

Л.М. Яковлева

**ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
NO-СИНТАЗИ,
АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО
ФЕРМЕНТУ ТА РЕЦЕПТОРА
АНГІОТЕНЗИНУ 2 ТИПУ 1 У ХВОРИХ
НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ**

*Харківська медична академія післядипломної освіти
кафедра кардіології та функціональної діагностики
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Целуйко)
Салтівське шосе, 266-г, Харків, 61176, Україна
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education
department of cardiology and functional diagnostics
Saltivske highway, 266-g, Kharkiv, 61176, Ukraine
e-mail: yakbon@rambler.ru*

Ключові слова: цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, поліморфізм генів
Key words: diabetes mellitus, coronary artery disease, gene polymorphism

Реферат. Поліморфізм генів ендотеліальної по-синтази, ангіотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина II типа 1 у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом II типа. Яковлева Л.М. Цель исследования: изучить особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с сахарным диабетом (СД) II типа и возможные ассоциации мутации генів ендотеліальної NO-синтази (eNOS), ангіотензинпревращающего фермента (АПФ) и рецептора ангиотензина II типа 1 (AT2R1) с развитием СД II типа у этих больных. Материалы и методы. Обследовано 318 больных ИБС (54 (17,0%) с СД II типа и 264 (83,0%) без диабета). Исследование полиморфизма T-786C промотора гена eNOS, инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ и полиморфизма A1166C гена AT2R1 проводили методом полимеразной цепной реакции. Результаты. Установлено, что у больных ИБС с СД II типа достоверно чаще встречаются артериальная гипертензия (АГ), ожирение, отягощенная наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний; манифестация ИБС происходит в более молодом возрасте, ишемия миокарда чаще носит безболевой характер. При наличии СД II типа атеросклеротическое поражение коронарных артерий носит диффузный и многососудистый характер, в атеросклеротический процесс чаще вовлекаются другие бассейны. Выявлена независимая связь СД II типа с АГ, ожирением и СС генотипом полиморфизма T-786C гена eNOS. Доказано независимое отрицательное влияние D аллеля I/D полиморфизма гена АПФ и C аллеля полиморфизма A1166C гена AT2R1 на функцию почек у больных ИБС с СД II типа.

Abstract. Gene polymorphism of endothelial NO-synthase, angiotensin-converting enzyme and receptors of angiotensin II type 1 in patients with coronary artery disease and type II diabetes. Yakovleva L.M. Purpose: to study the clinical manifestations of coronary artery disease (CAD) in patients with diabetes mellitus (DM) II type and the possible association of mutations in the genes of endothelial NO-synthase (eNOS), angiotensin-converting enzyme (ACE) and receptor of angiotensin II type 1 (AT2R1) with the development of type II diabetes in these patients. Materials and methods. The study involved 318 patients with CAD, of whom 54 (17,0%) patients had type II DM and 264 (83,0%) patients -without diabetes. Study of allelic polymorphism of T-786S of eNOS gene promoter, insertion-deletion (I/D) polymorphism of ACE gene and polymorphism A1166S of AT2R1 gene was performed by polymerase chain reaction. Results. In patients with CAD and DM type II such risk factors as hypertension, obesity, family history with early onset of cardiovascular disease were significantly more common; CAD manifestation occurs at a younger age, myocardial ischemia more often has silent nature. In the presence of type II DM, coronary artery lesions were of diffuse and multivessel character, other vascular pools are often involved in the atherosclerotic process. An independent association of type II diabetes with hypertension, obesity, and CC genotype of eNOS gene T-786S polymorphism was identified in patients with CAD. Negative independent influence of ACE gene I/D polymorphism of D allele and AT2R1 gene A1166S polymorphism C allele on renal function in patients with CAD and type II DM was proved.

