

This fluorophore was injected intravenously at a dose of 5 mg/kg. The study included 10 mature male white rats (the age - 4.5-5.5 months and body weight - 250-330 grams) and 5 white rabbits (the age - 4.5-5 months and body weight - 4,000-5,400 grams). Experimental animals were divided into 2 groups. Animals of Group I were administered saline; topographic anatomy of the biliary tree and ureters was studied. Group II was the studied group. Before surgery, animals fasted for 10 hours. The anaesthesia was conducted using thiopental sodium. Each rat was immobilized lying on its back, then, the operating field was prepared and midline incision was done. The camera and the light source of intraoperative imaging system (HEV LapVison) were connected to laparoscope fixed above the operating field. During surgical revision of the abdomen, the liver, the biliary tree, the kidneys and ureters were identified. After intravenous injection of fluorescent, real-time continuous video was recorded and displayed. The record lasted for 80 minutes.

Results. At 16±2 sec, we observed fluorescence of the renal parenchyma. The tissue was green having micro-rough surface; fluorescence lasted for 20±4 min. The imaging of the ureter started

since 20±2 sec. At 90±10 sec, clear visualization of the liver parenchyma appeared. Fluorescence of the bile ducts remained clear, i.e. small and large branches of the biliary tree were clearly visualized. Fluorescence was observed throughout the experiment for 80 min.

Conclusions. The visualization of fluorescence in HEV light is a new technique that shows efficacy in the imaging of the liver, the kidneys, ureters and the biliary tree. Fluorescein excretion via bile and urine gives it a high selectivity. Furthermore, this method is cheaper than identification in the near-infrared range as fluorescein costs less than indocyanine green. HEV LapVison showed good results throughout the research. It includes a video processing unit and a light source, thus being adapted for use in laparoscopic surgery. Due to the results of the experiment, we can state that the use of fluorescein and HEV LapVison may be able to improve intraoperative navigation as well as to reduce complications.

Keywords: *fluorescence; laparoscopy; intraoperative contrasting; bile ducts; ureter.*

Надійшла 01.06.2016 року.

УДК: 616.12–008.331.1–055.1:343.982.34:572.524

Палагнюк Г.О.

Співвідношення концентрацій ендотеліну-1 та С-натрійуретичного пептиду у чоловіків з гіпертонічною хворобою різної тяжкості. Регулююча роль поліморфізму гена ендотеліну-1

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Кафедра внутрішньої медицини медичного факультету №2

м. Вінниця, Україна

e-mail: Anjutavukola@rambler.ru

Резюме. Вступ. Незважаючи на загальні зусилля, ГХ залишається однією з найбільш значущих медичних та соціальних проблем. Вважають, що ЕГ є мультифакторіальним захворюванням, і одну із ключових ролей в якій відіграє поліморфізм генів, що можуть відповідати за регуляцію артеріального тиску. Одним з найменш досліджених з цієї точки зору є одноклеотидний поліморфізм гена ET-1, що призводить до заміни амінокислот лізину (Lys) на аспарагін (Asn) у положенні 198 поліпептидного ланцюга (Lys198Asn). **Мета.** Покращення діагностики тяжкості ГХ шляхом встановлення плазмових концентрацій ET-1, СНП та коефіцієнта СНП/ЕТ-1 при успадкуванні поліморфних генотипів гена ET-1. **Матеріали і методи.** У дослідженні взяло участь 79 чоловіків без серцево-судинної патології (група контролю), 62 особи чоловічої статі з ГХ II ст., та 50 чоловіків з ГХ ускладненою ХСН ІА ст. Всі пацієнти були репрезентативними за віком. Генотипування поліморфної ділянки Lys198Asn гена ET-1 виконували шляхом проведення полімеразної ланцюгової реакції. Концентрація ET-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу. **Результати.** Встановлено, що у чоловіків з групи контролю генотип Lys/Lys гена ET-1 зустрічається у 65,82% осіб, носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) - 34,18%, алель Lys 79,75%, алель Asn - 20,25%. У пацієнтів з ГХ II ст. генотип Lys/Lys гена ET-1 визначається у 56,45%, носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) - 43,55%, алель Lys - 73,39%, алель Asn - 26,61%. В осіб чоловічої статі з ГХ, ускладненою ХСН ІА ст., генотип Lys/Lys виявлений у 66,00%, носії алелі Asn (генотипи Lys/Asn та Asn/Asn) - 34%, алель Lys - 80%, алель Asn - 20%. Встановлено, що у чоловіків групи контролю, у пацієнтів з ГХ II ст. та у осіб з ГХ та ХСН ІА ст. - носіїв алелі Asn - плазмовий рівень ET-1 (2,53±0,12 фмоль/мл, 13,90±0,22 фмоль/мл та 14,07±0,18 фмоль/мл, відповідно) та СНП (2,98±0,08 пмоль/мл, 5,90±0,11 пмоль/мл та 5,93±0,18 пмоль/мл, відповідно) вірогідно вищі, ніж у гомозиготних носіїв Lys/Lys (ET-1 1,41±0,05 фмоль/мл, 11,58±0,23 фмоль/мл та 12,89±0,08 фмоль/мл, відповідно, СНП - 2,02±0,29 пмоль/мл, 4,68±0,12 пмоль/мл та 4,88±0,09 пмоль/мл, відповідно). Аналіз отриманих даних показав, що у осіб з ГХ II ст. та ГХ III ст. носіїв генотипу Lys/Lys (0,40±0,003 ум.од. та

