

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616-127-021.3.005.4-092

Оригинальная статья

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНЫХ КАРДИОМИОПАТИЯМИ

А. Р. Берг — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО, аспирант; **А. Н. Чепурная** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО, доцент, кандидат медицинских наук; **Д. О. Каримов** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра биологии, ассистент; **Т. В. Викторова** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, заведующая кафедрой биологии, профессор, доктор медицинских наук; **В. И. Никуличева** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, заведующая кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО, профессор, доктор медицинских наук; **Г. Ш. Сафуанова** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, кафедра терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИПО, профессор, доктор медицинских наук.

ANALYSIS OF POLYMORPH GENETIC VARIATIONS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME, GLUTATHIONE S-TRANSFERASE IN PATIENTS WITH CARDIOMYOPATHY

A. R. Berg — Bashkirian State Medical University, Department of Therapy and General Medical Practice with Course of Geriatrics, Post-graduate; **A. N. Chepurnaya** — Bashkirian State Medical University, Department of Therapy and General Medical Practice with Course of Geriatrics, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **D. O. Karimov** — Bashkirian State Medical University, Department of Biology, Assistant; **T. V. Viktorova** — Bashkirian State Medical University, Head of Department of Biology, Doctor of Medical Science; **V. I. Nikulichева** — Bashkirian State Medical University, Head of Department of Therapy and General Medical Practice with Course of Geriatrics, Professor, Doctor of Medical Science; **G. Sh. Safuanova** — Bashkirian State Medical University, Department of Therapy and General Medical Practice with Course of Geriatrics, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 02.05.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

Берг А. Р., Чепурная А. Н., Каримов Д. О., Викторова Т. В., Никуличева В. И., Сафуанова Г. Ш. Анализ полиморфных вариантов генов ангиотензин-превращающего фермента, глутатион-S-трансферазы у больных кардиомиопатиями // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 224–228.

Актуальность. Кардиомиопатии (КМП) рассматриваются как заболевания с неизвестной этиологией. КМП, как правило, диагностируются на поздних стадиях заболевания. Важной задачей является поиск методов, позволяющих диагностировать КМП на ранних этапах развития. *Цель:* оценить характер распределения частот полиморфных вариантов генов ангиотензин-превращающего фермента (ACE), глутатион-S-трансферазы (GSTM 1) среди больных КМП и здоровых индивидов, проживающих в Республике Башкортостан, и обосновать их значение в патогенезе КМП. *Материал и методы.* Под наблюдением находились 67 больных КМП. Из них у сорока диагностировали ишемическую кардиомиопатию (ИКМП), а у 27 дилатационную кардиомиопатию (ДКМП). Контрольную группу составили 110 практически здоровых лиц. *Результаты.* В группе больных ИКМП достоверно чаще встречался генотип DD ($\chi^2=4,81$; $p=0,029$), также при ДКМП было установлено увеличение частоты генотипа DD полиморфного локуса гена ACE ($\chi^2=4,046$, $p=0,044$). *Заключение.* Генетический анализ полиморфного локуса I/D гена ACE у больных ИКМП и ДКМП показал уменьшение частоты встречаемости генотипов II, ID, аллеля I и увеличение генотипов DD и аллеля D, что указывает на повышенный риск к развитию этих сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: кардиомиопатии, полиморфные варианты, ангиотензин-превращающий фермент, глутатион-S-трансфераза.

Berg A. R., Chepurnaya A. N., Karimov D. O., Viktorova T. V., Nikulichева V. I., Safuanova G. Sh. Analysis of polymorph genetic variations of angiotensin converting enzyme, glutathione S-transferase in patients with cardiomyopathy // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 2. P. 224–228.

