



Г. О. Палагнюк, В. М. Жебель

Спадково обумовлені особливості плазмової концентрації ендотеліну-1 у чоловіків із гіпертонічною хворобою та хронічною серцевою недостатністю

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова:
гіпертонічна хвороба,
серцева недостатність,
ендотелін-1.

Мета роботи – покращити діагностику тяжкості ГХ у чоловіків шляхом визначення плазмового рівня ET-1 при носійстві різних генотипів гена ET-1.

Матеріали та методи. Обстежений 191 чоловік: 79 – із групи контролю, 62 – з ГХ II ст. та 50 – із ГХ і ХСН ІА ст., вік – 40–60 років. Усі – жителі Подільського регіону України. Використовували загальноклінічні, біохімічні, інструментальні та математичні методи дослідження, полімеразну ланцюгову реакцію, імуноферментний аналіз.

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

Висновки. У чоловіків усіх груп дослідження переважає генотип Lys/Lys й алель Lys гена ET-1. Носії алелі Asn мають вірогідно вищі рівні ET-1 у плазмі крові, ніж носії генотипу Lys/Lys як серед представників контрольної групи, так і у хворих із ГХ. Носійство алелі Asn в осіб із ГХ різної тяжкості асоціюється з 3 ступенем АГ. Розраховані межові рівні ET-1, котрі можна використовувати під час скринінгового обстеження 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 путём определения плазменного уровня ET-1 при носительстве различных генотипов гена ET-1.

Материалы и методы. Обследован 191 мужчина: 79 – из группы контроля, 62 – с ГБ II ст. и 50 – с ГБ и ХСН ІА 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, осложнённой ХСН ІА ст., преобладает генотип Lys/Lys и аллель Lys гена ET-1. Носительство любого генотипа гена ET-1 не ассоциируется с риском развития ГБ и ХСН на её фоне. У пациентов с ГБ уровень пептида достоверно выше, чем в группе контроля, при этом самая высокая концентрация ET-1 у пациентов с ГБ и ХСН ІА ст. У мужчин группы контроля, у пациентов с ГБ II ст. и с ГБ и ХСН ІА ст. – носителей генотипа Lys/Lys плазменная концентрация ET-1 достоверно ниже, чем у обладателей аллеля Asn. У носителей генотипа Lys/Lys наивысший уровень пептида в плазме крови определяется у пациентов с ГБ, осложнённой ХСН ІА ст. У обладателей аллеля Asn концентрация ET-1 у мужчин с ГБ различной тяжести достоверно выше, чем у лиц группы контроля, но различия 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 ІА ст. носительство аллеля Asn ассоциируется с 3 степенью АГ.

Выводы. У мужчин всех групп исследования преобладает генотип Lys/Lys и аллель Lys гена ET-1. Носители аллеля Asn имеют достоверно выше уровни ET-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 ET-1, которые можно использовать при скрининговом обследовании больших контингентов людей для диагностики тяжести ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сердечная недостаточность, эндотелин-1.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2016. – № 3 (22). – С. 80–86

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 Lys/Lys genotype and the Lys allele of the ET-1 gene dominates. 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 the 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 Lys/Lys genotype 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 Lys/Lys genotype the 2^d degree of arterial hypertension (AH) is significantly more common, and in carriers of the Asn allele the 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. The ET-1 boundary levels were estimated, that can be used for screening of large contingents of people for early diagnosis of EH and CHF.

Key words: Hypertension, Heart Failure, Endothelin-1.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 80–86

На глобальному рівні ускладнення гіпертонічної хвороби (ГХ) щорічно викликають 7,6 млн випадків смертей у світі. На частку есенціальної гіпертензії (ЕГ) припадає, щонайменше, 47% смертельних випадків, котрі викликані захворюваннями серця, і 54% випадків смерті, що викликані інсультом [1]. Мультифакторіальність і спадкова зумовленість ГХ вже добре відомі. Одним із факторів, що можуть впливати на рівень артеріального тиску (АТ), є Single nucleotide polymorphism гена ендотеліну-1 (ЕТ-1) (Lys/Asn), який багатьма дослідниками розглядається як можливий генетичний маркер ГХ [2–4]. Однак вплив поліморфізму гена ЕТ-1 на рівень цього пептиду у плазмі крові в пацієнтів із ГХ різної тяжкості є маловивченим, а в Україні він взагалі не досліджувався.

