суточной дозе 20 мг в течение 6 мес у больных с DD-генотипом отмечалось более значимое снижение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с пациентами, имеющими генотипы ID и II. При этом не было выявлено никаких различий по возрасту, полу, индексу массы тела в зависимости от различных аллельных вариантов гена ACE. Возраст и индекс массы тела также не коррелировали с уровнями систолического и диастолического артериального давления [10].

Не менее интересен факт выявления связи полиморфных вариантов гена ACE с побочными эффектами ингибиторов АПФ. Например, в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании при участии 34 пациентов с АГ на

протяжении 6 нед отмечено снижение функции почек на фоне лечения ингибиторами АПФ у пациентов с генотипом II в большей степени, чем у лиц с генотипами DD и ID [13]. Кроме того, в другом рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом перекрестном исследовании здоровых добровольцев (10 человек с генотипом II и 10 человек с генотипом DD) установлено, что генотип II ассоциируется с более выраженным изменением уровня тканевого брадикинина при назначении ингибиторов АПФ, а следовательно, и более частым развитием кашля во время терапии препаратами данной группы [14].

Что касается гена, кодирующего ангиотензиноген (АТГ), и гена, кодирующего ангиотензиновые рецепторы 1-го типа (АТР 1), то описано много их полиморфных состояний, однако наиболее активно изучается полиморфизм M235T, приводящий к замене метионина (M) в 235-м положении гена АТГ (AGT) на треонин (T), и полиморфизм A1166C, обуславливающий замену аденина (A) на цитозин (C) в 1166-м положении гена АТР 1 (AGTR1). По данным ряда авторов, полиморфизм M235T ассоциируется с уровнем активности АТГ плазмы крови, содержанием ангиотензина II (А II) и, следовательно, с риском ССЗ [15, 16]. В частности, в исследовании, проводившемся в Южной Германии, в котором принимали участие 228 мужчин и 168 женщин в возрасте 52–65 лет, было продемонстрировано наличие ассоциаций между T235M-полиморфизмом и уровнем АТГ в плазме ($p < 0,05$), а также I/D-полиморфизмом гена ACE и уровнем АПФ в плазме ($p < 0,01$). Из исследования были исключены лица, принимающие антигипертензивные препараты или эстроген-заместительную терапию. После поправки на пол, возраст и уровень артериального давления T235 аллель гена AGT был также связан с более низкой концентрацией проренина ($p < 0,03$) и ренина ($p < 0,01$) в плазме, однако ассоциации с уровнями АПФ и альдостерона выявлено не было [16]. В другом исследовании, где принимали участие 125 пациентов, страдающих АГ, но ранее не получавших терапию, было доказано, что полиморфизм T235 гена AGT является независимым предиктором лучшего ответа на монотерапию ингибиторами АПФ [17]. В Аугсбургском когортном исследовании с участием 634 пациентов с АГ показано, что необходимость использования двух и более антигипертензивных препаратов была гораздо более выраженной в группе пациентов — носителей аллеля T235 [18].

A. Bonnardeaux et al. [18] доказали, что мутация именно в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена AGTR1 влияет на функциональную активность рецептора и ангиотензина II. Исследование было проведено с участием 206 европейцев с АГ и 298 здоровых добровольцев с нормальным уровнем артериального давления. Было показано значительное увеличение встречаемости аллеля C1166 гена AGTR1 у пациентов с АГ

($p < 0,01$) [19]. При исследовании полиморфизма 1166С гена AGTR1 выявлена его связь с более высокой активностью ангиотензина II у 112 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), которые за неделю до аортокоронарного шунтирования были рандомизированы на прием ингибитора АПФ или плацебо. В группе пациентов, не принимавших ингибиторы АПФ, наблюдается повышение активности ангиотензина II при наличии генотипа С1166С [20]. В другом исследовании, включавшем 311 пациентов с АГ и 128 пациентов без АГ, установлено, что наличие С-аллеля гена AGTR1 является сильным независимым фактором, определяющим жесткость аорты у больных АГ [21]. Приведенные сведения имеют безусловное, но лишь косвенное отношение к пониманию этиологии и патогенеза ХСН.

Что касается связи полиморфизма вышеуказанных генов с развитием непосредственно ХСН, то на сегодняшний день данная область остается малоизученной. Этой теме посвящено сравнительно небольшое количество работ, и более того, их анализ показывает, что данные о роли полиморфизма генов ACE, AGT и AGTR1 в развитии ХСН несколько противоречивы.

