

УДК: 616.12–008.331.1–055.1:343.982.34:572.524

Палагнюк Г.О.

СПІВВІДНОШЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЙ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ТА С-НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ РІЗНОЇ ТЯЖКОСТІ. РЕГУЛЮЮЧА РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІНУ-1

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

e-mail: Anjutavukola@rambler.ru

Резюме. Вступ. Незважаючи на загальні зусилля, ГХ залишається однією з найбільш значущих медичних та соціальних проблем. Вважають, що ЕГ є мультифакторіальним захворюванням, і одну із ключових ролей в якій відіграє поліморфізм генів, що можуть відповідати за регуляцію артеріального тиску. Одним з найменш дослідженим з цієї точки зору є одонуклеотидний поліморфізм гена ET-1, що призводить до заміни амінокислот лізину (Lys) на аспарагін (Asn) в положенні 198 поліпептидного ланцюга (Lys198Asn). **Мета.** Покращення діагностики тяжкості ГХ, шляхом встановлення плазмових концентрацій ET-1, СНП та коефіцієнта СНП/ET-1 при успадкуванні поліморфних генотипів гена ET-1. **Матеріали і методи.** У дослідженні прийняло участь 79 чоловіків без серцево-судинної патології (група контролю), 62 особи чоловічої статі з ГХ II ст., та 50 чоловіків з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст. Всі пацієнти були репрезентативними за віком. Генотипування поліморфної ділянки Lys198Asn гена ET-1 виконували шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції. Концентрація ET-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** Встановлено, що у чоловіків з групи контролю генотип Lys/Lys гена ET-1 зустрічається у 65,82% осіб, носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) - 34,18%, алель Lys 79,75%, алель Asn - 20,25%. У пацієнтів з ГХ II ст. генотип Lys/Lys гена ET-1 визначається у 56,45%, носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) - 43,55%, алель Lys - 73,39%, алель Asn - 26,61%. У осіб чоловічої статі з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст.,

генотип Lys/Lys виявлений у 66,00%, носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) - 34%, алель Lys – 80%, алель Asn – 20%. Встановлено, що у чоловіків групи контролю, у пацієнтів з ГХ II ст. та у осіб з ГХ та ХСН ІА ст. – носіїв алелі Asn - плазмовий рівень ET-1 ($2,53 \pm 0,12$ фмоль/мл, $13,90 \pm 0,22$ фмоль/мл та $14,07 \pm 0,18$ фмоль/мл, відповідно) та СНП ($2,98 \pm 0,08$ пмоль/мл, $5,90 \pm 0,11$ пмоль/мл та $5,93 \pm 0,18$ пмоль/мл, відповідно) вірогідно вищі, ніж у гомозиготних носіїв Lys/Lys (ET-1 $1,41 \pm 0,05$ фмоль/мл, $11,58 \pm 0,23$ фмоль/мл та $12,89 \pm 0,08$ фмоль/мл, відповідно, СНП - $2,02 \pm 0,29$ пмоль/мл, $4,68 \pm 0,12$ пмоль/мл та $4,88 \pm 0,09$ пмоль/мл, відповідно). Аналіз отриманих даних показав, що у осіб з ГХ II ст. та ГХ III ст. носіїв генотипу Lys/Lys ($0,40 \pm 0,003$ ум.од. та $0,38 \pm 0,006$ ум.од., відповідно) та алелі Asn ($0,42 \pm 0,004$ ум.од. та $0,42 \pm 0,007$ ум.од., відповідно) коефіцієнт СНП/ET-1 достовірно нижче, ніж у в групі контролю ($1,49 \pm 0,04$ ум.од. та $1,22 \pm 0,05$ ум.од., відповідно). При носійстві алелі Asn у групі контролю показник СНП/ET-1 вірогідно нижче, ніж у володарів генотипу Lys/Lys, проте у пацієнтів з ГХ різниці у коефіцієнті СНП/ET-1 не відмічається. **Висновки.** Встановлено, що у чоловіків групи контролю та у осіб з ГХ різної тяжкості вірогідно частіше зустрічається генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1. У чоловіків з ГХ II ст. та з ГХ ускладненою ХСН ІА ст. плазмові концентрації ET-1, СНП достовірно вищі, а коефіцієнт СНП/ET-1 менший ніж в осіб без серцево-судинної патології при усіх генотипах гена ET-1. Алель Asn асоціюється з найвищими показниками ET-1 та СНП в плазмі крові в кожній групі дослідження.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, поліморфізм гена ET-1, плазмова концентрація ET-1, рівень СНП в плазмі крові.

