

УДК 616.127.005.4-036+616.132.2-089.819.1"450.03"
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.6.1526>

Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3–786T>C) з тяжкістю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і легеневої гіпертензії у пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

К.М. Амосова¹, К.І. Черняєва¹, Ю.В. Руденко¹, Л.В. Натрус¹,
А.Б. Безродний¹, А.А. Коваленко², З.В. Лисак²

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня міста Києва

Мета роботи – визначити поліморфізми гена синтази оксиду азоту (eNOS) –786 TC rs 2070744 і асоціацію відповідних генотипів зі ступенем вираження діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), легеневої гіпертензії та станом пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і серцевою недостатністю (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ.

Матеріали і методи. У відкрите обсерваційне дослідження залучили 69 пацієнтів віком (67,4±10,2) року з АГ та СН зі збереженою ФВ ЛШ: 29 (42 %) жінок і 40 (58 %) чоловіків, із СН II–III функціонального класу за NYHA, гемодинамічно стабільних. За критеріями Shah виділено: фенотип «старіння» – 11 (15,9 %) осіб, «ожиріння» – 14 (20,3 %) пацієнтів, «захворювання коронарних артерій» – 16 (23,2 %) хворих, «легенева гіпертензія» – 17 (24,6 %) пацієнтів (з достовірним переважанням хворих генотипу CC), «артеріальна гіпертензія» – 17 (24,6 %) хворих.

Результати та обговорення. «Дикий» гомозиготний генотип TT виявлено у 34 хворих (49,3 %, група TT), гетерозиготний генотип TC – у 21 (30,4 %, група TC) і «мутантний» гомозиготний CC генотип – у 14 хворих (20,3 %, група CC). Групи не відрізнялися за гендерним складом (чоловіків 19 (55,9 %), 12 (60 %) і 11 (61,1 %), $p>0,05$), за середнім віком (67,1±8,9), (65,4±10,6) і (64,9±10,3) року; $p>0,05$) та за частотою коморбідних станів. Найгіршу дистанцію шестихвилинної ходьби відзначено в групі CC, порівняно з TT і TC ((371,8±77,7), (385,7±85,4) і (314,3±69,1) м; $p<0,05$); так само як і вищий рівень NT-proBNP ((668,1±317,8), (636,9±433,2) і (806,9±369,7) пг/мл; $p<0,05$); більший індекс маси міокарда ЛШ ((187,4±37,1), (182,2±25,7) і (195,2±28,5) г/м²; $p<0,05$). Відзначено більший ступінь вираження діастолічної дисфункції ЛШ у групі CC, порівняно з TT і TC згідно з $e'_{\text{серед}}$ ((5,0±1,7), (5,3±0,8) і (4,7±0,6) см/с; $p<0,05$) і E/e' (14,5±1,3; 15,1±1,5 і 15,9±2,1; $p<0,05$). Систолічний тиск у легеневій артерії був найвищим у групі CC ((50,0±19,9) мм рт. ст. порівняно з (39,6±10,3) у групі TT і (40,0±19,2) мм рт. ст. у групі TC; $p<0,05$), як і тиск заклинювання легеневих капілярів, і транспульмональний градієнт ($p<0,05$). У пацієнтів групи CC значніше порушені пружно-еластичні властивості артерій за показниками індексу аугментації ($p<0,001$) і швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно-феморальному сегменті ($p<0,05$), зі зниженням системного артеріального комплаєнсу (на 38,2 і 29 %, порівняно з TT і TC ($p<0,05$) і збільшенням E_a відповідно на 21 і 9 % ($p<0,05$). За даними манжеткової проби, у пацієнтів групи CC, порівняно з такими в групах TT і TC, спостерігалось погіршення ЕЗВД, відповідно на 19,8 і 17,3 % ($p<0,05$).

Висновки. У пацієнтів з АГ і СН зі збереженою ФВ ЛШ наявність генотипу CC гена NOS3 rs 2070744, порівняно з іншими поліморфізмами, асоціюється з більшим ступенем вираження діастолічної дисфункції ЛШ, легеневої гіпертензії і порушенням ендотеліальної вазодилатації та пружно-еластичних властивостей системних артерій за даними аналізу пульсової хвилі.

Ключові слова: ендотеліальна NO-синтаза, діастолічна дисфункція, поліморфізми, легенева гіпертензія.

Легенева гіпертензія (ЛГ) виникає у 50–80 % пацієнтів з лівобічною серцевою недостатністю (СН), незалежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), та призводить до недостатності правого шлуночка (ПШ), що суттєво погіршує прогноз при СН [10]. Основними детермінантами ЛГ у хворих із лівобічною СН є підвищений тиск наповнення ЛШ та функціональна мітральна регургітація, яка пов'язана з дилатацією ЛШ [33]. У пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзбФВ) нещодавно оновлені рекомендації Dana Point розглядають діастолічну дисфункцію ЛШ як основну причину розвитку посткапілярної ЛГ [30]. Однак значна кількість хворих має середній тиск у легеневій артерії (СТЛА), який не відповідає тяжкості їх лівобічної СН, що зумовлено приєднанням реактивної прекапілярної ЛГ [9, 13]. Розвиток останньої пов'язаний з ремоделюванням гілок легеневих артерій, імовірно, внаслідок хронічного пошкодження, індукованого підвищеним тиском. Біологічні механізми цього ремоделювання чітко незрозумілі, але припускають легеневу вазоконстрикцію, фіброз, проліферацію клітин гладкої мускулатури, які пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [11]. Ендотеліальна дисфункція є результатом дисбалансу вазодилатаційного ефекту оксиду азоту (NO) та вазоконстрикторного впливу ендотеліну-1. Також NO має антипроліферативні та антиоксидантні ефекти, знижує агрегацію тромбоцитів [22].

