

ID полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у больных с острым коронарным синдромом

Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер*, Д.П. Семенцов*, Н.А. Малыгина

Российский научно-исследовательский институт геронтологии. Москва, Россия; *НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова на базе городской клинической больницы №59. Москва, Россия

ACE gene ID polymorphism in acute coronary syndrome patients

R.T. Saygitov, M.G. Glezer*, D.P. Sementsov*, N.A. Malygina

Russian Research Institute of Gerontology. Moscow, Russia; *Research Center, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No 59. Moscow, Russia

Цель. Изучить ассоциацию ID полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с развитием и течением острого коронарного синдрома.

Материал и методы. В проспективном исследовании анализировались госпитальные и постгоспитальные (в течение 1 года) исходы у больных (n=376) инфарктом миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардией (НС) и их связь с ID полиморфизмом гена АПФ.

Результаты. Риск развития ИМ с зубцом Q у больных с DD генотипом гена АПФ превышал аналогичный у носителей ID и II генотипов в 2,1 и 2,5 раза соответственно. Напротив, эпизоды НС у таких больных регистрировались значительно реже – 24,8%, 45,8% и 52,3% больных с DD, ID и II генотипами (df=2; p<0,001). Максимальная частота DD генотипа отмечена среди больных с уровнем креатинфосфокиназы и/или ее МВ фракции (КФК/КФК-МВ) позитивным ИМ, особенно в возрастной группе <65 лет. Напротив, при КФК/КФК-МВ негативном ИМ и при НС преобладали больные с ID и II генотипами. Генотипы ID и II гена АПФ ассоциировали с благоприятным прогнозом и после эпизода острой ишемии миокарда, но только в возрасте < 75 лет. В старческом возрасте у таких больных отмечается резкое увеличение риска летального события, величина которого у носителей II генотипа более чем вдвое превышает аналогичный риск у больных с DD генотипом.

Заключение. Генотип DD гена АПФ ассоциирует с развитием крупноочагового ИМ, преимущественно в молодом возрасте. Генотипы ID и II являются протективными и отличаются относительно благоприятным прогнозом в возрасте < 75 лет.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент, полиморфизм гена, острый коронарный синдром, прогноз.

Aim. To investigate the association between ID polymorphism of ACE gene and acute coronary syndrome (ACS) development and progression.

Material and methods. This prospective study analyzed hospital and post-hospital (one-year) outcomes in 376 patients with myocardial infarction (MI) or unstable angina (UA), as well as outcome association with ACE gene ID polymorphism.

Results. Q-wave MI risk in ACE gene DD genotype patients was 2,1 and 2,5 times higher than in participants with ID or II genotypes, respectively. On the contrary, UA episodes in these patients were significantly less frequent, being registered in 24,8%, 45,8%, and 52,3% of the subjects with DD, ID, and II genotypes, respectively (df=2; p<0,001). Maximal DD genotype prevalence was observed in individuals with creatine kinase and/or its MB-fraction (CK/MB-CK) positive MI, especially in patients under 65. In CK/MB-CK negative MI, as well as in UA, ID and II genotype patients were more prevalent. ACE gene ID and II genotypes were associated with better outcomes after acute myocardial ischemia episodes, but only in those under 75. In the elderly, fatal event risk increased abruptly, being at least twice as high in II genotype individuals than in DD genotype patients.

Conclusion. ACE gene DD genotype is associated with Q-wave MI, especially in younger individuals. ID and II genotypes are protective and associated with better outcomes in patients under 75.

Key words: Angiotensin-converting enzyme, gene polymorphism, acute coronary syndrome, prognosis.