Tropicality. Cardiomyopathies (CMP) are diseases of unknown etiology. CMP are usually diagnosed in late stages of the disease. The search for diagnostic methods for CMP in the early stage is of great importance. *The purpose* is to determine the character of distribution of polymorph genetic variations rates of angiotensin converting enzyme (ACE), glutathione S-transferase (GSTM 1) among CMP patients and healthy subjects living in the Republic of Bashkortostan and to substantiate their value in CMP pathogenesis. *Materials and methods.* A total of 67 patients with CMP were included in the study. Out of them, 40 patients were diagnosed with ischemic cardiomyopathy (ICMP) and 27 patients — dilatation cardiomyopathy (DCMP). 110 healthy persons were enrolled in the control group. *Results.* In the group of patients with ICMP, the genotype DD ($\chi^2=4,81$; $p=0,029$) occurred more frequently. In DCMP group, there was also an increase in frequency of DD genotype of polymorph genetic locus of ACE gene ($\chi^2=4,046$; $p=0,044$). *Conclusion.* Genetic analysis of polymorph I/D locus of ACE gene in patients with ICMP and DCMP showed a decrease in occurrence rates of II, ID genotypes, allele I, as well as an increase in DD genotypes and allele D. This is associated with an increased risk for the development of these cardiovascular diseases.

Key words: cardiomyopathies, polymorphic variants, angiotensin converting enzyme, glutathione-S-transferase.

Введение. Кардиомиопатии (КМП) до сих пор рассматриваются как заболевания с неизвестной этиологией. В качестве возможных причин рассматривались воздействие инотропных агентов, нарушение структуры и функции адrenoцепторов,

изменение структуры межклеточного вещества [1]. Патогенез многофакторных заболеваний сложен и подразумевает участие многих звеньев патогенеза. Выделяют несколько причин формирования диффузных изменений в миокарде: иммунное и аутоиммунное поражение, токсическое поражение, энергетические и гемодинамические нарушения [2].

Ответственный автор — Берг Арвид Робертович.
Адрес: 450104, г. Уфа, а/я 92.
E-mail: anzor@ufanet.ru

При дилатационной КМП (ДКМП) ведущей является систолическая недостаточность сердца, характеризующаяся значительным снижением ударного объема за счет резкого уменьшения фракции выброса, увеличением конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка и повышением в нем конечного диастолического давления [3].

При всех формах КМП обнаруживаются всегда значительные изменения сердца, однако эти изменения не специфичны. Морфологически определяются миоцитолит, эозинофилия кардиомиоцитов, лимфогистиоцитарные инфильтраты подострого и хронического типа, причем по своему характеру инфильтрация не имеет достоверных отличий от таковой при миокардите [2, 4].

Идентификация генов, приводящих к развитию КМП, является одной из главных задач современной молекулярно-генетической кардиологии и может привести в дальнейшем к появлению новых методов диагностики и лечения КМП.

Обнаружено несколько мутаций в генах тяжелых цепей β -миозина, тайтина, дистрофина, десмина и ламина приводящие к развитию КМП [5, 6]. Однако несомненным считается то, что, несмотря на множество описанных генов, ответственных за развитие КМП, большая их часть остается неизученной, а кардиомиопатии признаются болезнями с неизвестной этиологией и плохим прогнозом [1]. В настоящее время наибольшее признание получила гипотеза о том, что дефект генов, нарушающих генерацию силы сокращения миокарда, приводят к ГКМП, а дефекты, нарушающие передачу силы сокращения миокарда, вызывают ДКМП. В связи с этим представляется актуальным дальнейшее изучение механизмов действия и влияния генов модификаторов на этиологию и патогенез КМП [7].

Несомненно то, что патогенез КМП в значительной степени связан с системой ренин-ангиотензина. Во время действия различных патогенетических факторов, влияющих на миокард, система ренин-ангиотензина находится в состоянии гиперактивности и служит поддержанию сердечно-сосудистого гомеостаза. Успешное противодействие повреждающим факторам требует своевременной регуляции резистентности сосудов сердца, необходимой для поддержания адекватного кровообращения. Этот процесс во многом зависит от активации ренин-ангиотензинной системы, вазодилаторных простагландинов, а также брадикинина, эндотелина II, оксида азота — эндотелием сосудов. Ангиотензин-превращающий фермент (ACE) — это цинковая металлопептидаза, которая катализирует одновременно превращение ангиотензина I в вазоконстрикторный пептид — ангиотензин II и расщепление брадикинина до неактивных пептидов. Брадикинин является одним из стимуляторов выделения эндотелием оксида азота — основного фактора эндотелиальной релаксации. Таким образом, ACE оказывается ключевым звеном в поддержании равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации [8, 9]. Ген ACE локализован на длинном плече хромосомы 17 (17q23). По данным National Center for Biotechnology Information (NCBI), в гене ACE описано свыше 160 полиморфных вариантов, большинство из которых являются однонуклеотидными заменами. Широко изучается инсерционно-делеционный полиморфизм 16-го интрона гена, проявляющийся наличием или отсутствием 287-й пары оснований (I/D) [9].

