

УДК: [611.018.54+611.018.74]:575.113.1:[616.12-008.331.1+616.12-008.46]-055.1

Г.О. Палагнюк, В.М. Жебель

СПАДКОВООБУМОВЛЕНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЗМОВОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОТЕЛІНУ-1 У ЧОЛОВІКІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

м. Вінниця, Україна

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, поліморфізм гена ендотеліну-1, плазмова концентрація ендотеліну-1, ступені артеріальної гіпертензії.

Мета роботи. Покращення діагностики тяжкості ГХ у чоловіків, шляхом визначення плазмового рівня ET-1 при носійстві різних генотипів гена ET-1.

Матеріали і методи. Обстежений 191 чоловік - 79 з групи контролю, 62 з ГХ II ст. та 50 з ГХ та ХСН IIА ст., віком 40-60 років, мешканці Подільського регіону України. Використовували загальноклінічні, біохімічні, інструментальні та математичні методи дослідження, полімеразну ланцюгову реакцію, імуноферментний аналіз.

Результати. У чоловіків групи контролю і у хворих з ГХ II ст. та ГХ ускладненою ХСН IIА ст. переважає генотип Lys/Lys і алель Lys гена ET-1. Носійство будь-якого генотипу гена ET-1 не асоціюється з ризиком розвитку ГХ та ХСН на її тлі. У пацієнтів з ГХ рівень пептиду достовірно вище, ніж в групі контролю, при цьому найвища концентрація ET-1 у осіб з ГХ та ХСН IIА ст. У чоловіків групи контролю, у пацієнтів з ГХ II ст. та з ГХ і ХСН IIА ст. - носіїв генотипу Lys/Lys плазмова концентрація ET-1 достовірно нижче, ніж у володарів алелі Asp. У носіїв генотипу Lys/Lys найвищий рівень пептиду в плазмі крові визначається у пацієнтів з ГХ ускладненою ХСН IIА ст. У володарів алелі Asp концентрація ET-1 у чоловіків з ГХ різної тяжкості достовірно вища, ніж у осіб групи контролю, але різниці між пацієнтами з ГХ не виявлено. У чоловіків з ГХ II ст., що є носіями генотипу Lys/Lys вірогідно частіше зустрічається 2 ступінь АГ, а у носіїв алелі Asp – 3 ступінь АГ. У осіб з ГХ та ХСН II А ст. носійство алелі Asp асоціюється з 3 ступенем АГ.

Висновки. У чоловіків всіх груп дослідження переважає генотип Lys/Lys і алель Lys гена ET-1. Носії алелі Asn мають достовірно вище рівні ET-1 в плазмі крові, ніж носії генотипу Lys198Lys як серед представників контрольної групи, так і у хворих з ГХ. Носійство алелі Asn у осіб з ГХ різної тяжкості асоціюється з 3 ступенем АГ. Розраховані межові рівні ET-1, які можна використовувати при скринінговому обстеженні великих контингентів людей для діагностики тяжкості ГХ.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЭНДОТЕЛИНА-1 У МУЖЧИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.А. Палагнюк, В.Н. Жебель

Цель работы. Улучшение диагностики тяжести ГБ у мужчин, путем определения плазменного уровня ЭТ-1 при носительстве различных генотипов гена ЭТ-1.

Материалы и методы. Обследован 191 мужчина - 79 из группы контроля, 62 с ГБ II ст. и 50 с ГБ и ХСН IIА ст., в возрасте 40-60 лет, жители Подольского региона Украины. Использовали общеклинические, биохимические, инструментальные и математические методы исследования, полимеразную цепную реакцию, иммуноферментный анализ.

Результаты. У мужчин в группе контроля и у больных с ГБ II ст. и ГБ осложненной ХСН IIА ст. преобладает генотип Lys/Lys и аллель Lys гена ЭТ-1. Носительство любого генотипа гена ЭТ-1 не ассоциируется с риском развития ГБ и ХСН на ее фоне. У пациентов с ГБ уровень пептида достоверно выше, чем в группе контроля, при этом самая высокая концентрация ЭТ-1 у пациентов с ГБ и ХСН IIА ст. У мужчин группы контроля, у пациентов с ГБ II ст. и с ГБ и ХСН II А ст. - носителей генотипа Lys/Lys плазменная концентрация ЭТ-1 достоверно ниже, чем у обладателей аллеля Asn. У носителей генотипа Lys/Lys наивысший уровень пептида в плазме крови определяется у пациентов с ГБ осложненной ХСН IIА ст. У обладателей аллеля Asn концентрация ЭТ-1 у мужчин с ГБ различной тяжести достоверно выше, чем у лиц группы контроля, но разницы между пациентами с ГБ не обнаружено. У мужчин с ГБ II ст., которые являются носителями генотипа Lys/Lys

достоверно чаще встречается 2 степень АГ, а у носителей аллеля Asn - 3 степень АГ. У лиц с ГБ и ХСН IIА ст. носительство аллеля Asn ассоциируется с 3 степенью АГ.

