

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А1166С ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У МУЖЧИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В., Алушивили М.З., Вахрамеева Н.В., Киселев И.О., Шляхто Е.В., Шварц Е.И.

Кафедра факультетской терапии им. акад. Г.Ф.Ланга и лаборатория молекулярной кардиологии института сердечно-сосудистых заболеваний Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

Резюме

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) вовлечена в патогенез ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ). Основным компонентом РААС является ангиотензин II, эффекты которого осуществляются посредством рецепторов ангиотензина II 1 типа (AT₁R).

Цель исследования: определить частоту встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена, выявить возможные взаимосвязи между полиморфизмом AT₁R гена и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет.

Материалы и методы: было обследовано 122 мужчины, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Всем больным определялись: относительный прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, количество циркулирующих в крови эндотелиоцитов. Идентификация А1166С полиморфизма AT₁R гена осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты: у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, выявлены признаки дисфункции эндотелия - увеличение числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации. Среди больных, имеющих вазоконстрикторную реакцию, чаще наблюдалось носительство С аллеля AT₁R гена по сравнению с больными, имеющими вазодилаторный ответ при проведении пробы с реактивной гиперемией ($p < 0,007$). Частота встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена в подгруппе больных ИБС, имеющих артериальную гипертензию (АГ), была достоверно ниже, чем у больных без АГ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм гена рецептора 1 типа ангиотензина II, дисфункция эндотелия.

До недавнего времени считалось, что инфаркт миокарда (ИМ) у людей моложе 45 лет является редкостью [9]. Одной из первых работ, посвященных проблеме ИМ у людей молодого возраста, явилась публикация W.M. Yater et al. в 1948 году [28]. Затем, в 1989 году, вышла обзорная статья, посвященная анализу факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) у людей молодого возраста [16]. В работах 70-80-х годов было показано, что ИМ у молодых людей встречается в 2-6% от всех ИМ [16]. Серии статей, опубликованные в 90-е годы, показывают, что ИМ у людей моложе 45 лет в США встречается в 4-10% случаев ИМ [9].

Хорошо известны факторы риска развития ИБС: нарушения липидного обмена, артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет, стрессовые ситуации. У больных же молодого возраста, особенно при отсутствии у них общепризнанных факторов риска ИБС, большую роль в развитии заболевания может иметь генетическая предрасположенность. Считается, что у кровных родственников пациента, у которого ИМ развился в молодом возрасте, риск развития ИБС возрастает в 10 раз [10].

В настоящее время совершенно очевидно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) вовлечена в патогенез ИБС и ИМ [12, 20]. Известно, что ангиотензи-

новая система особенно активна в пораженном атеросклерозом сосуде. Так, в атеросклеротических бляшках человека обнаружено повышенное содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II [1]. Самым значительным биологическим продуктом РААС является ангиотензин II. Это белок, который выполняет много функций, включая вазоконстрикцию, стимуляцию выработки альдостерона и выделение норадреналина из симпатических нервных окончаний. Ангиотензин II влияет на миграцию, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов. Это опосредуется путем экспрессии c-myc и c-fos протоонкогенов и таких ростовых факторов, как тромбоцитарный фактор роста [11, 12, 19]. Установлено, что ангиотензин II увеличивает образование анионов супероксида, который инактивирует оксид азота [11]. Эти процессы способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и увеличивают образование модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Все это, в конечном счете, инициирует развитие или прогрессирование атеросклероза [2]. Интересным является и тот факт, что введение ангиотензина II увеличивает активность ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) [22] и, тем самым, высокие содержания ангиотензина II в крови могут приводить к снижению фибринолитической

активности крови и способствовать тромбообразованию.

Практически все эффекты ангиотензина II осуществляются посредством рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT₁R), которые являются G-протеиновыми рецепторами [20]. Этот рецептор представлен во многих типах клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты. Учитывая вышеизложенное, кодирующий выработку AT₁R ген можно отнести к кандидатным генам для ИБС. Известно, что этот ген находится в 3-й хромосоме [17]. Описано несколько полиморфизмов AT₁R гена, из них наиболее изучен полиморфизм, заключающийся в замене аденина на цитозин в 5 экзоне 3'нетранслируемой области в +1166 положении гена (1166A/C) [7]. Было высказано предположение о том, что существует взаимосвязь между A1166C полиморфизмом AT₁R гена и риском развития ИБС и ИМ. Однако, результаты исследований, посвященных этой проблеме, достаточно противоречивы. Так, одни исследователи обнаружили ассоциацию между A1166C полиморфизмом AT₁R гена и риском развития ИБС и ИМ [27]. Другие исследователи не обнаружили взаимосвязей между A1166C полиморфизмом AT₁R гена и ранним развитием ИБС [5, 12]. Вместе с тем, эти же авторы обнаружили взаимосвязь между D/D генотипом гена АПФ и С/С генотипом AT₁R гена, с одной стороны, и риском развития ИМ - с другой. Подобные результаты были получены в работах L. Tiret et al. [24].