Есть сведения, что генетически детерминированные варианты экспрессии генов ферментов глутатионредокс-системы могут быть фактором генетической предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы, где ведущую роль играют повреждения тканей сердца в результате действия поллютантов и оксидантов [10]. Такие изменения во многом связаны с патологией в системе нейтрализации токсических веществ, свободных радикалов и других факторов, повреждающих клетки сердца. Важную роль в антиоксидантной защите организма играет глутатион (GSH), присутствующий во всех тканях млекопитающих. Основной антиоксидантный эффект глутатиона реализуется посредством его участия в работе ферментативных антиоксидантов, будучи субстратом для GPX1 и GST, глутатион выступает донором атомов водорода для перекиси водорода и липидных перекисей. Вместе с тем глутатион является ингибитором активных форм кислорода и стабилизатором клеточных мембран [10]. Ген глутатион-S-трансферазы класса мю (μ), (GSTM1) локализован на участке 1p13 и представлен пятью генными локусами *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* и *GSTM5*. Ген *GSTM1* экспрессируется в высокой степени в печени, а также в сердце. Локус *GSTM1* имеет 3 аллельные формы: нефункциональный нулевой аллель (делеция 10 тыс. п.н.) и 2 аллеля *GSTM1**A и *GSTM1**B, которые отличаются парой нуклеотидов в 7 экзоне. Доказано, что нулевой аллель гена *GSTM1* возник в результате неравного кроссинговера [10, 11].

КМП зачастую диагностируются лишь на поздних стадиях заболевания, когда большинство изменений миокарда становятся необратимыми, в связи с этим важной задачей является поиск диагностических критериев, позволяющих диагностировать КМП на ранних этапах развития. Изучение полиморфных вариантов генов *ACE* и *GSTM1* у больных ИКМП и ДКМП является актуальным и своевременным.

Цель: оценить характер распределения частот полиморфных вариантов генов *ACE*, *GSTM1* среди больных КМП и здоровых индивидов, проживающих в Республике Башкортостан, и обосновать их значение в патогенезе КМП.

Методы. Под наблюдением находились 67 больных КМП. Из них у сорока диагностировали ишемическую кардиомиопатию (ИКМП), а у 27 дилатационную кардиомиопатию (ДКМП), средний возраст составил $62,12 \pm 4,32$ года. Контрольную группу составили 110 практически здоровых лиц, жителей Республики Башкортостан, сопоставимых с больными КМП по возрасту, полу и этнической принадлежности, без хронических заболеваний, в том числе без патологии сердечно-сосудистой системы в анамнезе.

Включение больных проходило после подписания информированного согласия. Исследование было одобрено этическим комитетом при ГБОУ ВПО «БГМУ». Критерии включения: пациенты с ДКМП и ИКМП, у которых патология диагностировалась в соответствии с классификационными критериями ВОЗ, ФВ <45%, согласие на исследование. Критерии исключения являлись: больные с аортальной регургитацией и стенозом, больные с протезированными клапанами, имплантированными кардиостимуляторами, больные с тяжелой внесердечной соматической патологией.

Диагноз ДКМП и ИКМП верифицировался на основании клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включающих ЭКГ, ЭхоКГ, коронароангиографию.

Результаты анализа показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики свидетельствуют о гипокинетическом характере гемодинамики у больных при ДКМП и ИКМП, более выраженной при ДКМП (табл. 1) [3].