0,38±0,006 ум.од., відповідно) та алелі Asn (0,42±0,004 ум.од. та 0,42±0,007 ум.од., відповідно) коефіцієнт СНП/ЕТ-1 достовірно нижче, ніж у в групі контролю (1,49±0,04 ум.од. та 1,22±0,05 ум.од., відповідно). При носійстві алелі Asn у групі контролю показник СНП/ЕТ-1 вірогідно нижче, ніж у володарів генотипу Lys/Lys, проте у пацієнтів з ГХ різниці у коефіцієнті СНП/ЕТ-1 не відмічається. **Висновки.** Встановлено, що у чоловіків групи контролю та у осіб з ГХ різної тяжкості вірогідно частіше зустрічається генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1. У чоловіків з ГХ II ст. та з ГХ ускладненою ХСН ІА ст. плазмові концентрації ET-1, СНП достовірно вищі, а коефіцієнт СНП/ЕТ-1 менший, ніж в осіб без серцево-судинної патології при усіх генотипах гена ET-1. Алель Asn асоціюється з найвищими показниками ET-1 та СНП у плазмі крові в кожній групі дослідження.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, хронічна серцева недостатність, поліморфізм гена ET-1, плазмова концентрація ET-1, рівень СНП у плазмі крові.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. В Україні, як і в усьому світі, гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із найбільш поширених захворювань. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, в 2014 році в Україні зареєстровано понад 12 млн. осіб зі стабільно підвищеним АТ, що становить в межах 30% дорослого населення [5].

На сьогодні саме ендотеліальна дисфункція (дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку, і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів з іншого) розглядається в якості одного із механізмів розвитку та прогресування ГХ. За останній час збільшилась кількість даних щодо більш вагомого, ніж це уявляли раніше, значення есенціальної гіпертензії (ЕГ) як фактора ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2].

На думку різних авторів, генетичні чинники визначають

розвиток ГХ у 30%-80% випадків хвороби. Одним із таких чинників є поліморфізм гена ендотеліну-1 (ET-1) (Lys198Asn), який має безпосередній вплив на плазмову концентрацію ET-1 в бік її збільшення [1, 3, 6]. Не менш важливим, ніж можливий генетичний контроль концентрації ET-1 у осіб при ГХ та ХСН є концентрація прямого антагоніста цього пептиду – С-натрійуретичного пептиду (СНП). Останній може по різному змінюватись в залежності від рівнів ET-1 при носійстві його окремих генів в нормі і при серцево-судинній патології. Проте, дослідження структурних змін гена ET-1 при ЕГ та вплив його поліморфізму на рівні ET-1 та СНП у плазмі крові в світі є маловивченими, а в Україні не досліджувались взагалі.

