

УДК 616.12-008.331.1-053.6:616.1-037

*Н.В. Коновалова**Харьковский национальный медицинский университет
Областная детская клиническая больница***СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА
У ПОДРОСТКОВ С ГИПОТАЛАМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА eNOS**

Изучен полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (4/5-кратный повтор 27 нуклеотидных пар в интроне 4 (4b,4a) у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода и артериальной гипертензией и установлена его взаимосвязь с развитием артериальной гипертензии и поражением органов-мишеней.

Ключевые слова: полиморфизм гена, эндотелиальная NO-синтаза, подростки, артериальная гипертензия.

В настоящее время продолжается поиск кандидатных генов, кодирующих предрасположенность к различным заболеваниям, в том числе к артериальной гипертензии. Одним из генов-кандидатов, определяющих развитие сердечно-сосудистых заболеваний, признан ген синтазы оксида азота (NO) 3-го типа (eNOS3), который кодирует фермент – синтазу окиси азота и, таким образом, влияет на выработку NO. Оксид азота принимает участие в расслаблении гладкой мускулатуры сосудов, регуляции их роста, снижении адгезии тромбоцитов, в иммунных реакциях и др. [1–3]. Полиморфизм гена eNOS3 в 4-м интроне представлен двумя аллелями: аллелем b, в котором имеются пять повторяющихся фрагментов размером 27 нуклеотидных пар, и аллелем a, в котором только четыре таких повтора. В популяции аллель с пятью повторами встречается значительно чаще, чем с четырьмя [1]. У лиц, гомозиготных по редкому аллелю, имеющих генотип 4a/4a, повышен уровень нитратов и нитритов в крови, напрямую связанный со скоростью выработки NO эндотелием сосудов. Последнее свидетельствует о потенциальной генетической роли генотипа 4a/4a как фактора риска развития атеросклероза и заболеваний, приводящих к нарушению нормальной выработки NO [2]. Обнаружена достоверно большая частота аллеля a у пациентов с эссенциальной гипертензией в японской популяции, в группе больных с артериальной гипер-

тензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка по сравнению со здоровыми [3].

В доступной нам литературе подобных исследований у пациентов детского возраста мы не обнаружили. В то же время сердечно-сосудистая патология остается одной из ведущих причин инвалидности и смертности среди взрослого населения, в ее структуре АГ занимает значимое место [4–7]. Одним из заболеваний, включающим АГ и ожирение, является гипоталамический синдром пубертатного периода. Установлено, что почти у 1/3 детей и подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода АГ «переходит» во взрослый период жизни [4, 5]. Изложенное обуславливает перспективность изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота у подростков с избыточной массой тела и АГ, а также изучение взаимосвязи различных вариантов генотипа и уровня гомоцистеина сыворотки крови как независимого модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний у подростков с АГ [8–10].

Целью настоящего исследования явилось совершенствование ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода, АГ путем изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота и уровня гомоцистеина сыворотки крови при различном генотипе.

© Н.В. Коновалова, 2014

Материал и методы. Обследован 101 подросток, из них (88,1±3,1) % мальчиков и (11,9±3,2) % девочек, в возрасте от 14 до 17 лет, средний возраст – (15,8±0,66) лет, поступивших в областную детскую клиническую больницу с наличием у них в анамнезе указаний на эпизоды повышения артериального давления.

Изучены данные анамнеза и клиники, физического развития с определением объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), абдоминального ожирения (соотношение ОТ/ОБ), индекса массы тела (ИМТ). С целью уточнения диагноза проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата MDplus (Россия, Новосибирск). Изучено состояние сердечно-сосудистой системы методом доплерэхокардиографии по стандартной методике, рекомендованной Ассоциацией специалистов по эхокардиографии [11]. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота изучали с помощью полимеразной цепной реакции. Уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с различным генотипом устанавливали методом иммуноферментного анализа. Полученные данные статистически обрабатывали с применением параметрических и непараметрических методов.

Результаты и их обсуждение. При изучении полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS установлено наличие следующих генотипов: 4b4b у 47 подростков [(46,5±7,3) %], 4b4a у 43 [(42,5±7,6) %], 4a4a у 11 подростков [(11±9,9) %]. Жалобы на наличие эпизодов повышения артериального давления выявлены у 90 % детей, независимо от генотипа.

Установлено наличие абдоминального типа ожирения и увеличение ИМТ у детей

с генотипом 4a4a (p=0,01). В группе подростков с генотипом 4a4a, по данным СМАД, преобладали стабильные формы АГ.

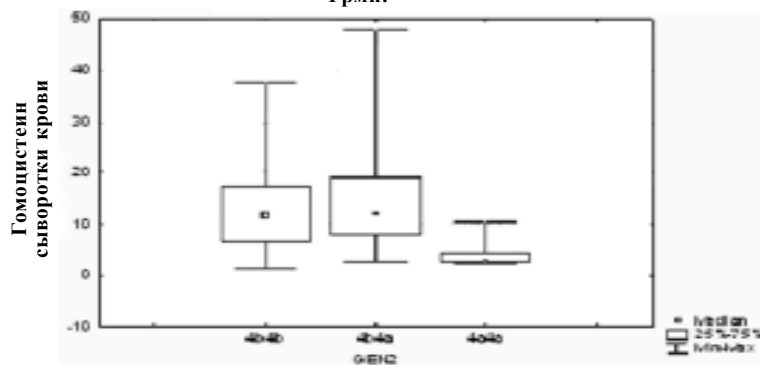
При анализе уровня гомоцистеина сыворотки крови установлены достоверные различия между группами пациентов с различным генотипом (p=0,0001), рисунок.