Всем пациентам была проведена коронарография. При ДКМП не выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. При ИКМП выявлены тяжелые стенозирующие поражения одновременно трех коронарных артерий у 24 пациентов (в том числе общего ствола левой коронарной артерии у двух пациентов), поражения двух коронарных артерий были диагностированы у 16 пациентов (в том числе передней межжелудочковой артерии и правой коронарной артерии у 9 пациентов, передней межжелудочковой артерии и огибающей артерии у 5 пациентов, правой коронарной артерии и огибающей артерии у двух пациентов).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови обследуемых индивидов методом фенольно-хлороформной экстракции [12]. Изучение полиморфных локусов проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Перечень исследованных локусов, последовательности локуспецифических олигонуклеотидных праймеров, способы детекции полиморфизмов, а также номенклатура аллелей взяты из литературных источников [8, 10, 13, 14]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами и ассоциацию с клиническим течением заболевания выявляли, сравнивая выборки с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса с помощью программы BIOSTAT. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Относительный риск заболевания по конкретному признаку вычисляли как отношение шансов, расчеты проводили в программе Statistica v. 6.0.

Результаты. Распределение частот генотипов полиморфных локусов *I/D ACE*, *del GSTM1* среди групп больных ИКМП, ДКМП и группы контроля соответствовало ожидаемому по равновесию Харди—Вайнберга.

При сравнении общей выборки больных ИКМП и группы контроля выявлены достоверные различия по частотам генотипов полиморфного локуса *I/D* гена *ACE* (табл. 2). В группе больных ИКМП достоверно чаще встречался генотип DD по сравнению с группой контроля (28,9 и 11,0% соответственно, $\chi^2=4,81$; $p=0,029$). Отмечено увеличение частоты аллеля D ($\chi^2=3,679$, $p=0,055$), но уровень значимых различий достигнут не был. Исследование показало, что при ИКМП отмечена тенденция снижения частоты полиморфных вариантов II гена *ACE* ($\chi^2=0,750$, $p=0,387$), ID ($\chi^2=0,371$, $p=0,543$), аллеля I ($\chi^2=3,679$, $p=0,055$). Также статистический анализ показал, что при ИКМП имеет место снижение частоты генотипа *del* полиморфного локуса *GSTM1* ($\chi^2=1,740$, $p=0,188$), хотя оно и не достигло уровня значимых различий, что мы связываем с малым количеством выборки.

При ДКМП было установлено увеличение частоты генотипа DD полиморфного локуса гена *ACE* ($\chi^2=4,046$, $p=0,044$), аллеля D ($\chi^2=1,417$, $p=0,235$), напротив, снижение частоты генотипа II ($\chi^2=0,002$, $p=0,966$), генотипа ID ($\chi^2=1,651$, $p=0,200$), аллеля I ($\chi^2=1,417$, $p=0,235$). При ДКМП установлено увеличение частоты генотипа *del* полиморфного локуса гена *GSTM1* ($\chi^2=0,020$, $p=0,889$), однако уровень значимых различий достигнут не был (табл. 3).

Обсуждение. В результате исследования показано сохранение тенденции распределения частот

аллелей и генотипов полиморфного локуса гена *ACE* (как в сторону снижения частоты генотипов II, ID и аллеля I, так в сторону повышения частоты генотипов DD, аллеля D) в группах больных ИКМП и ДКМП, что может свидетельствовать об общем патоморфологическом механизме этих заболеваний. Исходя из имеющихся литературных данных, ассоциированный с аллелем D повышенный уровень ACE, по-видимому, приводит к ухудшению адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и препятствует адекватному снижению резистентности сосудов — с другой, что приводит к развитию нарушений в миокарде. Этим может объясняться показанная нами ассоциация ACE с КМП. Кроме того, изученный нами полиморфизм в интроне 16 может находиться в неравновесном сцеплении с каким-то другим полиморфным вариантом в гене *ACE*, который может оказывать непосредственное влияние на структуру белка или уровень экспрессии гена [15]. Считается, что аллели I и D гена *ACE*, по-видимому, кодоминантны. В результате уровень фермента в плазме крови носителей альтернативных генотипов возрастает в ряду: II→ID→DD. Этот факт объясняет по крайней мере половину наблюдаемых межиндивидуальных различий. Несмотря на то, что данный полиморфизм широко изучается при различных сердечно-сосудистых и иных комплексных заболеваниях, его локализация в некодирующем регионе не подразумевает наличие некоего функционального варианта фермента. Однако в проведенных исследованиях сколько-нибудь значимых функциональных полиморфизмов обнаружено не было. При этом в разных популяциях отдельные гаплотипы гена *ACE* образуют кластеры и, как и большинство полиморфизмов кандидатного региона, находятся в сильном неравновесии по сцеплению с инсерционно-делеционным полиморфизмом. Благодаря этому I/D полиморфизм продолжает использоваться как удобный маркер для изучения ассоциаций между неизвестными функциональными полиморфизмами и патофизиологическими состояниями [15].