Мета дослідження. Покращити діагностику тяжкості ГХ, у чоловіків 40-60 років, мешканців Подільля, шляхом визначення плазмових концентрацій вазоактивних пептидів – ET-1 та СНП та їх співвідношення при поліморфізмі гена ET-1 (Lys198Asn).

Матеріали та методи дослідження

Для вирішення поставленої цілі була обстежена 191 особа чоловічої статі, мешканці Подільського регіону, у віці 40-60 років, із них 79 осіб склали контрольну групу (група порівняння). До першої групи увійшли 62 особи з ГХ II ст., до другої - 50 пацієнтів з ГХ, що ускладнена ХСН ІІА ст. Чоловіки з усіх груп дослідження були репрезентативними за віком. Всі пацієнти знаходились на лікуванні в терапевтичному та неврологічному відділеннях Вінницького обласного клінічного диспансеру радіаційного захисту населення МОЗ України, Військово-медичному центрі Центрального регіону Військово-повітряних сил України (м. Вінниця) та спостерігались амбулаторно у період з грудня 2013 року по червень 2014 року. До контрольної групи були включені особи, результати об'єктивного та загальноклінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку ССС. Критеріями включення у дослідження пацієнтів з ГХ були: верифікований діагноз ГХ, з обов'язковим виключенням симптоматичної АГ, відсутність в анамнезі та за медичною документацією даних про перенесені ускладнення ГХ, таких як інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність симптомів та анамnestичних указівок на ІХС, розвиток якої передував виникненню ГХ. Діагноз ГХ встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та 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) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 року.

Діагноз ХСН, як і ГХ, встановлювався на підставі скарг хворих, даних анамнезу, фізикального, лабораторних та інструментальних методів дослідження відповідно до Протоколу надання медичної допомоги хворим із ХСН, 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).

Критерії виключення із подальшого дослідження для всіх груп дослідження: наявність хронічного обструктивного захворювання легень, новоутворень, порушень функцій нирок, печінки, ендокринні захворювання, хвороби системи крові.

Генотипування поліморфної ділянки Lys198Asn гена ET-1 виконували шляхом проведення ампліфікації методом полімеразної ланцюгової реакції. Дослідження проводилось спільно з НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава, керівник проф. ІП. Кайдашев). Концентрація ET-1 у плазмі крові обстежуваних визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою набору реактивів фірми «DRG» (США) та апарату для проведення ІФА «Humareader single» (Німеччина). Для визначення плазмової концентрації С-натрійуретичного пептиду шляхом імуноферментного методу були використані реактиви фірми «BIOMEDICA» (Німеччина) на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина). Математичну обробку виконували на персональному комп'ютері з використанням стандартного статистичного пакету STATISTICA 6,0.

Таблиця 1. Частотність генотипів гена ET-1 у чоловіків, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою 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 та 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	

Результати дослідження

Розподіл частот генотипів гена ET-1 серед чоловіків групи контролю та хворих на ГХ відповідав рівновазі Харді-Вайнберга.

Досліджено, що в контрольній групі генотип Lys/Lys гена ET-1 визначається у 52 чоловіків (65,82%), генотип Lys/Asn – 22 осіб (27,85%), а генотип Asn/Asn у 5 (6,33%) (p_{Lys/Asn-Lys/Lys}<0,0001; p_{Asn/Asn-Lys/Lys}<0,0001; p_{Asn/Asn-Lys/Asn}<0,001). Встановлено, що у чоловіків з ГХ II ст. генотип Lys/Lys гена ET-1 зустрічається у 35 чоловіків (56,45%), генотип Lys/Asn у 21 особи чоловічої статі (33,87%) та генотип Asn/Asn у 5 (9,68%) (p_{Lys/Asn-Lys/Lys}<0,01; p_{Asn/Asn-Lys/Lys}<0,0001; p_{Asn/Asn-Lys/Asn}<0,001). У пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст., генотип Lys/Lys гена ET-1 виявлений у 33 чоловіків (66,00%), генотип Lys/Asn у 21 (28,00%) та генотип Asn/Asn у 3 осіб (6,00%) (p_{Lys/Asn-Lys/Lys}<0,0001; p_{Asn/Asn-Lys/Lys}<0,0001; p_{Asn/Asn-Lys/Asn}<0,01). У зв'язку з низькою частотою носійства генотипу Lys/Asn, чоловіки з генотипами Lys/Asn та Asn/Asn були об'єднані як носії алелі Asn в кожній підгрупі дослідження (табл. 1).