Палагнюк А.А.

СООТНОШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ ЭНДОТЕЛИНА-1 И С-НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ РАЗЛИЧНОЙ ТЯЖЕСТИ. РЕГУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИНА-1

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Кафедра внутренней медицины медицинского факультета №2

Резюме. Введение. Несмотря на общие усилия, ГБ остается одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. Считают, что ЭГ является мультифакториальным заболеванием, и одну из ключевых ролей в которой играет полиморфизм генов, которые могут отвечать за регуляцию артериального давления. Одним из наименее исследованным с этой точки зрения является однонуклеотидный полиморфизм гена ET-1, что приводит к замене аминокислот лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи (Lys198Asn). **Цель.** Улучшение диагностики тяжести ГБ, путем установления плазменных концентраций ЭТ-1, СНП и коэффициента СНП/ЭТ-1 при наследовании полиморфных генотипов гена ЭТ-1. **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 79 мужчин без сердечно-сосудистой патологии (группа контроля), 62 человека мужского пола с ГБ II ст., и 50 мужчин с ГБ осложненной ХСН II А ст. Все пациенты были репрезентативными по возрасту. Генотипирование полиморфного участка Lys198Asn гена ЭТ-1 выполняли путем проведения полимеразной цепной реакции. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови обследуемых определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено, что у мужчин из группы контроля генотип Lys/Lys гена ET-1 встречается у 65,82% лиц, носители аллели Asn (генотипы Lys/Asn и Asn/Asn) - 34,18%, аллель Lys 79,75%, аллель Asn - 20,25%. У пациентов с ГБ II ст. генотип Lys/Lys гена ЭТ-1 определяется у 56,45%, носители аллели Asn (генотипы Lys/Asn и Asn/Asn) - 43,55%, аллель Lys - 73,39%, аллель Asn - 26,61%. У лиц мужского пола с ГБ, осложненной ХСН II А ст., генотип Lys/Lys обнаружен у 66,00%, носители аллели Asn (генотипы Lys/Asn и Asn/Asn) - 34%, аллель Lys - 80%, аллель Asn - 20%. Установлено, что у мужчин в группе контроля, у пациентов с ГБ II ст. и у лиц с ГБ и ХСН II А ст. - носителей аллеля Asn - плазменный уровень ЭТ-1 ($2,53 \pm 0,12$ фмоль/мл, $13,90 \pm 0,22$ фмоль/мл и $14,07 \pm 0,18$ фмоль/мл, соответственно) и СНП ($2,98 \pm 0,08$

