

УДК 616.12-005.4-056.257-005-078:575.22

П.Г. Кравчун, О.І. Кадікова, С.О. Крапівко

## АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ПОКАЗНИКІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ ІЗ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ENOS (GLU298ASP) У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ Й ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет

**Резюме.** У статті проведено аналіз зв'язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена ендотеліальної синтази оксиду (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. Обстежено 222 хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння. Групу порівняння склали 115 осіб із нормальною масою тіла. Усім пацієнтам проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою. Отримані результати представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне відхилення від середнього значення ( $M \pm m$ ). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета

Statistica, версія 6.0. Генотип G/G гена ендотеліальної синтази оксиду (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння пов'язаний із порушенням структури та функції міокарда у вигляді дилатації порожнини серця та зниження здатності до скорочення. Діастолічна функція не мала асоціацій з поліморфізмом гена ендотеліальної синтази оксиду (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

**Ключові слова:** поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту, ожиріння, ішемічна хвороба серця.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця (ІХС) є об'єктом багатьох генетичних досліджень [5, 6]. Проте ідентифікації генів-кандидатів коморбідного перебігу ІХС й ожиріння на сучасному етапі розвитку медицини присвячені поодинокі дослідження.

На сьогодні увага дослідників привернена до поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) [1, 7].

Пригнічення або зниження активності eNOS призводить до нестачі оксиду азоту – дисфункції ендотелію, якій згідно з класичною теорією «відповідь на пошкодження» відводиться основна роль в ініціації атерогенезу, а також розвитку атеротромбозу [2-4] і як наслідок гемодинамічних порушень.

**Мета дослідження.** Провести аналіз зв'язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння.

**Матеріал і методи.** З метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ІХС та ожиріння, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ Харківської міської клінічної лікарні №27, що є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Групу порівняння склали 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи порівняння за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння розподілені на підгрупи залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp): першу підгрупу склали 109 осіб із G/G генотипом, до другої увійшли 91 пацієнт із G/A генотипом, до третьої – 22 пацієнти з A/A генотипом. У дослідження не входили пацієнти з тяжкою супутньою патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз встановлювався відповідно до діючих наказів МОЗ України.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічні та інструментальні обстеження. Ехокардіографічні дослідження проводили за стандартною методикою Фейгенбаум Х. на ультразвуковому апараті RADMIR (Ultima PRO 30) (Харків, Україна). У М-режимі визначали наступні параметри лівого шлуночка (ЛШ): кінцевий діастолічний розмір (КДР) (см), кінцевий систолічний розмір (КСР) (см), товщину задньої стінки в систолу (ТЗСЛШс), у діастолу (ТЗСЛШд) (см), товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМШПс), у діастолу (ТМШПд) (см). Кінцевий діастолічний об'єм (КДО) і систолічний об'єм (КСО) (мл) ЛШ розраховували за методом Simpson (1991), після чого обчислювали фракцію викиду (ФВ) ЛШ (%). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт.:  $1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6$ . Розрахунок відносної товщини стінки міокарда ЛШ (ВТС) проводили за формулою:  $ВТС = (ТЗСЛШд + ТМШПд) / КДР$ . Також визначали розмір ЛП (см) та аорти (см).

Діастолічна дисфункція ЛШ (ДДЛШ) досліджувалася шляхом реєстрації доплерівського трансмітрального діастолічного потоку. Визначали максимальні швидкості раннього (Е) (см/с) і пізнього (А) (см/с) наповнення ЛШ, їх співвідношення (Е/А) (од), час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (iVRT) (мс). Структуру діастолічного наповнення ЛШ класифікували відповідно до традиційних критеріїв (Алехин М.Н., Седов В.П., 1996). Псевдонормальний тип трансмітрального діастолічного потоку ідентифікували за допомогою проби Вальсальви.

