

Сведения о статьях, публикуемых в журнале «Терапевтический архив», помещаются в *Index Medicus, Medline, Current Contents (Clinical Medicine), Excerpta Medica, PubMed, Science Citation Index Expanded, Google Scholar, Scopus, РИНЦ.*

Основан в 1923 г.

«Terapevticheskiĭ arkhiv» (Therapeutic Archive) is published 12 times a year by MEDIA SPHERA Publishing Group.
Founded in 1923.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство Медиа Сфера

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
Отдел рекламы: (495) 482-0604
reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
zakaz@mediasphera.ru

E-mail: mediasph@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Адрес для корреспонденции
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Адрес редакции

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-0047, (495) 482-4290
Факс: (495) 482-4312
E-mail: terarkhiv@mediasphera.ru
Зав. редакцией В.М. Кочеткова

Оригинал-макет изготовлен издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
М.Л. Калужнин, Е.Л. Коган
Корректоры: А.К. Бакихина,
Г.И. Федоровская

Индексы в каталоге Агентства «Роспечать»
71472 — для индивидуальных подписчиков
71473 — для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8; Тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 13,5. Заказ
ООО «Типография Моснодграф»

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 84

9.2012

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Кардиология

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **Е.И. ЧАЗОВ**

С.А. БОЙЦОВ, А.И. ВОРОБЬЕВ, В.А. ГАЛКИН,
Е.Е. ГОГИН, А.П. ГОЛИКОВ, О.М. ЕЛИСЕЕВ
(ответственный секретарь), Н.А. МУХИН, Е.Л. НАСОНОВ,
А.И. ПАРФЕНОВ (заместитель главного редактора),
В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.Г. САВЧЕНКО, А.Г. ЧУЧАЛИН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),
А.Б. ЗБОРОВСКИЙ (Волгоград), Р.С. КАРПОВ (Томск),
В.И. КОВАЛЕНКО (Киев), Ф.И. КОМАРОВ (Москва),
В.В. ЛЕБЕДЕВ (Краснодар), В.В. МАЛЕЕВ (Москва),
А.И. МАРТЫНОВ (Москва), Ю.П. НИКИТИН
(Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Г.Б. ФЕДОСЕЕВ
(Санкт-Петербург), В.В. ЧЕРНИН (Тверь),
М.В. ШЕСТАКОВА (Москва), Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Бойцов С.А., Оганов Р.Г.

Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стране

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С.

Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией

Тарасов Р.С., Ганюков В.И., Шилов А.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.

Прогностическая значимость шкалы SYNTAX в оценке исходов и выбора тактики реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла

Гукасян В.А., Маткеплишвили С.Т., Иошина В.И., Арипов М.А., Шахназарян Л.С., Асылбекова Э.У., Жертвовская Е.В., Бузиашвили Ю.И.

Аспекты стратификации риска при остром коронарном синдроме (часть I): прогностическое значение оценки жизнеспособности миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии с фармакологической нагрузкой

Ховаева Я.Б., Головской Б.В., Баталова А.А., Бурдина Е.Н., Коровин А.Л., Матвеева А.В.

Динамика функционального состояния плечевой артерии у больных нестабильной стенокардией на фоне терапии периндоприлом

Лавренко А.В., Шлыкова О.А., Куценко Л.А., Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П.

Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена PPAR- γ 2

Акимова Е.В., Гакова Е.И., Пушкарев Г.С., Смазнов В.Ю., Кайумова М.М., Гафаров В.В., Кузнецов В.А.

Риск сердечно-сосудистой смерти в зависимости от липидного состава крови у мужчин — жителей Тюмени: результаты 12-летнего проспективного исследования

Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Накацева Е.В., Зверев Д.А., Скурьдин С.В., Поletaев А.Б.

Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда

Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н., Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Рогоза А.Н., Ширяева Ю.К.

Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Уразалина С.Ж., Бойцов С.А., Балахонова Т.В., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А.

Динамика факторов риска и признаков субклинического атеросклероза у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE при различной врачебной тактике ведения: итоги двухлетнего наблюдения

EDITORIAL

4 *Boitsov S.A., Oganov R.G.*

Experience in preventing cardiovascular diseases in our country

ORIGINAL ARTICLES

11 *Pavlyukova E.N., Karpov R.S.*

Deformation, rotation, and axial torsion of the left ventricle in coronary heart disease patients with its severe dysfunction

17 *Tarasov R.S., Ganyukov V.I., Shilov A.A., Barbarash O.L., Barbarash L.S.*

Prognostic value of SYNTAX score for outcomes and revascularization strategy choice in ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary artery disease

22 *Gukasyan V.A., Matskeplishvili S.T., Ioshina V.I., Aripov M.A., Shakhnazaryan L.S., Asymbekova E.U., Zhertovskaya E.V., Buziashvili Yu.I.*