Выводы:

1. Генетический анализ полиморфного локуса *I/D* гена *ACE* показал статистически значимое увеличение частоты генотипа DD у больных ИКМП, что свидетельствует о генетической предрасположенности сердечно-сосудистой системы к развитию ИКМП у больных атеросклерозом, ИБС и может быть использовано для прогнозирования риска развития ИКМП.

2. У больных ДКМП выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа DD полиморфного локуса *I/D* гена *ACE*, что демонстрирует склонность к развитию многофакторных повреждений сердечно-сосудистой системы у этого контингента больных и может быть использовано для прогнозирования риска развития ДКМП.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Библиографический список

1. Первичные кардиопатии: Современное представление / Е. Б. Шляхто, А. Я. Гудко, А. А. Костарева [и др.] // Терапевтический архив. 2005. № 12. С. 77–83.
2. Амосова Е. Н., Рахматуллина А. Р., Берг А. Р. Кардиомиопатии. Киев: Книга плюс, 1999. 116 с.
3. Чепурная А. Н. Клинико-инструментальные сопоставления при дилатационной и ишемической кардиопатии: матер. междунар. науч. конф. Хургада, 2009. С. 402–407.

Таблица 1

Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с дилатационной и ишемической кардиомиопатией [3]

Показатели	Контроль n=30	ДКМП	ИКМП
КДО мл	88,46 ±0,24	188,7±19,2 xxx	123,4±8,98 xxx
КСО мл	29,26±0,22	140,4±14,7 xxx	58,05±6,65 xxx
КДР мм	43,02±0,20	62,95±1,92 xxx	50,04±1,66 xxx
КСР мм	31±0,01	47,16±2,32 xxx	34,5±1,54 x
ФВ %	69,40±1,001	38,68±2,77 xxx	46,49±2,32 xxx
ЛП мм	30,01±1,10	45,2±1,51 xxx	38,51±1,50 xxx
ПП мм	35,0±0,03	44,17±1,32 xxx	39,78±1,04 xxx
МЖН мм	8,01±0,04	8,95±0,30 xx	10,26±1,40 xxx
ЗСЛЖ мм	10,16±0,14	9,56±0,28 x	10,26±0,40 x

Примечание: достоверность различия по отношению к здоровым обозначены: x — p<0,05; xx — p<0,01; xxx — p<0,001.

Таблица 2

Распределение аллелей и генотипов генов в группах больных с ИКМП и в контроле

Полиморфный локус	Генотипы	Больные ИКМП		Контрольная группа		χ^2	p	OR	CI-95%
		абс.	частота	абс.	частота				
I/D ACE	N	38		82					
	II	11	0,289	32	0,390	0,750	0,387	0,637	0,278–1,461
	ID	16	0,421	41	0,500	0,371	0,543	0,728	0,335–1,581
	DD	11	0,289	9	0,110	4,814	0,029	3,305	1,234–8,854
	I	38	0,500	105	0,640	3,679	0,055	0,562	0,324–0,976
	D	38	0,500	59	0,360	3,679	0,055	1,780	1,026–3,089
del GSTM1	N	40		110					
	Normal	28	0,700	62	0,564	1,740	0,188	1,807	0,833–3,919
	del	12	0,300	48	0,436	1,740	0,188	0,554	0,255–1,202

Примечание: N — объем выборки; жирным шрифтом выделены ячейки с достоверным уровнем значимости (p≤0,05).