В связи с этим, целью настоящего исследования было: определить частоту встречаемости мутантного аллеля AT₁R гена, выявить возможные взаимосвязи между полиморфизмом AT₁R гена и степенью выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет.

Материалы и методы

Было обследовано 122 мужчины, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Диагноз ИМ был поставлен на основании данных клиники, закономерных изменений электрокардиограммы, лабораторных показателей и данных эхокардиографии. Средний возраст пациентов на момент обследования составил 46,5±0,6 лет (от 31 до 71 года); ИМ развивался у них в возрасте 40,9±0,4 лет (от 24 до 45 лет).

Для определения выраженности эндотелиальной дисфункции оценивался прирост расширения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате «Vingmed СРМ 800» [3, 14].

У всех обследованных определялось число циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов, как один из показателей эндотелиальной дисфункции [15].

Показатели липидного обмена определялись энзиматическим колориметрическим методом с использованием полуавтоматического анализатора ФП-900. Забор крови проводился натощак - не ранее, чем через 6 месяцев после развития ИМ.

Для идентификации A1166C полиморфизма AT₁R гена использовали стратегию, предложенную A. Hingorani и M. Brown (1995) [13]. Она заключалась в проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) с нижним праймером, в котором были изменены 2 нуклеотида в 3'конце

(mismatch праймер) таким образом, что в сочетании с нуклеотидом мутантного сайта образовывался сайт рестрикции для эндонуклеазы BspT I. Были использованы следующие праймеры: верхний 5'АТА АТG ТАА GCT CAT ССА ССА АGА АG3' и нижний 5'TCT CCT САА TTC TGA ААА GТА СТТ АА3'. В ходе ПЦР образовывался продукт длиной 166 п.о. 8 мкл ПЦР продукта инкубировалось с 3 ЕД фермента BspT I (Fermentas, Литва) при 37°C в течение 14-16 часов. В случае присутствия С аллеля визуализировалось 22 фрагмента длиной 139 п.о. и 27 п.о. Таким образом, присутствие после рестрикции фрагмента длиной 166 п.о. означало наличие АА генотипа, фрагментов 139 п.о. и 27 п.о. - СС генотипа, и фрагментов 166 п.о., 139 п.о. и 27 п.о. - гетерозиготность.

Результаты

При анализе традиционных факторов риска ИБС у обследованных нами больных, мы получили следующие данные: у 59 (48,4%) больных один из родителей болел ИБС, у 83 (68,1%) больных на момент развития ИМ имелась артериальная гипертензия, 79 (64,7%) больных курили на момент развития у них ИМ. Обращало на себя внимание то, что среди больных большую часть составили мужчины с относительно нормальными показателями индекса массы тела (ИМТ): так, только у 18 (14,7%) пациентов ИМТ был больше или равнялся 30 кг/м². У большинства больных имелись нарушения липидного обмена. У 66 (54%) пациентов наблюдалась гиперхолестеринемия, у 57 (46,7%) пациентов - гипертриглицеридемия. Средние значения показателей липидного спектра обследованных больных представлены в табл. 1.

У половины больных ИБС дебютировала с ИМ - 67 (55%) человек, 42 (34,4%) пациента перенесли 2 и более ИМ.

Прирост расширения диаметра плечевой артерии, при проведении пробы с реактивной гиперемией, у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет, составил 4,4±1,3%. Причем, у 17 (27,4%) больных при проведении данной пробы наблюдалась парадоксальная вазоконстрикторная реакция. Прирост расширения диаметра плечевой артерии не зависел от показателей липидного обмена, факта курения, наличия или отсутствия АГ. Количество циркулирующих в крови (десквамированных) эндотелиоцитов составило 6,1±0,5 клеток/100мкл. и также достоверно не отличалось в подгруппах больных с различными факторами риска ИБС.