пмоль/мл, $5,90 \pm 0,11$ пмоль/мл и $5,93 \pm 0,18$ пмоль/мл, соответственно) достоверно выше, чем у гомозиготных носителей Lys/Lys (ЭТ-1 $1,41 \pm 0,05$ фмоль/мл, $11,58 \pm 0,23$ фмоль/мл и $12,89 \pm 0,08$ фмоль/мл, соответственно, СНП - $2,02 \pm 0,29$ пмоль/мл, $4,68 \pm 0,12$ пмоль/мл и $4,88 \pm 0,09$ пмоль/мл, соответственно). Анализ полученных данных показал, что у лиц с ГБ II ст. и ГБ III ст. носителей генотипа Lys/Lys ($0,40 \pm 0,003$ у.е. и $0,38 \pm 0,006$ у.е., соответственно) и аллеля Asn ($0,42 \pm 0,004$ у.е. и $0,42 \pm 0,007$ ум.од., соответственно) коэффициент СНП/ЭТ-1 достоверно ниже, чем в группе контроля ($1,49 \pm 0,04$ у.е. и $1,22 \pm 0,05$ у.е., соответственно). При носительстве аллеля Asn в группе контроля показатель СНП/ЭТ-1 достоверно ниже, чем у обладателей генотипа Lys/Lys, однако у пациентов с ГБ разницы в коэффициенте СНП/ЭТ-1 не отмечается. **Выводы.** Установлено, что у мужчин в группе контроля и у лиц с ГБ различной тяжести достоверно чаще встречается генотип Lys/Lys и аллель Lys гена ЭТ-1. У мужчин с ГБ II ст. и с ГБ осложненной ХСН II А ст. плазменные концентрации ЭТ-1, СНП достоверно выше, а коэффициент СНП/ЭТ-1 меньше, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии при всех генотипах гена ЭТ-1. Аллель Asn ассоциируется с высокими показателями ЭТ-1 и СНП в плазме крови в каждой группе исследования.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена ЭТ-1, плазменная концентрация ЭТ-1, уровень СНП в плазме крови.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. В Україні, як і в усьому світі, гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із найбільш поширених захворювань. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в 2014 році в Україні зареєстровано понад 12 млн. осіб зі стабільно підвищеним АТ, що становить в межах 30% дорослого населення [5].

На сьогодні саме ендотеліальна дисфункція (дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного

боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів з іншого) розглядається в якості одного із механізмів розвитку та прогресування ГХ. За останній час збільшилась кількість даних щодо більш вагомого, ніж це уявляли раніше, значення есенціальної гіпертензії (ЕГ) як фактора ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2].

На думку різних авторів генетичні чинники визначають розвиток ГХ у 30%-80% випадків хвороби. Одним із таких чинників є поліморфізм гена ендотеліну-1 (ЕТ-1) (Lys198Asn), який має безпосередній вплив на плазмову концентрацію ЕТ-1 в бік її збільшення [1, 3, 6]. Не менш важливим, ніж можливий генетичний контроль концентрації ЕТ-1 у осіб при ГХ та ХСН є концентрація прямого антагоніста цього пептиду – С-натрійуретичного пептиду (СНП). Останній може по різному змінюватись в залежності від рівнів ЕТ-1 при носійстві його окремих генотипів в нормі і при серцево-судинній патології. Проте, дослідження структурних змін гена ЕТ-1 при ЕГ, та вплив його поліморфізму на рівні ЕТ-1 та СНП в плазмі крові в світі є маловивченими, а в Україні не досліджувались взагалі.

Мета дослідження. Покращити діагностику тяжкості ГХ, у чоловіків 40-60 років, мешканців Поділля, шляхом визначення плазмових концентрацій вазоактивних пептидів - ЕТ-1 та СНП та їх співвідношення при поліморфізмі гена ЕТ-1 (Lys198Asn).

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленої цілі була обстежена 191 особа чоловічої статі, мешканці Подільського регіону, у віці 40-60 років, із них 79 осіб склали контрольну групу (група порівняння). До першої групи увійшли 62 особи з ГХ II ст., до другої - 50 пацієнтів з ГХ, що ускладнена ХСН ІІА ст. Чоловіки з усіх груп дослідження були репрезентативними за віком. Всі пацієнти знаходились на лікуванні в терапевтичному та неврологічному відділеннях Вінницького обласного клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України, Військово-медичному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України (м. Вінниця) та

спостерігалися амбулаторно у період з грудня 2013 року по червень 2014 року. До контрольної групи були включені особи, результати об'єктивного та загальноклінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку ССС. Критеріями включення у дослідження пацієнтів з ГХ були: верифікований діагноз ГХ, з обов'язковим виключенням симптоматичної АГ, відсутність в анамнезі та за медичною документацією даних про перенесені ускладнення ГХ, таких як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів та анамнестичних указівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню ГХ. Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та фізикального обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження згідно з Наказом МОЗ України від 24.05.2012 року №384 та клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року.

Діагноз ХСН, як і ГХ, встановлювався на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального, лабораторних та інструментальних методів дослідження, у відповідності з Протоколом надання медичної допомоги хворим із ХСН, затвердженим Наказом МОЗ України №436 від 03.03.2006 року та рекомендаціями Асоціації кардіологів України Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2012) та рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського кардіологічного товариства (2012).

