

Раздел III

**ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ**

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1 У
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Степура Т.Л.

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно,
Беларусь*

Введение. По современным представлениям эндотелий – это активная метаболическая система, которая поддерживает сосудистый гомеостаз путем осуществления целого ряда важнейших функций. Это – модулирование тонуса сосудов, регуляция транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки и рост этих клеток, формирование внеклеточного матрикса и защита сосудов от возможного неблагоприятного действия, регуляция поддержания агрегатного состояния крови, хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [1,2,3,9]. Нарушения каждой из указанных составляющих функции эндотелия прямо или косвенно связаны с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии и её осложнений [2]. Одними из важнейших эндотелиальных факторов являются оксид азота и эндотелин-1, дисбаланс которых приводит к дисфункции эндотелия [4,6,7]. Эндотелин-1, будучи мощным вазоконстриктором со сложной системой регуляции, посредством увеличения освобождения различных митогенных факторов увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток. Опосредовано, через уменьшение синтеза оксида азота и простаглицлина, путем увеличения освобождения тканевого активатора плазминогена и фактора активации тромбоцитов, активирует тромбоциты и лейкоциты [8]. Ген эндотелина-1 (EDN1), кодирующий эндотелин-1, находится на хромосоме 6p24-23. Предполагают, что однонуклеотидный полиморфизм (G9272T) этого гена, приводящий к замене аминокислот лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи, обуславливает белковую структуру и активность фермента [5].

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 117 пациентов. Пациенты были разделены на 2 группы. 1 группа (n=87) состояла из пациентов, страдающих хронической ишемической болезнью сердца (ИБС). Средний возраст пациентов 1 группы составил 59 (53;64) лет. В группу 2 вошли 30 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов 2 группы составил 54 (52;56) года. Набор пациентов 1

группы был осуществлен на базе кардиологического отделения УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Пациенты 2 группы были отобраны на базе УЗ «Поликлиника УВД» г. Гродно.

Критериями включения в исследование явились пациенты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 75 лет с верифицированным диагнозом хронической ИБС, отсутствие сопутствующих заболеваний в фазе обострения, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст пациентов до 40 лет и старше 75 лет, сахарный диабет 1 и 2 типа, наличие у пациентов печёночной и почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, а также наличие тяжёлых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса, наличие кардиомиопатии, острого коронарного синдрома. Определение полиморфного варианта G9272T (Lys198Asn) гена EDN1 осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени с применением набора реагентов производства «Литех», РФ. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь». Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия).

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовали критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. На первоначальном этапе с помощью онлайн-калькулятора был проведен расчет соответствия распределения частот аллелей и генотипов в выборке равновесию Харди-Вайнберга. Полученное при этом значение $p > 0,05$ говорит о выполнении условий данного равновесия и дает возможность интерпретировать результаты, полученные при обследовании данной выборки.

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфному варианту G9272T (Lys198Asn) гена EDN1 показал, что из общей выборки гомозиготный генотип GG выявлен у 64 (54,7%) пациентов, гетерозиготный генотип GT – у 41 (35%), генотип TT – у 12 (10,3%) пациентов. Аллель G встречалась в 72,2%, минорная аллель T – в 27,8%.

По результатам генотипирования пациентов 1 группы по полиморфному варианту G9272T (Lys198Asn) гена EDN1 получены следующие результаты: гомозиготный генотип GG выявлен у 45 (51,7%) пациентов, генотип TT – у 12 (13,8%), гетерозиготный генотип GT – у 30

(34,5%). Частотное распределение аллелей составило: аллель G встречалась в 69%, аллель T – в 31%.

Гомозиготный генотип GG выявлен у 19 (63,3%) пациентов 2 группы, гетерозиготный генотип GT встречался у 11 (36,7%) пациентов. Гомозиготный генотип TT полиморфизма G9272T (Lys198Asn) гена EDN1 у пациентов 2 группы не обнаружен. Аллель G встречалась в 81,7%, аллель T – в 18,3%.