Поскольку генотип DD ассоциируется с повышенной активностью АПФ, а аллель Т в полиморфном варианте M235T — с повышенным содержанием ангиотензина II, логичным было бы предположить, что данные генотипы должны преобладать среди пациентов с ХСН [22]. Данное предположение отчасти подтверждает метаанализ 185 исследований с общим количеством наблюдений 64 978, проведенный в 1997 г. J. Steassen et al. [21], в которых изучался полиморфизм различных генов, кодирующих белки РААС в зависимости от расы, пола и возраста. Установлено, что частота встречаемости полиморфных вариантов генов РААС варьирует в зависимости от расы (мажорные аллели — T235 гена AGT, C1166 гена AGTR1 и аллель D гена ACE — чаще встречаются у афроамериканцев и азиатов, чем у представителей белой расы) и возраста (отмечается увеличение частоты мажорного аллеля каждые 25 лет), но не зависит от пола. Кроме того, метаанализ показал, что риск развития ХСН у людей с генотипом DD по сравнению с генотипом ID был выше на 45% [21]. Подобные результаты были получены и при анализе базы данных Medline за 7 лет, проведенной R. Butler et al. [22]. Другие авторы описывают высокую частоту встречаемости аллеля D только больных с тяжелыми формами ХСН. Такие данные получены в Нью-Йоркском исследовании 171 пациента с ХСН II–III функциональных классов (ФК) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $<$ или = 40% [23–25]. Однако, по данным других исследований, статистически значимых различий в частоте встречаемости аллелей гена ACE, AGT и AGTR1 между контрольными группами и группами пациентов, страдающих ХСН, выявлено не было. Кроме того, не было установлено и достоверной

связи наличия аллеля D с тяжестью течения ХСН. Вышесказанное подтверждают результаты исследования, проведенного в России, в котором участвовали 100 пациентов мужского пола в возрасте 40–69 лет, в том числе 80 больных ИБС — стабильной стенокардией напряжения III–IV ФК по NYHA. В основные группы вошли по 25 больных ИБС, осложненной ХСН II и III ФК, и 10 пациентов с ХСН IV ФК. В качестве групп сравнения использованы данные 10 больных АГ и 10 пациентов с ИБС без клинических проявлений ХСН. В контрольную группу включены 10 здоровых лиц. Все группы наблюдения статистически значимо не отличались от контроля и между собой по распределению генотипов и аллелей гена AGTR1. Генотип CC или не встречался вообще (в группе АГ) или был выявлен только у одного обследованного (в группах контроля, ИБС без ХСН, с II и IV ФК по NYHA). Приведенные данные не подтверждают участия A1166C-полиморфизма гена AGTR1 в развитии ССЗ. Что касается гена ACE, то во всех группах наблюдения отмечалось преобладание генотипа ID, аналогичные результаты получены при сравнении групп обследованных по частоте встречаемости генотипа T235T гена AGT [26]. При проведении метаанализа исследований с общим количеством пациентов около 5,5 тыс., в том числе 2453 больных ХСН и 3123 — без симптомов сердечной недостаточности, не было выявлено связи между полиморфными вариантами гена ACE (ID и II, DD и ID) и ХСН. Кроме того, отсутствие значимых ассоциаций наблюдалось как в подгруппе ХСН ишемического генеза, так и в подгруппе пациентов с дилатационной КМП [24].

Данные о влиянии полиморфных вариантов M235T гена AGT и A1166C гена AGTR1 на течение ХСН так же малочисленны и противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что данные полиморфные варианты являются детерминантами повышенного риска развития ХСН у больных ИБС [27, 28]. Причем японские ученые в исследовании с участием 422 пациентов (средний возраст — 62 года, 81% составляли мужчины) с документированной ИБС (50% пациентов с ИМ) и 406 обследованных в группе сравнения (без ИБС) свидетельствуют, что полиморфизм M235T может быть самостоятельным фактором риска ИБС у людей, не имеющих других общеизвестных факторов риска (ФР): с нормальным индексом массы тела, не курящих, без отягощенного анамнеза по ИБС, с генотипом II гена АПФ [29]. Большинство исследователей в своих работах доказали, что аллель А гена AGTR1 не ассоциируется с повышенным риском возникновения ХСН. Так, в исследовании 270 случаев ИБС в китайской популяции показано, что полиморфизм гена AGTR1 был связан с ИБС, но не с ХСН [19, 30]. В еще одном исследовании, в которое вошли 299 больных, зафиксирована достоверно большая частота выявления генотипа CC гена AGTR1 у больных

с ХСН, развившейся на фоне ИМ [31]. В то же время другие авторы не установили значимых различий в развитии и прогрессировании ХСН в зависимости от полиморфных вариантов вышеуказанных генов [22, 32–34]. Данные противоречия, вероятно, можно связать с отсутствием крупных проспективных исследований в этой области.

