

Прогностическое значение изучения VNTR-полиморфизма intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью

Полунина Е. А.¹, Шварц Ю. Г.², Севостьянова И. В.¹, Полунина О. С.¹, Воронина Л. П.¹
¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань;
²ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, Россия

Цель. Проанализировать распространенность носительства VNTR-полиморфизма intron 4 (*4b/4b* и *4a/4b*) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в зависимости от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и от стадии заболевания.

Материал и методы. Обследованы 280 больных с ХСН, разделенных на группы в зависимости от ФВ ЛЖ (методом эхокардиографии) и стадии заболевания. Затем в ходе исследования у больных производили забор генетического материала с последующим типированием аллелей генов *4b/4b* и *4a/4b* полиморфизма гена eNOS.

Результаты. По результатам анализа частоты распространения носительства *4b/4b* и *4a/4b* полиморфизма гена eNOS и частоты наличия ХСН различных стадий у носителей этих генотипов было установлено преобладание носителей генотипа *4a/4b* у больных с IIA до III стадии заболевания как в группе больных с сохранной, так

и со сниженной ФВ ЛЖ. Было выявлено повышение абсолютного риска и отношения шансов носительства генотипа *4a/4b* у больных с ХСН IIB-III стадии.

Заключение. Установлена генетически-ассоциированная предрасположенность к прогрессированию ХСН у всех больных с носительством *4a/4b* полиморфизма гена eNOS и протективная генетически-ассоциированная роль носительства *4b/4b* полиморфизма гена eNOS.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, VNTR-полиморфизм intron 4 гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2018; 17(1): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-37-42>

Поступила 28/11-2017

Принята к публикации 12/02-2018

Prognostic significance of the VNTR polymorphism intron 4 of the gene of nitric oxide endothelial synthase in chronic heart failure patients

Polunina E. A.¹, Shvarts Yu. G.², Sevostianova I. V.¹, Polunina O. S.¹, Voronina L. P.¹
¹Astrakhanskiy State Medical University of the Ministry of Health, Astrakhan; ²V. I. Razumovskiy Research Institute of Cardiology of Saratov Medical University, Saratov, Russia

Aim. To analyze the prevalence of VNTR-polymorphism intron 4 (*4b/4b* and *4a/4b*) carriage of the gene of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in chronic heart failure patients (CHF) of ischemic origin according to ejection fraction of the left ventricle (LVEF) and the disease stage.

Material and methods. Totally, 280 CHF patients studied, selected to groups in accordance with LVEF (by echocardiography) and the disease stage. Then, within the study, genetic test specimens were collected with further typing of the gene alleles *4b/4b* and *4a/4b* of eNOS gene polymorphism.

Results. By the prevalence analysis, *4b/4b* and *4a/4b* polymorphism of eNOS gene and the rate of various CHF stages in carriers, the

predominance was found of *4a/4b* carriers in IIA to III stages of the disease in both preserved and low LVEF. The increase of absolute risk was found, and of odds ratio of carriage of genotype *4a/4b* in CHF patients with IIB-III stages.

Conclusion. Genetically associated predisposition revealed to CHF progression in all patients with *4a/4b* polymorphism of eNOS gene carriage and protective role of the carriage of *4b/4b* eNOS polymorphism.

Key words: chronic heart failure, VNTR-polymorphism intron 4 gene of endothelial nitric oxide synthase.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2018; 17(1): 37–42
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-1-37-42>

ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, сНФВ — сниженная фракция выброса, сохФВ — сохранная фракция выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭД — эндотелиальная дисфункция, eNOS — эндотелиальная синтаза оксида азота, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (8512) 52-41-43, +7 (908) 618-41-78

e-mail: gjlti2@yandex.ru

[Полунина Е. А.* — к.м.н., с.н.с. Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, Шварц Ю. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, Севостьянова И. В. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, Полунина О. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, Воронина Л. П. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета].

Введение

Впервые хроническая сердечная недостаточность (ХСН) заявила о себе как серьезная проблема еще в 1960г и до сих пор остается ведущей проблемой современной медицины, ежегодно приносящей огромный социально-экономический ущерб [1].