Мета роботи

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

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяв участь 191 пацієнт чоловічої статі, 40–60 років, всі вони проживають на території Подільського регіону України. З них 79 чоловіків (49,01±0,73 року), в яких на момент огляду не виявили будь-яких захворювань з боку серцево-судинної системи, нирок і печінки, ендокринних, гематологічних, пухлинних та аутоімунних порушень, увійшли до групи контролю. У 62 пацієнтів (49,19±0,66 року) діагностували ГХ II стадії. У 50 пацієнтів діагностована ГХ, що ускладнена хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ІІА стадії II–III ФК по NYHA (50,14±0,99 року). Усі групи пацієнтів репрезентативні 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 № 384 від 24.05.2012 року та клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC), 2013. Діагноз ХСН, як і ГХ, встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального, лабораторних, інструментальних методів дослідження відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим із хронічною серцевою недостатністю, що затверджений наказом МОЗ України № 436 від 03.03.2006 року, рекомендацій Асоціації кардіологів України, Української Асоціації фахівців з серцевої недостатності (2012) і рекомендацій з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів (2012).

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

Усіх пацієнтів спостерігали з грудня 2013 до червня 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 ЕТ-1 здійснене із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції. Це дослідження виконували разом зі співробітниками НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та

фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник – проф. І. П. Кайдашев). Концентрацію ET-1 у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного методу, набору реактивів фірми «DRG» (США) та апарата «Humareader single» (ФРН). Математичне опрацювання матеріалу здійснювали на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакета STATISTICA 6,0.

Здійснена перевірка розподілу частот поліморфних генотипів у популяції відповідно до закону рівноваги Харді-Вайнберга за допомогою калькулятора «ген-експерт» (gen-exp.ru). Межовий рівень ET-1 визначався способом, що запропонований М. Ю. Антамоновим [5].

Результати та їх обговорення

У чоловіків із групи контролю генотип Lys/Lys гена ET-1 трапляється з частотою 65,82% (n=52), генотип Lys/Asn – 27,85% (n=22), а генотип Asn/Asn – 6,33% (n=5) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn-Lys/Asn} < 0,001$). Частота розподілу алелей у 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 Lys/Lys гена ET-1 визначається у 56,45% (n=35) пацієнтів, генотип Lys/Asn – у 33,87% (n=21) осіб, генотип Asn/Asn – у 9,68% (n=6) чоловіків, яких обстежили ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,01$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn-Lys/Asn} < 0,001$). Вивчення розподілу частот алелей гена ET-1 у пацієнтів із ГХ II ст. показало, що алель Lys трапляється в 73,39% чоловіків, а алель Asn – у 26,61% ($p_{Lys-Asn} < 0,0001$). Далі визначили частоту носійства гена ET-1 у чоловіків із ГХ, що ускладнена ХСН ІІА ст. Генотип Lys/Lys гена ET-1 визначається у 66% (n=33) обстежених, генотип Lys/Asn – у 28% (n=14) осіб, генотип Asn/Asn – у 6% (n=3) ($p_{Lys/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn/Asn-Lys/Lys} < 0,0001$; $p_{Asn-Lys/Asn} < 0,01$). Частота алелі Lys – 80%, алелі Asn – 20% ($p_{Lys-Asn} < 0,001$). У зв'язку з низькою частотою носійства генотипу Asn/Asn чоловіки з генотипами Lys/Asn та Asn/Asn у середині кожної групи об'єднані як носії алелі Asn (табл. 1).

Порівнюючи частоти різних генотипів та алелей гена

ET-1 у групі контролю та серед хворих на ГХ різної тяжкості, встановили, що вірогідної різниці між цими показниками немає ($p > 0,05$).