Aspects of risk stratification in acute coronary syndrome: Prognostic value of evaluation of left ventricular myocardial viability according to the data of pharmacological stress echocardiography

30 *Khovaeva Ya.B., Golovskoy B.V., Batalova A.A., Burdina E.N., Korovin A.L., Matveyeva A.V.*

Time course of changes in brachial artery function in patients with unstable angina pectoris during perindopril therapy

35 *Lavrenko A.V., Shlykova O.A., Kutsenko L.A., Mamontova T.V., Kaidashev I.P.*

Pharmacogenetic features of the effect of metformin in patients with coronary heart disease in the presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in terms of PPAR- γ 2 gene polymorphism

41 *Akimova E.V., Gakova E.I., Pushkarev G.S., Smaznov V.Yu., Kayumova M.M., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A.*

Risk of cardiovascular death in relation to blood lipid composition in male inhabitants of Tyumen: results of a 12-year prospective study

47 *Moiseyeva O.M., Mitrofanova L.B., Nakatseva E.V., Zverev D.A., Skurydin S.V., Poletayev A.B.*

Comparative analysis of the serum level of autoantibodies as a diagnostic tool of myocardial inflammatory diseases

53 *Dmitriyev V.A., Oshchepkova E.V., Titov V.N., Balakhonova T.V., Tripoteny M.I., Rogozha A.N., Shiryayeva Yu.K.*

Nonspecific inflammation and structural changes in the arteries of hypertensive males at high and moderate risk for cardiovascular events

58 *Urazalina S.Zh., Boitsov S.A., Balakhonova T.V., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A.*

Trends in the risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in subjects at low and moderate risk according to the SCORE scale in different medical management tactics: Two-year follow-up results

Косшелева Н.А., Ребров А.П.

Показатели сосудистого ремоделирования и их влияние на прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью

Межонов Е.М., Шалаев С.В.

Прогностическое значение изменений NT-proBNP под влиянием патогенетической терапии больных с хронической сердечной недостаточностью

Ростороцкая В.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А.

Суммарный риск развития коронарных осложнений у кардиологических больных в связи с наличием храпа, дневной сонливости и синдрома обструктивного апноэ во время сна

Мусина Н.С., Семенова Р.И.

Радионуклидная оценка функционального состояния почек у пациентов с артериальной гипертензией при хронической болезни почек

Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., Данилов Н.М., Чазова И.Е.

Возможности применения левосимендана у больных с идиопатической легочной гипертензией

ЛЕКЦИЯ

Шостак Н.А., Клименко А.А., Новиков И.В., Демидова Н.А., Аксенова А.В.

Легочная гипертензия при ревматической болезни сердца: современные подходы к диагностике и терапии

ОБЗОР

Белоглазова И.П., Могутова П.А., Потешкина Н.Г.

Патогенетические основы кардиоренального синдрома

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Мазуров В.И., Цыган В.Н., Тыренко В.В.

Сергей Петрович Боткин — основоположник отечественной терапевтической школы

65 *Kosheleva N.A., Rebrov A.P.*

Vascular remodeling indicators and their impact on prognosis in patients with chronic heart failure

71 *Mezhonov E.M., Shalayev S.V.*

Prognostic value of pathogenetic therapy-induced changes in NT-proBNP in patients with chronic heart failure

76 *Rostorotskaya V.V., Ivanov A.P., Elgardt I.A.*

Total risk for coronary events in cardiac patients due to snoring, daytime drowsiness, and obstructive sleep apnea syndrome

80 *Musina N.S., Semenova R.I.*

Radionuclide evaluation of renal function in essential hypertensive patients with chronic kidney disease

83 *Martyniuk T.V., Arkhipova O.A., Kobal E.A., Danilov N.M., Chazova I.E.*

Possibilities of using levosimendan in patients with idiopathic pulmonary hypertension

LECTURE

89 *Shostak N.A., Klimenko A.A., Novikov I.V., Demidova N.A., Aksenova A.V.*

Pulmonary hypertension in rheumatic heart disease: current approaches to diagnosis and therapy

REVIEW

97 *Beloglazova I.P., Mogutova P.A., Poteshkina N.G.*

The pathogenetic bases of cardiorenal syndrome

HISTORY OF MEDICINE

104 *Mazurov V.I., Tsygan V.N., Tyrenko V.V.*

Sergey Petrovich Botkin is the founder of Russian therapeutic school

Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, с учетом полиморфизма гена *PPAR-γ2*

А.В. ЛАВРЕНКО¹, О.А. ШЛЫКОВА², Л.А. КУЦЕНКО², Т.В. МАМОНТОВА², И.П. КАЙДАШЕВ¹

¹Высшее государственное учебное заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия»; ²НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина

Pharmacogenetic features of the effect of metformin in patients with coronary heart disease in the presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in terms of *PPAR-γ2* gene polymorphism

A.V. LAVRENKO¹, O.A. SHLYKOVA², L.A. KUTSENKO², T.V. MAMONTOVA², I.P. KIDASHEV¹

¹Ukrainian Medical University of Dentistry; ²Research Institute for Genetic and Immunological Bases of Pathology Development and Pharmacogenetics

Резюме

Цель исследования. Определить фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне метаболического синдрома (МС) или сахарного диабета (СД) 2-го типа, с учетом полиморфизма Pro12Ala гена *PPAR-γ2*.