Данный факт служит основанием для постоянного углубленного изучения механизмов развития и прогрессирования ХСН и поиска точек воздействия на эти механизмы. Благодаря огромному количеству исследований за последние десятилетия кардинально меняется взгляд на патогенез ХСН. Среди всех механизмов общепризнанно значение эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является плацдармом для развития и прогрессирования большого количества сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и в частности ХСН [2, 3].

В настоящее время изучение патогенетических механизмов ХСН ведется и в генетическом аспекте, в т.ч. определенный интерес представляет изучение полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Доказано, что уменьшение экспрессии и активности eNOS влечет за собой снижение синтеза и биодоступности NO и, следовательно, нарушает процессы вазодилатации и способствует развитию ЭД. Также к настоящему времени накоплено значительное количество работ, свидетельствующих об ассоциации полиморфизмов гена eNOS с развитием и прогрессированием ХСН [4].

Одним из наиболее изученных полиморфизмов данного гена является VNTR-полиморфизм intron 4, который представляет собой tandemный повтор с изменяющимся числом копий (variable number of tandem repeats — VNTR). Такой полиморфизм ассоциирован с уменьшением уровня NO в плазме крови, что по данным исследований свидетельствует о потенциальной его роли как фактора риска развития ЭД и атеросклеротических ССЗ [5]. Установлено наличие ассоциации носительства генотип *4a/4a* с увеличением массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией, с возникновением острого коронарного синдрома [6, 7]. Однако, несмотря на широкую освещенность в научной литературе, вопрос ассоциации VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS с риском развития, прогрессирования и клиническими проявлениями ХСН остается неоднозначным и противоречивым.

Цель — проанализировать частоту носительства VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS у больных с ХСН ишемического генеза в зависимости от фракции выброса (ФВ) ЛЖ и от стадии заболевания.

Материал и методы

Выборка и обследование больных для настоящего исследования проводились на базе кардиологического отделения ГБУЗ Астраханской области “Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина” г. Астрахань. Группы больных составлялись в соответствии с современными представлениями о ХСН, с учетом деления больных по ФВ ЛЖ и стадии заболевания (таблица 1).

В ходе исследования все больные были распределены по группам в зависимости от частоты у них носительства *4b/4b* и *4a/4b* полиморфизма гена eNOS. Установленное распределение генотипов соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга.

Диагноз выставляли на основании Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр), утвержденных в 2013г. В исследование включали больных только европеоидной расы, проживающих в г. Астрахань и не являющихся родственниками.

Клиническое исследование было одобрено Этическим комитетом: заседание РНЭК от 17.09.2012г, протокол № 2. Все обследованные лица дали письменное согласие на участие в этом исследовании. Клиническая характеристика больных приведена в таблице 2.

У всех больных производили забор генетического материала с последующим типированием аллелей генов eNOS (полиморфные локусы VNTR intron 4 (*4a/4b* полиморфизм)). Генотипирование по полиморфному маркеру гена eNOS проводили на геномной дезоксирибонуклеиновой кислоте, выделенной из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Полиморфизмы гена тестировали с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованной ранее методике [8]. В результате амплификации детектировали фрагменты дезоксирибонуклеиновой кислоты размером 255 и 282 п.н. с 4 и 5 tandemными повторами, соответственно. Эти аллели были обозначены как *4a* и *4b*.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах “ALOKA-5500 Prosaund” (Япония) и “G-60” фирмы “Siemens” (Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц. Больные с ФВ ЛЖ >50% составили группу с сохранной ФВ ЛЖ (сохФВ), больные с ФВ ЛЖ <40% составили группу со сниженной ФВ ЛЖ (снФВ).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 11.0 (Stat Soft, Inc., США). Для проверки статистических гипотез использовали критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна-Уитни, W критерий Вилкоксона. Для оценки ассоциаций

Таблица 1

Дизайн исследования					
С сохФВ ЛЖ (n=148)		Больные ХСН ишемического генеза (n=280)			
		ХСН IIIB+III		ХСН IV	
ХСН I n=93	ХСН II n=44	ХСН IIIB+III n=11	ХСН I n=32	ХСН II n=66	ХСН IIIB+III n=134