Дослідження алельного поліморфізму Glu298Asp гена eNOS проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів із використанням на-

борів реактивів «SNP-ЕКСПРЕС» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ). Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Літех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ( $p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$ ). Згідно з Гельсінкською декларацією всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне відхилення від середнього значення ( $M \pm m$ ). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6,0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз зв'язку показників кардіогемодинаміки із генотипами гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння виявив вірогідні відмінності щодо таких показників, як КДР, КСР, КДО, КСО і ФВ у всіх обстежених осіб порівняно з контрольною групою (табл. 1).

КДР у контрольній групі дорівнював  $4,36 \pm 0,48$  см, що на 25,98 %, 6,24 % і 3,33 % менше, ніж у пацієнтів із генотипами G/G, G/A і A/A, де значення цього показника склали  $5,89 \pm 0,44$  см,  $4,65 \pm 0,39$  см і  $4,51 \pm 0,46$  см відповідно ( $p < 0,05$ ). КСР був на 30,58 %, 10,39 % і 7,36 % більше в осіб із генотипами G/G, G/A і A/A відповідно, ніж в осіб контрольної групи ( $4,35 \pm 0,39$  см,  $3,37 \pm 0,41$  см і  $3,26 \pm 0,35$  см проти  $3,02 \pm 0,44$  см) ( $p < 0,05$ ). КСО в осіб контрольної групи склав

$68,57 \pm 11,5$  мл, КДО –  $139,21 \pm 28,4$  мл, що на 23,47 % і 23,16 % відповідно перевищувало значення цих показників ( $89,6 \pm 9,2$  мл і  $181,16 \pm 24,9$  мл) у пацієнтів із генотипом G/G; на 12,43 % і 19,33 % – у пацієнтів із генотипом G/A ( $78,3 \pm 9,5$  мл і  $172,57 \pm 25,3$  мл); на 12,20 % і 18,3 % – у пацієнтів з генотипом A/A ( $78,1 \pm 9,4$  мл і  $170,39 \pm 26,7$  мл) ( $p < 0,05$ ). ФВ, навпаки, – на 34,02 %, 20,92 % і 21,19 % більша у групі контролю, ніж у осіб із різними генотипами гена eNOS (Glu298Asp) ( $62,38 \pm 11,1$  % проти  $41,16 \pm 7,5$  %,  $49,33 \pm 7,9$  % і  $49,16 \pm 8,1$  %) ( $p < 0,05$ ).

Порівняння показників кардіогемодинаміки за генотипами гена eNOS (Glu298Asp) показало, що вірогідних відмінностей не виявлено щодо розмірів аорти, ЛП, ПП, ТЗСЛШ, ТМШП, ММЛШ і ВТС ( $p > 0,05$ ). КДР був на 21,05 % і 23,43 % більшим у пацієнтів із генотипом G/G порівняно з обстеженими з генотипами G/A і A/A, що відповідало значенням  $5,89 \pm 0,44$  см,  $4,65 \pm 0,39$  см і  $4,51 \pm 0,46$  см відповідно ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів із генотипом G/G КСР на 22,53 % і 25,06 % перевищував значення такого в осіб із генотипами G/A і A/A ( $4,35 \pm 0,39$  см проти  $3,37 \pm 0,41$  см і  $3,26 \pm 0,35$  см) ( $p < 0,05$ ). КДО та КСО були на 4,74 % і 5,94 % та на 12,61 % і 12,83 % більші, а ФВ – на 16,56 % і 16,27 % менша у пацієнтів із генотипом G/G, ніж зазначені показники в осіб із генотипами G/A і A/A ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, генотип G/G гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння пов'язаний із порушенням структури та функції міокарда у вигляді дилатації порожнин серця та зниження здатності до скорочення.