Гіпотеза полягає в тому, що генетичні поліморфізми ендотеліальної NO-синтази (eNOS), які дотичні до її базової ферментативної функції і продукції оксиду азоту (NO), можуть впливати на ступінь вираження діастолічної дисфункції ЛШ і пружно-еластичні властивості системних артерій у пацієнтів з лівобічною СНзбФВ.

Мета роботи – визначити поліморфізми гена синтази оксиду азоту –786 TC rs 2070744 і асоціацію відповідних генотипів зі ступенем вираження діастолічної дисфункції лівого шлуночка, легеневої гіпертензії та станом пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У відкрите обсерваційне дослідження залучили 69 пацієнтів віком ($67,4 \pm 10,2$) року з АГ та СНзбФВ: 29 (42 %) жінок і 40 (58 %) чоловіків.

АГ діагностували на підставі систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст., які

підтверджувалися результатами повторних вимірювань або прийомом регулярної антигіпертензивної терапії. СН діагностували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2016 р. на підставі наявності симптомів СН, ФВ ЛШ > 50 % за відсутності дилатації ЛШ, рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) > 125 пг/мл та наявності не менше одного з трьох структурних та/або функціональних критеріїв – збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) з урахуванням статі, індексу об'єму лівого передсердя (ІОЛП) > 34 мл/м², $e'_{\text{серед}} (e'_{\text{серед}}) < 9$ і $E/e' > 13$.

Критерії залучення: СН II–III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів, гемодинамічна стабільність, еуволемія, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення: $e'_{\text{серед}} < 9$ см/с, декомпенсовані супутні захворювання, клапанні вади тяжкого ступеня, легеневий тромбоемболізм, міокардит, перикардит, тахісistolічний варіант фібриляції передсердь (ФП), хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв $\cdot$ 1,73 м²) тощо. ФП була у 21 (28,4 %) пацієнта, цукровий діабет 2-го типу – у 28 (40,6 %), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі – у 33 (47,8 %), ожиріння (індекс маси тіла > 30 кг/м²) – у 46 (66,7 %).

За описаними нами раніше клінічними фенотипами на основі критеріїв Shah [3] пацієнти були розділені на клінічні фенотипи. До групи хворих з фенотипом «старіння» залучили 11 (15,9 %) осіб похилого та старечого віку, тобто віком понад 65 років, з фенотипом «ожиріння» (з індексом маси тіла > 35 кг/м²) було 14 (20,3 %) пацієнтів, фенотип «захворювання коронарних артерій» (з ІМ в анамнезі не раніше як 6 місяців тому, наявністю атеросклеротичного ураження судин за результатами коронарографії, стенокардією напруження I–III ФК, підтвердженою пробою з дозованим фізичним навантаженням), становили 16 (23,2 %) хворих. До групи з фенотипом «легенева гіпертензія» увійшло 17 (24,6 %) пацієнтів із СТЛА > 45 мм рт. ст. у спокої, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ). Фенотип «артеріальна гіпертензія» становили 17 (24,6 %) хворих з АГ без критеріїв, специфічних для інших фенотипів СН зі збереженою ФВ, порівнянних за віком і величиною артеріального тиску. Пацієнти отримували лікування, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування АГ 2018 [37] та СНзбФВ 2016 [26], зокрема, петльові діуретики (приймали 30 (43,5 %) хворих), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (65 (94,2 %)),

тіазидні та тіазидоподібні діуретики (57 (82,6 %)), β-адреноблокатори (61 (88,4 %)), а також статини (69 (100 %)), антитромбоцитарні препарати (67 (97,3 %)) та антикоагулянти (19 (27,5 %)).

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне і рутинне інструментальне та лабораторне обстеження, з розрахунком ШКФ за формулою СКД-EPI. Визначено рівень NT-proBNP за допомогою імуноферментного методу (ELISA). Усім хворим у перші дві доби проведено трансторакальну ЕхоКГ з доплерографією (визначали кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми (КСО і КДО) та індекси (КДІ та КСІ), ФВ ЛШ за Simpson, ударний об'єм (УО) та ударний індекс (УІ), ІОЛП, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцеводіастолічний розмір (КДР), діаметр ПШ, швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР), СТЛА, розраховано індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за формулою $ІММЛШ = 1,04 \cdot [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - КДР^3] - 13,6$), швидкість піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), відношення швидкостей Е/А, час сповільнення раннього діастолічного наповнення та час ізоволюмічної релаксації, швидкість руху септального та латерального сегментів мітрального кільця ($e'_{\text{септ}}$ та $e'_{\text{лат}}$) з розрахунком $e'_{\text{серед}}$, відношення Е/е'. Розраховано тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК) за формулою: $ТЗЛК = (1,24 \cdot E/e') + 1,9$ та транспульмональний градієнт (ТПГ) за формулою: $ТПГ = \text{середній тиск у ЛА} - ТЗЛК$ [20].