Критерії виключення із подальшого дослідження для всіх груп дослідження: наявність хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, порушень функції нирок, печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові.

Генотипування поліморфної ділянки Lys198Asn гена ET-1 виконували шляхом проведення ампліфікації методом полімеразної ланцюгової реакції. Дослідження проводилось спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник проф. І.П. Кайдашев).

Концентрація ET-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів фірми «DRG» (США) та апарату для проведення ІФА «Humareader single» (Німеччина). Для визначення плазмової концентрації С-натрійуретичного пептиду шляхом імуноферментного методу були використані реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина) на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина). Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету *STATISTICA 6,0*.

Результати дослідження. Розподіл частот генотипів гена ET-1 серед чоловіків групи контролю та хворих на ГХ, відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

Досліджено, що в контрольній групі генотип Lys/Lys гена ET-1 визначається у 52 чоловіків (65,82%), генотип Lys/Asn – 22 осіб (27,85%), а генотип Asn/Asn у 5 (6,33%) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Asn} < 0,001$). Встановлено, що у чоловіків з ГХ II ст. генотип Lys/Lys гена ET-1 зустрічається у 35 чоловіків (56,45%), генотип Lys/Asn у 21 особи чоловічої статі (33,87%) та генотип Asn/Asn у 5 (9,68%) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,01$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Asn} < 0,001$). У пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст., генотип Lys/Lys гена ET-1 виявлений у 33 чоловіків (66,00%), генотип Lys/Asn у 21 (28,00%) та генотип Asn/Asn у 3 осіб (6,00%) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Asn} < 0,01$). У зв'язку з низькою частотою носійства генотипу Asn/Asn, чоловіки з генотипами Lys/Asn та Asn/Asn були об'єднані як носії алелі Asn в кожній підгрупі дослідження (табл. 1).

Таблиця 1

Частота зустрічаємості генотипів гена ET-1 у чоловіків хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст., (%)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	65,82% (n=52) (1)	34,18% (n=27)(4)	$p_{4-1} < 0,0001$

Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	56,45% (n=35) (2)	43,55% (n=27) (5)	$p_{5-2}>0,05$
Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	66,00% (n=33)(3)	34,00% (n=17) (6)	$p_{6-3}<0,001$
p	$p_{2-1}>0,05$; $p_{3-1}>0,05$; $p_{3-2}>0,05$	$p_{5-4}>0,05$; $p_{6-4}>0,05$; $p_{6-5}>0,05$	

Частота розподілу алелів у групі контролю становить - алель Lys – 79,75%, алель Asn – 20,25% ($p<0,0001$), у пацієнтів з ГХ II ст. - алель Lys 73,39%, а алель Asn – у 26,61% ($p<0,0001$), у осіб з ГХ та ХСН ІІА ст. - алель Lys 80,00% чоловіків, а алель Asn – у 20,00% осіб ($p<0,0001$).

Відомо, що поліморфізм гена ET-1 може призводити до зміни концентрації ET-1 в плазмі крові. Тому, стало цікавим визначити рівень даного пептиду, а також його антагоніста – СНП, і їх співвідношення у чоловіків при носійстві різних генотипів гена ET-1. Плазмові рівні ET-1 при поліморфних генотипах гена ET-1 представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена ET-1 (фмоль/мл) ($M\pm m$)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	1,41±0,05 (n=52) (1)	2,53±0,12 (n=27) (4)	$p_{4-1}<0,0001$
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	11,58±0,23 (n=35) (2)	13,90±0,22 (n=27) (5)	$p_{5-2}<0,0001$

Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	12,89±0,08 (n=33) (3)	14,07±0,18 (n=17) (6)	p ₆₋₃ <0,0001
p	p ₂₋₁ <0,0001; p ₃₋₁ <0,0001; p ₃₋₂ <0,0001	p ₅₋₄ <0,0001; p ₆₋₄ <0,0001; p ₆₋₅ >0,05	

Досліджено, що у чоловіків з ГХ різної тяжкості при носійстві будь-якого генотипу гена ET-1 плазмова концентрація ET-1 вірогідно вища, ніж в групі контролю. У осіб з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст. - носіїв генотипу Lys/Lys гена ET-1 спостерігається найвища концентрація пептиду, проте у володарів алелі Asn рівень ET-1 між пацієнтами з ГХ не відрізняється. Порівнюючи плазмові концентрації ET-1 в кожній групі дослідження, виявлено, що алель Asn асоціюється з більшим рівнем пептиду, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys.