Острый коронарный синдром (ОКС) включает любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать развитие инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС) [1]. Исследование острой ишемии миокарда в рамках ОКС является необходимым условием проспективного изучения случаев ИМ и НС уже с первых часов госпитализации. В свою очередь, прогнозирование исходов указанных состояний является важным направлением по снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). Использование в этой связи генетических маркеров позволит не только заблаговременно определять группы риска неблагоприятного развития ИБС, но и сделать очередной шаг в изучении мультифакториальной природы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Одним из ключевых генов, определяющих гомеостаз сердечно-сосудистой системы (ССС), является ген ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Инсерционно-делеционный (ID) полиморфизм данного гена ассоциирован с уровнем соответствующего фермента, причем у гомозигот по делеции (DD генотип) уровень АПФ почти вдвое превосходит таковой у носителей II генотипа (гомозиготы по инсерции) [2]. Как следствие, частота носителей генотипа DD может быть повышена при патологических состояниях ССС – в частности при ИМ [3,4]. Роль ID полиморфизма гена АПФ в подобном развитии ишемии миокарда, реализуемая через соответствующий фермент, многогранна. Экспериментальные данные свидетельствуют о связи DD генотипа гена АПФ с избыточной вазоконстрикцией, склонностью к тромбообразованию, нарушением эндотелиальной функции [5,6]. В то же время, мнения о роли полиморфизма гена АПФ в развитии и течении ИМ отличаются крайним разнообразием. По данным одних авторов среди больных ИМ в сравнении со здоровой популяцией значительно увеличена доля носителей DD генотипа [3,4]. Другие утверждают, что указанные различия минимальны [7], отсутствуют [8] или, напротив, частота DD генотипа у больных ИМ ниже, чем у здоровых людей [9]. Подобные различия наблюдаются и при анализе исходов ИМ и их связи с полиморфными вариантами гена АПФ [8,10,11]. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что в подавляющем большинстве случаев роль ID полиморфизма

гена АПФ в развитии острых коронарных событий изучается только на примере ИМ. Подобный подход не позволяет оценить значение генетической компоненты в индукции такого неоднородного состояния как ОКС.

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации ID полиморфизма гена АПФ с развитием и течением ОКС.

Материал и методы

Генетическое исследование проводилось в рамках сплошного проспективного исследования случаев ОКС (n=1035) на базе отделения кардиореанимации ГКБ №59 с 1.05.2003 по 31.12.2003. У 417 из них определен полиморфизм гена АПФ (среди них 376 больных ИМ или НС); у 618 пациентов генетический полиморфизм не определялся (среди них 540 больных ИМ или НС) [12].

Критериями включения являлись клинические признаки или симптомы, которые позволяли подозревать острый ИМ или НС в момент госпитализации. Ограничения по возрасту, срокам госпитализации и иным признакам не вводились. В качестве клинических вариантов ОКС рассматривались: ИМ с формированием патологического зубца Q на электрокардиограмме (ЭКГ) – Q-ИМ; неQ-ИМ – без патологического зубца Q; НС. Формирование зубца Q на ЭКГ и/или диагностическое повышение уровня креатинфосфокиназы и/или ее МВ-фракции (КФК/КФК-МВ) > 348/24 ЕД/л рассматривали в качестве эквивалентов крупноочагового ИМ. Случаи, когда факт острой ишемии миокарда, как причины госпитализации, в ходе наблюдения был отвергнут; «другой» сердечный/несердечный диагноз (n=41) в рамках данной публикации не анализировался. Этнический состав исследованной выборки не изучался, все исследованные пациенты – жители г. Москвы и Московской области.

Эпизоды кардиоваскулярных осложнений ОКС – кардиальная смерть, нефатальный ИМ или инсульт, регистрировались в течение всего срока госпитализации. Постгоспитальные исходы были определены в течение 1 года у 267 больных и проанализированы с учетом характера и сроков развития, указанных выше осложнений.

Взятие крови (v=10 мл, консервант 0,5М ЭДТА) производилось в момент госпитализации больного в стационар с последующим замораживанием и хранением при температуре -20°C. Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) осуществляли солевым методом по Miller SA, et al. 1988 [13] в собственной модификации. Определяли полиморфные варианты гена АПФ по методике Rigat B, et al. 1992 [14] с использованием праймеров фирмы «Синтол» (Россия), ДНК-полимеразы Taq от ЗАО «Диалат-ЛТД» (Россия). При обнаружении DD генотипа гена АПФ его определение дублировали.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы SPSS 11.0. Сравнение переменных с интервальной шкалой измерения, представленных в виде медианы (25;75 процентиль), осуществлялось по методу Крускала-Уоллеса (сравнение более двух независимых выборок одновременно, $df \geq 2$ и более). Для оценки различий дискретных величин использован критерий χ^2 для произвольной таблицы сопряженности ($df \geq 2$ при сравнении трех и более групп одновременно) с