Таблица 2

Клиническая характеристика больных

Показатель	С сохФВ (n=148)	Со снФВ (n=132)
Мужской пол, n (%)	50 (33,8%)	64 (48,5%) $\chi^2=2,62$; $df=1$; $p_2=0,105$
Женский пол, n (%)	98 (66,2%) $\chi^2=10,5$; $df=1$; $p_1=0,001$	68 (51,5%) $\chi^2=1,61$; $df=1$; $p_2=0,205$ $\chi^2=0,08$; $df=1$; $p_1=0,776$
Возраст, лет	62 [46; 69]	60 [59; 76]; $p_2=0,264$
Длительность основного заболевания, лет	24 [15; 31]	26 [14; 32]; $p_2=0,854$
Длительность симптомов ХСН, лет	6 [2; 12]	8 [3; 18]; $p_2=0,057$
Тест с 6-мин ходьбой, м	399 [137; 632]	259 [78; 417]; $p<0,001$
Баллы по ШОКС	5 [2; 12]	8 [4; 16]; $p=0,012$
Критерии включения	ХСН, возникшая на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца: стабильная стенокардия напряжения 2-3 функциональный класс, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертония 2-3 степени; возраст ≤ 60 лет, индекс массы тела ≤ 30	
Критерии исключения	Перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 мес., острое нарушение мозгового кровообращения, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика (<6 мес. назад); злокачественные новообразования; острые и системные заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата	

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий по исследуемому параметру внутри групп больных с сохФВ и со снФВ, p_2 — уровень статистической значимости различий по исследуемому параметру между группами больных с сохФВ и со снФВ; ШОКС — шкала оценки клинического состояния при ХСН.

Таблица 3

Частота распространенности носительства $4b/4b$ и $4a/4b$ полиморфизма гена eNOS у больных с ХСН в зависимости от стадии заболевания

С сохФВ (n=148), n (%)		снФВ (n=132), n (%)	
$4b/4b$	$4a/4b$	$4b/4b$	$4a/4b$
I стадия			
n=93		n=32	
68 чел. (73%)	25 чел. (27%) $\chi^2=13,58$; $df=1$; $p_1=0,001$	31 чел. (97%) $\chi^2=0,89$; $df=1$; $p_2=0,345$	1 чел. (3%) χ^2 с погр. Йетса =20,78; $df=1$; $p_1<0,001$ χ^2 с погр. Йетса=4,76 $df=1$; $p_2=0,029$
II A стадия			
n=44		n=66	
5 чел. (11%)	39 чел. (89%) $\chi^2=18,76$; $df=1$; $p_1<0,001$	7 чел. (11%) $\chi^2=0,01$; $df=1$; $p_2=0,911$	59 чел. (89%) $\chi^2=29,34$; $df=1$; $p_1<0,001$ $\chi^2=0,001$; $df=1$; $p_2=0,976$
II Б+III стадия			
n=11		n=34	
2 чел. (18%)	9 чел. (82%) χ^2 с погр. Йетса =1,92; $df=1$; $p_1=0,165$	5 чел. (15%) χ^2 с погр. Йетса =0,06; $df=1$; $p_2=0,815$	29 (85%) $\chi^2=11,96$; $df=1$; $p_1<0,001$ $\chi^2=0,1$ $df=1$; $p_2=0,936$

Примечание: чел. — человек, p_1 — уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с генотипом $4b/4b$ в подгруппе больных соответствующей стадии, p_2 — уровень статистической значимости различий с группой больных с сохФВ в соответствующих подгруппах.

полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали следующие показатели: абсолютного и относительного риска (ОР), отношения шансов (ОШ) и доверительный интервала (ДИ). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга критерием χ^2 .