Выводы. У мужчин всех групп исследования преобладает генотип Lys/Lys и аллель Lys гена ЭТ-1. Носители аллеля Asn имеют достоверно выше уровни ЭТ-1 в плазме крови, чем носители генотипа Lys/Lys как среди представителей контрольной группы, так и у больных с ГБ. Носительство аллеля Asn у лиц с ГБ различной тяжести ассоциируется с 3 степенью АГ. Рассчитаны граничные уровни ЭТ-1, которые можно использовать при скрининговом обследовании больших контингентов людей для диагностики тяжести ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена эндотелина-1, плазменная концентрация эндотелина-1, степени артериальной гипертензии.

HEREDITARY FEATURES OF PLASMA CONCENTRATIONS OF ENDOTHELIN-1 IN MEN WITH HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE

H.O. Palahniuk, V.M. Zhebel

Objective. To improve diagnosis of the severity of essential hypertension in men by determining the plasma levels of ET-1 in patients with different ET-1 gene variants.

Materials and methods. We examined 191 men aged 40 – 60 years old, who live in Podillia region in Ukraine. Among them 79 men from control group, 62 men with uncomplicated essential hypertension (EH) with left ventricular hypertrophy (LVH) and 50 men with EH and chronic heart failure (CHF) II-III functional classes by NYHA. We used clinical, biochemical, instrumental and mathematical methods of investigation, polymerase chain reaction and enzyme immunoassay.

Results. In both healthy men and patients with EH dominate Lys/Lys genotype and the Lys allele of the ET-1 gene. It was found that any inherited variant of the ET-1 gene was not associated with the risk of developing EH and CHF on its background. In patients with EH peptide level was significantly higher than in the control group and the highest concentration of ET-1 was in patients with EH and CHF. In men from the control group,

patients with uncomplicated EH with LVH and EH with CHF - carriers of genotype Lys/Lys - plasma concentration of ET-1 was significantly lower than in owners of the Asn allele. In carriers of genotype Lys/Lys the highest level of the peptide in plasma is determined in patients with EH complicated by CHF. In owners of the Asn allele concentration of ET-1 in men with EH was significantly higher than in control subjects, but the difference between patients with EH was not found. In men with uncomplicated EH with LVH, who are carriers of genotype Lys/Lys significantly more common 2^d degree of arterial hypertension (AH), and in carriers of the Asn allele – 3^d degree of AH. In patients with EH and CHF carriage of the Asn allele is associated with 3^d degree of AH.

Conclusions. Lys/Lys genotype and the Lys allele of the ET-1 gene dominate among control group and patients with EH. The carriers of the Asn allele of the ET-1 gene have significantly higher plasma levels of the aforementioned peptide among the control group and in the patients with EH. The Asn allele is associated with 3^d degree of AH. There were estimated ET-1 boundary levels that can be used for screening of large contingents of people for early diagnosis of EH and CHF.

Keywords: hypertension, chronic heart failure, polymorphism of the endothelin-1 gene, plasma concentrations of endothelin-1, the degrees of hypertension.

Вступ. На глобальному рівні, ускладнення гіпертонічної хвороби (ГХ) щорічно викликають 7,6 млн. випадків смертей в світі. На частку есенціальної гіпертензії (ЕГ) приходиться, щонайменше, 47% смертельних випадків, викликаних захворюваннями серця, і 54% випадків смерті, викликаних інсультом [1]. Мультифакторіальність і спадкова обумовленість ГХ вже добре відомі. Одним з факторів, що може впливати на рівень АТ є Single nucleotide polymorphism гена ендотеліну-1 (ЕТ-1) (Lys198Asn), який багатьма дослідниками розглядається як можливий генетичний маркер ендотеліальної дисфункції (ЕД) [2]. Однак, вплив поліморфізму гена ЕТ-1 на рівень цього пептиду в плазмі крові у пацієнтів з ГХ різної тяжкості є маловивченим, а в Україні він взагалі не досліджувався.