Проведена апланаційна тонометрія з визначенням показників центральної гемодинаміки та артеріальної жорсткості: центрального систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску, тиску аугментації (АР), індексу аугментації, стандартизованого до частоти серцевих скорочень 75 за 1 хв (AIx_{75}), швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно-феморальному сегменті ($ШППХ_{\text{кф}}$). Розраховано показники артеріального еластансу (Ea), шлуночкового еластансу (Es) та їх відношення (Ea/Es) за формулою: $Ea = (0,9 \cdot CAT) / УО$ та $Es = (0,9 \cdot CAT) / КСО$. Пацієнтам проведено тест з визначенням дистанції 6-хвилинної ходьби [5]. Функціональний стан ендотелію визначали за допомогою ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) методом манжеткової проби. Дослідження починали після перебування пацієнта в горизонтальному положенні протягом 10 хв. У режимі двовірального ультразвукового сканування фіксували зміни діаметра плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові при проведенні проби (ендотелійзалежна реакція). У ході дослідження діаметр плечової артерії вимірювали у стані спокою, потім навколо плеча накладали манжету сфіг-

моманометра і накачували її до 200 мм рт. ст., з утриманням у фазі оклюзії протягом 5 хв. Через 90 с після зняття манжети знов вимірювали діаметр плечової артерії. Вимірювання здійснювали лінійним методом, який полягає у вимірюванні діаметра артерії з використанням двох точок, установлених ультразвуковим курсором: однієї – на межі адвентиція-медія передньої стінки артерії, другої – на межі медія-адвентиція задньої стінки артерії [2, 34]. Розраховували ЕЗВД як характеристику ендотелійзалежної відповіді, що дорівнює відношенню зміни діаметра плечової артерії після декомпресії до діаметра артерії у стані спокою, вираженому в процентах до вихідного діаметра. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію більше ніж на 10 % від вихідного діаметра [34].

Генотипування для NOS3 (шляхом SNP rs2070744, що відповідає амінокислотному заміщенню Т786С у трансльованому білку) виконували за допомогою TaqMan assay (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЛР у режимі реального часу (Applied Biosystems, США) з використанням для детекції продуктів ампліфікації TaqMan зондів. Зразки геномної ДНК було виділено зі стабілізованої крові реагентом Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США). Ці дослідження були виконані в лабораторії науково-дослідницького інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця.

Пацієнти були розділені за генотипами на три групи. 1-шу групу становили хворі з «диким» гомозиготним генотипом ТТ гена NOS3; 2-гу – хворі з гетерозиготним генотипом ТС; 3-тю – з «мутантним» гомозиготним генотипом СС.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано з використанням Microsoft Excel, пакета для статистичного аналізу MedStat. Статистичну значущість різниці показників середніх величин у групах порівняння оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних використовували χ^2 -тест. При використанні будь-яких статистичних методів статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

«Дикий» гомозиготний генотип ТТ гена NOS3 визначено у 34 хворих (49,3 %; група ТТ), гетерозиготний генотип ТС – у 21 хворого (30,4 %; група ТС) і «мутантний» гомозиготний С/С генотип – у 14 хворих (20,3 %; група СС).

Групи не відрізнялися за співвідношенням статей (чоловіків, відповідно, 19 (55,9 %), 12 (60 %)

Таблиця 1

Клінічна характеристика і рівень NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу NOS3

Показник	ТТ (n=34)	СТ (n=21)	СС (n=14)
Жінки	15 (44,1 %)	7 (33,3 %)	7 (50 %)
Чоловіки	19 (55,9 %)	14 (66,7 %)	7 (50 %)
Середній вік, роки	67,3±8,5	63,8±13,1	65,3±10,7
ІМ в анамнезі, %	16 (47 %)	9 (42,8 %)	8 (53,3 %)
Ожиріння, %	18 (52,9 %)	9 (42,8 %)	10 (71,4 %)
Фібриляція передсердь, %	9 (26,5 %)	5 (23,8 %)	7 (50 %)
Цукровий діабет, %	12 (35,3 %)	9 (42,8 %)	7 (50 %)
ХОЗЛ, %	6 (17,6 %)	4 (19 %)	3 (21,4 %)
Хронічна хвороба нирок, %	10 (29,4 %)	6 (28,6 %)	5 (35,7 %)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	71,2±16,3	75,9±17,4	69,7±13,2
II ФК за NYHA	18 (52,9 %)	12 (57,1 %)	5 (35,7 %)
III ФК за NYHA	16 (47,1 %)	9 (42,9 %)	9 (64,3 %)*
Середній ФК	2,47±0,50	2,42±0,50	2,60±0,50
Клінічні фенотипи			
Старіння	4 (11,7 %)	5 (23,8 %)	2 (11,1 %)
Ожиріння	10 (29,4 %)	4 (19 %)	0*°
Захворювання коронарних артерій	10 (29,4 %)	2 (9,6 %)	4 (22,2 %)
Легенева гіпертензія	5 (14,7 %)	5 (23,8 %)	7 (38,9 %)*
Артеріальна гіпертензія	5 (14,7 %)	5 (23,8 %)	1 (16,7 %)
Дистанція шестихвилинної ходьби, м	371,8±77,7	385,7±85,4	314,3±69,1*°
NT-proBNP, пг/мл	668,1±317,8	636,9±433,2	806,9±369,7*°
Петльові діуретики	12 (35,3 %)	10 (47,6 %)	8 (57,1 %)
ІАПФ/БРА	32 (94,1 %)	19 (90,5 %)	14 (100 %)
Тіазиди	28 (82,3 %)	16 (76,2 %)	13 (92,8 %)
Бета-адреноблокатори	29 (85,3 %)	19 (90,5 %)	13 (92,8 %)
Бета-адреноблокатори в цільовій дозі	14 (41,2 %)	10 (47,6 %)	6 (42,8 %)
Статини	34 (100 %)	21 (100 %)	14 (100 %)
Ацетилсаліцилова кислота	33 (97 %)	21 (100 %)	13 (92,8 %)
Варфарин/НОАК	8 (23,6)	5 (23,8)	6 (42,8 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТТ: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи СТ: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$. НОАК – новітні антикоагулянти.