Цукровий діабет (ЦД), за визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), належить до неінфекційних захворювань з епідемічною швидкістю росту поширеності [1]. Це

зростання відбувається, в основному, за рахунок ЦД II типу, перебіг якого асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Так ішемічна хвороба серця (ІХС) у

хворих на ЦД II типу маніфестується у 2-4 рази частіше, ніж в осіб того ж віку без діабету. Наявність ЦД II типу у хворих на ІХС визначає більш тяжкий клінічний перебіг і несприятливий прогноз захворювання, особливо при розвитку інфаркту міокарда (ІМ). Результати Фремінгемського дослідження свідчать про більш високі смертність, частоту повторних ІМ та розвиток хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на ЦД II типу, які перенесли ІМ [14].

ЦД II типу та атеросклероз, який є морфологічною основою ІХС, відносять до мультифакторних захворювань, у яких є спільні патогенетичні риси [1]. Так розвиток серцево-судинних ускладнень при наявності ЦД II типу пов'язують зі складним характером взаємодії патогенетичних процесів, що специфічні тільки для діабету, з механізмами, які є есенціальними також для атеросклерозу.

В ініціації розвитку атеросклерозу, інсуліно-резистентності (ІР) та судинних ускладнень при ЦД II доведена роль порушень ендотеліальної функції, які відбуваються внаслідок складної взаємодії різноманітних чинників довколишнього середовища, традиційних факторів ризику (ФР) з численними генетичними чинниками. Саме тому в останні роки значна кількість досліджень присвячена пошуку так званих «генів-кандидатів», продукти експресії яких (фермент, рецептор, структурний або транспортний білок) можуть спричинювати зрушення рівноваги між судинними вазодилататорами та вазоконстрикторами, тим самим, прямо або опосередковано, впливати на розвиток та клінічні

прояви захворювань, патогенез яких пов'язаний з ендотеліальними розладами [4, 7, 12].

Мета дослідження: вивчити особливості клінічних проявів ІХС у хворих з ЦД II типу та можливі асоціації мутації генів ендотеліальної NO-синтази (eNOs), ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та рецептора ангіотензину II типу 1 (AT₂R1) з розвитком ЦД II типу у цих хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 318 хворих на ІХС, які перебували на обстеженні та лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8. До дослідження увійшли лише ті особи, у яких при проведенні селективної коронарорентрикулографії (СКВГ) були виявлені гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій (КА).

Критеріями виключення були ІМ давністю менше ніж три місяці, нестабільна стенокардія менше ніж за місяць до початку спостереження або хронічна серцева недостатність (ХСН) більше ніж ІА стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д.Стражеска. До дослідження не включали осіб, вік яких був меншим за 45 років, хворих з тяжкою супутньою патологією (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність II стадії, тяжкий перебіг ЦД II типу та інші). Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих наведена в таблиці 1.

Згідно з поставленою метою обстежені нами хворі були розподілені на дві групи. I групу склали 54 (17,0%) хворих на ІХС з ЦД II типу, 264 (83,0%) пацієнти на ІХС без діабету увійшли до II групи.

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих (n=318)

Показник	Значення
Середній вік, роки, M±m	59,2±6,9
АГ, n (%)	239 (75,2)
ЦД II типу, n (%)	54 (17,0)
ІМТ, кг/м ² , M±m	29,23±0,40
Ожиріння (ІМТ >30/м ²), n (%)	123 (38,7)
Абдомінальне ожиріння (об'єм талії для чоловіків > 102 см), n (%)	132 (41,5)
Паління, n (%)	119 (37,4)
Гіперліпідемія (ЗХС >5,2 ммоль/л, та/або ХСЛПНЩ >3 ммоль/л, та/або ТГ >1,7 ммоль/л), n (%)	242 (76,1)
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік < 55 років), n (%)	142 (44,6)
ІМ в анамнезі, n (%)	208 (65,4)
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	52 (16,4)
ГПМК в анамнезі, n (%)	11 (3,5)

Примітки: АГ- артеріальна гіпертензія, ЗХС- загальний холестерин, ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ТГ – тригліцериди, ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

Обстеження хворих, окрім загальноприйнятого, включало визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD, гомілково-плечового індексу (ГПІ) та доплероультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок (СНК) та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) [10]. Всім хворим проводили навантажувальний тест (НТ) за модифікованим протоколом Bruce. СКВГ виконували методом селективної катетеризації КА за загальноприйнятою методикою [3]. Оцінювали кількість КА зі стенозом >50%, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах КА за класифікацією АНА [5], наявність дистального типу ураження КА визначали за шкалою АСС/АНА [16].