Мета роботи. Удосконалити діагностику тяжкості ГХ у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільського регіону України, шляхом визначення плазмових концентрацій ЕТ-1, при успадкуванні різних варіантів генотипів гена ЕТ-1.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 191 пацієнт чоловічої статі 40 - 60 років, які проживають на території Подільського регіону України. З них 79 чоловіків ($49,01 \pm 0,73$ років) увійшли до групи контролю, у яких на момент огляду не було виявлено будь-яких захворювань з боку серцево-судинної системи, нирок і печінки, відсутність ендокринних, гематологічних, пухлинних і аутоімунних порушень. У 62 пацієнтів ($49,19 \pm 0,66$ років) діагностували ГХ II стадії. У 50 пацієнтів діагностовано ГХ, ускладнену хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ІА стадії II-III ФК по NYHA ($50,14 \pm 0,99$ років). Всі групи пацієнтів були репрезентативними за віком ($p > 0,05$).

Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, 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) і Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013. 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 хронічною серцевою недостатністю, 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).

Критеріями виключення з дослідження стали: симптоматична артеріальна гіпертензія, порушення функцій нирок і печінки, ішемічна хвороба серця, виникнення якої передувало ГХ, ендокринні, гематологічні, пухлинні і аутоімунні захворювання, хворі з ускладненнями ЕГ: інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу.

Всі пацієнти спостерігалися в період з грудня 2013 по червень 2014 року у Вінницькому обласному клінічному диспансері радіаційного захисту населення МОЗ України, Військово-медичному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України (м. Вінниця).

Генотипування гена ET-1 здійснено із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції. Це дослідження проводили 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 в плазмі крові визначалася за допомогою імуноферментного методу, набору реактивів фірми «DRG» (США) та апарату «Humareader single» (Німеччина). Математичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6,0.

Була проведена перевірка розподілу частот поліморфних генотипів в популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга за допомогою калькулятора «ген-експерт» (gen-exp.ru). Межовий рівень ET-1 визначався способом, запропонованим М.Ю. Антамоновим в співавторстві з В.М. Жебелем та ін.

Результати та їх обговорення. У чоловіків з групи контролю генотип Lys198Lys гена ET-1 зустрічається з частотою 65,82% (n=52), генотип Lys198Asn - 27,85% (n=22), а генотип Asn198Asn - 6,33% (n=5) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Asn} < 0,001$). Частота розподілу алелей в цій групі становить - алель Lys - 79,75%, алель Asn - 20,25% ($p_{Lys-Asn} < 0,0001$). Встановлено, що у пацієнтів з ГХ II ст. генотип Lys198Lys гена ET-1 визначається у 56,45% (n=35) пацієнтів, генотип Lys198Asn у 33,87% (n=21) осіб, генотип Asn198Asn у 9,68% (n=6) обстежених чоловіків ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,01$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Asn} < 0,001$). Вивчення розподілу частот алелів гена ET-1 у пацієнтів з ГХ II ст. показало, що алель Lys зустрічається у 73,39% чоловіків, а алель Asn - у 26,61% пацієнтів ($p_{Lys-Asn} < 0,0001$). Далі була визначена частота носійства гена ET-1 у чоловіків з ГХ, ускладненою ХСН ІА ст. Генотип Lys198Lys гена ET-1 визначається у 66% (n=33) обстежених, генотип Lys198Asn у 28% (n=14) осіб, генотип Asn198Asn у 6% (n=3) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Asn} < 0,01$). Частота алелі Lys - 80%, алелі Asn - 20%

($p_{Lys-Asn} < 0,001$). У зв'язку з низькою частотою носійства генотипу Asn198Asn, чоловіки з генотипами Lys198Asn і Asn198Asn в середині кожної групи були об'єднані як носії алелі Asn (табл. 1).

Таблиця 1

Частота зустрічальності генотипу Lys198Lys та носіїв алелі Asn гена ET-1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст., (%)

Група	Носії генотипу Lys198Lys	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, ускладненою ХСН ІІА ст. (n=50)	66,00% (n=33) (3)	34,00% (n=17) (6)	$p_{6-3} < 0,001$
p	$p_{2-1} > 0,05$; $p_{3-1} > 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$	$p_{5-4} > 0,05$; $p_{6-4} > 0,05$; $p_{6-5} > 0,05$	

При порівнянні частот різних генотипів і алелів гена ET-1 в групі контролю і серед хворих ГХ різної тяжкості, встановлено, що достовірної різниці між даними показниками немає ($p > 0,05$).