і 11 (61,1 %); $p > 0,05$) та за середнім віком ((67,1±8,9), (65,4±10,6) і (64,9±10,3) року; $p > 0,05$).

Пацієнти трьох груп з різними генотипами не відрізнялися за частотою ІМ в анамнезі, ФП, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), цукрового діабету 2-го типу і середнім рівнем ШКФ (усі $p > 0,05$; табл. 1).

При аналізі частоти різних фенотипів, виділених нами з використанням критеріїв Shah [3], при-

вертало увагу переважання серед пацієнтів з генотипом СС фенотипу «легенева гіпертензія», який визначався у 38,9 %, що було статистично значуще частіше, ніж у пацієнтів з генотипом ТТ (14,7 %; $p < 0,01$). Статистично значущих міжгрупових відмінностей щодо частоти інших клінічних фенотипів не зафіксовано (усі $p > 0,05$; див. табл. 1).

За даними проби з шестихвилинною ходьбою, толерантність до фізичного навантаження вияви-

Таблиця 2

Показники структурно-функціонального стану серця і тиску в легеневій артерії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу NOS3 (M±SD)

Показник	ТТ (n=34)	ТС (n=21)	СС(n=14)
КДІ, мл/м ²	74,3±10,9	71,6±12	72,1±12,8
КСІ, мл/м ²	32,1±6,9	33,7±5,6	34,6±9,9
УІ, мл/м ²	41,1±6	39,6±6,9	38,1±8,9
ФВ ЛШ, %	54,4±4,1	54±4	52,4±4,3
ІММЛШ, г/м ²	187,4±37,1	182,2±25,7	195,2±28,5 [°]
ІОЛП, мл/м ²	40,50±7,04	42,4±7	47,5±12,8*
ШТР, м/с	3,01±0,40	3,1±0,7	3,4±0,7*
ТЗЛК, мм рт. ст.	19,1±9,3	19,6±2,5	21,3±3,2 [°]
ТПГ, мм рт. ст.	17,2±10,1	20,7±17,6	28,9±17,2 [°]
е' серед', см/с	5,0±1,7	5,3±0,8	4,7±0,6 [°]
Е/е'	14,5±1,3	15,1±1,5	15,9±2,1 [°]
СТЛА, мм рт. ст.	39,6±10,3	40,0±19,2	50,0±19,9 [°]
Середній градієнт тиску на клапані ЛА, мм рт. ст.	33,9±10,3	35,1±19,2	45,3±19,8 [°]
Брахіальний САТ, мм рт. ст.	145,1±11,1	148,9±7,8	148,6±11,2
Центральний САТ, мм рт. ст.	132,6±12,7	133,2±12,4	133,7±7,3

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТТ: * p<0,05; ** p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТС: ° p<0,05; °° p<0,01. ЛА – легенева артерія.

лася найгіршою в пацієнтів з гомозиготним мутантним фенотипом СС, порівняно з пацієнтами двох інших груп (p<0,05; див. табл. 1), що відповідало збільшенню рівня NT-proBNP у групі СС на 17,2 і 21,1 %, порівняно з групами ТТ і ТС (p<0,01).

Середні величини показників структурно-функціонального стану серця і тиску в ЛА у пацієнтів трьох груп наведені в табл. 2. За відсутності суттєвих відмінностей щодо КДІ, КСІ, УІ і ФВ (всі p>0,05), пацієнти з генотипом СС мали більший ІММЛШ, ніж пацієнти з генотипами ТТ і ТС (на 4 і 8,7 %; p<0,05), що асоціювалося зі збільшенням ІОЛП на 14,7 % порівняно з генотипом ТТ (p=0,027).

Про більший ступінь вираження діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з гомозиготним мутантним фенотипом, порівняно з гомозиготним «диким» (ТТ) і гетерозиготним (ТС) демонструє зниження е' серед на 6,4 і 12,7 % відповідно (p<0,05) і збільшення Е/е' на 8,8 та 5 % (p<0,05; див. табл. 2).

При оцінці СТЛА він був найвищим у групі з двома мутантними алелями С ((50,±19,9) порівня-

но з (39,6±10,3) мм рт. ст. у групі ТТ і (40,0±19,2) у групі ТС; p<0,05). При цьому в групі СС були найбільшими розрахункові показники – як ТЗЛК (порівняно з групою ТТ на 10,3 % і групою ТС – на 8 %), так і ТПГ (відповідно на 38,6 і 26 %, p<0,05; див. табл. 2).