Дослідження діастолічної функції у хворих на ІХС й ожиріння залежно від різних генотипів поліморфного локусу гена eNOS (Glu298Asp)

Таблиця 1

#### Взаємозв'язок структурно-функціональних параметрів серця у хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім ожирінням із генотипами поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) ( $M \pm m$ )

Показники Ехо-КГ	Генотипи поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp)			Контрольна група (n=35)
	G/G (n=109)	G/A (n=91)	A/A (n=22)	
Аорта, см	$3,18 \pm 0,19$	$3,15 \pm 0,20$	$3,14 \pm 0,28$	$3,02 \pm 0,26$
ЛП, см	$3,74 \pm 0,22$	$3,76 \pm 0,23$	$3,61 \pm 0,19$	$3,24 \pm 0,23$
ПП, см	$3,87 \pm 0,24$	$3,87 \pm 0,31$	$3,78 \pm 0,26$	$3,61 \pm 0,31$
КДР, см	$5,89 \pm 0,44^*$	$4,65 \pm 0,39^{\#}$	$4,51 \pm 0,46^{\#}$	$4,36 \pm 0,48$
КСР, см	$4,35 \pm 0,39^*$	$3,37 \pm 0,41^{\#}$	$3,26 \pm 0,35^{\#}$	$3,02 \pm 0,44$
КДО, мл	$181,16 \pm 24,9^*$	$172,57 \pm 25,3^{\#}$	$170,39 \pm 26,7^{\#}$	$139,21 \pm 28,4$
КСО, мл	$89,6 \pm 9,2^*$	$78,3 \pm 9,5^{\#}$	$78,1 \pm 9,4^{\#}$	$68,57 \pm 11,5$
ТЗСЛШ, см	$1,31 \pm 0,09$	$1,30 \pm 0,08$	$1,31 \pm 0,07$	$1,22 \pm 0,10$
ТМШП, см	$1,31 \pm 0,08$	$1,30 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,08$	$1,13 \pm 0,08$
ММЛШ, г	$284,5 \pm 46,9^*$	$281,7 \pm 47,3^*$	$279,6 \pm 45,1^*$	$189,6 \pm 43,5$
ВТС, см	$0,52 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,08$	$0,53 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,06$
ФВ, %	$41,16 \pm 7,5^*$	$49,33 \pm 7,9^{\#}$	$49,16 \pm 8,1^{\#}$	$62,38 \pm 11,1$

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: \* – у контрольній групі, # – у підгрупі з генотипом G/G ( $p < 0,05$ )

Таблиця 2

**Зміни діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) (M±m)**

Підгрупи Показники	Генотипи поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp)			P
	G/G (n=109)	G/A (n=91)	A/A (n=22)	
E, мм/с	63,27±2,7	63,16±2,8	63,09±2,6	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
A, мм/с	70,41±1,6	70,38±1,5	70,29±1,8	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
IVRT, мс	104,6±2,2	104,8±2,7	105,2±2,3	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
DT, мс	231,9±5,8	232,4±7,1	231,9±6,6	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
E/A, од.	0,90±0,05	0,90±0,03	0,90±0,04	p <sub>1-2</sub> >0,05 p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05

показало відсутність чітких закономірностей щодо особливостей змін діастолічної функції ЛШ в усіх включених до дослідження (p>0,05) (табл. 2).

Максимальна швидкість раннього наповнення (E) у пацієнтів із генотипом G/G склала 63,27±2,7 мм/с, із генотипом G/A – 63,16±2,8 мм/с, із генотипом A/A – 63,09±2,6 мм/с. Максимальна швидкість пізнього наповнення передсердь (A) дорівнювала у пацієнтів із генотипом G/G 70,41±1,6 мм/с, із генотипом G/A – 70,38±1,5 мм/с і з генотипом A/A – 70,29±1,8 мм/с. Співвідношення піків E/A, що має важливе значення у визначенні діастолічної дисфункції, у пацієнтів із генотипом G/G виявилось менш 1, що вказує на уповільнене розслаблення ЛШ, так само, як і в пацієнтів із генотипами G/A і A/A, склавши 0,90±0,03 од. і 0,90±0,04 од. відповідно. Час ізоволюметричного розслаблення (iVRT) у пацієнтів із генотипами G/G, G/A і A/A склав 104,6±2,2 мс, 104,8±2,7 мс і 105,2±2,3 мс відповідно. Не визначалися відмінності в показнику часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), що склав 231,9±5,8 мс, 232,4±7,1 мс і 231,9±6,6 мс в осіб із генотипами G/G, G/A і A/A відповідно.