Материалы и методы. Обследовали 24 мужчин, страдающих ИБС на фоне МС, и 28 мужчин, страдающих ИБС на фоне СД 2-го типа. Оценивали действие включенного в комплексную терапию метформина кратким курсом. Группу популяционного контроля составили 46 практически здоровых мужчин. Исследовали генетический полиморфизм Pro12Ala гена *PPAR-γ*. Определяли в крови ряд показателей (общий холестерин — ОХС, холестерин липопротеидов высокой плотности, общие липиды — ОЛ, триглицериды — ТГ, β-липопротеины, гликированный гемоглобин, С-пептид) и провоспалительных маркеров: интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и α-фактор некроза опухоли (α-ФНО).

Результаты. Анализ частот аллелей Pro и Ala показал снижение частоты Ala у пациентов с ИБС и СД 2-го типа. У пациентов с ИБС и МС, несущих аллель Pro, под действием метформина достоверно снижается масса тела, уменьшаются окружность талии (ОТ), индекс массы тела, концентрация ОХС, С-пептида и цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8. Выявлено, что у пациентов с ИБС и СД, несущих аллель Pro, под действием метформина достоверно снижается масса тела, уменьшаются ОТ, концентрация ОХС, С-пептида, и цитокинов — ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 и α-ФНО.

Заключение. Метформин проявляет высокую терапевтическую эффективность у пациентов с ИБС на фоне СД 2-го типа или МС, которые имеют генотип Pro/Pro, что представляет интерес с точки зрения фармакогенетики и обуславливает необходимость дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, полиморфизм, ген *PPAR-γ2*.

Aim. To define the pharmacogenetic features of the effect of metformin in coronary heart disease (CHD) patients with metabolic syndrome (MS) or type 2 diabetes mellitus (T2DM), by taking into consideration *PPAR-γ2* Pro12Ala polymorphism.

Subjects and methods. Twenty-four men with CHD and MS and 28 men with CHD and T2DM were examined. The effect of metformin as a short course in combination therapy was evaluated. A population control group consisted of 46 apparently healthy men. The genetic *PPAR-γ2* Pro12Ala polymorphism was studied. A number of indicators (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol, total lipids, triglycerides, β-lipoproteins, glycated hemoglobin, C-peptide) and proinflammatory markers, such as interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor-α (TNF-α) were determined in the blood.

Results. Analysis of the frequencies of Pro and Ala alleles indicated a decrease in the latter in CHD patients with T2DM. The CHD and MS patients who carried the Pro allele showed a significant metformin-induced reduction in weight, waist circumference, body mass index, and concentrations of TC, C-peptide, and cytokines, such as IL-1β, IL-6, IL-8, and TNF-α.

Conclusion. Metformin exhibits a high therapeutic efficacy in patients with CHD in the presence of T2DM or MS who have the Pro/Pro genotype, which is of interest in terms of pharmacogenetics and calls for further investigation.

Key words: coronary heart disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, polymorphism, *PPAR-γ2* gene.

АГ — артериальная гипертония
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЛ — интерлейкин
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
МС — метаболический синдром
ОЛ — общие липиды

ОТ — окружность талии
ОХС — общий холестерин
СД — сахарный диабет
ТГ — триглицериды
HbA1c — гликированный гемоглобин
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Одним из основных сочетаний нозологических единиц в современной терапевтической практике является развитие ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и артериальной гипертонии (АГ) [1–3]. В основе развития этих заболеваний у одного индивидуума лежит общность патогенеза — инсулинорезистентность (ИР), метаболические и сердечно-сосудистые нарушения (дислипидемия, АГ, ожирение, снижение толерантности к глюкозе, дисфункция эндотелия).

К числу ключевых молекул в реализации этих патогенетических звеньев относятся рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом γ (PPAR- γ) [4]. PPAR- γ имеют широкий спектр физиологической активности и большое значение как в атерогенезе, так и развитии АГ и ИР [5].

Показано, что ген, кодирующий PPAR- γ , имеет ряд полиморфных вариантов, определяющих функциональную активность белков PPAR- γ . Одним из интенсивно изучаемых является полиморфизм Pro12Ala гена PPAR- γ 2 [6, 7]. Доказана связь полиморфизма Pro12Ala с ожирением [8], дислипидемией [9], ИБС [10].