За допомогою калькулятора «випадок-контроль» була зроблена спроба визначити можливість захворіти на ГХ серед чоловіків-носіїв різних генотипів гена ET-1 (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Виявилось, що носійство будь-якого варіанту генотипу гена ET-1 не асоціюється з ризиком розвитку ГХ та ХСН на її тлі.

Отже, у пацієнтів групи контролю переважає генотип Lys198Lys і алель Lys гена ET-1, що відповідає результатам дослідників Казахстану, Угорщини та Сум (Україна) [3-5]. У пацієнтів з ЕГ різної тяжкості також превалює генотип Lys198Lys і алель Lys гена ET-1, що відповідає ряду інших досліджень. Так, в роботі І. Г.

Петрової, показано, що у хворих чоловічої та жіночої статі як з ускладненою, так і з неускладненою ЕГ - жителів Якутії, відзначена велика частота носійства генотипу Lys198Lys гена ET-1 в порівнянні з москвичами з ЕГ [6]. У роботі казахських дослідників показано, що генотип Lys198Lys у чоловіків з ГХ зустрічається в 1,3 разів менше, ніж у практично здорових осіб, проте, як в здорових осіб так і у пацієнтів з ГХ він є домінантним. Гетерозиготний варіант Lys198Asn однаково часто зустрічається у хворих з ЕГ і в контрольній групі. Генотип Asn198Asn був ідентифікований тільки у пацієнтів з ГХ [3]. У Сумах одержані результати дещо різняться від отриманих в даній науковій роботі. В загальній популяції як в групі контролю так і у осіб з ішемічним інсультом домінує генотип Lys198Lys гена ET-1. В контрольній групі жінок достовірно домінує генотип Lys198Lys, а в групі пацієток з ішемічним інсультом переважають носії алелі Asn (генотипи Lys198Asn та Asn198Asn). Однак, у чоловіків такої різниці між групами дослідження не виявлено, проте як в контрольній групі, так і у пацієнтів з ішемічним інсультом, переважає генотип Lys/Lys [4]. У роботі Jin J. J. et.al. (Японія) частота зустрічаємості генотипів гена ET-1 у чоловіків і жінок з ГХ виглядає так - генотип Lys198Lys – 53%, Lys198Asn – 38%, Asn198Asn - 8%, алель Lys – 72%, Asn – 28% [7]. В Угорщині дослідження підлітків різної статі з АГ показало, що генотипи Lys198Lys, Lys198Asn та алель Lys зустрічаються вірогідно частіше, ніж генотип Asn198Asn та алель Asn, проте немає різниці між генотипами Lys198Lys і Lys198Asn. Слід відмітити, що генотип Lys198Lys та Asn198Asn були частіше у групі контролю, генотип Lys198Asn – в пацієнтів з ГХ [5]. У Празі дослідження поліморфізму гена ET-1 не виявило достовірної різниці у розподілі генотипів між контрольною групою та особами чоловічої та жіночої статі з АГ. Проте як у пацієнтів з ГХ та контрольної групи домінує генотип Lys198Lys [8].

Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків з групи контролю становить $1,79 \pm 0,08$ фмоль/мл. У пацієнтів з ГХ II ст. ($12,59 \pm 0,22$ фмоль/мл) і у чоловіків з ГХ, ускладненою ХСН ІА ст. ($13,30 \pm 0,11$ фмоль/мл) рівень пептиду достовірно вище, ніж в групі контролю ($p < 0,0001$), при цьому найвища концентрація ET-1 у пацієнтів з важчим перебігом ГХ (рис.1).

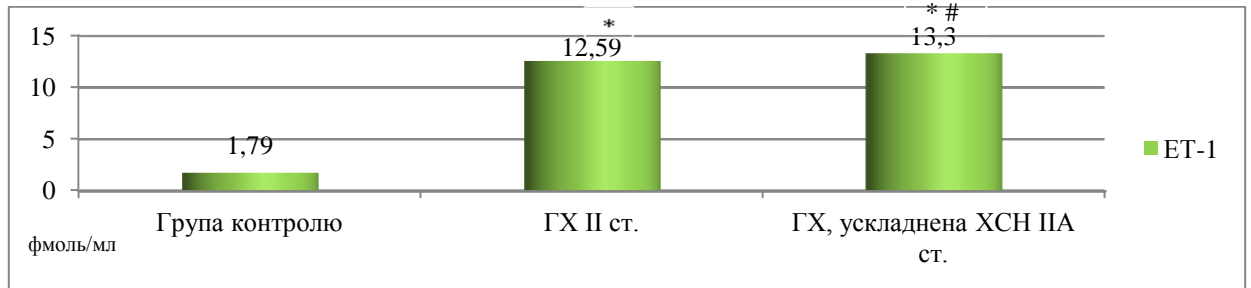


Рис. 1 Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків групи контролю, пацієнтів з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ПА ст., фмоль/мл