#### Висновок

Генотип G/G гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця та ожиріння носіїв дикого GG генотипу гена eNOS (Glu298Asp) більш вагоміше порушення структури та функції міокарда лівого шлуночка у вигляді дилатації порожнини серця та зниження скоротливої функції.

**Перспективи подальших досліджень.** Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень по використанню поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння в досимптомній діагностиці метаболічних порушень.

#### Література

1. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / D. Liu, Z. Jiang, L. Dai [et al.] // *Gene*. – 2014. – Vol. 545 (1). – P. 175-183.
2. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis / Y. Yang, K. Du, Z. Liu [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 7, № 15 (5). – P. 7987-8003.
3. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease / N. Jeerooburkhan, L.C. Jones, S. Bujac [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38 (5). – P. 1054-1061.
4. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis / Nidiane C. Martinelli, Kátia G. Santos, Andréia Biolo [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 141-147.
5. The endothelial nitric oxide synthase gene associated with coronary artery disease: a meta-analysis / J. Li, X. Wu, X. Li [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 116 (4). – P. 271-278.
6. The relationship between endothelial nitric oxide synthase 4a/4b gene polymorphism and premature coronary artery disease / A. Ekmekçi, K.S. Ozcan, B. Güngör [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2013. – Vol. 68 (5). – P. 464-468.
7. Приступа Л.Н. Асоціація алейних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-синтази з розвитком ішемічної хвороби серця (огляд літературний) / Л.Н. Приступа, О.С. Погорелова // *Ж. клін. та експерим. мед. досліджень*. – 2015. – Т. 3, № 3. – С. 375-386.

**АНАЛИЗ СВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ С ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ENOS (GLU298ASP) У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ***П.Г. Кравчун, О.И. Кадыкова, С.А. Крапивко*

**Резюме.** В статье проведен анализ связи показателей кардиогемодинамики с генотипами гена эндотелиальной синтазы оксида (Glu298Asp) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Обследовано 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением. Группу сравнения составили 115 человек с нормальной массой тела. Всем больным проводили общеклинические и инструментальные обследования. Эхокардиографическое исследование проводили по стандартной методике. Полученные результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение от среднего значения ( $M \pm m$ ). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica, версия 6,0. Генотип G/G гена эндотелиальной синтазы оксида (Glu298Asp) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением связан с нарушением структуры и функции миокарда в виде дилатации полостей сердца и снижения способности к сокращению. Диастолическая функция не имела ассоциаций с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида (Glu298Asp) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением.

**Ключевые слова:** полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, ожирение, ишемическая болезнь сердца.

**ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CARDIOHAEMODYNAMIC INDICES AND GENOTYPES OF ENOS (GLU298ASP) GENE IN PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY***P.G. Kravchun, O.I. Kadykova, S.O. Krapivko*

**Abstract.** This work presents the results of analyzing the relationship between the cardiohaemodynamic indices and gene genotypes of endothelial nitric oxide (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity. The study involved 222 patients with ischemic heart disease and obesity. Comparison group consisted of 115 individuals with normal weight. All patients underwent general clinical and instrumental examination. Echocardiographic studies were performed by standard methods. The results are presented as the mean  $\pm$  standard error of the mean ( $M \pm m$ ). Statistical data processing was carried out using the package Statistica, version 6.0. Genotype G/G gene of endothelial nitric oxide (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity was associated with impaired myocardial structure and function as dilatation and decreased ability of the heart to contract. Diastolic function had associations with the gene polymorphism of endothelial nitric oxide (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity.

**Key words:** gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase, obesity, ischemic heart disease.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 56-59

Надійшла до редакції 04.02.2016 року