Известно, что полиморфизм Pro12Ala также может влиять на терапевтический эффект тиазолидиндионов [11–13]. В то же время применение тиазолидиндионов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во многих случаях ограничено [14, 15]. Поэтому актуальным становится изучение других групп сахароснижающих препаратов с точки зрения фармакогенетики.

Наиболее обоснованным у изучаемой группы пациентов считается применение препарата из группы бигуанидов — метформина [16]. Однако четких сведений о зависимости терапевтического эффекта метформина от полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ 2 в доступной литературе мы не обнаружили [13].

Таким образом, целью данного исследования явилось определение фармакогенетических особенностей действия метформина у пациентов, страдающих ИБС на фоне метаболического синдрома (МС) или СД 2-го типа, с учетом полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ 2.

Материалы и методы

В клиническое исследование включили 24 мужчин, которые страдали ИБС в сочетании с МС, и 28 мужчин, которые страдали ИБС в сочетании с СД 2-го типа. Возраст пациентов составлял 45–65 лет. Исследование проводили в период с 2008 по 2010 г. на базе 1-й городской клинической больницы Полтавы и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом ис-

Сведения об авторах:

Лавренко Анна Владимировна — ассистент каф. внутренних болезней с уходом за больными, Украинская медицинская стоматологическая академия

Плюкова Оксана Анатольевна — к.м.н., ст.н.с. НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики

Куценко Лариса Александровна — к.с/г н., ст.н.с. НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики

Мамонтова Татьяна Васильевна — к.биол.н., м.н.с. НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики

следования получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения. Выбор пациентов мужского пола в группы исследования объяснялся необходимостью исключения различных гормональных влияний.

ИБС и СД 2-го типа диагностировали у пациентов согласно критериям ВОЗ, а МС — по модифицированным критериям Американской ассоциации кардиологов [17]. В группу пациентов с ИБС и МС не включали больных СД 2-го типа, нарушения углеводного обмена в этой группе были представлены нарушенной гликемией натощак (5,6–6,1 ммоль/л).

Группу популяционного контроля составили 46 мужчин того же возраста с нормальной массой тела, нормогликемией и с нормальным уровнем артериального давления [18].

До включения в клиническое исследование все больные получали общепринятое лечение и проходили скрининговое обследование для верификации диагнозов ИБС, МС и СД 2-го типа (включали только впервые выявленных больных). Затем пациентам назначали стандартный комплекс медикаментозной терапии: изосорбида динитрат 20 мг 2 раза в сутки, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки на ночь, амлодипин 10 мг 1 раз в сутки, метапролол 25 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки утром. Кроме того, больные получали рекомендации по поводу диеты и изменения образа жизни. Общепринятое лечение больные получали не менее 1 мес до достижения стабильных показателей.

В первый день исследования у всех пациентов были взяты образцы крови и проведено клиническое обследование. После этого в комплексную терапию был включен метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Повторное обследование выполняли через 1 мес. У больных оценивали антропометрические показатели — рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Все больные обследованы общеклинически, включая общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ крови на глюкозу, анализ мочи на глюкозу, биохимический анализ крови, общий холестерин (ОХС), α -холестерин, триглицериды (ТГ), β -липопротеиды, общие липиды (ОЛ), УЗИ почек, УЗИ сердца, ЭКГ. Все методы были общепринятыми и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания, а также выявление сопутствующей патологии.

Определение аллелей полиморфного участка гена рецептора, который активирует PPAR- γ 2, проводили с помощью полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Для идентификации аллелей ампликоны подвергали рестрикционному анализу с рестриктазой Bst FN1 (НВО «Сибэнзим», Россия). Рестрикционные фрагменты анализировали методом электрофореза в геле агарозы с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете [19].

Углеводный обмен исследовали при помощи определения концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови пациентов «Гликированный гемоглобин» («Био-Лаб-Тест», Чехия).

Концентрацию С-пептида определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-систем («DRG International Inc.», США).