Результаты

Распределение изучаемых генотипов у больных с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ и стадии заболева-

ния представлено в таблице 3. Были получены следующие закономерности: генотип $4b/4b$ был определен у 68 пациентов I стадии с сохФВ, а генотип $4a/4b$ встречался статистически значимо реже — у 25 пациентов. У больных I стадии со снФВ частота генотипа $4b/4b$ была сопоставима с распространенностью этого генотипа в группе больных I стадии с сохФВ ЛЖ. Генотип $4a/4b$ в группе больных с I стадией со снФВ был определен у 1 пациента, что статистически значимо реже как по сравнению

Таблица 4

Частота распространения ХСН различных стадий у носителей генотипов *4b/4b* и *4a/4b*

Стадия ХСН/Ген	I	IIA	IIБ+III ст.
		С сохФВ n=148	
<i>4b/4b</i> (n=75)	68 чел. (91%) $\chi^2=11,92$; df=1; $p_3=0,001$	5 чел. (7%) $\chi^2=39,74$; df=1; $p_1<0,001$	2 чел. (2%) $\chi^2=46,62$; df=1; $p_1<0,001$ χ^2 с погр. Йетса=0,52; df=1; $p_2=0,47$
<i>4a/4b</i> (n=73)	25 чел. (34%) $\chi^2=11,92$; df=1; $p_3=0,001$	39 чел. (53%) $\chi^2=2,14$; df=1; $p_1=0,144$ $\chi^2=21,57$; df=1; $p_3<0,001$	9 чел. (13%) $\chi^2=6,16$; df=1; $p_1=0,013$ $\chi^2=14,46$; df=1; $p_2<0,001$ χ^2 с погр. Йетса=3,13; df=1; $p_3=0,08$
		Со снФВ n=132	
<i>4b/4b</i> (n=43)	31 чел. (72%) χ^2 с погр. Йетса =40,45; df=1; $p_3=0,001$	7 чел. (16%) $\chi^2=10,92$; df=1; $p_1<0,001$	5 чел. (12%) $\chi^2=13,87$; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=0,29$; df=1; $p_2=0,589$
<i>4a/4b</i> (n=89)	1 чел. (1%) χ^2 с погр. Йетса =40,45; df=1; $p_3=0,001$	59 (67%) χ^2 с погр. Йетса =42,58; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=11,25$; df=1; $p_3<0,001$	29 (32%) χ^2 с погр. Йетса =20,92; df=1; $p_1<0,001$ $\chi^2=6,93$; df=1; $p_2=0,009$ $\chi^2=4,2$; df=1; $p_3=0,04$

Примечание: p_1 — уровень статистической значимости различий с группой больных I стадии в соответствующих подгруппах, p_2 — уровень статистической значимости различий с группой больных IIA стадии в соответствующих подгруппах, p_3 — уровень статистической значимости различий с подгруппой больных с генотипом *4b/4b* в соответствующей группе.

Таблица 5

Результаты анализа ассоциации носительства генотипа *4a/4b*
IIБ-III стадии относительно больных носителей генотипа *4b/4b*

Показатель/группа больных	С сохФВ с генотипом <i>4a/4b</i> относительно генотипа <i>4b/4b</i>	Со снФВ с генотипа <i>4a/4b</i> относительно генотипа <i>4b/4b</i>
Абсолютный риск развития	0,66 (66%) против 0,09 (9%) ДИ (0,43; 0,7)	0,99 (99%) против 0,27 (27%) ДИ (0,57; 0,85)
ОШ	18,65 ДИ (11,99; 21,5)	227 ДИ (23,11; 262)
ОР	7,05 ДИ (6,18; 9,5)	3,54 ДИ (3,08; 4,01)

Примечание: значение 95% доверительного интервала (ДИ) не включает 0, следовательно, различия по изучаемому признаку являются статистически значимыми; ОР — относительный риск.

с частотой распространения генотипа *4b/4b* в данной группе, так и по сравнению с частотой генотипа *4a/4b* в группе больных с I стадией с сохФВ.