Дослідження алельного поліморфізму T-786C промотора гена eNOs, інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ та поліморфізму A1166C гена AT₂R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів "SNP-ЭКСПРЕСС" виробництва ООО НПФ "Литех" (РФ). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ "Литех" (РФ) за інструкцією. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p_1^2 + 2p_1p_2 + p_2^2 = 1$). Відповідно до Хельсінської декларації, всі пацієнти були проінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистична обробка отриманих даних проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003 [2]. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнє±стандартна похибка середнього ($M\pm m$), з метою порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Багатофакторний регресійний аналіз проводили для створення лінійного рівняння регресії. Коефіцієнти моделі розраховували за методом найменших квадратів. Відмінності коефіцієнтів регресії вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на ІХС з ЦД (І група) частіше, ніж у хворих на ІХС без ЦД (ІІ група), зустрічалися ФР, які є складовими метаболічного синдрому:

АГ, ожиріння та абдомінальний тип ожиріння, $p < 0,05$ (табл. 2). ІМТ у хворих І групи у невеликому ступені, але достовірно був більше, ніж у ІІ групі ($30,59 \pm 0,53$ кг/м² та $28,76 \pm 0,25$ кг/м² відповідно, $p < 0,05$).

Відсоток хворих з гіперліпідемією був зрівняним в обох групах: 85,2% у хворих на ІХС з ЦД ІІ типу та у 74,2% у хворих без діабету (табл. 2). Згідно з рекомендаціями [8, 15], всім обстеженим нами хворим на ІХС, які не мали протипоказань, були призначені статини. Але для аналізу показників ліпідного профілю включили тільки тих пацієнтів, які приймали статини щонайменше 3 місяці в дозі, що дорівнює максимальній для кожного з препаратів, або становить 50% від неї (28 (51,8%) та 131 (49,6%) хворий І та ІІ груп відповідно). ХС ЛПНЩ та ХСЛПнеВЩ були достовірно вищими у групі хворих на ІХС з ЦД ІІ типу, $p < 0,05$.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ частіше виявлялася у хворих І, ніж ІІ групи (59,3% (32), та 45,1% (110) відповідно, $p < 0,05$). У хворих з ЦД ІІ типу маніфестація ІХС відбувалася в молодшому віці, ніж у пацієнтів без діабету, $p < 0,05$.

Показник ТКІМ, збільшення якого за 0,9 мм є маркером атеросклеротичного ураження СА та розглядається як предиктор судинних катастроф [9], був у невеликому ступені, але достовірно більшим у групі хворих на ІХС з діабетом ($1,01 \pm 0,02$ та $0,96 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Зниження ГПІ менше за 0,9, яке свідчить про атеросклеротичне ураження СНК [9], було визначено більше ніж у половини хворих на ІХС з ЦД ІІ типу (55,5% (30), тоді як у ІІ групі - у 18,8% (30), $p < 0,05$). Середнє значення ГПІ у хворих І групи було достовірно нижчим, ніж у ІІ, $p < 0,05$.

Порушення функції нирок, за значенням ШКФ менше за 60 мл/хв. $1,73$ м², супроводжувало перебіг захворювання у 37,0% (20) хворих на ІХС з ЦД ІІ типу, що більше, ніж у хворих без діабету (23,5% (62), $p < 0,05$).

При порівнянні результатів НТ в обох групах статистично значущої різниці щодо толерантності до фізичного навантаження не встановлено, але безбольова ішемія міокарда при проведенні тесту частіше реєструвалась у хворих на ІХС з ЦД ІІ типу, $p < 0,05$.