Наряду с РААС, важное значение в патогенезе ряда ССЗ, в том числе и ХСН, имеет САС. Как известно, при ХСН происходит изменение соотношения и уменьшение чувствительности адренергических рецепторов миокарда, что приводит к гиперактивации САС. Очевидно, что активность β -адренергических рецепторов у пациентов с ССЗ может зависеть от полиморфизма генов, кодирующих их.

В литературе есть сведения о результатах исследований, целью которых являлось изучение полиморфизма генов β 1-адренорецепторов (ADRB1) и β 2-адренорецепторов (ADRB2). Среди описанных полиморфных вариантов гена ADRB2 обращает на себя внимание полиморфизм Thr164Ile гена ADRB2. По данным проведенных исследований, присутствие 164Ile-аллеля ассоциируется со снижением сократительной функции миокарда у трансгенных белых мышей [35]. В проведенном S. V. Liggett et al. [34] исследовании данного полиморфизма с участием 259 больных идиопатической сердечной недостаточностью и сердечной недостаточностью ишемического генеза было выявлено развитие более тяжелой формы сердечной недостаточности у пациентов — носителей 164Ile-аллеля. Уровень смертности и количество госпитализаций также были выше по сравнению с гомозиготами по 164Thr-аллелю. Другие полиморфные варианты гена ADRB2 в этом же исследовании (Arg16Gly и Gln27Glu) не были связаны с риском развития ХСН и ее прогнозом [36]. Кроме того, при исследовании полиморфизма гена ADRB2 выявлена связь полиморфного варианта Arg16Arg с более низким пороговым уровнем активации САС и более высокими концентрациями адреналина, норадреналина и их метаболитов, чем при полиморфном варианте Arg16Glu. В исследованиях показано, что генотипы Glu27Glu и Arg16Arg полиморфизма гена ADRB2 и Gly49Gly — полиморфный вариант гена ADRB1 чаще по сравнению с группой контроля встречались у пациентов с ХСН [34].

Предполагается, что полиморфизм генов, кодирующих β -адренорецепторы, также может обуславливать значительную вариабельность ответа на терапию β -адреноблокаторами [35]. При исследовании влияния полиморфизма адренергических рецепторов на лечение карведилолом у пациентов с ХСН лучший ответ отмечался у больных с аллелем Glu27 гена ADRB2. Результаты исследования показывают, что у пациентов с аллелем Glu27 гена ADRB2 значительно улучшилось ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, имеющими полиморфный вариант Gln27. Данное исследование проводилось в США и включало 1094 пациентов

(из них — 217 афроамериканцев и 877 пациентов европеоидной расы) с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ не более 35%, которые были рандомизированы на прием плацебо или карведилола (в дозах от 6,25 до 50,0 мг дважды в день) в течение 15 мес. При этом не было установлено никаких значимых различий в полученных результатах в зависимости от расы пациентов [36]. F. Rochais et al. исследовали эффекты различных β -адреноблокаторов (бисопролола, метопролола, карведилола) и определили, что сократительная способность сердца у пациентов — носителей Arg389 почти в 1,5 раза выше по сравнению с носителями Glu389, а карведилол существенно снижает эту сократимость преимущественно в случае носительства аллеля Arg389 гена ADRB1 [37]. В другом исследовании применение карведилола у 224 пациентов с ХСН способствовало более выраженному улучшению ФВ у гомозигот Arg389, чем у Glu389-гомозигот [38]. В исследовании с участием 61 пациента с систолической ХСН, получавших метопролол, подтверждено более выраженное усиление насосной функции ЛЖ у гомозигот Arg389 по сравнению с носителями Glu389, а также уменьшение конечно-диастолического размера у носителей аллеля Glu49 по сравнению к Ser49-гомозиготам [39].

Вышеприведенные данные еще раз свидетельствуют о важной роли САС и РААС в развитии ХСН и о необходимости всестороннего изучения механизмов (в том числе и генетических) их регуляции. Однако изучение только нейрогуморальных систем полностью не объясняет закономерностей развития данной патологии, в связи с чем в последние годы наблюдался повышенный интерес к роли иммуновоспалительных реакций и оксидативного стресса (ОС) в патогенезе ХСН. В настоящее время показано, что усиление генерации активных форм кислорода (АФК) предшествует и способствует прогрессированию ССЗ. Кроме того, установлено, что классические ФР развития ССЗ — дислипидемия, АГ, сахарный диабет — запускают процессы перекисного окисления, причем чем выше ФР у пациента, тем более выражено протекают процессы окисления [40]. Развитие ХСН является одним из исходов многих ССЗ, поэтому представляется важным оценивать роль АФК в ее прогрессировании.