За допомогою калькулятора «випадок-контроль» 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 варіанта генотипу гена ET-1 не асоціюється з ризиком розвитку ГХ і ХСН на її тлі.

Отже, в пацієнтів групи контролю переважає генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1, що відповідає результатам дослідників Казахстану, Угорщини та м. Суми (Україна) [3,6,7]. У пацієнтів з ЕГ різної тяжкості також превалює генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1, що відповідає низці інших досліджень. Так, у роботі Л. О. Мінушкіної показано, що у хворих чоловічої та жіночої статі як з ускладненою, так і з неускладненою ЕГ, жителів Якутії, відзначена велика частота носійства генотипу Lys/Lys гена ET-1 порівняно з москвичами з ЕГ [8]. У роботі казахських дослідників показано, що генотип Lys/Lys у чоловіків із ГХ трапляється в 1,3 раза менше, ніж у практично здорових осіб, водночас як у здорових осіб, так і в пацієнтів із ГХ він є домінуючим. Гетерозиготний варіант Lys/Asn однаково часто трапляється у хворих з ЕГ і в контрольній групі. Генотип Asn/Asn ідентифікований тільки в пацієнтів із ГХ [5]. У Сумах результати, котрі одержали, дещо різняться від тих, що отримані в цій науковій роботі. У загальній популяції як у групі контролю, так і в осіб з ішемічним інсультом домінує генотип Lys/Lys гена ET-1. У контрольній групі жінок вірогідно домінує генотип Lys/Lys, а у групі пацієток з ішемічним інсультом переважають носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn). Однак у чоловіків такої різниці між групами дослідження не виявлено, але як у контрольній групі, так і в пацієнтів з ішемічним інсультом переважає генотип Lys/Lys [7]. У роботі J. J. Jin et. al. (Японія) частота зустрічальності генотипів гена ET-1 у чоловіків і жінок із ГХ виглядає так: генотип Lys/Lys – 53%, Lys/Asn – 38%, Asn/Asn – 8%, алель Lys – 72%, Asn – 28% [4]. В Угор-

Таблиця 1

Частота зустрічальності генотипу Lys/Lys і носіїв алелі Asn гена ET-1 у чоловіків групи контролю, які хворі на ГХ II ст., та у пацієнтів із ГХ, що ускладнена 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, що ускладнена ХСН ІІА ст. (n=50) | 66,00% (n=33) (3) | 34,00% (n=17) (6) | $p_{6-3} < 0,001$ |
| p | $p_{2-1} > 0,05$; $p_{3-1} > 0,05$; $p_{3-2} > 0,05$ | $p_{5-4} > 0,05$; $p_{6-4} > 0,05$; $p_{6-5} > 0,05$ | |

щині дослідження підлітків різної статі з АГ показало, що генотипи Lys/Lys, Lys/Asn та алель Lys трапляються вірогідно частіше, ніж генотип Asn/Asn та алель Asn, однак немає різниці між генотипами Lys/Lys і Lys/Asn. Слід відзначити, що генотипи Lys/Lys та Asn/Asn були частіше у групі контролю, генотип Lys/Asn – у пацієнтів із ГХ [6]. У Празі дослідження поліморфізму гена ET-1 не виявило вірогідної різниці в розподілі генотипів між контрольною групою та особами чоловічої, жіночої статі з АГ. Проте, як у пацієнтів із ГХ та контрольної групи, домінує генотип Lys/Lys [9].

Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків із групи контролю становить $1,79 \pm 0,08$ фмоль/мл. У пацієнтів із ГХ II ст. ($12,59 \pm 0,22$ фмоль/мл) та у чоловіків із ГХ, що ускладнена ХСН ІІА ст. ($13,30 \pm 0,11$ фмоль/мл), рівень пептиду вірогідно вищий, ніж у групі контролю ($p < 0,0001$), при цьому найвища концентрація ET-1 – у пацієнтів із важчим перебігом ГХ (рис. 1).