Общая характеристика больных с ОКС

Показатели	Генотипы гена АПФ, абс (%)			p ¹
	DD	ID	II	
Всего, (n)	101	168	107	
Мужчины n, %	59 (58,4)	86 (51,2)	53 (49,5)	-
В анамнезе:				
АГ (0%*)	83 (82,2)	155 (92,3)	92 (86,0)	0,040
ИБС (1,3%)	81 (81,0)	135 (81,8)	89 (84,0)	0,844
Аритмия (2,4%)	9 (9,2)	34 (20,7)	29 (27,6)	0,004
Хроническая СН (2,4%)	19 (19,4)	15 (9,1)	25 (23,8)	0,004
Диабет (0%)	20 (19,8)	32 (19,0)	19 (17,8)	0,929
ИМ (1,3%)	42 (42,0)	76 (46,1)	55 (51,9)	0,357
Инсульт (2,4%)	10 (10,2)	18 (11,0)	14 (13,3)	0,758
Курение (40,7%)	27 (41,5)	34 (34,0)	10 (17,2)	0,013
Наследственность ² (56,4%)	8 (18,2)	20 (26,0)	11 (25,6)	0,594
Структура ОКС:				
Q-ИМ	41 (40,5)	41 (24,4)	23 (21,5)	0,004
неQ-ИМ	35 (34,7)	50 (29,8)	28 (26,2)	0,408
НС	25 (24,8)	77 (45,8)	56 (52,3)	0,001

Примечание: * в скобках указан процент случаев, для которых характеристика показателя не была зафиксирована; ¹ - при df=2; ² - случаи ИМ и/или инсульта у родственников первой степени родства в возрасте < 65 лет.

введением поправки на непрерывность (по Йетсу) при анализе частотной таблицы 2x2. Влияние переменной на вероятность клинического события определялось отношением шансов (ОШ) и соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ), рассчитанным методом логистической регрессии (для госпитальных событий), а также Соx регрессионным анализом (для событий, зафиксированных в ходе постгоспитального наблюдения).

Результаты

Распределение генотипов DD, ID и II в общей группе больных с подтвержденным ОКС составило 26,9%, 44,7% и 28,4% соответственно (таблица 1). Указанные группы были сопоставимы по полу и возрасту – медиана 66 (56;76), 70 (60;75) и 70 (59;77) лет, соответственно (p=0,385). Среди носителей аллеля I в анамнезе чаще регистрировались артериальная гипертония (АГ) и аритмия, у больных с гомозиготными генотипами (DD и II) – признаки сердечной недостаточности (СН). Среди носителей D аллеля, особенно среди пациентов с DD генотипом, отмечено максимальное число курильщиков – 41,5%, 34,0% и 17,2% соответственно (df=2; p=0,013). Носители DD генотипа чаще поступали с Q-ИМ, риск развития которого превосходил таковой у носителей ID и II генотипов в 2,1 (1,2;3,6) и 2,5 (1,4;4,6) раза. Напротив, эпизоды НС чаще регистрировались среди носителей ID и II генотипов – 45,8% и 52,3% в сравнении с 24,8% у больных с DD генотипом (df=2; p<0,001). Частота случаев неQ-ИМ в группах сравнения не различалась.

Сопоставимым было распределение генотипов гена АПФ в клинических группах у мужчин и женщин (таблица 2). В то же время было показано, что среди больных Q-ИМ частота DD генотипа в 2,4 раза, а у больных неQ-ИМ в 2,0 раза, превышала аналогичный показатель в группе больных НС. Напротив, среди больных НС доля больных с ID и II генотипами была наиболее значительна, составив ~ 85% всех проанализированных случаев.