За результатами СКВГ встановлено, що у групі хворих на ІХС з ЦД ІІ типу частіше зустрічалися багатосудинне ураження КА та дифузний тип атеросклеротичного ураження коронарного русла, $p < 0,05$.

Клініко-анамнестична характеристика та результати додаткових досліджень хворих обстежених груп

Показник	I група (n=54)	II група (n=264)	p-level
Вік середній, роки, M±m	56,15±0,92	58,68±1,19	0,78
АГ, n (%)	47 (87,0)	192 (72,7)	0,04
ІМТ, кг/м ² , M±m	30,59±0,53	28,76±0,25	0,03
Ожиріння (ІМТ >30/м ²), n (%)	33 (61,1)	90 (34,1)	0,002
Абдомінальне ожиріння (об'єм талії для чоловіків > 102 см), n (%)	34 (63,0)	98 (37,1)	0,004
Паління, n (%)	17 (31,5)	102 (38,6)	0,32
Гіперліпідемія, n (%)	46 (85,2)	196 (74,2)	0,08
ХС ЛПНЩ, ммоль/л, M±m	3,2±0,4	2,6±0,2	0,03
ХС ЛП не ВЩ, ммоль/л, M±m	4,3 ±0,58	2,7±0,32	0,03
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ, n (%)	32 (59,3)	110 (45,1)	0,01
Вік манифестації АГ, роки	42,80±0,65	44,15±0,32	0,06
Вік манифестації ІХС, роки	47,15±0,77	52,24±1,37	0,05
ІМ в анамнезі, n (%)	36 (66,7)	172 (65,2)	0,83
Повторний ІМ в анамнезі, n (%)	9 (16,7)	43(16,3)	0,88
ГПМК в анамнезі, n (%)	3 (5,5)	8 (3,0)	0,41
ТКІМ більше за 0,9 мм, n (%)	11 (20,4)	41 (15,5)	0,52
ТКІМ, мм, M±m	1,01±0,02	0,96±0,01	0,04
ГПІ < 0,9, n (%)	30 (55,5)	48 (18,8)	0,001
ГПІ, M±m	0,84±0,03	1,04±0,03	0,004
ШКФ < 60 мл/(хв·1,73 м ²), n (%)	20 (37,0)	62 (23,5)	0,04
ШКФ, мл/(хв· 1,73 м ²), M±m	55,96 ±0,72	59,85±0,82	0,04

Результати НТ (за модифікованим протоколом Bruce)

II ФКС, n (%)	12 (22,2)	66 (25,0)	0,7
III ФКС, n (%)	22 (40,7)	104 (39,4)	0,9
безбольова ішемія	18 (33,3)	36 (13,7)	0,004

Гемодинамічно значущий атеросклероз КА за даними СКВГ:

односудинне ураження КА, n (%)	3 (5,5)	24 (9,1)	0,39
двосудинне ураження КА, n (%)	28 (51,9)	57,9% (153)	0,41
ураження трьох КА, n (%)	23 (42,6)	89 (33,7)	0,37
проксимальний сегмент, n (%)	32 (59,3)	172 (65,1)	0,13
дистальний сегмент, n (%)	32 (59,3)	55 (20,8)	0,001
дифузний тип ураження, n (%)	11 (20,3)	16 (6,06)	0,001

Примітки: ХСЛПнеВЩ – холестерин ліпопротеїдів невисокої щільності, ФКС – функціональний клас стенокардії напруження.

При проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелей і генотипів поліморфізму T-786C промотора гену eNOs встановлено, що в I групі хворих зустрічальність мутантного С алелю була дещо вищою, ніж в II групі - 51,9% (27) та 38,3% (72), відповідно, але вона не досягла жорстких статистичних критеріїв (p=0,08), тоді як гомозиготи за С алелем (СС генотип) у групі хворих на ІХС з ЦД II типу зустрічались

достовірно частіше, ніж у групі без діабету, p=0,05 (табл.3). Згідно з науковими даними, наявність алелю С в положенні -786 промотора гену eNOs призводить до зниження експресії гена, а недостатня кількість eNOs, яка при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу й вивільнення оксиду азоту (NO) і, як наслідок, порушень ендотеліальної функції [6].