Частота розподілу алелів у групі контролю становить - алель Lys – 79,75%, алель Asn – 20,25% (p<0,0001), у пацієнтів з ГХ II ст. - алель Lys 73,39%, а алель Asn – у 26,61% (p<0,0001), у осіб з ГХ та ХСН ІІА ст. - алель Lys 80,00% чоловіків, а алель Asn – у 20,00% осіб (p<0,0001).

Відомо, що поліморфізм гена ET-1 може призводити до зміни концентрації ET-1 у плазмі крові. Тому, стало цікавим визначити рівень даного пептиду, а також його антагоніста – СНП, та їх співвідношення у чоловіків при носійстві різних генотипів гена ET-1. Плазмові рівні ET-1 при поліморфних генотипах гена ET-1 представлені в табл. 2.

Досліджено, що у чоловіків з ГХ різної тяжкості при носійстві будь-якого генотипу гена ET-1 плазмова концентрація ET-1 вірогідно вища, ніж в групі контролю. В осіб з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст. - носіїв генотипу Lys/Lys гена ET-1 спостерігається найвища концентрація пептиду, проте у володарів алелі Asn рівень ET-1 між пацієнтами з ГХ не відрізняється. Порівнюючи плазмові концентрації ET-1 в

Таблиця 2. Плазмова концентрація ET-1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена ET-1 (фмоль/мл) (M±m)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	1,41±0,05 (n=52) (1)	2,53±0,12 (n=27) (4)	p ₄₋₁ <0,0001
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	11,58±0,23 (n=35) (2)	13,90±0,22 (n=27) (5)	p ₅₋₂ <0,0001
Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	12,89±0,08 (n=33) (3)	14,07±0,18 (n=17) (6)	p ₆₋₃ <0,0001
p	p ₂₋₁ <0,0001; p ₃₋₁ <0,0001; p ₃₋₂ <0,0001	p ₅₋₄ <0,0001; p ₆₋₄ <0,0001; p ₆₋₅ >0,05	

Таблиця 3. Плазмова концентрація СНП у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена ET-1 (пмоль/мл) (M±m)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	2,02±0,29 (n=52) (1)	2,98±0,08 (n=27) (4)	p ₄₋₁ <0,0001
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	4,68±0,12 (n=35) (2)	5,90±0,11 (n=27) (5)	p ₅₋₂ <0,0001
Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	4,88±0,09 (n=33) (3)	5,93±0,18 (n=17) (6)	p ₆₋₃ <0,0001
p	p ₂₋₁ <0,0001; p ₃₋₂ >0,05 p ₃₋₁ <0,0001	p ₅₋₄ <0,0001; p ₆₋₅ >0,05 p ₆₋₄ <0,0001	

кожній групі дослідження, виявлено, що алель Asn асоціюється з більшим рівнем пептиду, ніж у носіїв генотипу Lys/Lys.

Наступним кроком стало визначення плазмових концентрацій СНП у чоловіків-носіїв різних генотипів гена ET-1 (табл. 3).

У чоловіків з ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст., рівень СНП достовірно вище, ніж в групі контролю при носійстві усіх варіантів генотипу гена ET-1. Однак, вірогідної різниці у плазмовій концентрації пептиду між пацієнтами з ГХ різної тяжкості, що є носіями генотипу Lys/Lys та алелі Asn не виявлено. Цікавим був той факт, що носії алелі Asn мають достовірно вищий рівень СНП, ніж носії генотипу Lys/Lys у хворих з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. та у осіб без серцево-судинної патології.

Для оцінки балансу вазодилататора/вазоконстриктора був розрахований коефіцієнт СНП/ET-1 у чоловіків - володарів поліморфних генотипів гена ET-1 (табл. 4).