Так, уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с генотипом 4b4b составил ME = 11,8 [LQ-6,9; UQ-17,3] мкмоль/л; 4b4a – ME = 12,2 [LQ-7,9; UQ- 19,3] мкмоль/л; 4a4a – ME = 2,9 [LQ-2,5; UQ-4,6] мкмоль/л. Достоверные отличия уровня гомоцистеина установлены для пациентов с генотипом 4a4a (p=0,0001).

Поскольку повышение уровня гомоцистеина связано с оксидационным стрессом, так как данная аминокислота является предшественником главного клеточного антиоксидантного соединения – глутатиона, в результате образуются свободные радикалы, изменяющие течение окислительно-восстановительных процессов внутри клетки [10]. Эндогенный NO может регулировать метильный цикл потоком железа и активированием цистатион-β-синтазы, изменяя направления метильного цикла с реметилирования на транссульфирование, сохраняя внутриклеточный резерв глутатиона с помощью адаптационных процессов. Изложенное объясняет выявление наименьшего содержания гомоцистеина в сыворотке крови у пациентов с генотипом 4a4a.

Установлены достоверные различия между уровнями триглицеридов (p < 0,05), липопротеидов очень низкой плотности (p < 0,05) и инсулина (p < 0,05) у пациентов с различным генотипом.

Диаграмма размаха по группам
Грми:



Уровень гомоцистеина сыворотки крови у пациентов с различным генотипом

Выводы

1. Определение уровня гомоцистеина сыворотки крови как независимого модифицируемого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и изучение полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота целесообразно проводить у подростков с артериальной гипертензией и избыточной массой тела с целью стратификации факторов кардиоваскулярного риска.

2. Достоверные отличия уровня гомоцистеина сыворотки крови, установленные у пациентов с генотипом *4a4a* ($p=0,0001$), выявленные изменения уровня триглицеридов

($p < 0,05$), липопротеидов очень низкой плотности ($p < 0,05$) и инсулина сыворотки крови ($p < 0,05$) по сравнению с установленными у подростков генотипами *4b4b* и *4b4a* позволяют отнести первых к группе повышенного риска по развитию и прогрессированию артериальной гипертензии и связанных с нею поражений органов-мишеней.

3. Перспективным считаем продолжение исследований в данном направлении с целью уточнения прогностических факторов поражения сердечно-сосудистой системы у подростков с избыточной массой тела и артериальной гипертензией.

Литература

1. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава, Т.В. Сергеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 4. – С. 43–50.
2. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and blood pressure, left ventricular mass and carotid artery atherosclerosis in a population-based cohort / J. Karvonen, H. Kauma, K. Kervinen [et al.] // J. Intern. Med. – 2002. – Vol. 251. – P. 102–110.
3. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease / A. Persu, M.S. Stoenoiu, T. Messiaen [et al.] // Hum Molecul Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 229–241.
4. Мищенко Л.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков / Л.А. Мищенко // Здоров'я України. – 2006. – № 24 (1). – С. 52–54.
5. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте / О.А. Кисляк. – М., 2007. – 288 с.
6. Діагностика та лікування первинної артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків (методичні рекомендації) / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович, Л.І. Місюра [та ін.]. – К. : НМУ, 2006. – 43 с.
7. Сиренко Ю.Н. Артериальная гипертензия и сопутствующая патология / Ю.Н. Сиренко. – Донецк: Вид. Заславский О.Ю., 2010. – 384 с.
8. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Олефриенко // Лаборатория. – 2002. – № 1. – С. 3–7.
9. Beaudin A.E. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression / A.E. Beaudin, P.J. Stover // Birth. Defects Res. C. Embryo Today. – 2007. – Vol. 81. – P. 183–203.
10. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis / A. Coppola, G. Davi, V. De Stefano [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 2000. – Vol. 26. – P. 243–254.
11. Воробьев А.С. Амбулаторная эхокардиография у детей: руководство для врачей / А.С. Воробьев. – СПб. : Изд-во спец лит-ры, 2010. – 543 с.

Н.В. Коновалова**СТРАТИФІКАЦІЯ ФАКТОРІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ У ПІДЛІТКІВ З ГІПОТАЛАМІЧНИМ СИНДРОМОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ Й АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ eNOS**

Досліджено поліморфізм гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (4/5-разовий повтор 27 нуклеотидних пар в інтроні 4 (*4b,4a*) у підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду й артеріальною гіпертензією та визначено його взаємозв'язок з розвитком артеріальної гіпертензії й ураженням органів-мішеней.

Ключові слова: поліморфізм гена, ендотеліальна NO-синтаза, підлітки, артеріальна гіпертензія.

N.V. Konovalova**STRATIFICATION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN ADOLESCENTS WITH DIENCEPHALIC SYNDROME OF PUBERTY AND ARTERIAL HYPERTENSION ON THE GENOTYPE eNOS**

The authors investigated endothelial nitrogen oxide synthase gene polymorphism 4/5-fold repeat of 27 nucleotide pairs in intron 4 (*4b,4a*) in adolescents with diencephalic syndrome of puberty and arterial hypertension, lesion of organ-target.

Key words: gene polymorphism, endothelial nitrogen oxide synthase, adolescents, arterial hypertension.

Поступила 13.10.14