

А. Т. ТУРСУНОВА, Д. С. ПОЛИМБЕТОВ, Б. О. БЕКМАНОВ

Т-786 С - ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ОКСИДА АЗОТА, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА У МУЖЧИН УЧАСТВОВАВШИХ В ЛИКВИДАЦИИ АВАРИИ НА ЧАЭС

(Казахский национальный медицинский университет)

Наиболее неблагоприятным в отношении развития гипертрофии миокарда ЛЖ является генотип СС. У обладателей этого генотипа констатированы наибольшие значения толщины МЖП, массы миокарда ЛЖ. У гомозигот по аллелю С имелись более выраженные изменения суточного профиля АД.

Ключевые слова: ген eNOS, артериальная гипертензия, радиация.

Артериальная гипертензия занимает едва ли не самое первое место в мире и является медико-социальной проблемой здравоохранения ввиду значительной распространенности в структуре

общей заболеваемости, причин нетрудоспособности и смертности населения. По данным разных авторов, АГ страдает 15-40% взрослого населения земного шара и является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения [1-3].

В связи с этим в последнее время огромный интерес представляет изучение генов, кодирующие белки, участвующие в основных звеньях патогенеза артериальной гипертонии, так называемых генов-кандидатов. К этим генам в частности относятся полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и эндотелиальной синтазы оксида азота (e-NOS). Эти гены рассматриваются как кандидатные гены ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в том числе и артериальной гипертонии. Основанием для подобного утверждения служат данные о роли продуктов этих генов в физиологии сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом и сосудов в частности [4, 5].

Гены этих изоформ локализованы на различных хромосомах и экспрессируются в различных клеточных линиях. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена T-786 C расположенного в 7 экзоне эндотелиальной синтазы оксида азота с показателями липидного спектра крови у больных с эссенциальной гипертонией. Также показана связь полиморфизма данного гена с эссенциальной гипертонией и гипертрофией левого желудочка [8].

Уже давно не является загадкой, что полиморфизм гена e-NOS T-786 C связан с сердечно-сосудистой патологией [8]. В частности, с ИМ, артериальной гипертонией (АГ), эссенциальной гипертонией (ЭГ), коронарным атеросклерозом.

До настоящего времени остаются неизученными связь оксида азота с гипертрофией левого желудочка у больных с АГ, подвергшихся воздействию малых доз радиации.

В 1986 году обширные континенты людей подверглись воздействию комплекса вредных факторов радиационной и нерадиационной природы в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Наряду с населением, проживающим на загрязненных территориях, к одной из основных групп риска относятся и лица, участвующие в ликвидации последствий аварии [9]. Мониторинг лиц, пострадавших от

аварии на ЧАЭС, свидетельствует о существенном росте соматической патологии и формировании у ликвидаторов своеобразного клинического течения заболеваний. В 2-2,5 раза отмечен рост уровня заболеваемости сердечно-сосудистой, нервной и эндокринной систем с преобладанием гипертензивного и астенического синдрома, разнообразных вегето-сосудистых расстройств [10].

Состояние здоровья ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС достаточной широко освещено у российских и белорусских авторов, но вместе с тем, не смотря на то, что в Казахстане более 36 тысяч человек приняли участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, в отечественной научной литературе данной проблеме уделено недостаточно внимания [11].

Материалы и методы

Мы изучили 80 мужчин ликвидаторов на ЧАЭС и (средний возраст составил $48,5 \pm 7,3$ года), и 30 практически здоровых мужчин не участвовавших в ликвидации на ЧАЭС (в среднем $48,7 \pm 3,1$ года) возраста. АГ констатировали согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999), при АД выше 140/90 мм рт. ст. Структурные и функциональные показатели внутрисердечной гемодинамики оценивали при эхокардиографии (ЭхоКГ).

Идентификацию T-786C полиморфизма гена e-NOS осуществляли путем выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови согласно стандартному методу.

Статистическую обработку данных проводили на ПК Pentium-4 с помощью пакета прикладных программ.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей по сравнению с общепринятыми значениями нормы свидетельствовал о высокой частоте развития гипертрофии миокарда ЛЖ составила 78,8 %, а в группе контроля 65,7%. Результаты исследования трансмитрального кровотока непосредственно в диастолу у представителей обеих групп достоверно не различались. Но при сопоставлении этого параметра с нормой ($E/A > 1$) у каждого пациента в отдельности в обеих группах было установлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ чаще выявлялась у мужчин, ликвидаторов на ЧАЭС чем у пациентов не участвующих в ликвидации на ЧАЭС.

Учитывая противоречивость результатов различных исследований в области изучения генетических основ АГ, с целью изучения влияния полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на развитие и становление гипертензивного синдрома мы провели генотипирование гена eNOS у 80 пациентов ликвидаторов на ЧАЭС и 30 здоровых пациентов (табл. 1). Анализ распространенности аллелей свидетельствовал о преобладании аллеля Т в обеих группах (см. табл. 1).

Таблица 1. Результаты генотипирования у ликвидаторов на ЧАЭС – больных артериальной гипертензией

Генотипы, аллели	Ликвидаторы аварии на ЧАЭС		Больные АГ	
	n = 80	частота %	n = 30	частота %
ТТ	49	61,3	23	76,7
ТС	29	36,2	7	23,3
СС	2	2,5	0	0
аллель				
Т	127	79,3	53	88,3
С	33	20,7	7	8,8

Таблица 2. Связь генотипов гена оксида азота с основными ЭхоКГ характеристиками миокарда левого желудочка у ликвидаторов на ЧАЭС

Показатели	Ликвидаторы на ЧАЭС		P*
	ТТ	ТС	
ТмжпД (см)	1,1±0,02	1,2±0,03	<0,05
ТзслжД (см)	1,09±0,02	1,2±0,02	<0,05
ММЛЖ, г	229±6,5	248±6,1	<0,05
ИММЛЖ, г/м ²	131±2,2	136±2,5	<0,05
Ve/Va, см/с	0,81±0,02	0,91±0,04	<0,05

*P – степень достоверности показателей между группами с генотипами ТТ и ТС.