Уровень системного воспаления изучали путем определения основных медиаторов — интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6,

Контактная информация:

Кайдашев Игорь Петрович — д.м.н., проф., проректор по научной работе, зав. каф. внутренних болезней с уходом за больными, Украинская медицинская стоматологическая академия, ул. Шевченко, 23, Полтава, Украина, 36024, тел.: +380(532)56-2243, e-mail: kaidashev@yandex.ru

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфного участка Pro12Ala гена PPAR γ 2 в полтавской популяции и у больных ИБС на фоне МС и СД 2-го типа

Показатель	Популяционный контроль (n=46)	Больные ИБС на фоне МС (n=24)	Больные ИБС на фоне СД 2-го типа (n=28)
Генотип, аллель:			
Pro/Pro	29	17	24
Pro/Ala	15	6	3
Ala/Ala	2	1	1
Pro	44	23	27
Ala	17	7	4
χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, df=1	0,0265	0,0369	1,6283
Статистика G	0,0382	0,01842	0,28016
Число степеней свободы для G (V)	1,44396	0,49948	0,17205
Критический уровень значения G для p=0,05 2(v)	4,86903	2,20624	0,32547
Частота аллеля (p)	0,793	0,833	0,911
Частота аллеля (q)	0,207	0,167	0,089
Наблюдаемая гетерозиготность (Hobs)	0,3261	0,25	0,1071
Ожидаемая гетерозиготность (Hex)	0,3277	0,2778	0,1626
Нормированное отклонение Hobs от Hex (коэффициент инбридинга популяции) (F)	0,005	0,1	0,3412
Адекватный учет редких аллелей (показатель μ)	1,81	1,745	1,57
Частота редких аллелей (h)	0,095	0,127	0,215

Таблица 2. Распространенность полиморфных вариантов Pro12Ala гена PPAR γ 2 в полтавской популяции

Генотип	Популяционный контроль (n=46)	Больные ИБС на фоне МС (n=24)	Больные ИБС на фоне СД 2-го типа (n=28)
Pro/Pro	29	17	24
Pro/Ala и Ala/Ala	17	7	4
$\chi^2 = 0,42; p = 0,52$			
$\chi^2 = 4,4; p = 0,04$			

Примечание. Проведено сравнение с популяционным контролем. χ^2 (df=1).

Таблица 3. Изменение клинико-лабораторных показателей под действием метформина у больных ИБС на фоне МС

Показатель (норма)	Pro/Pro		Pro/Ala+Ala/Ala	
	до лечения (n=17)	после лечения (n=17)	до лечения (n=7)	после лечения (n=7)
Масса тела, кг	112,0±19,25 (105,0; 123,0)	110,12±19,0** (95,0; 121,0)	112,28±20,18 (10,0; 129,0)	110,57±19,27** (94,0; 128,0)
ОТ, см	115,35±13,22 (103,0; 129,0)	113,35±12,1** (103,0; 127,0)	121,71±17,32 (104,0; 128,0)	119,7±17,77** (101,0; 128,0)
ИМТ, кг/м ² (18,5—24,99 кг/м ²)	36,38±5,47 (31,8; 39,3)	35,8±5,19** (31,8; 37,3)	36,27±4,4 (34,0; 41,6)	35,73±4,59** (32,1; 1,3)
ОХС ммоль/л (4,65—6,46 ммоль/л)	6,38±1,62 (5,07; 7,63)	5,57±1,35** (4,8; 6,71)	5,96±1,29 (5,05; 6,52)	5,98±0,98 (5,51; 6,46)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л (0,9—1,9 ммоль/л)	1,34±0,37 (1,12; 1,42)	1,51±0,26 (1,43; 1,76)	1,43±0,43 (0,96; 1,71)	1,33±0,44 (0,87; 1,51)
ОЛ, г/л (4—8 г/л)	4,99±1,84 (4,3; 5,7)	4,85±1,65 (3,8; 5,7)	5,64±1,26 (4,3; 6,7)	4,6±0,92** (4,3; 5,4)
ТГ, ммоль/л (0,45—1,86 ммоль/л)	1,86±0,99 (1,36; 2,37)	1,87±0,98 (1,23; 1,8)	2,1±0,86 (1,5; 2,97)	2,89±0,39* (1,83; 2,66)
β -Липопротеины, г/л (0—3,4 г/л)	2,3±0,8 (1,81; 2,48)	2,18±0,74 (1,75; 2,45)	2,18±0,5 (1,85; 2,58)	2,11±0,53 (1,87; 2,53)
HbA1c, мкмоль фруктозы/1 г Hb (3,5—7,0 мкмоль фруктозы/1 г Hb)	5,6±1,06 (4,76; 6,31)	5,65±1,07 (4,85; 6,7)	4,93±0,88 (4,53; 5,67)	5,07±1,1 (3,93; 5,77)
C-пептид, нг/мл (0,5—3,2 нг/мл)	9,93±6,23 (4,2; 17,0)	7,92±5,12** (4,5; 13,2)	6,13±4,35 (2,7; 11,7)	6,01±4,17 (3,1; 11,0)
ИЛ-1 β , пг/мл (0—11 пг/мл)	15,33±7,68 (12,5; 21,3)	6,67±6,06** (2,5; 9,9)	14,36±7,6 (8,8; 20,0)	13,61±6,85* (9,0; 18,8)
ИЛ-6, пг/мл (0—10 пг/мл)	22,8±18,74 (9,2; 39,6)	11,3±11,17 (6,2; 12,9)	13,03±10,16 (5,5; 20,7)	4,54±1,25* (3,2; 5,2)
ИЛ-8, пг/мл (0—10 пг/мл)	28,38±12,42 (19,0; 37,0)	9,24±10,46** (2,9; 15,5)	22,07±18,4 (3,2; 37,0)	44,77±78,94 (2,6; 75,3)
α -ФНО, пг/мл (0—6 пг/мл)	10,72±8,78 (3,5; 14,6)	13,93±19,15 (4,6; 17,5)	19,61±30,1 (1,1; 24,1)	11,56±15,31 (3,7; 21,1)
$\chi^2 = 0,000; p = 1,0$				