Распределение генотипов гена АПФ у больных ИМ в значительной степени зависело от объемов повреждения сердечной мышцы, а также от возраста развития клинического события. В частности, максимальная частота DD генотипа была зарегистрирована у больных с крупноочаговым ИМ, причем в возрастной группе < 65 лет она была даже выше таковой у пожилых. В случае же ИМ, не сопровождавшегося диагностически значимым повышением уровня КФК/КФК-МВ (ИМ у пожилых, неQ-ИМ в возрасте <65 лет), распределение генотипов соответствовало таковому у больных НС (рисунок 1). Необходимо отметить, что распределение генотипов гена АПФ у больных НС в возрастной группе < 65 лет – 17,7%, 50,0% и 32,3% носителей DD, ID и II генотипов, не отличалось от такового у больных пожилого возраста – 14,6%, 47,9% и 37,5% соответственно (p=0,755).

В ходе госпитального наблюдения [медиана 20 (16;23) дней] было зарегистрировано 12

Таблица 2

Распределение генотипов гена АПФ в клинических группах у мужчин и женщин

Тип ОКС	Пол	Генотип, % больных			p
		DD	ID	II	
Q-ИМ	Мужчины (n=64)	39,1	37,5	23,4	0,871*
	Женщины (n=41)	39,0	41,5	19,5	
	Все	39,0	39,0	22,0	
неQ-ИМ	Мужчины (n=58)	36,2	43,1	20,7	0,388*
	Женщины (n=55)	25,5	45,5	29,1	
	Все	31,0	44,2	24,8	
НС	Мужчины (n=76)	17,1	48,7	34,2	0,898*
	Женщины (n=82)	14,6	48,8	36,6	
	Все	15,8	48,7	35,4	

Примечание: * - p при сравнении распределения генотипов в группе мужчин и женщин (df=2); ** - p при сравнении распределения генотипов в клинической группе с таковым у пациентов с НС (df=2).

летальных событий: 4 – пациенты с DD, 5 – с ID, 3 – с II генотипом. При этом случаи смерти в ранние сроки госпитального наблюдения (<3 суток) наблюдались преимущественно среди носителей D аллеля гена АПФ: 3 пациента – с DD и 1 – с ID генотипом. В целом, летальность в исследованной выборке составила 2,9%, рецидив ИМ был зарегистрирован у 9,6% больных, инсульт у 1 больного (0,3%). Частота летальных исходов среди носителей DD, ID и II генотипов составила 3,0%, 3,0% и 2,8% соответственно; 3,9%, 5,5% и 5,9%, соответственно, в группе больных с ИМ (df=2; p>0,05). Нефатальные осложнения ОКС (рецидив ИМ, инсульт) чаще регистрировались у больных с гомозиготными вариантами гена АПФ – 9,2%, 5,5% и 12,5% у больных с DD, ID и II генотипами. В случае с II генотипом риск развития указанных осложнений в 2,4 (1,0;6,0) раза превысил аналогичный у больных с ID генотипом. При коррекции по полу, возрасту и клиническому диагнозу величина указанного риска практически не изменилась – ОШ 2,7 (1,1;6,7).

В ходе постгоспитального наблюдения [медиана длительности наблюдения 403 (384;418) дня] было зафиксировано 44 летальных события, из них 39 случаев смерти в течение первого года (летальность 14,6%). Частота случаев смерти от кардиоваскулярных причин в первый год наблюдения (n=35) среди больных с DD, ID и II генотипами практически не различалась, составив 13,4%, 11,4% и 16,4%, соответственно. При этом больные с гомозиготными вариантами гена АПФ с равной вероятностью умирали как после ИМ, так и после перенесенной НС, тогда как среди носителей ID генотипа летальность в указанных группах составила 19,0% и 3,3%, соответственно (p=0,009). Как и следовало ожи-

дать, частота летальных исходов с возрастом значительно увеличивалась, закономерно достигая максимальных значений в группе больных > 75 лет (таблица 3). В то же время, у носителей DD и ID генотипов данное увеличение носило линейный характер, тогда как у носителей II генотипа – J-образный. У носителей DD генотипа на каждые 10 лет начиная с 55-летнего возраста, приходилось наименьшее увеличение риска смерти – ОШ 1,7 (0,9;3,5). В случае с ID и II генотипами изменение данного показателя было более выраженным, характеризуясь увеличением риска смерти в 2,1 (1,1;4,1) и 2,8 (1,2;6,5) раза, соответственно. У больных с II генотипом наиболее существенное увеличение риска приходилось на возраст > 75 лет, когда вероятность летального исхода превосходила таковую у пациентов < 75 лет в 8,7 (2,3;32,1) раза.