У групі хворих на ІХС з ЦД II типу частіше, ніж у хворих без діабету, зустрічався мутантний С алель поліморфізму А1166С гена АТ₂Р1 - 51,9% (27) та 38,3% (72) відповідно, $p < 0,05$. Саме

з наявністю С алелю пов'язують збільшення експресії АТ₂Р1 та реалізацію негативних серцево-судинних ефектів АПІ [11,13].

Таблиця 3

Частоти розподілу алелів та генотипів генів-кандидатів, що досліджувалися, у групах обстежених хворих

Показник, n (%)	I група	II група	p-level
I/D поліморфізм гена АПФ (n=318)			
II-генотип	12 (22,2)	66 (25,0)	0,48
ID-генотип	26 (48,2)	125 (47,3)	0,72
DD-генотип	16 (29,6)	73 (27,7)	0,95
I-алель	50 (46,3)	257 (48,7)	0,65
D-алель	58 (53,7)	271 (51,3)	0,65
поліморфізм T-786C промотора гена eNOs (n=120)			
TT генотип	8 (30,8)	38 (40,4)	0,37
CT генотип	9 (34,6)	40 (42,5)	0,12
CC генотип	9 (34,6)	16 (17,0)	0,05
T-алель	25 (48,1)	116 (61,7)	0,08
C-алель	27 (51,9)	72 (38,3)	0,08
Поліморфізм А1166С гена АТ₂Р1 (n=120)			
AA-генотип	10 (38,5)	11 (11,7)	0,001
АС-генотип	11 (42,3)	56 (59,6)	0,12
СС	5 (19,2)	27 (28,7)	0,33
A-алель	31 (59,6)	78 (41,5)	0,02
C-алель	21 (40,4)	110 (58,5)	0,02

Примітка: дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

При аналізі частоти розподілу алелів та генотипів I/D поліморфізму гену АПФ статистично значущих відмінностей між групами обстежених хворих не виявлено.

З метою оцінки характеру зв'язку клініко-анамнестичних та генетичних показників з розвитком ЦД II типу у хворих на ІХС був проведений покроковий регресійний аналіз (табл. 4). При багатофакторному аналізі виявилось, що з розвитком діабету незалежно й достовірно пов'язані такі показники, як АГ, ожиріння та наявність СС генотипу поліморфізму T-786C гена eNOs. Причини встановленої нами асоціації ЦД II типу з СС генотипом зазначеного поліморфізму поки неясні, вони можуть бути зумовлені особливостями вибірки і потребують подальшого дослідження. Можна припустити, що у СС гомозигот суттєве зменшення експресії гена eNOs та синтезу ендотеліального NO може спричи-

нювати потужну констрикцію судин мікроциркуляторного русла та, як наслідок, розвиток ІР.

Враховуючи, що в групі хворих на ІХС з ЦД II типу відбулися більш виразні зміни показників, які можуть свідчити про поширеність атеросклеротичного процесу (табл.2), для оцінки факторів, що можуть впливати на ці показники, проведений покроковий регресійний аналіз (табл.5). Багатофакторний аналіз показав, що у хворих на ІХС з ЦД II типу наявність D алелю I/D поліморфізму гена АПФ незалежно та достовірно пов'язана з розвитком дифузного типу атеросклеротичного ураження КА за даними СКВГ. Доведено також, що наявність D алелю I/D поліморфізму гена АПФ та С алелю поліморфізму А1166С гена АТ₂Р1 достовірно пов'язана зі зниженням ШКФ, що може бути свідченням незалежного характеру впливу поліморфізму зазначених генів на функцію нирок у хворих на ІХС з ЦД II типу [11].