Примечание. Здесь и в табл. 4 данные приведены в виде среднего, стандартного отклонения, в скобках указаны нижний и верхний квартили. Различия изменений достоверны (p<0,05)* — между группой Pro/Pro и группой Pro/Ala+Ala/Ala; ** — по сравнению с группой до лечения.

Таблица 4. Изменение клинико-лабораторных показателей под действием метформина у больных ИБС на фоне СД 2-го типа

Показатель (норма)	Pro/Ala+Ala/Ala		
	до лечения (n=24)	после лечения (n=24)	до лечения (n=4)
Масса тела, кг	109,66±15,27 (100,0; 117,5)	106,58±15,18** (96,0; 114,5)	112,25±11,57 (104,5; 120,0)
ОТ, см	115,17±11,0 (109,0; 119,5)	110,62±10,89** (104,0; 117,5)	115,0±8,6 (109,5; 120,5)
ИМТ, кг/м ² (18,5—24,99 кг/м ²)	35,4±5,67 (31,8; 38,2)	34,38±5,57** (30,6; 37,6)	37,67±5,46 (33,5; 41,85)
ОХС ммоль/л (4,65—6,46 ммоль/л)	6,29±1,24 (5,59; 7,07)	5,64±1,35** (4,79; 6,21)	5,1±1,31 (3,98; 6,21)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л (0,9—1,9 ммоль/л)	1,3±0,39 (1,07; 1,43)	1,41±0,32 (1,14; 1,66)	1,37±0,37 (1,1; 1,63)
ОЛ, г/л (4—8 г/л)	5,44±2,04 (3,6; 6,9)	5,46±1,82 (4,05; 6,7)	4,52±1,44 (3,6; 5,45)
ТГ, ммоль/л (0,45—1,86 ммоль/л)	2,23±1,17 (1,39; 2,83)	2,1±0,99 (1,36; 2,68)	1,54±0,4 (1,21; 1,86)
β-Липопротеины, г/л (0—3,4 г/л)	2,38±0,79 (1,85; 2,96)	2,27±0,73 (1,6; 2,8)	1,74±0,22* (1,61; 1,87)
НbА1с, ммоль фруктозы/1 г Нb (3,5—7,0 ммоль фруктозы/1 г Нb)	7,26±2,01 (8,08; 10,85)	6,68±1,9 (5,43; 7,8)	9,47±1,7* (5,3; 8,17)
С-пептид, нг/мл (0,5—3,2 нг/мл)	13,28±4,68 (11,1; 16,15)	10,06±4,44** (7,95; 13,2)	12,02±3,14 (9,5; 14,55)
ИЛ-1β, пг/мл (0—11 пг/мл)	14,92±5,66 (11,75; 18,5)	6,52±6,4** (2,15; 7,2)	11,92±6,86 (7,85; 16,0)
ИЛ-6, пг/мл (0—10 пг/мл)	36,49±24,38 (20,9; 56,1)	17,62±18,59** (6,55; 20,75)	44,42±23,99 (28,05; 60,8)
ИЛ-8, пг/мл (0—10 пг/мл)	23,88±17,16 (13,6; 34,0)	14,68±26,62** (2,4; 14,34)	30,72±13,3 (22,75; 38,7)
α-ФНО, пг/мл (0—6 пг/мл)	22,12±11,3 (13,5; 22,6)	7,12±8,84** (1,85; 7,95)	16,85±14,24 (4,55; 29,15)

χ²=10,8; p=0,001

ИЛ-8, α-фактора некроза опухоли (α-ФНО) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическая обработка полученных данных включала популяционный анализ с помощью программы PopStat (2001), анализ данных непараметрическими методами, тест Манна-Уитни, критерий Вилкоксона и критерий χ² с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft», США). Данные приведены в виде среднего (M), стандартного отклонения (STD), нижнего и верхнего квартилей. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