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з * - групою контролю ($p < 0,0001$), # - пацієнтами з ГХ II ст. ($p < 0,01$)

Далі були визначені рівні ET-1 в плазмі крові чоловіків - носіїв різних генотипів гена ET-1 в групі контролю і у пацієнтів з ГХ різної тяжкості (рис. 2).

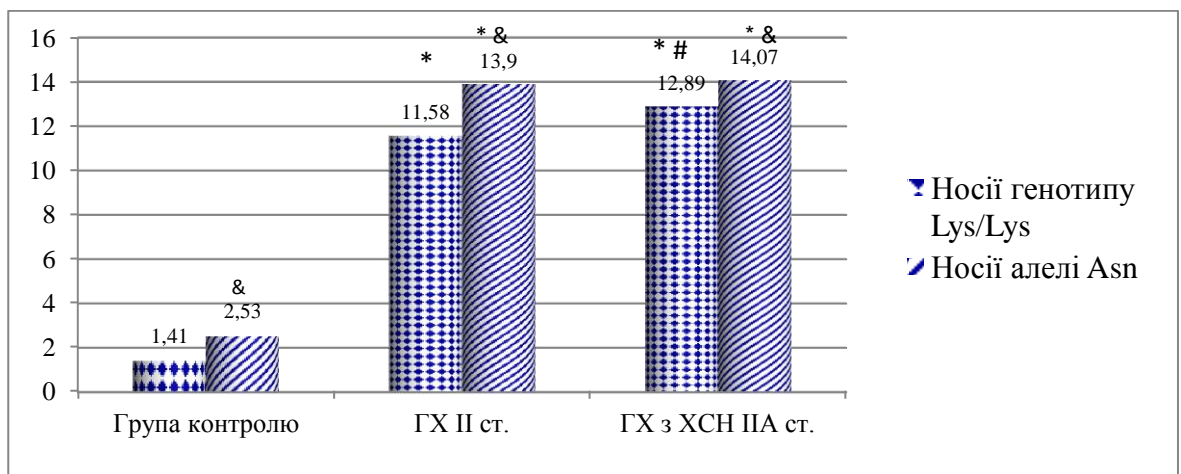


Рис. 2 Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ при носійстві різних генотипів гена ET-1, фмоль/мл

Примітка: різниця показників достовірна при порівнянні з: * - групою контролю ($p < 0,0001$), # - чоловіками з ГХ II стадії ($p < 0,0001$), & - з носіями генотипу Lys/Lys ($p < 0,0001$).

У чоловіків групи контролю - носіїв генотипу Lys198Lys плазмова концентрація ET-1 достовірно нижче, ніж у володарів алелі Asn. У пацієнтів з ГХ II ст. і з ГХ та ХСН ПА ст. спостерігається аналогічна ситуація - рівень ET-1 достовірно вище при носійстві алелі Asn, ніж у володарів генотипу Lys198Lys гена

ET-1. У носіїв генотипу Lys198Lys найвищий рівень пептиду в плазмі крові визначається у пацієнтів з ГХ ускладненою ХСН ІА ст., ніж в групі контролю та у пацієнтів з ГХ ІІ ст. ($p < 0,0001$). У володарів алелі Asn концентрація ET-1 у чоловіків з ЕГ різної тяжкості достовірно вища, ніж у пацієнтів без серцево-судинної патології ($p < 0,0001$), але різниці в рівнях пептиду між пацієнтами з ГХ не виявлено ($p > 0,05$).

Роль носійства окремих генотипів гена ET-1, як можливого регулятора концентрації пептиду в плазмі крові при ГХ в світі вивчено недостатньо. Однак, Е.М. Березикова продемонструвала схожі до отриманих нами результати - у чоловіків і жінок жителів Росії, які, є носіями генотипу Asn198Asn, виявлено підвищений рівень ET-1 в плазмі крові у порівнянні з носіями генотипу Lys198Lys. У носіїв генотипу Lys198Asn рівень ET-1 в плазмі крові носив проміжний характер, однак достовірних відмінностей від носіїв генотипів Asn198Asn і Lys198Lys не виявлено [2]. У вагітних жінок Австралії генотип Asn198Asn призводить до достовірно найвищої плазмової концентрації ET-1 (5,8 пг/мл) в порівнянні з гетерозиготним варіантом Lys198Asn (3,1 пг/мл) та нормальним гомозиготним генотипом Lys198Lys – 3,6 пг/мл [9]. У той же час, С. Tanaka et. al. показали на культурах клітин відсутність різниці в рівнях ET-1 при поліморфізм Lys198Asn [10].