Данные факты во многом объясняют повышенный в последние годы интерес исследователей к одному из первичных антиоксидантов — супероксиддисмутазе (СОД). Как известно, СОД превращает супероксид в перекись водорода, тем самым защищая сердечную мышцу от действия свободных радикалов, образующихся при ишемии. Доказано, что при ИМ уровень СОД в сыворотке крови резко повышается. При этом степень повышения СОД обратно пропорциональна сократительной способности ЛЖ, что используется как маркер степени повреждения миокарда. Таким образом, определение уровня СОД и изучение влияния полиморфизма генов, кодирующих ее

активность, представляется перспективными в диагностике и лечении ССЗ и ХСН. На сегодняшний день исследований, посвященных данной проблеме, крайне мало. **A. L. Neves et al. в исследовании, выполненном с участием 3744 больных европеоидной расы, с сахарным диабетом 2-го типа, установили наличие достоверной связи трех полиморфных вариантов гена, кодирующего СОД (rs9974610, rs10432782 и rs1041740), с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых причин, таких как внезапная смерть, фатальный ИМ и инсульт. Данные результаты подтверждают важное значение СОД в механизмах сердечно-сосудистой защиты от окислительного стресса и, несомненно, требуют продолжения исследований в этой области [41].**

Говоря о патогенезе ХСН, нельзя не отметить роль провоспалительных цитокинов. Неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, возникающая при нарушениях микроциркуляции, приводит к образованию провоспалительных цитокинов (в частности, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), а также интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и др.), определяющих неблагоприятное течение ИБС и развитие ХСН. Доказано, что повышение экспрессии провоспалительных цитокинов напрямую связано с ФК ХСН и тесно коррелирует с концентрацией предсердного натрийуретического пептида, а также некоторых других нейрогормонов [42, 43].

Такие цитокины воспаления, как интерлейкин-1, ФНО- α , интерфероны стимулируют синтез оксида азота (NO) в кардиомиоцитах путем индукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [44]. NO, индуцированный цитокинами, оказывает отрицательный хронотропный эффект на кардиомиоциты [45]. Кроме того, показано, что NO способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов и вызывает их апоптоз, что приводит к прогрессированию ХСН [46, 47]. В исследованиях VEST и SOLVD было обнаружено, что повышение уровней циркулирующих ФНО- α и ИЛ-6 связано со снижением выживаемости пациентов [48].

В литературе встречается относительно немного данных об ассоциациях полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, с развитием ССЗ, а исследования, посвященные связи этих полиморфизмов с риском развития и характером прогрессирования ХСН у больных ИБС, единичны. Так, **С. Н. Шилов и соавт. в своей работе показал, что полиморфные варианты генов IL-1b (C+3953T), TNF- α (G-308A), eNOS (Glu298Asp) не только являются детерминантами повышенного риска развития ХСН у больных ИБС, но и ассоциированы с тяжестью и характером течения сердечной недостаточности у данной категории пациентов. Кроме того, доказано, что полиморфные локусы гена IL-1b (C+3953T) ассоциированы с выраженностью нарушений инотропной функции сердца и ремоделирования ЛЖ. Необходимо отметить, что исследование**

проводилось с участием пациентов европеоидной расы, новосибирской популяции. Всего было обследовано 226 больных ИБС с ХСН I–IV ФК, из них — 149 мужчин и 77 женщин в возрасте от 45 до 65 лет. Группу контроля составили 136 человек, из них — 63 мужчины и **73 женщины в возрасте от 45 до 65 лет без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний [45]. В другом исследовании, куда были включены 266 пациентов с ХСН и с ФВ ниже 40%, никаких ассоциаций между плазменной концентрацией ФНО- α и полиморфизмом гена TNF- α (308 A/G, 238 A/G, TNF beta NcoI и 3TACE) не наблюдалось [43].**