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов генов в группах больных с ДКМП и в контроле

Полиморфный локус	Генотипы	Больные ДКМП		Контрольная группа		χ^2	p	OR	CI-95%
		абс.	частота	абс.	частота				
I/D ACE	N	27		82					
	II	10	0,370	32	0,390	0,002	0,966	0,920	0,375–2,258
	ID	9	0,333	41	0,500	1,651	0,200	0,501	0,202–1,243
	DD	8	0,296	9	0,110	4,046	0,044	3,416	1,162–10,037
	I	38	0,537	105	0,640	1,417	0,235	0,652	0,35–1,216
	D	38	0,463	59	0,360	1,417	0,235	1,535	0,823–2,861
del GSTM1	N	27		110					
	Normal	15	0,556	62	0,564	0,020	0,889	0,968	0,415–2,260
	del	12	0,444	48	0,436	0,020	0,889	1,034	0,443–2,431

Примечание: N — объем выборки; жирным шрифтом выделены ячейки с достоверным уровнем значимости (p≤0,05).

4. Гуревич М.А., Сисакян А.С. Вопросы патогенеза и лечения сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии // Клиническая медицина. 2001. № 10. С. 4–8.
5. Novel deletion at the M and P promoters of human dystrophin gene associated with Duchenne muscular dystrophy / G. Frisso, S. Sampaolo, L. Pastore [et. al.] // Neuromusc. Disor. 2002. № 12. P. 494–497.
6. Arbustini. E. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A / C defect-related disease / E. Arbustini, A. Pilotto, A. Repetto [et. al.] // J. Amer. College of Cardiology. 2002. Vol. 39. P. 981–990.
7. Mutations that alter the surface charge of alpha — tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy / T. Olson, N. Kishimoto, F. Whitby [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. 2001. Vol. 33. P. 723–732.
8. ACE and AT1R gene polymorphisms and hypertension in Indian population / T.F. Ashavaid, K.K. Shalia, K.G. Nair [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. 2000. Vol. 14. P. 230–237.
9. Tired L., Rigat B., Visvikis S. Evidence from combined segregation analysis that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // Amer. J. Hum. Gen. 1992. Vol. 51. P. 197–205.
10. Proportion of the GSTM10 / 0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases / V.S. Baranov, T. Ivaschenko, B. Bakay [et al.] // Hum. Genet. 1996. Vol. 97. P. 516–520.
11. The Association Between Polymorphisms in Glutathione S-Transferase (GSTM1 and GSTT1) and Lung Cancer Outcome / U. Gonlugur, H. Pinarbasi, T.E. Gonlugur [et al.] // Cancer Invest. 2006. Vol. 24 (5). P. 497–501.
12. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology: ed. J.M. Walker N. Y., L.: Human Press, 1984. Vol. 2. P. 31–32.
13. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus / J. Hull, H. Ackerman, K. Isles [et al.] // Amer. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 69. P. 413–419.
14. IL10 microsatellites mark promoter haplotypes associated with protection against the development of reactive arthritis in Finnish patients / W. Kaluza, M. Leirisalo-Repo, E. Marker-Hermann [et. al.] // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. P. 1209–1214.
15. Angiotensin I-converting enzyme isoforms (high and low weight) in urine of premature and full-term infants / M.A. Hattori, G.L. Del Ben, A.K. Carmona [et al.] // Hypertension. 2000. Vol. 35. P. 1284–1290.
2. Amosova E.N., Rahmatullina A.R., Berg A.R. Kardiomiopatii. Kiev: Kniga pljus, 1999. 116 s.
3. Chepurnaja A.N. Kliniko-instrumental'nye sopostavlenija pri dilatacionnoj i ishemicheskoj kardiopatii: mater. mezhdunar. nauch. konf. Hurgada. Egipet. 2009. S. 402–407.
4. Gurevich M.A., Sisakjan A.S. Voprosy patogeneza i lechenija serdechnoj nedostatochnosti pri dilatacionnoj kardiomiopatii // Klinicheskaja medicina. 2001. № 10. S. 4–8.
5. Novel deletion at the M and P promoters of human dystrophin gene associated with Duchenne muscular dystrophy / G. Frisso, S. Sampaolo, L. Pastore [et. al.] // Neuromusc. Disor. 2002. № 12. P. 494–497.
6. Arbustini. E. Autosomal dominant dilated cardiomyopathy with atrioventricular block: a lamin A / C defect — related disease / E. Arbustini, A. Pilotto, A. Repetto [et. al.] // J. Amer. College of Cardiology. 2002. Vol. 39. P. 981–990.
7. Mutations that alter the surface charge of alpha — tropomyosin are associated with dilated cardiomyopathy / T. Olson, N. Kishimoto, F. Whitby [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. 2001. Vol. 33. P. 723–732.
8. ACE and AT1R gene polymorphisms and hypertension in Indian population / T.F. Ashavaid, K.K. Shalia, K.G. Nair [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. 2000. Vol. 14. P. 230–237.
9. Tired L., Rigat B., Visvikis S. Evidence from combined segregation analysis that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels // Amer. J. Hum. Gen. 1992. Vol. 51. P. 197–205.
10. Proportion of the GSTM10 / 0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases / V.S. Baranov, T. Ivaschenko, B. Bakay [et al.] // Hum. Genet. 1996. Vol. 97. P. 516–520.
11. The Association Between Polymorphisms in Glutathione S-Transferase (GSTM1 and GSTT1) and Lung Cancer Outcome / U. Gonlugur, H. Pinarbasi, TE Gonlugur [et al.] // Cancer Invest. 2006. Vol. 24 (5). P. 497–501.
12. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology: ed. Walker J.M. N. Y., L.: Human Press, 1984. Vol. 2. P. 31–32.
13. Unusual haplotypic structure of IL8, a susceptibility locus for a common respiratory virus / J. Hull, H. Ackerman, K. Isles [et al.] // Amer. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 69. P. 413–419.
14. IL10 microsatellites mark promoter haplotypes associated with protection against the development of reactive arthritis in Finnish patients / W. Kaluza, M. Leirisalo-Repo, E. Marker-Hermann [et. al.] // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. P. 1209–1214.
15. Angiotensin I-converting enzyme isoforms (high and low weight) in urine of premature and full-term infants / M.A. Hattori, G.L. Del Ben, A.K. Carmona [et al.] // Hypertension. 2000. Vol. 35. P. 1284–1290.