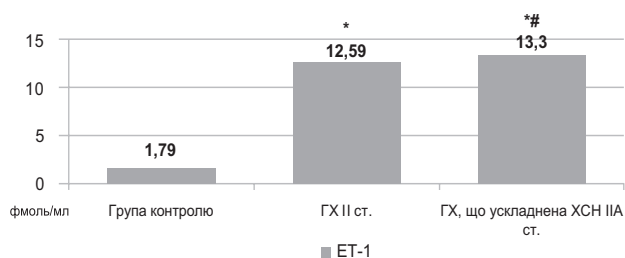


Рис. 1. Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків групи контролю, пацієнтів із ГХ, що неускладнена та ускладнена ХСН ІІА ст., фмоль/мл.

Примітки: різниця показників є вірогідною щодо: * – групи контролю ($p < 0,0001$), # – пацієнтів із ГХ II ст. ($p < 0,01$).

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

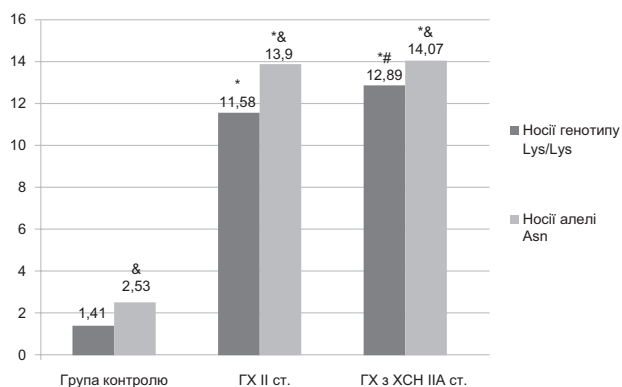


Рис. 2. Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків групи контролю, які хворі на ГХ, при носійстві різних генотипів гена ET-1, фмоль/мл.

Примітки: різниця показників вірогідна щодо: * – групи контролю ($p < 0,0001$), # – чоловіків із ГХ II стадії ($p < 0,0001$), & – носіїв генотипу Lys/Lys ($p < 0,0001$).

У чоловіків групи контролю – носіїв генотипу Lys/Lys плазмова концентрація ET-1 вірогідно нижча, ніж у володарів алелі Asn. У пацієнтів із ГХ II ст. і з ГХ та ХСН ІІА ст. спостерігається аналогічна ситуація: рівень ET-1 вірогідно вищий при носійстві алелі Asn, ніж у володарів генотипу Lys/Lys гена ET-1. У носіїв генотипу Lys/Lys найвищий рівень пептиду у плазмі крові визначається у пацієнтів із ГХ, що ускладнена ХСН ІІА ст., ніж у групі контролю та в пацієнтів із ГХ II ст. ($p < 0,0001$). У володарів алелі Asn концентрація ET-1 у чоловіків з ЕГ різної тяжкості вірогідно 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 у плазмі крові при ГХ у світі вивчена недостатньо. Однак Е. М. Березікова показала схожі до отриманих нами результати: у чоловіків і жінок, жителів Росії, які є носіями генотипу Asn/Asn, виявлений підвищений рівень ET-1 у плазмі крові порівняно з носіями генотипу Lys/Lys. У носіїв генотипу Lys/Asn рівень ET-1 у плазмі крові мав проміжний характер, однак вірогідних відмінностей від носіїв генотипів Asn/Asn і Lys/Lys не виявлено [2]. У вагітних жінок Австралії генотип Asn/Asn призводить до вірогідно найвищої плазмової концентрації ET-1 (5,8 пг/мл) порівняно з гетерозиготним варіантом Lys/Asn (3,1 пг/мл) і нормальним гомозиготним генотипом Lys/Lys – 3,6 пг/мл [10]. У той же час С. Tanaka et al. показали на культурах клітин відсутність різниці в рівнях ET-1 при поліморфізмі Lys/Asn [11].