L. Spinarova et al. [46] изучали полиморфизм G8002A и 3A/4A гена эндотелина-1 (EDN1), а также полиморфизм гена TNF- α — A308G, A238G, ФНО-b NcoI и 3TACE у пациентов с ХСН ишемического генеза и сахарным диабетом. В исследовании были включены 224 пациента европеоидной расы (176 мужчин и 48 женщин, средний возраст которых составил 55 лет), с ХСН II–IV ФК и доказанным снижением ФВ ЛЖ менее 40%. Авторы не обнаружили связи между плазменной концентрацией эндотелина-1 и полиморфизмом G8002A ($p = 0,87$, $p = 0,81$) и 3A/4A ($p = 0,871$, $p = 0,749$) гена EDN1. Также не наблюдалось взаимосвязей между плазменной концентрацией ФНО- α и полиморфными вариантами генов TNF- α , β и TNF- α -превращающего фермента. Однако установлено, что аллель А полиморфизма G8002A по сравнению с аллелем G встречался достоверно чаще у пациентов, перенесших ИМ и/или имеющих ишемическую болезнь нижних конечностей. У пациентов с дилатационной КМП не выявлено преобладания того или иного полиморфного варианта гена EDN1. Были сделаны выводы, что полиморфные варианты гена EDN1 и TNF- α не являются важными генетическими детерминантами у пациентов с ХСН, и их плазменная концентрация в большей степени зависит от тяжести сердечной недостаточности [49]. Противоречивость полученных данных, вероятно, связана с отсутствием крупных рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме, что еще раз подчеркивает необходимость дальнейшего изучения полиморфизма генов, кодирующих провоспалительные цитокины, а также их влияние на формирование и прогрессирование ССЗ и ХСН.

В последнее время в литературе встречаются упоминания об изучении роли ген-генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности к определенному заболеванию, в частности, описана возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого, хотя непосредственные механизмы такого взаимодействия пока не изучены [50–52].

Исследования, посвященные роли ген-генных ассоциаций в развитии сердечно-сосудистой патологии в целом и ХСН в частности крайне немногочисленны. В некоторых работах было показано,

что при отсутствии достоверных различий в распределении генотипов ACE и AGTR1 у больных АГ и здоровых лиц одновременное присутствие в геноме аллеля D гена ACE и аллеля C гена AGTR1 у пациентов с АГ было достоверно ассоциировано со степенью повышения артериального давления [50, 51]. I. G. Imumorin et al. (2005) изучили распределение генотипов генов ACE, AGT и AGTR1 у 185 больных АГ и 350 здоровых лиц. Авторы не выявили достоверных различий частоты отдельных генотипов изучаемых генов в исследуемых группах, однако частота сочетаний аллеля C гена AGTR1 и аллеля A гена AGT, а также аллеля C гена AGTR1 и аллеля 235T гена AGT у молодых женщин, страдающих АГ, значительно превышала аналогичный показатель в группе контроля. Был сделан вывод о существенном увеличении риска развития АГ у молодых женщин при наличии в геноме подобных ген-генных ассоциаций. Кроме того, по данным этого исследования было установлено достоверное преобладание комбинации генотипов DD гена ACE и TT гена AGT у всех пациентов, страдающих АГ, по сравнению с группой контроля [53].

Недавно появились сведения и о связи ген-генных ассоциаций, а именно — комбинации генотипа DD гена ACE и генотипа CC гена AGTR1, у больных АГ с увеличением индекса массы миокарда ЛЖ, повышенной степенью поражения сосудов глазного дна и микроальбуминурией по сравнению с обладателями всех других сочетаний генотипов [54, 55].

В настоящее время опубликована новая информация [56] по обсуждаемой проблеме в результате применения полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS), однако рутинное использование результатов генетического тестирования пока сталкивается с рядом проблем. До сих пор в практических руководствах отсутствуют конкретные рекомендации по использованию данных генетического анализа в профилактике, диагностике и лечении ССЗ в целом и ХСН в частности. Очевидно, на это есть несколько причин. Несмотря на большое количество исследований, посвященных анализу полиморфизма генов, так или иначе предрасполагающих к развитию кардиоваскулярной патологии, большая часть генома еще требует изучения. Большинство исследований, проводимых в данной области, направлено на изучение «структурных генов», составляющих менее 10% генома человека, тогда как функция основной части ДНК остается неизвестной. К функции этих генов ДНК относят

регуляцию развития организма и отдельных органов и систем. В этой связи как фенотипические различия между людьми, так и предрасположенность к болезням в основном могут быть обусловлены полиморфизмом именно в этой части ДНК, которая составляет более 90% генома.

Как уже упоминалось, все виды мутаций, в том числе и удвоение, могут затрагивать целые последовательности нуклеотидов, включая значительные по длине. Последнее делает исследование и учет полиморфизма генов для прикладной медицины еще более затруднительными.