Translit

1. Pervichnye kardiopatii: Sovremennoe predstavlenie / E.B. Shljahto, A.Ja. Gudko, A.A. Kostareva [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. 2005. № 12. S. 77–83.

УДК 616.12–005.4:616.132.2:612.15:616.155.1–007.1]–059.3–07–091.8 (045)

Оригинальная статья

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА И СИСТЕМА ЭРИТРОНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Л.И. Малинова — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития России, заведующая лабораторией атеросклероза и хронических форм ишемической болезни сердца, доктор медицинских наук; **Л.Г. Ахмадуллина** — ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития России, аспирант.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CORONARY BLOOD FLOW AND ERYTHRON SYSTEM IN ELDERLY PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

L.I. Malinova — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Head of Laboratory of Atherosclerosis and Chronic Forms of Coronary Artery Disease, Doctor of Medical Science; **L.G. Akhmadullina** — Saratov Scientific Research Institute of Cardiology, Post-graduate.

Дата поступления — 20.01.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

Малинова Л.И., Ахмадуллина Л.Г. Морфологическая характеристика коронарного кровотока и система эритронов при ишемической болезни сердца у пациентов старшего возраста // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 228–232.

Цель: изучить морфологическую характеристику коронарного кровотока и особенности системы эритронов при ишемической болезни сердца у пациентов старшего возраста. **Методы.** Использовались морфофункциональные характеристики коронарного кровотока (по данным селективной прямой ангиокардиографии), а также цитоморфологические и функциональные параметры периферической крови у пациентов с ишемической болезнью сердца старшего возраста. **Результаты.** Установлены статистически достоверные отличия по параметрам «красной» крови: для женщин были характерны более низкие значения количества эритроцитов,