За відсутності відмінностей величин середнього брахіального артеріального тиску (АТ) і системного судинного опору (ССО) в трьох групах, у пацієнтів з гомозиготним мутантним генотипом СС спостерігали більший ступінь вираження порушення пружно-еластичних властивостей артерій за показниками пульсової хвилі – AIx₇₅ (p<0,001) і ШППХкф (p<0,05) (табл. 3). Цьому відповідало і зниження системного артеріального комплаєнсу (САК) у групі СС на 38,2 %, порівняно з його середньою величиною в групі ТТ, і на 29 %, порівняно з ТС (p<0,05) і збільшення показника артеріального еластансу Еа, відповідно на 21 і 9 % (p<0,05; див. табл. 3). Унаслідок відсутності відмінностей величин Еес у трьох групах, підвищення Еа у пацієнтів з гомозиготним мутантним фенотипом С/С асоціювалося з порушенням шлуночко-

Таблиця 3

Показники пульсової хвилі, артеріального і кінцевосистолічного еластансу і ЕЗВД у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу NOS3 (M±SD)

Показник	ТТ (n=34)	ТС (n=21)	СС (n=14)
АТ середній, мм рт. ст.	106,6±9,6	109,5±10,2	110,2±9,5
ССО, мм рт. ст./мл	1,65±0,40	1,85±0,30	1,90±0,80
САК, мл/мм рт. ст.	1,6±0,2	1,6±0,3	1,1±0,2*°
Alx ₇₅ , %	26,5±4,6	27,3±5,6	33,8±4,9***
ШППХ _{кф} , м/с	12,2±0,8	12,4±1,1	13,1±0,7*°
Еа, мм рт. ст./мл	1,9±0,3	2,1±0,3	2,3±0,2*°
Еes, мм рт. ст./мл	2,6±0,6	2,6±0,9	2,6±1,1
Еа/Еes	0,8±0,2	0,81±0,2	0,96±0,20*°
ЕЗВД, %	10,1±4,5	9,8±2,2	8,1±2,5*°

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТТ: * p<0,05; ** p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТС: ° p<0,05; °° p<0,01.

во-артеріального сполучення за показником Еа/Еes (p=0,01).

За даними манжеткової проби, у пацієнтів групи СС, порівняно з такими в групах ТТ і ТС, спостерігалось погіршення ЕЗВД, відповідно на 19,8 і 17,3 % (p<0,05; див. табл. 3).

Дефіциту NO, який утворюється із L-аргініну за посередництвом конституційної, або ендотеліальної NOS, так званої NOS3, надається важливе значення в патогенезі артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [26] і хронічної СН зі зниженою ФВ ЛШ [15, 18].

NOS3 експресується в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах, тромбоцитах і клітинах ендокарда [29]. За умови достатнього запасу L-аргініну та кофакторів, рівень експресії та/або стабільність NOS3 є визначальним для регуляції утворення NO у відповідних клітинах, головним чином, ендотеліоцитах.

Унаслідок активації оксидом азоту пропороційної до його кількості розчиненої гуанілатциклази утворюється циклічний гуанозинмонофосфат, який, своєю чергою, активує протеїнкіназу G, що викликає фосфорилування низки внутрішньоклітинних білків, зокрема тих, які беруть участь у регуляції Ca²⁺-каналів. Унаслідок зменшення рівня Ca²⁺ в цитоплазмі гладеньком'язових клітин, вони розслаблюються зі зменшенням тону судин [28, 32, 35]. Рівень утворення NO в ендотелії коронарних артерій регулює також розслаблення кардіоміоцитів і діастолічну функцію ЛШ та його жорсткість [12, 32]. Через розчинену гуанілатциклазу реалізується й антипроліфера-

тивний ефект NO щодо міоцитів судин і міокарда [32]. Саме з урахуванням цих механізмів сучасна гіпотеза патогенезу СНзбФВ передбачає ключову роль у ньому дефіциту NO і зменшення розчиненої гуанілатциклази і визначає збільшення продукції оксиду азоту за участю NOS3 потенційною терапевтичною метою [1].

Є підстави вважати, що на активність і стабільність NOS3, які визначають синтез NO, впливають два генетичні поліморфізми NOS3 [29, 31, 36]. Поліморфізм промотора T786C гена NOS3 впливає на активність транскрипції гена NOS3 [22], активність NOS3 у тромбоцитах [7], і зниження продукції NO ендотеліоцитами [23].

Поліморфізм у кодоні 298 екзону 7 G894T гена NOS3 призводить до заміни глутамату на аспартат у кодоні 298 білка NOS3, що асоціюється зі зниженням синтезу NO внаслідок зменшення зв'язування NOS3 з кавеоліном-1.

Обидва генетичні поліморфізми здебільшого вивчали в аспекті визначення їхнього зв'язку з частотою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і СН зі зниженою ФВ з отриманням неоднозначних результатів [23, 38, 39]. Суперечливі дані отримані і при поодиноких дослідженнях зв'язку поліморфізмів із виживанням пацієнтів із СН із ФВ < 40 % [15, 16, 17], а також зі ступенем вираження симптомів і зниження ФВ, що певною мірою пояснюють значущістю етнічних розбіжностей пацієнтів [15, 26].

Досліджень зв'язку певних поліморфізмів NOS3 з розвитком та перебігом СНзбФВ практично немає, а два наявні [6, 8] мають суттєві обме-

ження. Водночас теоретично зменшенню продукції NO, зокрема внаслідок генетично зумовленого зменшення експресії та/або активації NOS3, може належати суттєва роль у формуванні не одного, а кількох патофізіологічних механізмів, які лежать в основі саме цього виду СН. Це і діастолічна дисфункція ЛШ, і ендотеліальна дисфункція дрібних коронарних артерій [22], і жорсткість системних і легеневих артерій, яка зумовлює збільшення пульсуючого навантаження на ЛШ [8].

Результати нашого дослідження вперше встановили зв'язок між наявністю двох мутантних алелів С NOS3, що, за даними літератури, пов'язане зі зменшенням синтезу NO [14] з гіршою діастолічною функцією ЛШ, за даними трьох її показників – $e'_{\text{серед'}}$ Е/е', який корелює із тиском наповнення ЛШ ($p < 0,05$), і ІОЛП ($p < 0,05$), порівняно з пацієнтами з генотипами ТТ і ТС (див. табл. 2).