Обсуждение

Зарегистрированное в настоящем исследовании распределение генотипов гена АПФ практически не отличалось от такового у лиц без признаков ССЗ, исследованных ранее – 21%, 50% и 29% носителей DD, ID и II генотипов (n=66) [4]. Выделение клинических групп, характеризующихся разной степенью ишемии миокарда, позволило выявить высокую частоту носителей DD генотипа при крупноочаговом (Q/КФК/КФК-МВ позитивном) ИМ. Напротив, распределение генотипов в группе больных с КФК/КФК-МВ негативным ИМ соответствовало таковому у больных НС. В обоих случаях преобладали пациенты с ID и II генотипами. В этой связи важно напомнить, что определение «инфаркт миокарда» объединяет весь спектр локальных изменений от крупноочагового ИМ до ИМ с минимальным повреждением

Постгоспитальная летальность (в течение 1 года) в возрастных группах носителей DD, ID и II генотипов гена АПФ

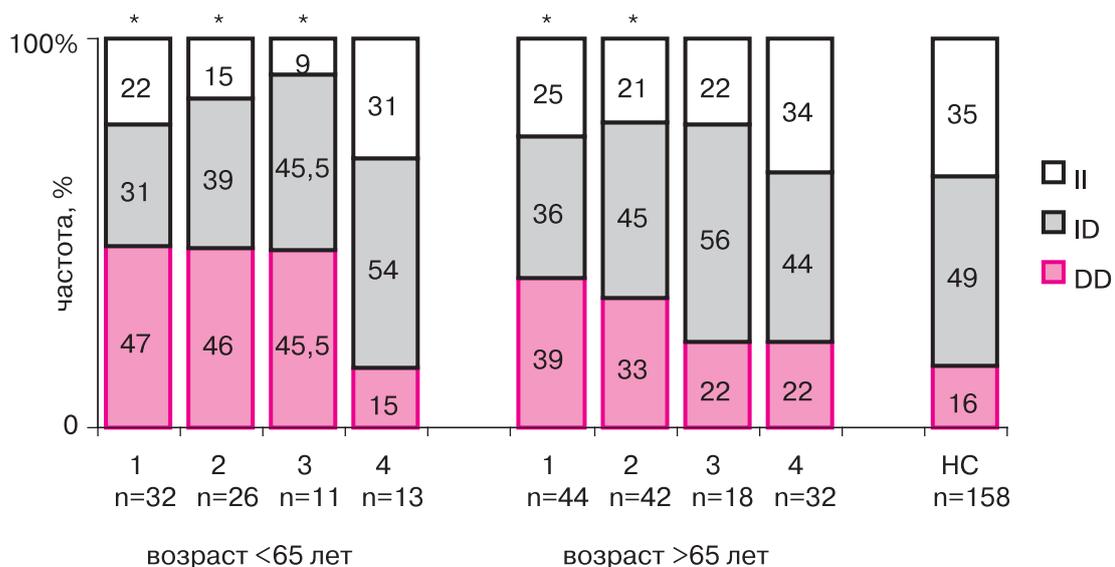
Генотипы	Возрастные группы, n (%) умерших				p**
	<55 лет	55-64 года	65-74 года	>75 лет	
DD	13 (0)	17 (11,8)	17 (17,6)	20 (20,0)	0,383
ID	18 (0)	26 (7,7)	46 (10,9)	33 (21,2)	0,120
II	7 (14,3)	17 (5,9)	27 (3,7)	22 (40,9)	0,003
p*	0,103	0,815	0,312	0,198	

Примечание: * – df=2 при определении межгенотипических различий; ** – df=3 при определении различий в возрастных группах у носителей одного генотипа.