Результати, що отримали, дали змогу розрахувати межові рівні ET-1 для скринінгової діагностики ГХ II ст. і ХСН на її тлі в чоловіків, жителів Подільського регіону країни, котрі можна застосовувати під час обстеження 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%) дає можливість діагностувати ГХ II ст. в 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%) дає змогу діагностувати ХСН на тлі ГХ у чоловіків без урахування варіанта 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%) дає змогу діагностувати носійство генотипу Lys/Lys гена ET-1 у чоловіків із 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 – 11,92%) дає змогу діагностувати носійство генотипу Lys/Lys гена ET-1 у чоловіків із ГХ II ст.

– 9,32%) дає змогу діагностувати генотип Lys/Lys гена ET-1 в осіб чоловічої статі з ХСН на тлі ГХ.

Здійснили визначення частоти зустрічальності артеріальної гіпертензії (АГ) різного ступеня в чоловіків із ГХ при носійстві різних генотипів гена ET-1 (табл. 2).

Встановлено, що у чоловіків із 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 в осіб із ГХ і 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 Lys/Lys був захисним [6].

Оскільки у володарів алелі Asn рівень артеріально-го тиску найвищий, були проаналізовані рівні ET-1 у

плазмі крові в чоловіків із ГХ різної тяжкості – носіїв поліморфних варіантів генотипів гена ET-1 при різних ступенях АГ (табл. 3).

Встановлено, що в чоловіків із ГХ II ст. носійство алелі Asn асоціюється з вірогідно вищими рівнями ET-1 у плазмі крові при усіх ступенях АГ, ніж у володарів генотипу Lys/Lys. У пацієнтів із ГХ та ХСН ІІА ст. дещо інша ситуація: лише в пацієнтів з АГ 3 ступеня – носіїв алелі Asn плазматична концентрація ET-1 більша, ніж у чоловіків із генотипом Lys/Lys. Слід відзначити, що різниці в рівні ET-1 у пацієнтів із ГХ різної тяжкості в носіїв будь-якого генотипу гена ET-1 при певному ступені АГ не виявлено. У чоловіків із ГХ, що ускладнена ХСН ІІА ст., які є володарями генотипу Lys/Lys, реєструються вірогідно вищі показники ET-1 у плазмі крові при всіх

Таблиця 2

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

| Генотипи гена ET-1 | 1 ступінь АГ | 2 ступінь АГ | 3 ступінь АГ | p |
|--|------------------------|------------------------|--------------------------|--|
| Чоловіки з ГХ II ст. – носії генотипу Lys/Lys | 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 і ХСН ІІА ст. – носії генотипу Lys/Lys | 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 і ХСН ІІА 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 | $p_{4-3} > 0,05$ | $p_{8-7} > 0,05$ | $p_{12-11} < 0,05$ | |

Таблиця 3

Плазматична 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 Lys/Lys | 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 і ХСН ІІА ст. – носії генотипу Lys/Lys | 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 і 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 | $p_{4-3} > 0,05$; $p_{3-1} < 0,05$; $p_{4-2} > 0,05$ | $p_{8-7} > 0,05$; $p_{7-5} < 0,001$; $p_{8-6} > 0,05$ | $p_{12-11} < 0,01$; $p_{11-9} < 0,01$; $p_{12-10} > 0,05$ | |

ступенях АГ, ніж в осіб із ГХ II ст. – носіїв такого самого генотипу. Однак при носійстві алелі Asn різниці у плазмовій концентрації ET-1 між особами з ГХ різної тяжкості й різними ступенями АГ не знайдено.

Висновки

1. У чоловіків із групи контролю, жителів Подільського регіону України 40–60 років, і в пацієнтів із ГХ різної тяжкості превалює генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1. Носійство генотипу гена ET-1 не асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ГХ і ХСН на її тлі.

2. Носії алелі Asn гена ET-1 мають вірогідно вищі рівні ET-1 у плазмі крові, ніж носії генотипу Lys/Lys як серед представників контрольної групи, так і в хворих із ГХ, котра неускладнена та ускладнена ХСН ІІА ст., що потрібно враховувати під час проведення наукових і клінічних досліджень із використанням плазмової

концентрації ET-1.