Методом полимеразной цепной реакции были определены генотипы у всех обследованных больных. Распределение генотипов подчинялось уравнению Харди-Вайнберга, что представлено в табл. 2. Частоты встречаемости

Таблица 1

Показатели липидного обмена у 122 больных, перенесших инфаркт миокарда в возрасте до 45 лет

ОХ	ТГ	ХЛПВП	ХЛПОНП	ХЛПНП	КА
228,5±7,0	233,6±20,5	35,4±1,4	47,4±4,2	147,6±6,1	6,2±0,3

ти мутантного аллеля АТ₁R гена в подгруппах больных, перенесших 1, 2 и более ИМ, достоверно не отличались (0,25 и 0,23, соответственно; $p>0,05$). Этот показатель также достоверно не отличался в подгруппах больных с отягощенной и неотягощенной наследственностью. Частота встречаемости мутантного (С) аллеля в подгруппе больных, имеющих АГ, была достоверно ниже, чем у больных без АГ (0,20 и 0,32, соответственно; $p<0,02$).

У больных, носителей АА генотипа АТ₁R гена, пророст диаметра плечевой артерии был выше, чем у АС-гетерозиготных и СС-гомозиготных носителей ($6,3\pm 1,6\%$ и $1,6\pm 1,9\%$, соответственно), но различия были статистически недостоверны ($p=0,06$). Мы проанализировали распределение генотипов в подгруппе больных с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией при проведении пробы с реактивной гиперемией. Из 17 больных с вазоконстрикторной реакцией 10 пациентов были носителями мутантного С- аллеля (у 9 человек был АС-генотип и 1 человек имел СС-генотип АТ₁R гена). Из 62 больных с вазодилатацией 15 пациентов были носителями мутантного аллеля (13 имели АС- генотип АТ₁R гена и 2 - СС-генотип АТ₁R гена). Таким образом, среди больных, перенесших ИМ и имеющих вазоконстрикторную реакцию, достоверно чаще определялось носительство С-аллеля ($p<0,007$) по сравнению с больными, имеющими вазодилататорный ответ при проведении пробы с реактивной гиперемией.

Обсуждение

В настоящей работе были проанализированы показатели дисфункции эндотелия сосудов, А1166С полиморфизм АН₁R гена и их возможные взаимосвязи у больных, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Частота встречаемости мутантного аллеля АН₁R гена среди больных, перенесших инфаркт миокарда, составила 0,23. Этот показатель был несколько ниже по сравнению с данными, полученными в исследовании ЕСТИМ [20], но достоверных отличий не было. В этом исследовании, включающем 651 больного, частота встречаемости С-аллеля у пациентов, перенесших ИМ, составила: в Белфасте - 0,29, в Лилле - 0,31, в Страсбурге - 0,33, в Тулузе - 0,30. Причем, достоверных отличий в частоте встречаемости мутантного аллеля у здоровых людей и больных ИБС обнаружено не было. Подобные результаты были получены и в работе А.Gardemann et al. [12], в которой было обследовано 1187 человек, перенесших ИМ и 1057 здоровых людей. Частота встречаемости С-аллеля не отличалась у больных, перенесших ИМ и у здоровых людей (0,28 и 0,27, соответственно; $p>0,05$) [12].

Поскольку РААС принимает непосредственное участие в регуляции артериального давления, было высказано предположение, что полиморфизм гена 1-го типа рецепторов ангиотензина II (А1166С полиморфизм) ассоциируется с повышенным уровнем АПФ и АГ. Однако в работе К.Е.Verge и К.Verg было установлено, что А1166С полиморфизм гена 1 типа рецепторов ангиотензина II не связан с уровнем систолического и диастолического артериального давления [6]. Более того, в ис-

Таблица 2

Распределение генотипов и частота встречаемости полиморфизма гена рецепторов 1 типа ангиотензина II у 122 больных ИБС

А1166С генотип АТ ₁ рецептора			Частота встречаемости	
АА	АС	СС	мутантного аллеля	дикого аллеля
67	49	3	0,23	0,77

следовании R.Alvarez было установлено, что СС-генотип АТ₁R гена в подгруппе больных ИБС и АГ встречается реже, чем у больных ИБС и пациентов с нормальными цифрами АД [5].

При анализе наших данных частота встречаемости мутантного аллеля АТ₁R гена в подгруппе больных без АГ была достоверно выше, чем в подгруппе больных с АГ, что совпадает с результатами работы R.Alvarez [5]. По мнению многих авторов, СС полиморфизм АТ₁R гена ассоциируется с риском развития ИБС, а не артериальной гипертензии [5,27].