Аналіз отриманих даних показав, що у носіїв генотипу Lys/Lys та алелі Asn коефіцієнт СНП/ET-1 достовірно нижче у осіб з ГХ різної тяжкості, ніж в групі контролю, однак немає вірогідної різниці у співвідношенні пептидів між чоловіками з ГХ ускладненою та неускладненою ХСН ІІА ст. При носійстві алелі Asn у групі контролю показник СНП/ET-1 вірогідно нижче, ніж у володарів генотипу Lys/Lys, проте в інших групах дослідження носійство алелі Asn не асоціюється зі зміною коефіцієнта СНП/ET-1 у плазмі крові.

Обговорення

Встановлено, що в осіб без серцево-судинної патології та у пацієнтів з ГХ різної тяжкості домінує генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1. Подібні результати отримані в роботах Treiber F. A. et. al. (Великобританія) при дослідженні здорових осіб негроїдної та білої раси [14]. A. U. Dzholdasbekova, A. E. Gaipov (Казахстан) показали, що у чоловіків групи контролю та у пацієнтів з ГХ переважає генотип Lys/Lys [9]. Такі ж дані отримані в осіб чоловічої та жіночої статі, що проживають на території Сум (Україна) [4]. Varath A. et. al. (Угорщина) отримали наступні результати – здорові підлітки різної статі в основному є носіями генотипу Lys/Lys, однак у осіб з АГ достовірно частіше зустрічаються генотипи Lys/Lys, Lys/Asn та алель Lys, ніж генотип Asn/Asn та алель Asn [8]. У роботі Jin J. J. et. al. (Японія) продемонстровано, що у чоловіків і жінок з ГХ теж переважає генотип Lys/Lys гена ET-1 [10]. Проте, у дослідженні, що проводилось у містах Франції, на території Північної Ірландії та в Турції показано, що достовірної різниці у частоті зустрічальності генотипів і алелів гена ET-1 між пацієнтами групи контролю не встановлено [11,13].

Досліджено, що у пацієнтів всіх груп обстеження носійство алелі Asn асоціюється з вищим рівнем ET-1 у плазмі крові в порівнянні з генотипом Lys/Lys гена ET-1. В осіб з ГХ різної тяжкості при носійстві як генотипу Lys/Lys так і алелі Asn гена ET-1 рівень ET-1 в плазмі крові достовірно

Таблиця 4. Коефіцієнт СНП/ET-1 у чоловіків групи контролю, хворих на ГХ II ст. та у пацієнтів з ГХ, ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві різних генотипів гена ET-1 (ум.од.) (M±m)

Група	Носії генотипу Lys/Lys	Носії алелі Asn	p
Група контролю (n=79)	1,49±0,04 (n=52) (1)	1,22±0,05 (n=27) (4)	p ₄₋₁ <0,0001
Пацієнти з ГХ II ст. (n=62)	0,40±0,003 (n=35) (2)	0,42±0,004 (n=27) (5)	p ₅₋₂ >0,05
Пацієнти з ГХ та ХСН ІІА ст. (n=50)	0,38±0,006 (n=33) (3)	0,42±0,007 (n=17) (6)	p ₆₋₃ >0,05
p	p ₂₋₁ <0,0001; p ₃₋₁ <0,0001 p ₃₋₂ >0,05	p ₅₋₄ <0,0001; p ₆₋₅ >0,05 p ₆₋₄ <0,0001	

вище, ніж в осіб групи контролю. Подібні дані отримані в роботі Березикової Е. М. (Росія), де чоловіки і жінки – володарі генотипу Asn/Asn мали вірогідно вищий рівень ET-1, ніж гомозиготи Lys [1]. Щеглова Е. В. (Владикавказ, Росія) показала, що носійство алеля Asn асоціюється з вищим рівнем ET-1 у плазмі крові, ніж у пацієнтів з генотипом Lys/Lys [6]. Barden A. E. et. al. (Австралія) дослідив, що генотип Asn/Asn у вагітних жінок призводить до достовірно найбільшої плазмової концентрації ET-1, в порівнянні з варіантом генотипу Lys/Asn та гомозиготним генотипом Lys/Lys [7]. Проте існують і протилежні дослідження - Tanaka C. et. al. (Японія) вказали, що особи з EG, що мають генотип Asn/Asn, мають тенденцію до збільшення рівня ET-1 в плазмі крові, в порівнянні з хворими з генотипом Lys/Lys, проте достовірної різниці не виявлено [12].