Важно отметить, что ХСН, как и другие ССЗ, является мультифакториальной патологией, и генетический аспект — лишь одна из составляющих ее развития. Наличие неблагоприятного аллеля не позволяет точно судить ни о времени начала заболевания, ни о его тяжести. Четко прогнозировать клинические последствия того или иного генетического варианта в каждом конкретном случае весьма сложно.

Наличие клинической и генетической гетерогенности, а также плейотропизма результатов исследования генов [57] обуславливают исключительно вероятностный подход к врачебной трактовке «генетического паспорта». В досимптомный период генетическое тестирование позволяет лишь выявить существующие в геноме наследственные тенденции к развитию болезней и наметить пути их ранней профилактики. В ближайшее время наиболее вероятно использование достижений генетических исследований для прогнозирования реакции больных ХСН на средства лечения и профилактики в рамках «персонализированной» медицины. В целом, данные генетического тестирования в клинике — чаще всего лишь дополнительная информация или информация для размышления. Стоит отметить, однако, что большинство рутинных инструментальных и лабораторных методов принципиально дают то же самое, так как обладают весьма невысокими специфичностью и чувствительностью.

Представляется, что современный врач должен стремиться максимально использовать доступные сегодня данные генетических исследований не столько для получения практической пользы, сколько для совершенствования и «перенастройки» своего мышления. Последнее, очевидно, в ближайшие годы может понадобиться для осознания и применения будущих достижений медицинской генетики, от которой, в свою очередь, ожидаются принципиально новые методические подходы.

Список литературы

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / J. McMurray, S. Adamopoulos [et al.] // Eur. Heart J. — 2012. — № 33. — P. 1787–1847.
2. Atherosclerosis, Inflammation, Genetics, and Stem Cells: 2011 Update / P. J. Goldschmidt-Clermont, C. Dong, D. David Seo [et al.] // Curr. Atheroscler. Rep. — 2012. — № 14 (3). — P. 201–210.
3. Стрекалов Д. Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: учеб. пособ. / Д. Л. Стрекалов. — СПб.: СПбГПМА, 2004. — 21 с.

4. Симбирцев А. С. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления / А. С. Симбирцев, А. Ю. Громова // Цитокины и воспаление.— 2005.— Т. 4, № 1.— С. 3–10.
5. Бабак О. Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Укр. терапевт. журн.— 2005.— № 2.— С. 89–96.
6. Дедов И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова.— М.: Мед. информ. агентство, 2006.— С. 74–75.
7. Багмет А. Д. I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, морфо-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертензией / А. Д. Багмет // Тер. архив.— 2006.— № 9.— С. 5–12.
8. Окорочков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окорочков.— М.: Мед. лит., 2003.— Т. 7.— С. 25–28.
9. Margues G. M. D. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension / G. M. D. Margues, J. E. Krieger, D. E. Casarini // Hypertension.— 2002.— Vol. 20 (Suppl. 4).— P. 263.
10. PREFACE trial. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial / H. J. Mulder, P. P. van Geel, M. J. Schalij [et al.] // Heart.— 2003.— № 89.— P. 557–558.
11. Целуйко В. И. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В. И. Целуйко, О. В. Пелецкая // Укр. кардиол. журн.— 2008.— № 2.— С. 33–37.
12. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition / A. Prasad, S. Narayanan, S. Husain [et al.] // Circulation.— 2000.— № 102.— P. 35–41.
13. Effect of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on response to angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with heart failure / L. O'Toole, M. Stewart, P. Padfield [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol.— 1998.— № 32.— P. 988–994.
14. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage / T. Takahashi, E. Yamaguchi, K. Furuya [et al.] // Respir. Med.— 2001.— № 95.— P. 130–135.
15. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels / A. H. Danser, F. H. Derkx, H. W. Hense [et al.] // J. Hypertens.— 1998.— № 16.— P. 1879–1883.
16. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A. D. Hingorani, H. Jia, P. A. Stevens [et al.] // J. Hypertens.— 1995.— № 13.— P. 1602–1609.
17. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients / A. Benetos, S. Gautier, S. Ricard [et al.] // Circulation.— 1996.— № 94.— P. 698–703.
18. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries / P. P. Van Geel, Y. M. Pinto, A. A. Voors [et al.] // Hypertension.— 2000.— № 35.— P. 717–721.
19. Bonnardeaux A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre // Hypertension.— 1994.— № 24.— P. 63–69.
20. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Н. П. Дорофеева, А. А. Кастанаян, С. В. Шлык [и др.] // Артериальная гипертензия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 235–238.
21. Genetic variability in the renin-angiotensin system: prevalence of alleles and genotypes / J. A. Steassen, G. Ginocchio, J. G. Wang [et al.] // J. Cardiovasc. Risk.— 1997.— № 4.— P. 401–422.
22. Butler R. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease / R. Butler, A. D. Morris, A. D. Struthers // Clin. Sci.— 1997.— № 93.— P. 391–400.
23. Association of left ventricular systolic performance and cavity size with angiotensin-converting enzyme genotype in idiopathic dilated cardiomyopathy / G. P. Candy, D. Skudicky, U. K. Mueller [et al.] // Am. J. Cardiol.— 1999.— № 83.— P. 740–744.
24. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis / Y. Bai, L. Wang, S. Hu, Y. Wei // Mol Cell. Biochem.— 2012.— № 361 (1–2).— P. 297–304.
25. Rodriguez-Perez J. C. Association of angiotensinogen M235T and A(-6)G gene polymorphisms with coronary heart disease with independence of essential hypertension: the PROCAGENE study. Prospective Cardiac Gene / J. C. Rodriguez-Perez, F. Rodriguez-Esparragon, O. Hernandez-Perera // J. Am. Coll. Cardiol.— 2001.— № 37.— P. 1536–1542.
26. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease / T. Katsuya, G. Koike, T. W. Yee [et al.] // Lancet.— 1995.— № 345.— P. 1600–1603.
27. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms / C. Fatini, R. Abbate, G. Pepe [et al.] // Eur. Heart J.— 2000.— № 21.— P. 633–638.
28. The Relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease, hypertension and diabetes mellitus in Chinese / K. Xiang, T. Zheng, D. Sun, J. Li // Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Za Zhi.— 1998.— № 15.— P. 9–12.
29. Does a genetic predisposition for infarction expansion exist? Evaluation of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system / N. Zedda, S. Onni, A. Angius [et al.] // H. Cardiologia.— 1997.— № 42.— P. 281–285.
30. Dual determination of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor genotypes as