Установлено, что изменения в РААС могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, которой в патогенезе ИБС и ИМ отводится важная роль [2, 11, 22]. Одним из показателей дисфункции эндотелия является снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, определяемое по пробе с реактивной гиперемией. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии при проведении данной пробы позволяет с высокой степенью вероятности судить о состоянии эндотелиальной функции и в коронарных сосудах. В исследованиях D.Tousoulis et al. были получены убедительные доказательства системной дисфункции эндотелия у больных с ИБС [25]. Обнаружена прочная связь между изменениями в коронарном русле и реакцией периферических сосудов на эндотелий-зависимые вазодилататоры. Показано, что тяжесть атеросклеротических изменений плечевых артерий связана с тяжестью этих поражений в коронарных и сонных артериях [8, 14, 18, 23]. В связи с этим, плечевая артерия может служить адекватной моделью для изучения влияния атеросклероза на функцию эндотелия. У обследованных нами больных выявлено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации ($4,4\pm 1,3\%$) - в норме этот показатель должен превышать 10% [26]. Учитывая связь дисфункции эндотелия с изменениями активности РААС, мы проанализировали показатели прироста расширения диаметра плечевой артерии в зависимости от генотипа АТ₁R гена у больных, перенесших ИМ в молодом возрасте. Значимых различий в приросте расширения диаметра плечевой артерии у носителей А и С аллеля получено не было. Вместе с тем, среди больных с парадоксальной вазоконстрикторной реакцией достоверно чаще встречались носители мутантного аллеля АТ₁R гена. Известно, что вазоконстрикторная реакция свидетельствует о более выраженном нарушении функции эндотелия сосудов [4, 29].

Следующим показателем, отражающим выраженность эндотелиальной дисфункции, является количество циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов [15]. У наших больных упомянутый показатель был выше, чем у здоровых лиц (в норме последний не превышает 2-4 клеток/100мкл.[15]), что также свидетельствует о нарушении функции эндотелия сосудов у больных, перенесших ИМ.

Выводы

1. У больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, наблюдается выраженная эндотелиальная дисфункция, маркерами которой являются снижение относительного прироста диаметра плечевой артерии и

вазоконстрикция при пробе с реактивной гиперемией, увеличение циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов.

2. Частота встречаемости мутантного аллеля гена рецептора 1-го типа ангиотензина II у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, достоверно выше в подгруппе пациентов с вазоконстрикторной реакцией при пробе с реактивной гиперемией, чем у больных с вазодилаторным ответом.
3. Частота встречаемости мутантного аллеля гена рецептора 1-го типа ангиотензина II у больных, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, достоверно выше в подгруппе больных без артериальной гипертензии.