3. Носійство алелі Asn в осіб із 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, що ускладнена ХСН ІІА ст. та 3 ст. АГ, мають вірогідно вищі плазмові концентрації ET-1, ніж особи – носії генотипу Lys/Lys гена ET-1, проте різниці в рівні пептиду між особами з різним ступенем АГ у середині кожної групи дослідження не виявлено.

4. Розраховані межові рівні ET-1, котрі можна використовувати під час скринінгового обстеження великих контингентів людей для діагностики тяжкості ГХ.

Перспективи подальших досліджень передбачають визначення плазмової концентрації прямого антагоніста ET-1 – С-натрійуретичного пептиду в чоловіків при поліморфних генотипах гена ET-1 і різних ступенях АГ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 280 с.
2. 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. на соискание ученой степени д.мед.н. : 14.01.05 / Е.Н. Березикова. – Томск, 2014. – 49 с.
3. 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.
4. Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / J.J. Jin, J. Nakura, Z. Wu et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 163–167.
5. Антомонов М.Ю. Расчёт пороговых (критических) уровней действующих учётных факторов для разного типа данных, полученных в гигиенических исследованиях / М.Ю. Антомонов // *Гигиена населённых пунктов*. – 2004. – №43. – С. 573–579.
6. 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.
7. 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.
8. Минущкина Л.О. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при гипертонии / Л.О. Минущкина, Д.А. Затеищиков, Б.А. Сидоренко // *Кардиология*. – 2000. – №3. – С. 68–76.
9. 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. 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.

11. 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.

References

1. 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].
2. Berezikova, E. N. (2014) *Kliniko-geneticheskie i nejrogormonal'nye mekhanizmy razvitiya ishemicheskogo remodelirovaniya, apoptoza miokarda i serdechnoj nedostatochnosti: innovacionnaya strategiya personalizirovannoj diagnostiki, profilaktiki i lecheniya* (Avtoref. dis...dokt. 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 Dr. med. sci. diss.] Tomsk. [in Russian].
3. 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.
4. Jin, J. J., Nakura, J., Wu, Z., Yamamoto, M., Abe, M., Tabara, Y., et al. (2003) Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension. *Hypertension*, 41, 163–167.
5. Antomonov, M. Y. (2004) Raschet porogovykh (kriticheskikh) urovnej dejstvuyushchikh uchetnykh faktorov dlya raznogo tipa dannykh, poluchennykh v higienicheskikh issledovaniyakh [The calculation of the boundary (critical) current levels of accounting factors for different types of data obtained in studies of hygiene]. *Gigiena naseleennykh punktov*, 43, 573–579. [in Russian].
6. Barath, A., Endreffy, E., Bereczki, C., Gellen, B., Szücs, B., Nemeth, I., & Turi, 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. doi: 10.1556/APhysiol.94.2007.1-2.6.
7. 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].

8. Minushkina, L. O., Zatejshchikov, D. A., & Sidorenko, B. A. (2000) Geneticheskie aspekty regulyatsii e'ndotelial'noj funktsii pri gipertonii [Genetic aspects of the regulation of endothelial function in hypertension]. *Kardiologiya*, 3, 68–76. [in Russian].
 9. Adamkova, V., Hubacek, A. J., Pistulkova, H., Malínská, H., & Skibová, J. (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. doi: 10.1097/00004872-200110000-00011.
 11. Tanaka, C., Kamide, K., Takiuchi, S., Kawano, Y. & Miyata, T. (2004) Evaluation of the Lys198Asn and 134delA Genetic Polymorphisms of the Endothelin-1 Gene. *Hypertens Res*, 27, 367–371.
-

Відомості про авторів:

Палагнюк Г. О., аспірант каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, E-mail: Anjutavukolova@rambler.ru.

Жебель В. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова.

Сведения об авторах:

Палагнюк А. А., аспирант каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, E-mail: Anjutavukolova@rambler.ru.

Жебель В. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова.

Information about authors:

Palahniuk H. O., Aspirant, the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, E-mail: Anjutavukolova@rambler.ru.

Zhebel V. M., Dr. hab., Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

Надійшла в редакцію 30.08.2016 р.