Отримані результати дозволили розрахувати межові рівні ET-1 для скринінгової діагностики ГХ ІІ ст. та ХСН на її тлі у чоловіків мешканців Подільського регіону України, які можна застосовувати при обстеженні великих контингентів людей:

- рівень ET-1 $\geq 7,05$ фмоль/мл (чутливість – 90%, специфічність - 90,3%, безпомилковість - 96,1%, хибнонегативна відповідь – 5%, хибнопозитивна відповідь – 15,26%) дозволяє діагностувати ГХ ІІ ст. у осіб чоловічої статі, без урахування варіанта успадкованого генотипу гена ET-1.

- плазмова концентрація ET-1 $\geq 7,52$ фмоль/мл (чутливість - 88,22%, специфічність - 73,26% безпомилковість – 92,34%, хибнонегативна відповідь – 2,85%, хибнопозитивна відповідь – 16,84%) дозволяє діагностувати ХСН на тлі ГХ у чоловіків без врахування варіанту генотипу гена ET-1 .

Розраховані також межові рівні ET-1 для носіїв генотипу Lys/Lys гена ET-1:

- плазмова концентрація ET-1 $\geq 6,32$ фмоль/мл (чутливість - 92 %, специфічність – 85,2%, безпомилковість – 87,13%, хибнонегативна відповідь – 7%, хибнопозитивна відповідь – 11,92%) дозволяє діагностувати носійство генотипу Lys198Lys гена ET-1 у чоловіків з ГХ II ст.

- рівень ET-1 $\geq 7,12$ фмоль/мл (чутливість - 82 %, специфічність – 86,28%, безпомилковість – 81,18%, хибнонегативна відповідь – 5,44%, хибнопозитивна відповідь – 9,32%) дозволяє діагностувати генотип Lys198Lys гена ET-1 у осіб чоловічої статі з ХСН на тлі ГХ.

Проведено визначення частоти зустрічаємості артеріальної гіпертензії (АГ) різного ступеня у чоловіків з ГХ при носійстві різних генотипів гена ET-1 (табл. 2).

Таблиця 2

Частота зустрічаємості різних ступенів АГ при носійстві поліморфних генотипів гена ET-1 у чоловіків з ГХ II ст. , (%)

Генотипи гена ET-1	1 ступінь АГ	2 ступінь АГ	3 ступінь АГ	p
Чоловіки з ГХ II ст. - носії генотипу Lys198Lys	12,12% (n=4) (1)	60,61% (n=20) (5)	27,27% (n=9) (9)	$p_{5-1} < 0,0001$; $p_{9-1} > 0,05$; $p_{9-5} < 0,01$
Чоловіки з ГХ II ст. - носії алелі Asn	11,76% (n=2) (2)	11,76% (n=2) (6)	76,47% (n=13) (10)	$p_{6-2} > 0,05$; $p_{20-2} < 0,01$; $p_{10-6} < 0,01$
p	$p_{2-1} > 0,05$	$p_{6-5} < 0,001$	$p_{10-9} < 0,001$	
Чоловіки з ГХ та ХСН ІА ст. - носії генотипу Lys198Lys	34,29% (n=12) (3)	45,71% (n=16) (7)	20,00% (n=7) (11)	$p_{7-3} > 0,05$; $p_{11-3} > 0,05$; $p_{11-7} < 0,05$
Чоловіки з ГХ та ХСН ІА ст. - носії алелі Asn	29,63% (n=8) (4)	25,93% (n=7) (8)	44,44% (n=12) (12)	$p_{8-4} > 0,05$; $p_{12-4} > 0,05$; $p_{12-8} > 0,05$
p	$p_{4-3} > 0,05$	$p_{8-7} > 0,05$	$p_{12-11} < 0,05$	

Встановлено, що у чоловіків з ГХ II ст., що є носіями генотипу Lys/Lys вірогідно частіше зустрічається 2 ступінь АГ, а у носіїв алелі Asn – 3 ступінь АГ. Досліджено, що у осіб з ГХ та ХСН ІІА ст. носійство алелі Asn асоціюється з 3 ступенем АГ. Подібні дані отримані в роботі російських вчених (м. Москва), де досліджено, що АГ 3 ступеня асоціюється з алелю Asn гена ET-1, а генотип Lys198Lys - був захисним [6].