Наступним кроком стало визначення плазмових концентрацій СНП у чоловіків-носіїв різних генотипів гена ET-1 (табл. 3).

Таблиця 3

Плазмова концентрація СНП у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ ІІ ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена ET-1 (M±m, пмоль/мл)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	2,02±0,29 (n=52) (1)	2,98±0,08 (n=27) (4)	p ₄₋₁ <0,0001
Пацієнти з ГХ ІІ ст. (n=62)	4,68±0,12 (n=35) (2)	5,90±0,11 (n=27) (5)	p ₅₋₂ <0,0001
Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	4,88±0,09 (n=33) (3)	5,93±0,18 (n=17) (6)	p ₆₋₃ <0,0001
p	p ₂₋₁ <0,0001; p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₁ <0,0001	p ₅₋₄ <0,0001; p ₆₋₅ >0,05 p ₆₋₄ <0,0001	

У чоловіків з ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст., рівень СНП достовірно вище, ніж в групі контролю при носійстві усіх варіантів генотипу гена ET-1. Однак, вірогідної різниці у плазмовій концентрації пептиду між пацієнтами з ГХ різної тяжкості, що є носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn не виявлено. Цікавим був той факт, що носії алелі Asn мають достовірно вищий рівень СНП, ніж носії генотипу Lys/Lys у хворих з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. та у осіб без серцево-судинної патології.

Для оцінки балансу вазодилататора/вазоконстриктора був розрахований коефіцієнт СНП/ET-1 у чоловіків - володарів поліморфних генотипів гена ET-1 (табл. 4).

Таблиця 4

Коефіцієнт СНП/ET-1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена ET-1 (ум.од.) (M±m)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	1,49±0,04 (n=52) (1)	1,22±0,05 (n=27) (4)	p ₄₋₁ <0,0001
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	0,40±0,003 (n=35) (2)	0,42±0,004 (n=27) (5)	p ₅₋₂ >0,05
Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	0,38±0,006 (n=33) (3)	0,42±0,007 (n=17) (6)	p ₆₋₃ >0,05
p	p ₂₋₁ <0,0001;p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ >0,05	p ₅₋₄ <0,0001;p ₆₋₅ >0,05 p ₆₋₄ <0,0001	

Аналіз отриманих даних показав, що у носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn коефіцієнт СНП/ET-1 достовірно нижче у осіб з ГХ різної тяжкості, ніж в групі контролю, однак немає вірогідної різниці у співвідношенні пептидів між чоловіками з ГХ ускладненою та неускладненою ХСН ІІА ст. При носійстві алелі Asn у групі контролю показник СНП/ET-1 вірогідно нижче, ніж у

володарів генотипу Lys/Lys, проте в інших групах дослідження носійство алелі Asn не асоціюється зі зміною коефіцієнта СНП/ЕТ-1 в плазмі крові.

Обговорення. Встановлено, що у осіб без серцево-судинної патології та у пацієнтів з ГХ різної тяжкості домінує генотип Lys/Lys та алель Lys гена ЕТ-1. Подібні результати висвітлені в роботах Treiber F. A. et. al. (Великобританія) при дослідженні здорових осіб негроїдної та білої раси [14]. A. U. Dzholdasbekova, A. E. Gaïrov (Казахстан) виявили, що у чоловіків групи контролю та у пацієнтів з ГХ переважає генотип Lys/Lys [9]. Такі ж дані отримані і у осіб чоловічої та жіночої статі, що проживають на території Сум (Україна) [4]. Varath A. et. al. (Угорщина) показали наступні результати – здорові підлітки різної статі в основному є носіями генотипу Lys/Lys, а у осіб з АГ достовірно частіше зустрічаються генотипи Lys/Lys, Lys/Asn та алель Lys, ніж генотип Asn/Asn та алель Asn [8]. У роботі Jin J. J. et.al. (Японія) продемонстровано, що у чоловіків і жінок з ГХ теж переважає генотип Lys/Lys гена ЕТ-1 [10]. Проте, у дослідженні, що проводилось у містах Франції, на території Північної Ірландії та в Турції показано, що достовірної різниці у частоті зустрічаємості генотипів і алелей гена ЕТ-1 між пацієнтами групи контролю не встановлено [11,13].