У больных с II A стадией со снФВ частота генотипа *4b/4b* была сопоставима с частотой этого генотипа в группе больных со II A стадией с сохФВ. Генотип *4a/4b* в группе больных со II A стадией со снФВ был определен у 59 пациентов, что статистически значимо чаще по сравнению с частотой наличия генотипа *4b/4b* в этой группе, но сопоставимо с частотой распространения генотипа *4a/4b* в группе больных со II A стадией с сохФВ. В группе больных со IIБ+III стадией с сохФВ ЛЖ распространенность генотипов *4b/4b* и *4a/4b* были сопоставимы: 2 пациента vs 9. У больных со IIБ+III стадией со снФВ ЛЖ генотип *4b/4b* был определен у 5, что было сопоставимо с частотой этого генотипа в группе больных со IIБ+III стадией с сохФВ ЛЖ. Генотип *4a/4b* в группе больных IIБ+III стадий со снФВ ЛЖ был определен у 29, что статистически значимо чаще по сравнению с частотой *4b/4b* генотипа в этой группе и сопоставимо с распространен-

ностью генотипа *4a/4b* в группе больных с II Б+III стадией с сохФВ ЛЖ.

Далее была проанализирована распространенность ХСН различных стадий у носителей генотипов (таблица 4). Было установлено, что в группе больных с сохФВ у носителей генотипа *4b/4b* статистически значимо реже определяли II A стадию по сравнению с I стадией. Частота IIБ-III стадий в группе больных с сохФВ носителей генотипа *4b/4b* была статистически значимо меньше по сравнению с I стадией и сопоставима с частотой II A стадии. В группе больных с сохФВ носителей генотипа *4a/4b* распространенность II A стадии была сопоставима с частотой I стадии. Частота распространения IIБ-III стадий была статистически значимо меньше как по сравнению с I стадией, так и с частотой II A стадии.

У носителей генотипа *4b/4b* в группе больных со снФВ ЛЖ II A стадия выявлялась статистически значимо реже по сравнению с I стадией. Частота IIБ-III стадий в группе больных со снФВ носителей генотипа *4b/4b* была статистически значимо меньше

по сравнению с I стадией и сопоставима с частотой ПА стадии. В группе больных со снФВ носителей генотипа *4a/4b* ПА стадия встречалась статистически значимо чаще, чем I стадия. Распространенность ПБ-III стадий в группе больных со снФВ ЛЖ носителей генотипа *4a/4b* была статистически значимо больше по сравнению с I стадией, но статистически значимо меньше по сравнению с частотой ПА стадии.

При корреляционном анализе как в группе больных с сохФВ, так и в группе со снФВ были выявлены взаимосвязи между наличием полиморфного генотипа *4a/4b* гена eNOS и стадией ХСН ($r=0,41$, $p<0,001$ и $r=0,48$, $p<0,001$, соответственно).

На последнем этапе работы проведен анализ ассоциации носительства генотипа *4a/4b* у больных с ПБ-III стадией с сохФВ и со снФВ относительно носителей генотипа *4b/4b*, полученные данные представлены в таблице 5.

По результатам анализа установлено повышение абсолютного риска и ОШ носительства генотипа *4a/4b* относительно больных носителей генотипа *4b/4b* в группе больных с сохФВ и со снФВ. ОР развития стадии ПБ-III в группе больных с сохФВ и со снФВ носителей генотипа *4a/4b* относительно генотипа *4b/4b* был $>2,5$ это позволяет расценить его как высокий.

Обсуждение

Среди исследований, посвященных роли полиморфизма VNTR интрона 4 при ССЗ, в настоящее время представлено недостаточное количество работ по изучению распространенности этого полиморфизма у больных с ХСН, а также имеются единичные работы по изучению ассоциации изучаемого полиморфизма с особенностями течения ХСН, ассоциацией с ФВ ЛЖ и стадиями заболевания.

Ряд авторов в своих исследованиях не обнаружили статистически значимых различий по распространенности генотипов и аллелей VNTR инtron 4 у больных с ХСН и группой контроля [9]. Не обнаружив статистически значимой ассоциации, отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца с ХСН аллель *4b* встречался чаще аллеля *4a* [10]. В работе [11] указывается на наличие прогностической роли аллеля *4b* у больных с ХСН со снФВ ЛЖ.

По результатам анализа данных литературы по наличию ассоциации VNTR-полиморфизма инtron 4 с ССЗ, исходом которых является ХСН выявлено наличие ассоциации VNTR-полиморфизма инtron 4 с развитием артериальной гипертензии [12], острым коронарным синдромом [13], с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца [14, 15]. В этих исследованиях подтверждается наличие ассоциации как генотипов, так и аллелей VNTR инtron 4 с развитием ССЗ. Следует отметить, что есть ряд работ, опровергаю-

щих ассоциацию VNTR-полиморфизма инtron 4 с развитием ССЗ.