Оскільки, у володарів алелі Asn рівень артеріального тиску найвищий, були проаналізовані рівні ET-1 в плазмі крові у чоловіків з ГХ різної тяжкості - носіїв поліморфних варіантів генотипів гена ET-1 при різних ступенях АГ (табл. 3).

Таблиця 3

Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків – носіїв різних генотипів гена ET-1 при різному ступені АГ, фмоль/мл (M±m)

Генотипи гена ET-1	1 ступінь АГ	2 ступінь АГ	3 ступінь АГ	p
Чоловіки з ГХ II ст. - носії генотипу Lys198Lys	11,70±0,24 (n=12) (1)	11,59±0,42 (n=16) (5)	11,35±0,54 (n=7) (9)	p ₅₋₁ >0,05; p ₉₋₁ >0,05; p ₉₋₅ >0,05;
Чоловіки з ГХ II ст. - носії алелі Asn	13,76±0,36 (n=8) (2)	14,14±0,50 (n=7) (6)	13,86±0,34 (n=12) (10)	p ₆₋₂ >0,05; p ₁₀₋₂ >0,05; p ₁₀₋₆ >0,05
p	p ₂₋₁ <0,0001	p ₆₋₅ <0,0001	p ₁₀₋₉ <0,0001	
Чоловіки з ГХ та ХСН ІІА ст. - носії генотипу Lys198Lys	13,10±0,20 (n=4) (3)	12,85±0,11 (n=20) (7)	12,91±0,14 (n=9) (11)	p ₇₋₃ >0,05; p ₁₁₋₃ >0,05; p ₁₁₋₇ >0,05
Чоловіки з ГХ та ХСН ІІА ст. - носії алелі Asn	14,38±1,13 (n=2) (4)	13,88±0,18 (n=2) (8)	14,06±0,19 (n=13) (12)	p ₈₋₄ >0,05; p ₁₂₋₄ >0,05; p ₁₂₋₈ >0,05
p	p ₄₋₃ >0,05; p ₃₋₁ <0,05; p ₄₋₂ >0,05	p ₈₋₇ >0,05; p ₇₋₅ <0,001; p ₈₋₆ >0,05	p ₁₂₋₁₁ <0,01; p ₁₁₋₉ <0,01; p ₁₂₋₁₀ >0,05	

Встановлено, що у чоловіків з ГХ II ст. носійство алелі Asn асоціюється з вірогідно вищими рівнями ET-1 в плазмі крові при усіх ступенях АГ ніж у володарів генотипу Lys198Lys. У пацієнтів з ГХ та ХСН ІІА ст. дещо інша ситуація – лише у пацієнтів з АГ 3 ступеня - носіїв алелі Asn плазмова концентрація ET-1 більша ніж у чоловіків з генотипом Lys198Lys. Слід відмітити, що різниці у рівні ET-1 в пацієнтів з ГХ різної тяжкості у носіїв будь-якого генотипу гена ET-1 при певному ступені АГ не виявлено. У чоловіків з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст., що є володарями генотипу Lys198Lys реєструються достовірно вищі показники ET-1 в плазмі крові при усіх ступенях АГ, ніж у осіб з ГХ II ст. - носіїв такого ж генотипу. Проте, при носійстві алелі Asn різниці в плазмовій концентрації ET-1 між особами з ГХ різної тяжкості та різних ступенях АГ не знайдено.

Висновки.

1. У чоловіків з групи контролю, мешканців Подільського регіону України 40-60 років, і у пацієнтів з ГХ різної тяжкості превалює генотип Lys198Lys і алель Lys гена ET-1. Носійство генотипу гена ET-1 не асоціюється з ризиком розвитком ГХ та ХСН на її тлі.

2. Носії алелі Asn гена ET-1 мають достовірно вище рівні ET-1 в плазмі крові, ніж носії генотипу Lys198Lys як серед представників контрольної групи, так і у хворих з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст., що потрібно враховувати при проведенні наукових та клінічних досліджень з використанням плазмової концентрації ET-1.