- predictors of restenosis after coronary angioplasty / M. Hamon, C. Amant, C. Bauters [et al.] // *Am. J. Cardiol.*— 1998.— № 81.— P. 79–81.
31. Prospective evaluation of the effect of an angiotensin I converting enzyme gene polymorphism on the long term risk of major adverse cardiac events after percutaneous coronary intervention / M. Hamon, S. Fradin, A. Denizet [et al.] // *Heart.*— 2003.— № 89.— P. 321–325.
 32. New polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene and their association with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study. Etude Cas-Temoin de l'Infarctus du Myocarde / O. Poirier, J.-L. Georges, S. Ricard [et al.] // *J. Hypertens.*— 1998.— № 16.— P. 1443–1447.
 33. Myocardial signaling defects and impaired cardiac function of a human beta 2-adrenergic receptor polymorphism expressed in transgenic mice / J. Turki, J. N. Lorenz, S. A. Green [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*— 1996.— № 93.— P. 10483–10488.
 34. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure / S. B. Liggett, L. E. Wagoner, L. L. Craft [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 1998.— № 102.— P. 1534–1539.
 35. β -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity / S. B. Pereira, M. W. Veloso, S. Chermont [et al.] // *Mol. Med. Report.*— 2012.— № 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120.
 36. Yancy C. W. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure / C. W. Yancy // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— № 344.— P. 1358–1364.
 37. Real-time optical recording of β 1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F. Rochais, J.-P. Vilardaga, V. O. Nikolaev [et al.] // *J. Clin. Invest.*— 2007.— № 117.— P. 229–235.
 38. [beta]1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure / J. M. Perez, D. A. Rathz, N. N. Petrashevskaya [et al.] // *Nat. Med.*— 2003.— № 9.— P. 1300–1305.
 39. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy / S. G. Terra, K. K. Hamilton, D. F. Pauly [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.*— 2005.— № 15 (4).— P. 227–234.
 40. Griendling K. K. Oxidative stress and cardiovascular injury, Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS / K. K. Griendling, G. A. FitzGerald // *Circulation.*— 2003.— № 108.— P. 1912–1916.
 41. Allelic variations in superoxide dismutase-1 (SOD1) gene and renal and cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic subjects / A. L. Neves, K. Mohammedi, N. Emery [et al.] // *Mol. Genet. Metab.*— 2012.— № 106 (3).— P. 359–365.— doi: 10.1016/j.ymgme.2012.04.023. Epub 2012 May 2.
 42. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А. Т. Тепляков, М. М. Дибиров, М. А. Болотская [и др.] // *Кардиология.*— 2004.— Т. 9.— P. 50–57.
 43. Шилов С. Н. Хроническая сердечная недостаточность при ишемической болезни сердца: клинико-генетические механизмы развития и возможности улучшения ранней диагностики, профилактики и медикаментозной терапии: автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук по спец.: 14.00.06 «Кардиология» / С. Н. Шилов.— Томск, 2011.— 50 с.
 44. Induction of iNOS expression in skeletal muscle by IL-1 β and NF κ B activation: an *in vitro* and *in vivo* study / V. Adams, B. Nehrhoff, U. Spote [et al.] // *Cardiovasc. Res.*— 2002.— Vol. 54 (1).— P. 95–104.
 45. Gene transfer of cGMP-dependent protein kinase I enhances the antihypertrophic effects of nitric oxide in cardiomyocytes / K. C. Wollert, B. Fiedler, S. Gambaryan [et al.]— 2002.— № 39 (1).— P. 87–92.
 46. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1996.— № 27.— P. 1201–1206.
 47. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasko [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.*— 2008.— № 84 (3).— P. 251–255.
 48. Does G8002A polymorphism in endothelin gene have a meaning for other risks at the patients with heart failure / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasko [et al.] // *Vnitr. Lek.*— 2006.— № 52 (1).— P. 34–39.
 49. Genetics of humoral and cytokine activation in heart failure and its importance for risk stratification of patients / L. Spinarova, J. Spinar, A. Vasko [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.*— 2008.— № 84 (3).— P. 251–255.— doi: 10.1016/j.ymgmp.2008.03.002. Epub 2008 Mar 21.
 50. Пузырев В. П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим / В. П. Пузырев // *Медицинская генетика.*— 2003.— Т. 2, № 2.— С. 498–508.
 51. Hirschhorn J. N. A comprehensive review of genetic association studies / J. N. Hirschhorn, Y. Zhao, J. Higaki // *Genet. Med.*— 2002.— Vol. 4, № 2.— P. 45–61.
 52. Wang W. Y. S. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension / W. Y. S. Wang, R. Y. L. Zee, B. J. Morris // *Clin. Genetics.*— 1997.— Vol. 51.— P. 31–34.
 53. Imumorin I. G. A gene environment interaction model of stress — induced hypertension / I. G. Imumorin, Y. Dong, H. Zhu // *Cardiovasc. Toxicology.*— 2005.— Vol. 5.— P. 109–132.
 54. Линчак Р. М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. Сообщение первое / Р. М. Линчак // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова.*— 2007.— Т. 2, № 1.— С. 126–132.
 55. Сафроненко А. В. Генеологические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии [Электронный ресурс] / А. В. Сафроненко // *Современные проблемы науки и образования.*— 2012.— № 1.— Режим доступа: www.science-education.ru/101–5293.
 56. Santhi K. Genetics and Genomics for the Prevention