ем сердечной мышцы (necrosette infarction). Следовательно, несмотря на очевидный «пороговый» эффект, наблюдающийся при развитии данного состояния, нельзя не учитывать существование континуума, условно соответствующего массе поврежденного миокарда. Вероятно, и на это указывают результаты исследования, у носителей DD генотипа гена АПФ чаще развиваются именно массивные повреждения миокарда, тогда как среди больных с мелкоочаговым ИМ или обратимой ишемией миокарда преобладают пациенты с ID и II генотипами. В пользу этого свидетельствуют и результаты исследования, выявившие с помощью перфузионной томографии сравнительно большие объемы инфаркт-связанной ишемии миокарда у больных с DD генотипом [15].

Доля КФК/КФК-МВ негативных случаев в общей структуре ИМ от исследования к исследованию может сильно варьировать, особенно на фоне неодинаково частого использования

диагностических тестов по определению тропонинов [16]. Активное использование последних приводит к значительному увеличению доли таких больных (в этом случае это каждый третий ИМ) [16,17], включаемых, в т.ч. и в генетические исследования. С учетом же схожести распределения генотипов гена АПФ среди больных с КФК/КФК-МВ негативным ИМ и НС именно количество случаев мелкоочагового ИМ может определить успех при изучении ассоциации генетического маркера с развитием заболевания. В настоящем исследовании распределение генотипов в общей группе больных ИМ не отличалось от такового у здоровых лиц [4], тогда как сравнение частот без учета больных КФК/КФК-МВ негативным ИМ приводило к статистически значимому результату. Интересно, что указанные различия сохранялись до тех пор, пока доля КФК/КФК-МВ негативных случаев составляла не более 20% от общего числа больных ИМ.



Примечание: * – p<0,05 при сравнении с распределением генотипов у больных с НС (при df=2); 1, 2 – Q, неQ-ИМ с диагностическим повышением КФК/КФК-МВ (>348/24 ЕД/л); 3, 4 – Q, неQ-ИМ без повышения КФК/КФК-МВ.

Рис. 1. Распределение полиморфных вариантов гена АПФ в группе больных ИМ.

Помимо неоднородности ИМ, на результаты генетического исследования может повлиять и возрастная структура исследуемой выборки. В частности, преобладание пожилых больных способно существенно снизить шансы получения положительного результата [18]. Согласно данным, даже при КФК/КФК-МВ позитивном ИМ распределение генотипов среди больных пожилого возраста не отличалось от такового у здоровых лиц, а частота DD генотипа была ниже аналогичной в группе больных < 65 лет. Вместе с тем, частоты генотипов при КФК/КФК-МВ позитивном ИМ, в т.ч. и у пожилых, значимо отличались от аналогичных показателей в группе больных НС. В этой связи, необходимо указать на ограничения, возникающие при проведении исследований по типу «случай-контроль». С одной стороны, это неоднородность анализируемой патологии и определяемые ею различия в частотах генотипов, о чем говорилось выше. С другой стороны, использование для сравнения группы здоровых лиц не позволяет исключить существования у них предрасположенности к развитию заболевания, изучение которой, по сути, и является основной целью исследований подобного рода. Показательны в этом смысле результаты проспективного наблюдения за лицами без признаков патологии ССС. Согласно данным 6-летнего исследования кардиоваскулярные события – случаи АГ, СН, ОКС, отмечались у каждого четвертого исходно здорового носителя DD генотипа, тогда как у носителей ID и II генотипов подобные случаи регистрировались лишь в 5,9% и 2,4% случаев, соответственно [19]. Кроме того, согласно полученным данным, ~ 10% больных ИМ (~ 20% в возрасте < 65 лет) в период, предшествовавший госпитализации, были практически здоровы, т.е. не имели признаков АГ и ИБС в анамнезе. В подобной ситуации, использование случаев НС в качестве «внутреннего» контроля при оценке роли генов-кандидатов в развитии ИМ представляется методологически более оправданным и как следствие более информативным. Такой подход позволяет судить об эффекте полиморфных генетических маркеров как с позиции риска развития ИБС для впервые возникших случаев ишемии миокарда, так и с позиции прогнозирования течения заболевания.