Установлена взаимосвязь изучаемого полиморфизма с развитием ЭД и изменением уровня NO [16]. Такие патологические изменения лежат в основе развития ССЗ, приводящих к развитию и прогрессированию ХСН.

В результате выполненного анализа было выявлено несколько закономерностей по распределению носительства *4a/4b* и *4b/4b* полиморфизма гена eNOS среди больных ХСН в зависимости от стадии заболевания. У больных I стадии как с сохФВ, так и со снФВ преобладал генотип *4b/4b*, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип *4a/4b*. Однако частота генотипа *4a/4b* у больных с I стадией со снФВ была статистически значимо больше, чем у больных с I стадией с сохФВ. У больных II А стадии как с сохФВ, так и со снФВ преобладающим был генотип *4a/4b*, выявлявшийся статистически значимо чаще, чем генотип *4b/4b*. У больных со II А стадией со снФВ и с сохФВ частота выявления генотипа *4a/4b* была сопоставима. В группе больных с ПБ+III стадией с сохФВ частота выявления генотипов *4b/4b* и *4a/4b* была сопоставимой. При этом у больных с ПБ+III стадией со снФВ преобладающим был генотип *4a/4b*, определявшийся статистически значимо чаще, чем генотип *4b/4b*. В то же время у больных со II Б+III стадий со снФВ и с сохФВ частота выявления генотипа *4a/4b* была сопоставима.

При анализе частоты распространения ХСН I-III стадий у носителей генотипов *4b/4b* и *4a/4b* во всех группах было установлено, что среди больных с сохФВ — носителей генотипа *4b/4b*, преобладали пациенты с I стадией, а среди больных — носителей генотипа *4a/4b*, сопоставимо часто встречались пациенты как с I стадией, так с ПА стадией. Стадии ПБ-III в группе больных с сохФВ — носителей генотипа *4a/4b*, определяли статистически значимо реже. В группе больных со снФВ среди носителей генотипа *4b/4b* преобладали пациенты с I стадией, а среди больных — носителей генотипа *4a/4b*, преобладали пациенты с ПА стадией. Стадии ПБ-III в группе больных со снФВ — носителей генотипа *4a/4b*, диагностировали статистически значимо реже по сравнению со ПА стадией, но статистически значимо чаще, чем I стадией.

Из полученных закономерностей следует, что как у больных с сохФВ, так и у больных со снФВ носительство генотипа *4b/4b* было ассоциировано с развитием более легкой стадии (I стадии), т.е., возможно, является протективным относительно тяжести заболевания. Носительство генотипа *4a/4b*, напротив, было ассоциировано с развитием более тяжелой ХСН: в группе больных с сохФВ — с ПА стадией, а в группе больных со снФВ — с ПА и ПБ-III стадий, т.е. носительство этого полиморфизма

являлось неблагоприятным относительно тяжести заболевания. Это подтверждают результаты корреляционного анализа, которые свидетельствуют об ассоциации носительства генотипа *4a/4b* с увеличением выраженности клинических признаков ХСН, и результаты анализа ассоциации выявления полиморфного генотипа *4a/4b* и развития ПБ-III стадии, в котором было установлено увеличение распространенности, а также ОР, абсолютного рисков и ОШ развития ХСН ПБ-III стадии в группе больных с сохФВ и со снФВ — носителей генотипа *4a/4b* относительно носителей генотипа *4b/4b*.

Заключение

ХСН — мультифакторное заболевание, на развитие и прогрессирование которого могут оказывать влияние целый ряд этиологических, клинических,

генетических и других аспектов. По результатам представленного исследования VNTR-полиморфизм intron 4 гена eNOS можно обозначить как “модифицирующий” и, возможно, главным механизмом модификации является нарушение уровня NO, который отвечает за нормальное функционирование многих физиологических систем организма и в первую очередь за состояние сосудистого эндотелия. Результаты исследования свидетельствуют об ассоциации предрасположенности к прогрессированию ХСН, или возможно ССЗ, приводящих к ХСН, с носительством *4a/4b*, а носительство *4b/4b* полиморфизма, напротив, является протективным относительно прогрессирования заболевания. Полученные данные подтверждают наличие ассоциации VNTR-полиморфизма intron 4 гена eNOS с развитием и прогрессированием ХСН.