В табл. 2 представлены результаты исследования морфофункционального состояния сердца в зависимости от генотипа eNOS. Достоверные различия были обнаружены в группе пациентов с АГ, участвовавших в ликвидации на ЧАЭС. Так у обладателей генотипа СС этой группы регистрировались наибольшее значение толщины МЖП и ММЛЖ, которые достоверно превышали аналогичные показатели у лиц с генотипом ТС и ТТ (p < 0,05).

Распространенность генотипов аллелей eNOS у мужчин с АГ молодого и среднего возраста. Сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов (ТТ, ТС и СС) гена оксида азота среди ликвидаторов аварии на ЧАЭС показал, что гомозиготное состояние по Т аллелю (ТТ) было наиболее распространенным (61,3%), гетерозиготы ТС (36,2 %) встречались в 1,4 раза реже, а генотип СС встречался в 8,5 раза реже (2,5 %). Аналогичное распределение частоты встречаемости наблюдалось и среди аллелей: аллель Т встречался в 9,2 раза чаще аллеля С. У больных артериальной гипертензией, не участвующих в ликвидации аварии на ЧАЭС распределение генотипов было следующим: Генотип ТТ встречался в 1,4 раза чаще генотипа ТС, а генотип СС вообще отсутствовал. Частотное распределение аллелей у больных АГ, не участвующих в ликвидации аварии на ЧАЭС показало, что частота аллеля Т встречалась в 13,2 раза чаще, чем частота аллеля С.

Таким образом, у ликвидаторов аварии на ЧАЭС наиболее часто встречается генотип ТТ, частота встречаемости генотипа ТС занимает промежуточное положение, а частота аллеля СС была наименьшей в обеих группах.

Морфофункциональные параметры сердца у ликвидаторов на ЧАЭС и здоровых мужчин. Обнаружено достоверное различие величин массы миокарда левого желудочка и его индекса, толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки и соотношения пиковых скоростей тока крови в фазу активного и предсердного наполнения ЛЖ у носителей С-аллеля гена оксида азота по сравнению с гомозиготами по Т аллелю (P < 0,05).

Таким образом, полученные нами данные могут свидетельствовать о важной роли Т-786С – полиморфизма гена оксида азота в развитии ГЛЖ у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на ЧАЭС. Гипертрофия миокарда левого желудочка и диастолическая дисфункция по I типу достоверно чаще встречалась у больных артериальной гипертензией – носителей аллеля – полиморфного маркера Т-786С гена оксида азота.

Заключение. При молекулярно-генетических исследованиях у пациентов с АГ обеих возрастных групп не выявлено достоверных различий по распределению генотипов аллелей гена eNOS. Преобладающим в группе ликвидаторов

на ЧАЭС являлся генотип СС (43, 8%) , а в контрольной группе генотип С не выявлялся.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арабидзе Г.Г.* Основные принципы современной гипотензивной терапии // *Ангиология и сосудистая хирургия.* 1996. № 1. С. 130-139.
2. *Рысмендиев А.Ж.* Эпидемиология и профилактика основных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди различных популяций Казахстана // *Эпидемиология и профилактика сосудистых заболеваний среди отдельных популяций населения Казахстана и Узбекистана.* Алматы, 1993. С. 23-89.
3. Борьба с артериальной гипертензией (Доклад Комитета экспертов ВОЗ). М., 1997. 64 с.
4. *Баранов В.С.* Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям // *Медицинская генетика.* 2004. Т. 3. С. 102-112.
5. *Wang X.L., Sim A.S., Badenhop R.F.* et al. A smoking – dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene // *Nat. Med.* 1996. N 2. P. 41-45.
6. *Сосунов А.А.* Оксид азота как межклеточный посредник // *Биология.* 2000. С. 35.
7. *Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Постнов А.Ю., Агеев Ф.Т.* Генетические аспекты гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и артериальной гипертензии // *Терапевтический архив.* 2008. № 1. С. 77-84.
8. *Colombo M.G., Paradossi U., Andreassi M.G., Clireco A.* et. al. Endothelial Nitric oxide synthase Gene Polymorphisms and Risk of coronary artery Disease // *Clinical Chemistry.* 2003. 49:3. P. 389-395.
9. *Ибрагимова Л.С.* Функциональное состояние щитовидной железы, коры надпочечников и особенности клинического течения заболеваний гастродуоденальной зоны у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. канд. Алматы, 2000. 23 с.
10. *Легеза В.И.* Ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС – 10 лет спустя // *Тер. архив.* 1998. № 1. С. 77-79.
11. *Лазюк Д.К., Гайдук В.Н., Крушевская Т.В.* и др. Заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения среди переселенцев и ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // *Экология, радиация, здоровье: Материалы 2-й международной конференции.* Семипалатинск, 1998. С. 146.

Summary

Genotype CC appeared most unfavorable in relation to left ventricular myocardial hypertrophy. Its carriers had thickest right ventricular myocardium, the largest mass of the left ventricle. Homozygotes by allele-C had most pronounced changes in a 24-h BP profile.

Key words: eNOS gene, arterial hypertension, radiation.