При изучении роли ID полиморфизма гена АПФ в летальном развитии ОКС было обнаружено, что летальность, зарегистрированная в настоящем исследовании (2,9%), была значительно ниже аналогичных показателей, отмеченных по результатам регистров ОКС [20]. Летальные события среди больных ИМ и НС, госпитализированных в период проведения генетического исследования (n=540), но по разным причинам не включенных в него, также развивались значительно чаще – госпитальная летальность 8,4% (df=2; p=0,002). Подобное смещение выборки отчасти может быть связано с выпадением из генетического исследования случаев с летальным исходом, развившимся в ранние сроки госпитального наблюдения. В первые 3 дня с момента поступления было зарегистрировано 27,3% всех случаев смерти, тогда как в группе больных, не включенных в исследование, данный показатель составил 83,3% (df=2; p<0,001). Интересно отметить, что случаи ранней госпитальной летальности были зафиксированы, главным образом, среди носителей DD генотипа. Принимая во внимание тот факт, что в первые трое суток регистрируются наибольшее количество летальных событий (до 75% всех смертей), роль DD генотипа в неблагоприятном развитии острой ишемии миокарда представляется еще более весомой. На это указывают результаты, основанные на анализе аутопсийного материала больных, умерших от ИМ [21].

В ходе постгоспитального наблюдения риск летального события после перенесенного ИМ практически не зависел от генотипа больного, что находит подтверждение и в ряде других исследований [8]. Напротив, в случаях НС зарегистрировано, что наименьший риск смерти был связан с гетерозиготным вариантом гена АПФ. В то же время, возрастной анализ этих данных показал, что вероятность летального исхода определяется не столько характером первичного коронарного события, сколько возрастом пациента. В частности, высокая частота летальных исходов после выписки из стационара среди носителей II генотипа была связана преимущественно со смертностью больных старческого возраста. Подобный сценарий развития ИБС был зафиксирован в работе датских ученых, указавших на высокий уровень смертности носителей II генотипа в старших возрастных группах (средний возраст – 78

лет) [22]. И хотя сами авторы предпочли отнести данное наблюдение к разряду случайных, вероятность высокой частоты летальных исходов среди носителей II генотипа находит косвенное подтверждение при изучении полиморфизма гена АПФ у долгожителей. Среди больных ИБС старческого возраста (80-90 лет) не только не наблюдается ожидаемого, в силу его признанных протективных свойств, увеличения частоты носителей II генотипа, а, напротив, отмечается более чем двукратное снижение частоты данного генотипа в сравнении с аналогичным показателем у детей [4,23]. Схожие результаты были получены в ряде европейских исследований, указывающих к тому же на возможность градиентного, с севера на юг, увеличения как в популяции, так и у долгожителей частоты D аллеля гена АПФ [24].

Механизмы неблагоприятного развития ИБС у пациентов с II генотипом в старческом возрасте, по всей видимости, имеют общебиологическую природу и напрямую связаны с лимитом протективных эффектов вне зависимости от их источника. Аналогичная носителям II генотипа ситуация наблюдается у женщин, протективные свойства пола которых в отношении кардиоваскулярной патологии общеизвестны, но ограничены младшей возрастной группой [25]. В то же время, нельзя исключать существование и более конкретных механизмов, определяющих неблагоприятное течение