В первой части исследования изучена частота генотипов и аллелей полиморфного варианта Pro12Ala гена PPAR-γ2 в группе популяционного контроля, а также у пациентов с ИБС на фоне МС или СД 2-го типа.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, ни в одной из групп не наблюдалось достоверных отклонений от распределения Харди—Вайнберга: популяционного контроля, групп пациентов с ИБС на фоне МС или СД 2-го типа (согласно значениям критерия Пирсона χ² с поправкой Йейтса и статистики G). При анализе частот аллелей Pro и Ala отмечено снижение частоты Ala в группе пациентов с ИБС на фоне СД 2-го типа. Соответственно в этой группе снижена гетерозиготность. При анализе нормированного отклонения наблюдаемой гетерозиготности (Hobs) от ожидаемой (Hex) отмечено увеличение коэффициента инбридинга популяции (F) в группе пациентов с ИБС на фоне СД 2-го типа, что отражает тенденцию к избытку особей, гомозиготных по аллелю Pro. Адекватность учета редких аллелей в этой группе достаточная.

В табл. 2 приведен анализ распространенности носителей аллеля Pro и отдельно носителей аллеля Ala в поглавской популяции и у пациентов с ИБС на фоне МС или СД 2-го типа. Учитывая низкую распространенность аллеля Ala, объединили пациентов, несущих аллель Ala в гомо- и гетерозиготных вариантах. В группе пациентов с ИБС на фоне СД 2-го типа наблюдалось достоверное уменьшение числа носителей аллеля Ala (χ²=4,4; p=0,04).

В ходе дальнейшего исследования проанализирована зависимость между терапевтическим эффектом метформина и наличием у пациентов полиморфного участка Pro12Ala гена PPAR-γ2.

В табл. 3 приведены изменения клинико-лабораторных показателей под действием метформина у больных ИБС на фоне МС. У носителей аллеля Pro отмечалось достоверное снижение массы тела, уменьшение ОТ, ИМТ, концентрации ОХС, показателей, характеризующих уровень ИР (концентрация С-пептида) и интенсивность системного воспаления (ИЛ-1β и ИЛ-8). У больных с аллелем Ala наблюдалось снижение массы тела и ИМТ, а также концентрации общих липидов и уровней ИЛ-1β и ИЛ-6. Следует отметить, что у этих больных не выявлено достоверное снижение уровня С-пептида. При оценке числа положительных эффектов метформина в зависимости от наличия аллелей достоверных различий не обнаружено (χ²=0,0; p=1,0).

Анализ действия метформина у больных ИБС на фоне СД 2-го типа (табл. 4) показал, что у носителей аллеля

Pro под действием метформина достоверно уменьшилась ОТ, снизилась масса тела, концентрация ОХС, С-пептида, а также всех изучаемых цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, α -ФНО. У носителей аллеля Ala (Pro/Ala и Ala/Ala) применение метформина привело к уменьшению концентрации только ИЛ-1 β . Таким образом, среди больных ИБС на фоне СД 2-го типа отмечался более выраженный терапевтический эффект метформина у носителей генотипа Pro/Pro ($\chi^2=10,8; p=0,001$).

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что у больных ИБС и СД 2-го типа наблюдается увеличение распространенности генотипа Pro/Pro. Эти результаты хорошо согласуются с результатами метаанализа 41 клинического исследования, обобщающего данные 30 612 пациентов, который показал, что аллель Ala ассоциирован с меньшей частотой развития СД 2-го типа у лиц европеоидной расы [20]. Такие же данные получены и у жителей России, у которых, кроме того, выявлена связь аллеля Pro с повышенным уровнем инсулина натощак и индексом НОМА-IR [21]. В проведенном нами исследовании носители аллеля Pro также характеризовались самыми высокими уровнями С-пептида.

Pro12Ala — миссенс-мутация во 2-м экзоне гена *PPARG* снижает транскрипционную активность *PPAR- γ 2* и связана с повышенной чувствительностью к инсулину и протекцией от СД 2-го типа. Вторая изоформа *PPAR- γ 2* является специфической для жировой ткани, в которой она регулирует адипогенез и накопление липидов, метаболизм инсулина и глюкозы. Кроме того, жировая ткань является важным продуцентом провоспалительных цито-

кинов и, в тоже время, ряд интерлейкинов активно регулирует ее активность [22]. Показана связь аллеля Ala с более низкими уровнями ИЛ-6 в европейской популяции [23], при этом высказано мнение, что в развитии ожирения действие полиморфизма этих двух генов является аддитивным.

Фокусируясь на цели исследования, можно отметить, что действие метформина в зависимости от полиморфизма Pro12Ala в группах пациентов с ИБС и МС или СД 2-го типа различается. В группе больных ИБС на фоне МС не отмечено четкой зависимости действия метформина от полиморфизма Pro12Ala, за исключением более выраженного эффекта на ИР у пациентов с генотипом Pro/Pro, в то время как у больных ИБС на фоне СД 2-го типа метформин оказывает более выраженный эффект на уровень ИР и системного воспаления у лиц с генотипом Pro/Pro. Эти данные свидетельствуют о том, что существуют фармакогенетические особенности действия метформина, заключающиеся в более выраженном терапевтическом эффекте у лиц с генотипом Pro/Pro.