Зв'язок клініко-анамнестичних та генетичних чинників з розвитком ЦД II типу у хворих на ІХС (регресійний аналіз)

Показник	Бета	B	p-level
АГ	0,13	0,13	0,01
Паління	0,06	0,02	0,3
Ожиріння	0,23	0,17	0,0003
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	0,07	0,02	0,2
СС генотип поліморфізму T-786C гену eNOs	0,18	0,14	0,03
C алель поліморфізму A1166C гену AT ₂ R1	0,02	0,01	0,6

Примітка: в табл. 4 та 5 представлені стандартизовані регресійні коефіцієнти - Бета та звичайні регресійні коефіцієнти – B, які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що у хворих на ІХС з ЦД II типу I/D поліморфізм гена АПФ та поліморфізм A1166C гена AT₂R1

впливають на функцію нирок, та припустити можливий внесок лельного поліморфізму T-786C промотора гена eNOs у розвиток ЦД II типу у хворих на ІХС.

Таблиця 5

Зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних показників та генетичних чинників у хворих на ІХС з ЦД II типу (регресійний аналіз)

Показник	Бета	B	p-level
ТКІМ			
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ІХС	0,31	0,04	0,02
ГТІ	-0,25	-0,19	0,05
Ожиріння	0,15	0,04	0,3
Дифузний тип ураження КА за СКВГ	0,2	0,04	0,13
ГПІ			
АГ	-0,38	-0,21	0,003
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	-0,13	-0,03	0,3
ТКІМ	-0,28	-0,09	0,05
Паління	-0,31	-0,12	0,02
ШКФ			
D алель I/D поліморфізму гена АПФ	-1,9	-29,2	0,0003
C алель поліморфізм A1166C гена AT ₂ R1	-1,43	-20,7	0,002
Дифузний тип ураження КА за СКВГ	-0,14	-2,32	0,2
Дифузний тип ураження КА за даними СКВГ			
D алель I/D поліморфізму гена АПФ	0,341	0,27	0,003
ШКФ	-0,25	-0,01	0,08
ТКІМ	0,24	1,05	0,06
ІМ в анамнезі	0,43	0,53	0,001
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ	0,13	0,07	0,3

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у хворих на ішемічну хворобу серця при наявності цукрового діабету II типу достовірно частіше зустрічаються такі фактори ризику, як артеріальна гіпертензія, ожиріння, обтяжена спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань; маніфестація ІХС відбувається в більш молодому віці, ішемія міокарда частіше має безбольовий характер. При наявності цукрового діабету II типу у хворих на ІХС ураження коронарних артерій має дифузний та багатосудинний характер, до атеросклеротичного процесу частіше залучаються інші басейни.

2. Виявлено незалежний зв'язок цукрового діабету II типу у хворих на ІХС з артеріальною гіпертензією, ожирінням та СС генотипом поліморфізму T-786C гена ендотеліальної NO-синтази.