and Treatment of Cardiovascular Disease: Update: A Scientific Statement From the American Heart Association / K. Santhi, S. K. Ganesh // Circulation.— 2013.— № 128.— P. 2813–2851.

57. Kocarnik J. M. Returning Pleiotropic Results From Genetic Testing to Patients and Research Participants / J. M. Kocarnik, S. M. Fullerton // JAMA.— doi: 10.1001/jama. 2014.369

АНАЛІЗ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

Т. В. МАРТИНОВИЧ, Н. С. АКІМОВА, Е. А. ФЕДОТОВ, Ю. Г. ШВАРЦ

Подано огляд поліморфізму генів, що кодують білки основних нейрогуморальних систем, які беруть участь у розвитку і прогресуванні хронічної серцевої недостатності. Проаналізовано дані про зв'язок поліморфних варіантів цих генів із ефективністю терапії, що проводиться пацієнтам, і частотою розвитку деяких побічних ефектів у разі призначення інгібіторів АПФ і β-адреноблокаторів.

Ключові слова: гени, поліморфізм, хронічна серцева недостатність, ангіотензинперетворюючий фермент.

ANALYSIS OF GENETIC FACTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

T. V. MARTYNOVICH, N. S. AKIMOVA, E. A. FEDOTOV, Yu. G. SCHWARZ

A review of polymorphism of genes encoding proteins of the major neuroendocrine systems involved in development and progression of chronic heart failure is presented. The data on the relationship of polymorphic variants of these genes with the efficiency of the administered therapy and incidence of certain side-effects at administration of ACE inhibitors and β-blockers are analyzed.

Key words: gene, polymorphism, chronic heart failure, angiotensin-converting enzyme.

Поступила 28.01.2014