Досліджено, що у пацієнтів всіх груп обстеження носійство алелі Asn асоціюється з вищим рівнем ЕТ-1 в плазмі крові в порівнянні з генотипом Lys/Lys гена ЕТ-1. У осіб з ГХ різної тяжкості при носійстві як генотипу Lys/Lys так і алелі Asn гена ЕТ-1 рівень ЕТ-1 в плазмі крові достовірно вище, ніж в осіб групи контролю. Подібні дані отримані в роботі Березикової Е. М. (Росія), де чоловіки і жінки – володарі генотипу Asn/Asn мали вірогідно вищий рівень ЕТ-1, ніж гомозиготи Lys [1]. Щеглова Е. В. (Владикавказ, Росія) показала, що носійство алеля Asn асоціюється з вищим рівнем ЕТ-1 в плазмі крові, ніж у пацієнтів з генотипом Lys/Lys [6]. Barden A. E. et. al. (Австралія) дослідив, що генотип Asn/Asn у вагітних жінок призводить до достовірно найбільшої плазмової концентрації ЕТ-1, в порівнянні з варіантом генотипу Lys/Asn та гомозиготним генотипом Lys/Lys [7]. Проте існують і протилежні

дослідження - Tanaka S. et. al. (Японія) вказали, що особи з EG, що мають генотип Asn/Asn, мають тенденцію до збільшення рівня ET-1 в плазмі крові, в порівнянні з хворими з генотипом Lys/Lys, проте достовірної різниці не виявлено [12].

В даній роботі вперше були визначені плазмові концентрації СНП у чоловіків-носіїв різних генотипів гена ET-1, мешканців Поділля. Рівень СНП в плазмі крові чоловіків з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. вірогідно вищі, ніж в групі контролю при носійстві будь-якого варіанту генотипу гена ET-1, проте між пацієнтами з ГХ різної тяжкості різниці не виявлено. Плазмова концентрація СНП, як і ET-1 у всіх трьох групах дослідження вірогідно вища у володарів алелі Asn, що може пояснюватись компенсаторною гіперпродукцією СНП на синтез потужного вазоконстриктора ET-1 у чоловіків з ГХ.

Останнім кроком стала оцінка співвідношення двох судинних антагоністів - СНП та ET-1 у осіб без серцево-судинної патології та у пацієнтів з ГХ різної тяжкості при успадкуванні поліморфних варіантів гена ET-1. Встановлено, що у чоловіків з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві генотипу Lys/Lys та алелі Asn коефіцієнт СНП/ET-1 вірогідно нижче ніж у групі контролю, проте між пацієнтами з ГХ різниці не знайдено. Такі зміни вазоактивних пептидів вказують на дисбаланс між вазодилататором та вазоконстриктором, в бік зменшення першого, що є однією із ланок патогенезу розвитку ГХ. У чоловіків групи контролю носійство алелі Asn асоціюється з нижчим рівнем СНП/ET-1 в порівнянні з генотипом Lys/Lys гена ET-1. Схожих досліджень на теренах України та світу не проводилось.

Висновки.

1. У чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону України без серцево-судинних захворювань, з ГХ ІІ ст. та з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст. переважає генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1.