3. Доведено незалежний негативний вплив наявності D алелю інерційно-делеційного поліморфізму гена ангіотензинперетворюючого ферменту та C алелю поліморфізму A1166C гена ангіотензину 2 типу 1 на функцію нирок у хворих на ІХС з цукровим діабетом II типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Маньковский Б.Н. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом: что важно знать кардиологу, эндокринологу и неврологу / Б.Н. Маньковский, О.Н. Барна // Ліки України. – 2010. – №4 (140).
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М: Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
3. Соколов Ю.Н. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология / Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьев. – К.: Морион, 2011. – 767 с.
4. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study / G. Thanassoulis, G.M. Peloso, M.J. Pencina [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Genet.* – 2012. – Vol. 5, N 1. – P. 113-121. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961342.
5. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association / W.G. Austen, J.E. Edwards, R.L. Frye [et al.] // *Circulation.* – 1975. – Vol. 51. – P. 5-40.
6. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. / S. Salimi, A. Naghavi, M. Firoozrai [et al.] // *Pathophysiology.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 157-162.
7. Ehret G.B. The Contribution of the Framingham Heart Study to Gene Identification for Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease / G.B. Ehret // *Glob. Heart.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 59-65.
8. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / A.L. Catapano, Z. Reiner, G. De Backer [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 217, N 1. – P. 3-46.
9. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2007. – Vol. 14, Suppl 2. – P. S1-113.
10. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging / P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli [et al.] // *Circulation.* – 1986. – Vol. 74. – P. 1399-1406.
11. Genetic polymorphisms of angiotensin-2 type 1 receptor and angiotensinogen and risk of renal dysfunction and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus / J. Lin, F.B. Hu, L. Qi, G.C. Curhan / *BMC Nephrol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 9. doi: 10.1186/1471-2369-10-9.
12. Lieb W. Genetics of coronary artery disease. / W. Lieb, R.S. Vasan. // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, N 10. – P. 1131-1138. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005350.
13. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations / Y. Li, X. Li, N. Jia [et al.] // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 82-90. doi: 10.1177/1470320312450599.
14. Qazi M.U. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. / M.U. Qazi, S. Malik // *Glob. Heart.* – 2013. – Vol. 8, N 1. – P. 43-48.
15. Raymond T. Management of the patient with diabetes and coronary artery disease: a contemporary review / T. Raymond, R. Raymond, A.M. Lincoff. // *Future Cardiol.* – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 387-403. doi: 10.2217/fca.13.22.
16. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study) / P.W. Serruys, F. Unger, B.A. van Hout [et al.] // *Semin. Interv. Cardiol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 209-19.

REFERENCES

1. Mankowski BN, Barna ON, Cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: what is important to know a cardiologist, endocrinologist and a neurologist. *Liky Ukraine*. 2010;4(140).
2. Rebrova OY Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. M: Media-Sphera 2002;312.
3. Sokolov YN, Sokolov MY, Terentev VG Coronary artery disease and interventional cardiology. K: Motion 2011;767.
4. Thanassoulis G, Peloso GM, Pencina MJ, Hoffmann U, Fox CS, Cupples LA, Levy D, D'Agostino RB, Hwang SJ, O'Donnell CJ. A genetic risk score is associated with incident cardiovascular disease and coronary artery calcium: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012;5(1):113-21. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961342.
5. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the AdHoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4):5-40.
6. Salimi S, Naghavi A, Firoozrai M, Zand H, Tavilani H, Nakhaee A, Mohebbi A. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease. *Pathophysiology*. 2012;19(3):157-62. doi: 10.1016/j.pathophys.2012.04.003.
7. Ehret GB. The Contribution of the Framingham Heart Study to Gene Identification for Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease. *Glob Heart*. 2013;8(1):59-65.
8. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman M, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3-46.
9. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weisberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen mL, Mancina G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A. European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(2):1-113.
10. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
11. Lin J, Hu FB, Qi L, Curhan GC. Genetic polymorphisms of angiotensin-2 type 1 receptor and angiotensinogen and risk of renal dysfunction and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2009;10:9. doi: 10.1186/1471-2369-10-9.
12. Lieb W, Vasani RS. Genetics of coronary artery disease. *Circulation*. 2013;128(10):1131-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005350.
13. Li Y, Li X, Jia N, Guo S, Chu S, Niu W. Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene A1166C polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013;14(1):82-90. doi: 10.1177/1470320312450599.
14. Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013;8(1):43-48.
15. Raymond T, Raymond R, Lincoff AM. Management of the patient with diabetes and coronary artery disease: a contemporary review. *Future Cardiol*. 2013;9(3):387-403. doi: 10.2217/fca.13.22.
16. Serruys PW, Unger F, van Hout BA, van den Brand MJ, van Herwerden LA, van Es GA, Bonnier JJ, Simon R, Cremer J, Colombo A, Santoli C, Vandormael M, Marshall PR, Madonna O, Firth BG, Breeman A, Morel MA, Hugenholtz PG. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). *Semin Interv Cardiol*. 1999;4(4):209-19.