Вищий СТЛА у пацієнтів з генотипом СС, імовірно, був зумовлений, головним чином, більшим ступенем вираження посткапілярної ЛГ, відповідно до вищого, ніж у двох інших групах, рівня Е/е' і розрахункового ТЗЛК (див. табл. 2). Водночас збільшення ТПГ у цій групі могло вказувати на приєднання і реактивної прекапілярної ЛГ в умовах більшого дефіциту NO [9, 20]. Уточнення внеску реактивної ЛГ потребує безпосереднього вимірювання тиску в ЛА і «легеневих капілярах». У своїй роботі Duarte (2018) не знайшли зв'язку ступеня вираження ЛГ і величини ТПГ з поліморфізмом ТС гена NOS3 768, за наявності такого з поліморфізмом Glu298Asp. Суттєвим недоліком цього дослідження є залучення пацієнтів із хронічною СН, незалежно від ФВ.

Виявлене нами вперше зменшення ЕЗВД у манжетковій пробі в пацієнтів з двома «мутантними» алелями СС, порівняно з двома іншими групами, відповідає даним літератури про зв'язок такого генотипу з продукцією NO ендотеліоцитами [31]. Слід підкреслити, що інструментальні й генетичні дослідження проводилися різними дослідниками, незалежно один від одного, тобто результати були «засліплені».

Більший ступінь вираження дисфункції ендотелію і, ймовірно, менший антипроліферативний ефект генотипу СС могли сприяти ущільненню

великих і середніх системних артерій, зі збільшенням AIx_{75} і зменшенням $ШПХ_{\text{кф}}$.

Варто відзначити, що зіставність трьох груп пацієнтів з різними генотипами за статтю, віком, частотою цукрового діабету і середнім брахіальним АТ дозволяє виключити значущість цих факторів у порушенні пружно-еластичних властивостей у пацієнтів з двома «мутантними» алелями. Водночас у дослідженні А. Bielecka-Dobrowa (2017) наявність у пацієнтів СН зі збереженою ($> 50\%$) і помірно зниженою (40–50 %) ФВ одного алеля С асоціювалася лише зі зниженням брахіального АТ і гіршим ФК за NYHA. Суттєвим обмеженням цієї роботи є практично відсутність пацієнтів із генотипом СС (1 % серед 110 обстежених), а також відсутність досліджень пульсової хвилі й діастолічної функції ЛШ.

Підвищення пульсового навантаження на ЛШ у пацієнтів, гомозиготних за мутантним алелем, у нашому дослідженні, ймовірно, сприяло збільшенню гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ, а також поглибленню діастолічної дисфункції.

Клінічна значущість отриманих нами результатів полягає у визначенні певної генотип-фенотипної асоціації і доцільності апробації ефективності методів терапії СНзбФВ із потенційною дією на підвищення рівня NO – неорганічного нітриту, перш за все в пацієнтів з генотипом СС.

Обмеженням нашого дослідження є відсутність даних інвазивної оцінки ступеня вираження й характеру ЛГ і незалучення до аналізу поліморфізму NOS3 894 G/T.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка наявність двох мутантних алелів СС гена NOS3 rs 2070744, порівняно з іншими поліморфізмами, асоціюється з більшим ступенем вираження діастолічної дисфункції лівого шлуночка, легеневої гіпертензії і порушенням ендотелійзалежної вазодилатації та пружно-еластичних властивостей системних артерій за даними аналізу пульсової хвилі.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А.; збір матеріалу – К.Ч., Л.Н., А.Б., А.К.; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – К.Ч.; редагування тексту – К.А., Ю.Р.

Література

- Амосова К.М., Сидорчук Л.П., Кушнір О.В. Зміни функції ендотелію під впливом комбінованого лікування у хворих на артеріальну гіпертензію // Буков. мед. вісн.– 2010.– №. 14.– С. 3–6.
- Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 6.– С. 86–90.
- Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О. та ін.

- Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST та відновленням коронарного кровотоку: механізми розвитку та значення для клінічного перебігу захворювання // *Укр. кардіол. журн.*– 2016.– № 2.– С. 14–23.
4. Амосова Е.Н., Черняева Е.И., Руденко Ю.В. и др. Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // *Серце і судини.*– 2018.– № 3.– С. 76–83.
 5. ATS Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test // *Amer. J. Respiratory and Critical Care Medicine.*– 2002.– Vol. 166 (1).– P. 111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
 6. Bielecka-Dabrowa A., Sakowicz A., Pietrucha T. et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction // *Scientific Reports.*– 2017.– Vol. 7.– doi: 10.1038/s41598-017-09564-9.
 7. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Haytovich N.V. et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations // *Acta Biochim. Pol.*– 2006.– Vol. 53.– P. 299–302.
 8. Duarte J.D., Kansal M., Desai A.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotype is associated with pulmonary hypertension severity in left heart failure patients // *Pulm. Circ.*– 2018.– Vol. 8 (2).– P. 1–8. doi: 10.1177/2045894018773049.
 9. Gerges C., Gerges M., Lang M.B. et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension // *Chest.*– 2013.– Vol. 143.– P. 758–766. doi: 10.1378/chest.12-1653.
 10. Guazzi M., Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2010.– Vol. 7.– P. 648–659. doi: 10.1038/nrcardio.2010.144. Epub 2010 Oct 5.
 11. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2017.– Vol. 69.– P. 1718–1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
 12. Heymes C., Vanderheyden M., Bronzwaer J. et al. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 3009–3016.
 13. Kjaergaard J., Akkan D., Iversen K.K. et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99.– P. 1146–1150. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.052.
 14. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53.– P. 1119–1126. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
 15. Martinelli N.C., Santos K.G., Biolo A. et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: an haplotype analysis // *Nitric Oxide: Biology and Chemistry.*– 2012.– Vol. 26 (3).– P. 141–147. doi: 10.1016/j.niox.2012.01.003.
 16. Matsa L.S., Rangaraju A., Vengaldas V. et al. Haplotypes of NOS3 gene polymorphisms in dilated cardiomyopathy // *PLoS One.*– 2013.– Vol. 8.– P. e70523. doi: 10.1371/journal.pone.0070523.
 17. McNamara D.M., Tam S.W., Sabolinski M.L. et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial // *J. Card. Fail.*– 2009.– Vol. 15 (3).– P. 191–198. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.028.
 18. McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Effect of the Asp298 variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107.– P. 1598–1602.
 19. Moguib O., Raslan H.M., Rasheed I.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (T786C and G894T) polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes // *J. Genetic Engineering and Biotechnology.*– 2017.– Vol. 15 (2).– P. 431–436. doi: 10.1016/j.jgeb.2017.05.001.
 20. Naeije R., Vachiery J.-L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease // *Eur. Respiratory J.*– 2013.– Vol. 41.– P. 217–223. doi: 10.1183/09031936.00074312.
 21. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 22 (2).– P. 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
 22. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786>C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99 (22).– P. 2864–2870.
 23. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 86.– P. 628–634. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01041-9.
 24. Naseem K.M., Roberts W. Nitric oxide at a glance // *Platelets.*– 2011.– Vol. 22.– P. 148–152. doi: 10.3109/09537104.2010.522629. Epub 2010 Nov 4.
 25. Noiri E., Satoh H., Taguchi J. et al. Association of eNOS Glu-298Asp polymorphism with end-stage renal disease // *Hypertension.*– 2002.– Vol. 40.– P. 535–540.
 26. Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. et al. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases // *Nitric Oxide.*– 2017.– Vol. 63.– P. 39–51. doi: 10.1016/j.niox.2016.08.004.
 27. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 28. Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P. et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart // *Circulation.*– 1995.– Vol. 92.– P. 320–326.
 29. Senthil D., Raveendran M., Shen Y.H. et al. Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells // *DNA Cell Biol.*– 2005.– Vol. 24.– P. 218–224.
 30. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 34–41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
 31. Song J., Yoon Y., Park K.U. et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentrations, and enzyme activity in cultured human endothelial cells // *Clin. Chem.*– 2003.– Vol. 49.– P. 847–852.
 32. Terzi S., Yesilcimen K., Emre A., Yazıcı S. The Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3-786T>C) Genetic

- Polymorphism in Chronic Heart Failure: Effects of Mutant -786C allele on Long-term Mortality // *Acta Cardiologica Sinica*.— 2017.— Vol. 33 (4).— P. 420–428. doi: 10.6515/ACS20161215B.
33. Thenappan T., Gombert-Maitland M. Epidemiology of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure in Left Heart Failure // *Current Heart Failure Reports*.— 2014.— Vol. 11 (4).— P. 428–435. doi: 10.1007/s11897-014-0216-6.
 34. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2011.— Vol. 300 (1).— P. 2–12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.
 35. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. // *Lancet*.— 1989.— Vol. 2.— P. 977–1000.
 36. Veldman B.A., Spiering W., Doevendans P.A. et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide // *J. Hypertens.*— 2002.— Vol. 20.— P. 2023–2027.
 37. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.*— 2018.— Vol. 39.— P. 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
 38. Yoshimura M., Nakayama M., Shimasaki et al. AT-786C mutation in the 5-flanking region of the endothelial nitric oxidesynthase gene and coronary arterial vasomotility // *Am. J. Cardiol.*— 2000.— Vol. 85.— P. 710–714.
 39. Zakrzewski-Jakubiak M., de Denus S., Dube M.P. et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 65.— P. 742–751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x.

Ассоциация полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3–786T>C) с тяжестью диастолической дисфункции левого желудочка и легочной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Е.Н. Амосова¹, Е.И. Черняева¹, Ю.В. Руденко¹, Л.В. Натрус¹, А.Б. Безродный¹, А.А. Коваленко², З.В. Лысак²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

² Александровская клиническая больница города Киева

Цель работы – определить полиморфизмы гена синтазы оксида азота –786T>C rs 2070744 и ассоциацию соответствующих генотипов с выраженностью диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), легочной гипертензии (ЛГ) и состоянием упруго-эластических свойств артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

Материалы и методы. Обследовано 69 пациентов в возрасте (67,4±10,2) года с АГ и СН с сохраненной ФВ: 29 (42 %) женщин и 40 (58 %) мужчин, с СН II–III функционального класса по NYHA, гемодинамически стабильных. По критериям Shah выделено: фенотип «старение» – 11 (15,9 %) человек, «ожирение» – 14 (20,3 %) пациентов, «заболевание коронарных артерий» – 16 (23,2 %) больных, «легочная гипертензия» – 17 (24,6 %) пациентов (с достоверным преобладанием больных генотипа CC), «артериальная гипертензия» – 17 (24,6 %) больных.