Полученные данные о более высокой терапевтической эффективности метформина у пациентов, страдающих ИБС на фоне СД 2-го типа, которые имеют генотип Pro/Pro, должны быть использованы для индивидуализации терапии с целью ее оптимизации при этих заболеваниях. Высокая частота ответа у больных ИБС и СД 2-го типа или МС с генотипом Pro/Pro в совокупности с данными о защитном в плане развития СД 2-го типа действии аллеля Ala может свидетельствовать о существовании других генов, влиянии межгенных взаимодействий и взаимодействий гена с фактором среды. Такие сложные, в том числе эпигеномные, взаимодействия нуждаются в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зубкова С.Т., Троицко Н.Д. Сердце при эндокринных заболеваниях. Киев: ДСГ Лтд; 2006; 67.
2. Chu Z.G., Yang Z.G., Dong Z.H. et al. Characteristics of coronary artery disease in symptomatic type 2 diabetic patients: evaluation with CT angiography. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9 (1): 74—79.
3. van Hateren K.J., Bilo H.J. Hypertension control and cardiovascular outcomes among patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304 (15): 1672—1679.
4. De Fronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010; 53: 1270—1287.
5. Расин М.С., Кайдашев И.П., Расин А.М. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом: их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии. *Український кардіологічний журнал* 2006; 4: 106—112.
6. Ghossaini M., Meyre D., Lobbens S. et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the *PPAR-gamma 2* gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet* 2005; 6: 11—18.
7. Wang J., Xiong S., Chao S. et al. *PPAR gamma* gene C1161T substitution alters lipid profile in Chinese patient with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 24: 9—13.
8. Milewicz A., Tworowska-Bardzinska U., Dunajska K. et al. Relationship of *PPAR gamma 2* polymorphism with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117 (10): 628—632.
9. Hamada T., Kotani K., Tsuzaki K. et al. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population. *Metabolism* 2007; 56 (10): 1345—1349.
10. Liu Y., Yuan Z., Liu Y. et al. *PPAR gamma* gene C161T substitution is associated with reduced coronary artery disease and decrease pro-inflammatory cytokine expression. *Am Heart J* 2007; 154 (4): 718—724.
11. Ramirez-Salazar M., Perez-Luque E., Fajardo-Araujo M. et al. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the *PPAR gamma2* gene on response to pioglitazone treatment in menopausal women. *Menopausal* 2008; 15 (6): 1151—1156.
12. Bozkurt O., de Boer A., Grobber D.E. et al. Pharmacogenetics of glucose-lowering drug treatment: a systematic review. *Mol Diagn Ther* 2007; 11 (5): 391—302.
13. Distefano J.K., Watanabe R.M. Pharmacogenetics of anti-diabetes drugs. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010; 3 (8): 2610—2646.
14. Lipscombe L.L., Gomez T., Levesque L.E. et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *JAMA* 2007; 298 (22): 2634—2643.
15. Woodcock J., Sharfstein J.M., Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. *New Engl J Med* 2010; 363 (16): 1489—1491.

16. Karastergion K., Kazaki J.C. Medical management of the diabetic patient with coronary artery disease. *Curr Pharm Des* 2008; 14 (25): 2527–2536.
17. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433–438.
18. Кайдашова И.П., Ждан В.М., Расин М.С. и др. Молекулярно-биологические аспекты гипертонической болезни: роль полиморфизма ренин-ангиотензиновой системы и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом. *Український кардіологічний журнал* 2010; 1: 65–74.
19. Rosen E.D., Fitzgerald M.L., Randow F. et al. The role of PPAR-gamma in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med* 2001; 7: 41–47.
20. Huguenin G.V., Rosa G. the Ala allele in the PPAR-gamma 2 gene is associated with reduced risk of type 2 diabetes mellitus in Caucasians and improved insulin sensitivity in overweight subjects. *Br J Nutr* 2010; 104 (4): 488–497.
21. Chistiakov D.A., Potapov V.A., Khodizev D.S. et al. The PPAR-gamma Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycemic and type 2 diabetic subjects. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7 (1): 56–62.
22. Zeyda M., Farmer D., Todorik J. et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31 (9): 1420–1428.
23. Barbieri M., Rizzo M.R., Papa M. et al. Role of interaction between variants in the PPARG and interleukin-6 genes on obesity related metabolic risk factors. *Exp Gerontol* 2005; 40 (7): 599–604.

Поступила 03.06.2011