2. У чоловіків при ГХ різної тяжкості плазмовий рівень ET-1 і СНП вірогідно більший, а коефіцієнт СНП/ET-1 нижчий, ніж в пацієнтів без серцево-судинної патології при носійстві будь-якого генотипу гена ET-1. У осіб чоловічої статі без серцево-судинних захворювань та у осіб з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. реєстрація алелі Asn гена ET-1 асоціюється з найвищою плазмовою концентрацією ET-1 ($2,53 \pm 0,12$ фмоль/мл, $13,90 \pm 0,22$ фмоль/мл та $14,07 \pm 0,18$ фмоль/мл, відповідно) та СНП ($2,98 \pm 0,08$ пмоль/мл, $5,90 \pm 0,11$ пмоль/мл та $5,93 \pm 0,18$ пмоль/мл, відповідно), порівнюючи з володарями генотипу Lys/Lys (плазмовий рівень ET-1 $1,41 \pm 0,05$ фмоль/мл, $11,58 \pm 0,23$ фмоль/мл та $12,89 \pm 0,08$ фмоль/мл, відповідно, плазмова концентрація СНП $2,02 \pm 0,29$ пмоль/мл, $4,68 \pm 0,12$ пмоль/мл та $4,88 \pm 0,09$ пмоль/мл). Цей факт свідчить про необхідність врахування індивідуальних спадкових особливостей при визначення рівнів вищезгаданих пептидів при проведенні діагностичних та наукових досліджень.

Література.

1. Березикова Е. Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения: Автореф. дис. докт. мед. наук : 14.01.05 / Е. Н. Березикова. – Томск, 2014. – 49 с.
2. Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрій [та ін.] // Київ. – 2012. – 52 с.
3. Зарубина Е. Г. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха / Е. Г. Зарубина, Е. В. Асеева // Фундаментальные исследования. – 2013. – №11. – С. 51-55.
4. Олешко Т. Б. Аналіз зв'язку Lys198Asn поліморфних варіантів гена ендотеліну-1 (EDN-1) з ішемічним атеротромботичним інсультом в осіб різної

статі / Т. Б. Олешко, Д. Ю. Свириденко, В. Ю. Гарбузова // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – №1 (55). – С. 99-103.

5. Хвороби системи кровообігу як медико – соціальна і суспільно – політична проблема / під ред. Коваленка В. М., Корнацького В. М., – Київ: 2014. – 280 с.

6. Щеглова Е. В. Клиническое и прогностическое значение полиморфизма некоторых генов-кандидатов и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, перенёсших острый коронарный синдром: Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.05 / Е. В. Щеглова. – Владикавказ, 2008. – 23 с.

7. Barden A. E. Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy / A. E. Barden, C. E. Herbison, L. J. Beilin [et al.] // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19 (10). – P. 1775-82.

8. Barath A. Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxidesynthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension / A. Barath, E. Endreffy, Cs. Bereczki [et al.] // Acta Physiologica Hungarica. – 2007. – Vol. 94 (1–2). – P. 49–66.

9. Dzholdasbekova A. U. The Association Between Polymorphism of Lys198Asn of Endothelin-1 Gene and Arterial Hypertension Risk in Kazakh People / A. U. Dzholdasbekova, A. E. Gaipov // Eur J Gen Med. – 2010. – Vol. 7 (2). – P. 187-191.

10. Jin J. J. Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. W. [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 163-167.

11. Senol S. Endothelin-1 Gene Polymorphism in Preoperative Myocardial Infarction with/or without Coronary Artery Bypass Graft / S. Senol, I. Akar, K. Kargün [et al.] // Int J Hum Genet. – 2014. – Vol. 14 (3,4). – P. 183-187.

12. Tanaka C. Evaluation of the Lys198Asn and 134delA Genetic Polymorphisms of the Endothelin-1 Gene / C. Tanaka, K. Kamide, S. Takiuchi [et al.] // Hypertens Res. – 2004. – Vol. 27. – P. 367–371.

13. Tired L. The Lys198Asn Polymorphism in the Endothelin-1 Gene Is Associated With Blood Pressure in Overweight People / L. Tired, O. Poirier, V. Hallet [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 1169-1174.
14. Treiber F. A. Endothelin-1 Gene LYS198ASN Polymorphism and Blood Pressure Reactivity / F. A. Treiber, P. Barbeau, G. Harshfield [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 494-499.