Литература

- Mareev WU, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. National recommendations PRAS cardiology and internal medicine on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Journal Of Cardiac Failure* 2013; 14 (7): 379-472. (in Russ.) Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472.
- Lopushkova YuE, Shilina NN. The features of endothelial function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik of Volgograd state medical University* 2017; 62 (2): 74-7. (in Russ.) Лопушкова Ю.Е., Шилина Н.Н. Особенности эндотелиальной функции у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник ВолГМУ* 2017; 62 (2): 74-7. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-74-77.
- Akhmineeva AKh, Polunina OS, Sevostyanova IV, et al. Features of microvascular reactivity in patients with bronchial asthma combined with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Medical Bulletin of North Caucasus* 2017; 12 (1): 13-7. (in Russ.) Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В. и др. Особенности микрососудистой реактивности у больных бронхиальной астмой в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017; 12 (1): 13-7. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12004.
- Azzam N, Zafir B, Fares F, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients. *Nitric Oxide* 2015; 47: 91-6. DOI: 10.1016/j.niox.2015.04.004.
- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104 (4): 545-56.
- Minushkina LO, Brazhnik VA, Nikitin AG, et al. Impaired regulation of genome stability may be a key mechanism for the development of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *International Journal of heart and vascular diseases* 2016; 4 (9): 37-47. (in Russ.) Минушкина Л.О., Бразжник В.А., Никитин А.Г. и др. Нарушение регуляции стабильности генома может быть ключевым механизмом развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний* 2016; 4 (9): 37-47.
- Ekmekci A, Ozcan KS, Güngör B, et al. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease. *Acta Cardiol* 2013; 68 (5): 464-8. DOI: 10.1080/AC.68.5.2994468.
- Lima JJ, Feng H, Duckworth L, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56 (6): 757-65. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.01.007.
- Yakovleva NF, Mayanskaya SD, Yakovlev AV, et al. The impact of polymorphic gene variants of endothelial nitric oxide synthase on the development and course of chronic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2008; 7 (5): 56-61. (in Russ.) Яковлева Н.Ф., Маянская С.Д., Яковлев А.В. и др. Влияние полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота на развитие и течение хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7 (5): 56-61.
- Berezikova EN, Popova AA, Teplyakov AT, et al. Genetic predictors of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure. *Siberian medical review* 2010; 4 (64): 26-9. (in Russ.) Березикова Е.Н., Попова А.А., Тепляков А.Т. и др. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сибирское медицинское обозрение* 2010; 4 (64): 26-9.
- Martinelli NC, Santos KG, Biolo A, et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: a haplotype analysis. *Nitric Oxide* 2012; 26 (3): 141-7. DOI: 10.1016/j.niox.2012.01.003.
- Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One* 2011; 6 (9): e24266. DOI: 10.1371/journal.pone.0024266.
- Fatini C, Sofi F, Sticchi E, et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786 C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *Am Heart* 2004; 147(3): 516-21.
- Vizitenko SI, Ogorodova LM, Rukin KYu, et al. Association of polymorphism of endothelial no-synthase with risk of development and progression of coronary heart disease. *Diary of the Kazan medical school* 2017; 1 (15): 40-4. (in Russ.) Визитенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю. и др. Ассоциация полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. *Дневник Казанской медицинской школы* 2017; 1 (15): 40-4.
- Sivri N, Unlu A, Palabiyik O, et al. Endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in coronary artery disease in Thrace region of Turkey. *Biotechnol Biotechnol Equip* 2014; 28 (6): 1115-20. DOI: 10.1080/13102818.2014.980030.
- Ekmekci A, Güngör B, Ozcan KS, et al. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (6): 461-7. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328363258c.