3. Носійство алелі Asn у осіб з ГХ різної тяжкості асоціюється з 3 ступенем АГ. Чоловіки з ГХ II ст. – володарі алелі Asn при 1-3 ступенях АГ, та особи з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст. та 3 ступені АГ мають вірогідно вищі плазмові концентрації ET-1 ніж особи - носії генотипу Lys198Lys гена ET-1, проте різниці у рівні пептиду між особами з різним ступенем АГ в середині кожної групи дослідження не виявлено.

4. Розраховані межові рівні ET-1, які можна використовувати при скринінговому обстеженні великих контингентів людей для діагностики тяжкості ГХ.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначення плазмової концентрації прямого антагоніста ET-1 - С-натрійуретичного пептиду у чоловіків при поліморфних генотипах гена ET-1 та різних ступенях АГ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури.

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. Минушкина Л. О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гипертонии / Л. О. Минушкина, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 68–76.
3. Хвороби системи кровообігу як медико – соціальна і суспільно – політична проблема. / під ред. Коваленка В. М., Корнацького В. М, – Київ: 2014. – 280 с.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. Jin J. J. Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. Wu [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 163-167.
9. Adamkova V. Genetic determination of an endothelial function and the size of the heart sections in juvenile hypertensives / V. Adamkova, A. J. Hubacek, H. Pistulkova [et al.] // *J. Appl. Biomed.* – 2006. – Vol. 4. - P. 59–65.
10. 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.

References

1. Berezikova, E. N. (2014). *Kliniko-geneticheskie i neyrogormonalnye mekhanizmy razvitiya ishemicheskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdechnoy nedostatochnosti: innovatsionnaya strategiya personalizirovannoy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya* (Avtoref. dis...kand. med. nauk) [Clinical and genetic and neurohormonal mechanisms of ischemic remodeling, myocardial apoptosis and heart failure: an innovative strategy of personalized diagnosis, prevention and treatment] (Extended abstract of candidate's thesis), Tomsk. [in Russian].
2. Minushkina, L. O., Zateyshchikov, D. A., & Sidorenko, B. A. (2000) Geneticheskie aspekty regulyatsii endotelialnoy funktsii pri gipertonii [Genetic aspects of the regulation of endothelial function in hypertension]. *Kardiologiya*, 3, 68–76. [in Russian].
3. Kovalenko, V. M. & Kornatskyi, V. M. (Eds) (2014) *Khvoroby systemy krovoobihu yak medyko – sotsialna i suspilno – politychna problema* [Diseases of the circulatory system as medical - social and socio - political problem. Kyiv. [in Ukrainian].
4. Dzholdasbekova, A. U. (2010). The Association Between Polymorphism of Lys198Asn of Endothelin-1 Gene and Arterial Hypertension Risk in Kazakh People. *Eur J Gen Med*, 7(2), 187-191.

5. Tanaka, C. Kamide, K., Takiuchi, S. & Miyata, T. (2004). Evaluation of the Lys198Asn and 134delA Genetic Polymorphisms of the Endothelin-1 Gene. *Hypertens Res*, 27, 367–371.
6. Oleshko, T. B., Svyrydenko, D. Y. & Harbuzova, V. Y. (2016). Analiz zviazku Lys198Asn polimorfnykh variantiv hena endotelinu-1 (EDN-1) z ishemichnym aterotrombotychnym insultom v osib riznoi stati [Analysis of relation Lys198Asn polymorphic variants of the endothelin-1 gene (EDN-1) with atherothrombotic ischemic stroke in individuals of different sexes]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 1 (55), 99-103. [in Ukrainian].
7. Barath, A., Endreffy, E., Bereczki, C., Gellén, B., Szücs, B., Németh, I., & Túri, S. (2007). Endothelin-1 gene and endothelial nitric oxidesynthase gene polymorphisms in adolescents with juvenile and obesity-associated hypertension. *Acta Physiologica Hungarica*, 94 (1–2), 49–66.
8. Jin, J. J., Nakura, J., Wu, Z., Yamamoto, M., Abe, M., Tabara, Y., Yamamoto, Y., Igase M., Kohara, K. & Miki, T. (2003). Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension. *Hypertension*, 41, 163-167.
9. Adamkova, V., Hubacek, A. J., Pistulkova, H. (2006). Genetic determination of an endothelial function and the size of the heart sections in juvenile hypertensives. *J. Appl. Biomed.*, 4, 59–65.
10. Barden, A. E., Herbison, C. E., Beilin, L. J., Michael, C. A., Walters, B. N., Van Bockxmeer, F. M. (2001). Association between the endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens.*, 19(10), 1775-82.