Результаты и обсуждение. «Дикий» гомозиготный генотип TT выявлен у 34 больных (49,3 %; группа TT), гетерозиготный генотип TC – у 21 (30,4 %; группа TC) и «мутантный» гомозиготный генотип CC – у 14 больных (20,3 %; группа CC). Группы не отличались по соотношению полов (мужчин 19 (55,9 %), 12 (60 %) и 11 (61,1 %); $p < 0,05$), по среднему возрасту ((67,1±8,9), (65,4±10,6) и (64,9±10,3) года; $p > 0,05$), и по частоте коморбидных состояний. Наименьшую дистанцию шестиминутной ходьбы зафиксировали в группе CC по сравнению с TT и TC ((371,8±77,7), (385,7±85,4) и (314,3±69,1); $p < 0,05$), так же как и уровень NT-proBNP ((668,1±317,8), (636,9±433,2) и (806,9±369,7) пг/мл; $p < 0,05$), больше ИММЛЖ ((187,4±37,1), (182,2±25,7) и (195,2±28,5) г/м²; $p < 0,05$). Отмечено большую ($p < 0,05$) выраженность диастолической дисфункции ЛЖ в группе CC по сравнению с TT и TC согласно показателям $e'_{\text{сред}}$ и E/e' . Систолическое давление в легочной артерии было самым высоким в группе CC ($p < 0,05$), как и давление заклинивания в легочных капиллярах, и транспульмональный градиент ($p < 0,05$). У пациентов группы CC были более нарушены упруго-эластические свойства артерий по показателям индекса аугментации ($p < 0,001$) и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном сегменте ($p < 0,05$), со снижением системного артериального комплаенса (на 38,2 и 29 % по сравнению с группами TT и TC ($p < 0,05$) и увеличением E_a соответственно на 21 и 9 % ($p < 0,05$). По данным манжеточной пробы, у пациентов группы CC, по сравнению с таковыми в группах TT и TC, наблюдали ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации, соответственно на 19,8 и 17,3 % ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с АГ и СН с сохраненной ФВ ЛЖ наличие генотипа CC гена NOS3 rs 2070744, по сравнению с другими полиморфизмами, ассоциируется с большей выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ, легочной гипертензии и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и упруго-эластических свойств системных артерий по данным анализа пульсовой волны.

Ключевые слова: эндотелиальная NO-синтаза, диастолическая дисфункция, полиморфизмы, легочная гипертензия.

Association of polymorphism of the endothelial NO synthase gene (NOS3-786T>C) with severity of left ventricle diastolic dysfunction and pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction

K.M. Amosova¹, K.I. Cherniaieva¹, Yu.V. Rudenko¹, L.V. Natrus¹, A.B. Bezrodny¹, A.A. Kovalenko², Z.V. Lysak²

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine polymorphisms of the nitric oxide synthase gene -786T>C rs 2070744 and the association of the corresponding genotypes with the severity of left ventricle (LV) diastolic dysfunction (DD), pulmonary hypertension (PH) and elastic properties of the arteries in patients with arterial hypertension (AH) and heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF).

Materials and methods. We included 69 patients (pts) with AH and HF with preserved EF (31 female (41.9 %) and 33 male (58.1 %)), aged 67.4±10.2 years; II–III class NYHA, hemodynamically stable. According to Shah's criteria, the «aging» phenotype was identified in 11 (15.9 %) pts, «obesity» – 14 (20.3 %) pts, «coronary artery disease» – 16 (23.2 %) pts, «pulmonary hypertension» – 17 (24.6 %) pts (with a significant predominance of patients with CC genotype), «arterial hypertension» – 17 (24.6 %) pts.

Results and discussion. «Wild» homozygous TT genotype was found in 34 pts (49.3 %, TT group), heterozygous TC genotype – in 21 pts (30.4 %, TC group) and «mutant» homozygous CC genotype – in 14 pts (20.3 %, CC group). The groups did not differ in gender (male 19 or 55.9 %, 12 or 60 % and 11 or 61.1 %, $p<0.05$) and average age (67.1±8.9, 65.4±10.6 and 64.9±10.3 years $p>0.05$), and in prevalence of comorbidities. The worst result of 6-minute walk test was in the CC group compared with TT and TC (371.8±77.7, 385.7±85.4 and 314.3±69.1, $p<0.05$), as well as higher NT-proBNP level (668.1±317.8, 636.9±433.2 and 806.9±369.7, $p<0.05$), greater LVMI (187.4±37.1, 182.2±25.7 and 195.2±28.5, $p<0.05$). There was markedly more pronounced DD LV in the CC group compared with TT and TC, according to average e' ($p<0.05$) and E/e' ($p<0.05$). SPAP was the highest in the CC group ($p<0.05$), as well as PCWP and TPG ($p<0.05$). Patients of the CC group had worse elastic properties of arteries according to $Alx75$ ($p<0.001$) and $PWVc-f$ ($p<0.05$), with a decrease in SAC (by 38.2 and 29 % compared to TT and TC ($p<0.05$) and an increase in Ea , respectively, by 21 and 9 % ($p<0.05$). According to the cuff test in patients of the CC group, compared with those in the TT and TC groups, worsening of endothelium-dependent vasodilation, respectively by 19.8 and 17.3 % ($p<0.05$) was revealed.

Conclusions. Compared to other polymorphisms, the CC genotype of the NOS3 rs 2070744 gene is associated with greater severity of DD LV, LH and impaired LV diastolic function and elastic properties of systemic arteries, according to pulse wave analysis in patients with AH and HF with preserved EF.

Key words: endothelial NO-synthase, diastolic dysfunction, polymorphisms, pulmonary hypertension.