Литература

1. Грацианский Н.А. Предупреждение обострений коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты // Кардиология. - 1998; 6: 4-17.
2. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология - 1997; 37:11:4-17.
3. Иванова О.В., Рогоза А.Н., и соавт. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией // Кардиология - 1998; 3: 37-42.
4. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самойленко Л.Е., Самко А.Н., Першуков И.В., Левицкий И.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизмененными коронарными артериями // Кардиология - 1999; 1: 25-30.
5. Alvarez R., Reguero J.R., Batalla A., Iglesias-Cubero G., Cortina A., Alvarez V., Coto E. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease // Cardiovasc. Res. - 1998; 40 (2): 375-379.
6. Berge KE, Berg K. Polymorphisms at the angiotensinogen (AGT) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) loci and normal blood pressure // Clin Genet. - 1998; 53(3): 214-219.
7. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Glauser E. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // Hypertension. - 1994; 24: 63-69.
8. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis // Lancet. - 1992; 340:1111-1115.
9. Choudhury L., Marsh J. Myocardial infarction in young patients // Am.J.Med. - 1999; 107: 254-261.
10. Cremer P., Nagel D., Mann H. et al. Ten year followup results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men // Atherosclerosis. - 1997; 129: 221-230.
11. Dusting G.J., Macdonald P.S. Endogenous nitric oxide in cardiovascular disease and transplantation // Ann.Med. - 1995; 27:395-406.
12. Gardemann A., Nguyen Q.D., Humme J., Stricker J., Katz N., Tillmanns H., Hehrleint F.W., Rau M., Haberbosch W. Angiotensin II type I receptor A1166C gene polymorphism. Absence of an association with the risk of coronary artery disease and myocardial infarction and of synergistic effect with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on the risk of these diseases // Eur. Heart J. - 1998; 19:1657-1665.
13. Hingorani A., Brown M. A simple molecular assay for the C1166 variant of the angiotensin II type receptor gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1995; 213:725-729.
14. Hirooka Y., Egashira K., Imaizumi T. Tagawa T., Kai H., Sugimachi M., Takeshita A. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilatation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans // J. Am. Coll. Cardiol. - 1994; 24:948-955.
15. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol. Bohemoslov. - 1978; Vol. 27(2): 140-144.
16. Jalowiec D.A., Hill J.A. Myocardial infarction in the young and in women // Cardiovascular Clinics. - 1989; 20:197-206.
17. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin- angiotensin system // Therapie. - 1998; 53; (3):271-277.
18. Kaku B., Mizuno S., Obsato K., Murakami T., Moriuchi I., Arai Y., Nio Y., Hirase H., Nagata M., Takahashi Y., Ohnaka M. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery // Japanese Circulation Journal. - 1998; 62(6): 425-430.
19. Naftilan A.P., Pratt R.E., Dzau V.J. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells // J.Clin. Invest. - 1989; 83:1419-1424.
20. Poirier O., Georges J-L., Ricard S., Arveiler D., Ruidavets J-B., Luc G., Evans A., Cambien F., Tiret L. New polymorphisms of the angiotensin II type I receptor gene and their associations with myocardial infarction and blood pressure: the ECTIM study // J.Hypertens. - 1998; 16:1443-1447.
21. Rice G.I., Foy C.A., Grant P.J. Angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1-receptor gene polymorphisms and risk of ischemic heart disease // Cardiovascular Research. - 1999; 41:746-753.
22. Ridker P.M., Gaboury C.L., Conlin P.R. et al. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II: evidence of a potential interaction between the renin- angiotensin system and fibrinolytic function // Circulation. - 1993; 87:1969-1973.
23. Testa M., Biasucci L. M., Cacciola M., Lombardo A., Pennestri F., Lejemtel T.H., Loperfido F. Variable response of the peripheral circulation to acetylcholine in patients with coronary artery disease // 1996; 77:149-153.

24. Tired L., Bonnardeaux A., Poirier O. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction // Lancet. - 1994; 344:910-913.
25. Tousoulis D., Tentolouris C., Crake T., Toutouzas P., Davies G. Basal and flow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries // J. Am. Coll. Cardiol. - 1997; 29:1256-1262.
26. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol. - 1997; 20:426-432.
27. Xiang K., Zheng T., Sun D., Li J. The relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease, hypertension and diabetes mellitus in Chinese // Abstr. Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chin. - 1998; 15(1):9-12
28. Yater W.M., Traum A.H., Brown W.G., Fitzgerald R.P., Geisler M.A., Wilcox B.B. Coronary artery disease in men 18 to 39 years of age / Am. Heart. J. - 1948;36:334-348.
29. Yousufuddin M., Shamim W., Chamber J. Endothelium dependent and independent vascular responses and blood flow in the brachial artery of heart failure patients: relationship to peak oxygen consumption and left ventricle ejection fraction // Eur. J. H. Fail. - 1999; Suppl 1:75.

Abstract

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is involved in the pathogenesis of Coronary Heart Disease and myocardial infarction. The crucial component of the RAAS is angiotensin II and its effects are carried out by angiotensin II receptors 1st type (AT1R).

Aim of the study: *determine the incidence of the mutant allele of the AT1R gene, estimate possible correlations between AT1R gene polymorphism and the extension of endothelial dysfunction in patients who have suffered MI in the age under 45.*

Materials and methods: *122 men suffering myocardial infarction under the age of 45 have been examined. In all patients we measured a relative increase of brachial artery diameter during the test with reactive hyperemia, the number of circulating endotheliocytes. Identification of A1166C polymorphism of the AT1R gene was carried out by means of polymerase chain reaction (PCR).*

Results: *in patients with a history of myocardial infarction in the age under 45 we have found evidence of endothelial dysfunction: increased circulating endotheliocytes, decreased endothelium-mediated vasodilation. Among patients with a vasoconstrictive reaction the incidence of the C allele of the AT1R gene was higher than in patients exhibiting a vasodilative response during a test with reactive hyperemia (P<0.007). The incidence of the mutant allele of the AT1R gene was reliably lower in coronary patients with arterial hypertension than in those without hypertension.*

Keywords: myocardial infarction, polymorphism of the gene for angiotensin II receptor 1st type, endothelial dysfunction.

Поступила 26/05-2000

* * *