В результате исследования установлено распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма G9272T (Lys198Asn) гена EDN1 у пациентов с наличием хронической ИБС, а также у практически здоровых лиц. Получены достоверные различия между пациентами 1 и 2 групп ($p=0,03$) по гомозиготному генотипу TT полиморфного варианта G9272T (Lys198Asn) гена EDN1 при выполнении сравнительного анализа. Не получено достоверных различий между пациентами 1 и 2 групп по генотипам GG и GT.

При оценке относительного риска (RR) развития ИБС у пациентов, оказавшихся носителями генотипа TT полиморфного варианта G9272T (Lys198Asn) гена EDN1, риск развития ИБС возрастает в 1,4 раза (95% ДИ 1,24-1,58).

Литература

1. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – №1. – С. 14-22.
2. Котюжинская, С. Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сосудистых катастроф при сердечно-сосудистых заболеваниях / С. Г. Котюжинская, Д. А. Уманский // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т.19, №4 (103). – С. 525-530.
3. Максименко, А. В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А. В. Максименко, А. Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №2. – С. 4-17.
4. Марков, Х. М. Оксид азота и атеросклероз / Х. М. Марков // Кардиология. – 2009. – Т.49, №11. – С. 64-74.
5. Феоктистова, В. С. Полиморфизм генов эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1 и параоксоназы-1 как фактор риска кардиального синдрома Х у женщин / В. С. Феоктистова, А. С. Липунова // Проблемы женского здоровья. – 2012. – Т.7, №3. – С. 24-29.
6. Atherosclerosis: new achievements and failures / A. Gozhenko, L. Kovalevskaya, S. Kotiuzhynskaya et al. // J. of Health Sciences. – 2014. – Vol.4, №4. – P. 101-114.
7. Habib, S. Biochemistry of nitric oxide / S. Habib, A. Ali // J. Clin. Biochem. – 2011. – №26. – P. 3-17.

8. Inducible nitric oxide synthase expression and cardiomyocyte dysfunction during sustained moderate ischemia in pigs / F. R. Heinzel, P. Gres, K. Boengler et al. // *Circ. Res.* – 2008. – Vol.103. – P. 1120-1127.

9. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques / S. Lavi, J. H. Bae, C. S. Rihal et al. // *Heart.* – 2009. – Vol. 95. – P. 1525-1530.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ВЕДУЩИЙ ФАКТОР СНИЖЕНИЯ УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТАХИ-БРАДИ ВАРИАНТОМ СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Аппаду К., Снежицкий В.А., Дешко М.С.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь*

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма [1, 2]. Ускорение апоптоза кардиомиоцитов, дедифференциация фибробластов в миофибробласты с последующим накоплением соединительной ткани в стенке предсердий и образованием зон замедленного и заблокированного проведения являются составляющими структурного и электрического ремоделирования при ФП [1, 2]. Ишемия, воспаление, окислительный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и другие факторы выступают в роли механизмов ремоделирования [1, 2]. Как известно, те же механизмы задействованы в ремоделировании артериальной сосудистой стенки [1, 2]. Результаты ряда исследований указывают на связь функционального и структурного ремоделирования артериальной сосудистой стенки с развитием и рецидивированием ФП, а также развитием сердечно-сосудистых осложнений [3, 4]. Правое предсердие и сино-атриальный узел также могут претерпевать ремоделирование под системным воздействием сигнальных молекул, потенцирующих фиброз, что в свою очередь обуславливает развитие синдрома слабости синусового узла (СССУ) [5, 6]. Общность механизмов патогенеза приводят к сравнительно частому сочетанию ФП и СССУ, обозначаемом как синдром тахикардии-брадикардии, представляющем чередование, соответственно, пароксизмов ФП и эпизодов синусовой брадикардии и/или других нарушений функции сино-атриального узла [5, 6].

Целью настоящего исследования был анализ изменения упруго-эластических свойств артерий у пациентов с пароксизмальной ФП в сочетании с СССУ и без такового.

Материалы и методы. На базе Гродненского областного клинического кардиологического центра обследованы 55 пациентов в