Литература

1. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2004; 4: 9-15.
2. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86(4): 1343-6.
3. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359(6396): 641-4.
4. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Связь ID полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с наследственной предрасположенностью к инфаркту миокарда и прогнозу течения ИБС у больных пожилого возраста. Клин мед 2002; 8: 56-9.
5. Taniguchi I, Yamazaki T, Wagatsuma K, et al. The DD genotype of angiotensin converting enzyme polymorphism is a risk factor for coronary artery disease and coronary stent restenosis in Japanese patients. Jpn Circ J 2001; 65: 897-900.
6. Buikema H, Pinto YM, Rooks G, et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries. Eur Heart J 1996; 17(5): 787-94.
7. Leatham E, Barley J, Redwood S, et al. Angiotensin-1 converting enzyme (ACE) polymorphism in patients presenting with myocardial infarction or unstable angina. J Hum Hypertens 1994; 8(8): 635-8.
8. Samani NJ, O'Toole L, Martin D, et al. Insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene and risk of and prognosis after myocardial infarction. JACC 1996; 28(2): 338-44.
9. Andrikopoulos GK, Richter DJ, Needham EW, et al. The paradoxical association of common polymorphisms of the renin-angiotensin system genes with risk of myocardial infarction. Eur J Cardiovasc Prev Rehab 2004; 11(6): 477-83.
10. Sayed-Tabatabaei FA, Schut AF, Vasquez AA, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular morbidity and mortality: the Rotterdam Study. J Med Genet 2005; 42(11): 26-30.
11. Tokunaga S, Tsuji H, Nishiue T, et al. Lower mortality in patients with the DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene after acute myocardial infarction. Acta Cardiol 2001; 56(6): 351-5.
12. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Т., Семенов Д.П. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: прогноз госпитальной смертности. Клин геронт 2005; 11(1): 13-20.
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988; 16(3): 1215.
14. Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin con-

- verting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433.
15. Dakik HA, Mahmarian JJ, Verani MS, et al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with myocardial ischemia and patency of infarct-related artery in patients with acute myocardial infarction. *JACC* 1997; 29(7): 1468-73.
 16. Kontos MC, Fritz LM, Anderson P, et al. Impact of troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146: 446-52.
 17. Поляков С.В., Глезер М.Г., Персиянов-Дубров И.В., и др. Экономическая эффективность введения в клиническую практику современных методов лабораторной диагностики при остром коронарном синдроме. *Эконом здравоохран* 2002; 2: 18-20.
 18. Gardemann A, Fink M, Stricker J, et al. ACE I/D gene polymorphism: presence of the ACE D allele increases the risk of coronary artery disease in younger individuals. *Atherosclerosis* 1998; 139(1): 153-9.
 19. Di Pasquale P, Cannizzaro S, Paterna S. Does angiotensin-converting enzyme gene polymorphism affect blood pressure? Findings after 6 years of follow-up in healthy subjects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(1): 11-6.
 20. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23(15): 1190-201.
 21. Evans AE, Poirier O, Kee F, et al. Polymorphisms of the angiotensin-converting-enzyme gene in subjects who die from coronary heart disease. *Q J Med* 1994; 87(4): 211-4.
 22. Frederksen H, Gaist D, Bathum L, et al. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival. A follow-up study of elderly Danish twins. *Ann Epidemiol* 2003; 13: 57-65.
 23. Милосердова О.В., Сломинский П.А., Лимборская С.А. Возрастзависимое изменение частоты аллелей и генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента. *Генетика* 2002; 38(1): 87-9.
 24. Panza F, Solfrizzi V, D'Introno A, et al. Angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphism in centenarians: different allele frequencies between the North and South of Europe. *Exp Gerontol* 2003; 38(9): 1015-20.
 25. Rosengren A, Wallentin L, K Gitt A, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25(8): 663-70.
 26. Tsai CT, Fallin D, Chiang FT, et al. Angiotensinogen gene haplotype and hypertension: interaction with ACE gene I allele. *Hypertension* 2003; 41(1): 9-15.
 27. Perola M, Sajantila A, Sarti C, et al. Angiotensin-converting enzyme genotypes in the high- and low-risk area for coronary heart disease in Finland. *Genet Epidemiol* 1995; 12(4): 391-9.
 28. Сайгитов Р.Т., Малыгина Н.А., Бойко Н.В. и др. Полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и эффективность монотерапии ингибиторами АПФ гипертрофии миокарда левого желудочка, развившейся на фоне гипертонической болезни. *Альманах «Геронт гериат»* 2003; 2: 263-7.
 29. Kuznetsova T, Staessen JA, Stolarz K, et al. Relationship between left ventricular mass and the ACE D/I polymorphism varies according to sodium intake. *J Hypertens* 2004; 22(2): 287-95.

Поступила 25/05-2006