У даній роботі вперше були визначені плазмові концентрації СНП у чоловіків-носіїв різних генотипів гена ET-1, мешканців Поділля. Рівень СНП у плазмі крові чоловіків з ГХ, ускладненою та неускладненою ХСН ІІА ст. вірогідно вищий, ніж в групі контролю при носійстві будь-якого варіанту генотипу гена ET-1, проте між пацієнтами з ГХ різної тяжкості різниці не виявлено. Плазмова концентрація СНП, як і ET-1 у всіх трьох групах дослідження, вірогідно вища у володарів алелі Asn, що може пояснюватись компенсаторною гіперпродукцією СНП на синтез потужного вазоконстриктора ET-1 у чоловіків з ГХ.

Останнім кроком стала оцінка співвідношення двох судинних антагоністів - СНП та ET-1 в осіб без серцево-судинної патології та у пацієнтів з ГХ різної тяжкості при успадкуванні поліморфних варіантів гена ET-1. Встановлено, що у чоловіків з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. при носійстві генотипу Lys/Lys та алелі Asn коефіцієнт СНП/ET-1 вірогідно нижче, ніж у групі контролю, проте між пацієнтами з ГХ різниці не знайдено. Такі зміни вазоактивних пептидів вказують на дисбаланс між вазодилататором та вазоконстриктором, у бік зменшення першого, що є однією із ланок патогенезу розвитку ГХ. У чоловіків групи контролю носійство алелі Asn асоціюється з нижчим рівнем СНП/ET-1 в порівнянні з генотипом Lys/Lys гена ET-1. Схожих досліджень на теренах України та світу не проводилось.

Висновки

1. У чоловіків 40-60 років мешканців Подільського регіону України без серцево-судинних захворювань, з ГХ II ст. та з ГХ ускладненою ХСН ІІА ст. переважає генотип Lys/Lys та алель Lys гена ET-1.

2. У чоловіків при ГХ різної тяжкості плазмовий рівень ET-1 і СНП вірогідно більший, а коефіцієнт СНП/ET-1 нижчий, ніж в пацієнтів без серцево-судинної патології при носійстві будь-якого генотипу гена ET-1. В осіб чоловічої статі без серцево-судинних захворювань та у осіб з ГХ неускладненою та ускладненою ХСН ІІА ст. реєстрація алелі Asn гена ET-1 асоціюється з найвищою плазмовою концентрацією ET-1 (2,53±0,12 фмоль/мл, 13,90±0,22 фмоль/мл та

14,07±0,18 фмоль/мл, відповідно) та СНП (2,98±0,08 пмоль/мл, 5,90±0,11 пмоль/мл та 5,93±0,18 пмоль/мл, відповідно), порівнюючи з володарями генотипу Lys/Lys (плазмовий рівень ET-1 1,41±0,05 фмоль/мл, 11,58±0,23 фмоль/мл та 12,89±0,08 фмоль/мл, відповідно, плазмова концентрація СНП 2,02±0,29 пмоль/мл, 4,68±0,12 пмоль/мл та 4,88±0,09 пмоль/мл). Цей факт свідчить про необхідність врахування індивідуальних спадкових особливостей при визначенні рівнів вищезгаданих пептидів при проведенні діагностичних та наукових досліджень.

Література

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. Воронков Л. Г. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, А. Е. Багрий [та ін.] // Київ. – 2012. – 52 с.
3. Зарубина Е. Г. Роль генетической предрасположенности в развитии сердечно-сосудистой патологии у лиц молодого возраста с нарушением режима труда и отдыха / Е. Г. Зарубина, Е. В. Асеева // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №11. – С. 51-55.
4. 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.
5. Хвороби системи кровообігу як медико – соціальна і суспільно – політична проблема / під ред. Коваленка В. М., Корнацького В. М., – Київ: 2014. – 280 с.
6. Щеглова Е. В. Клиническое и прогностическое значение полиморфизма некоторых генов-кандидатов и маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, перенёсших острый коронарный синдром: Автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.05 / Е. В. Щеглова. – Владикавказ, 2008. – 23 с.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Jin J. J. Association of Endothelin-1 Gene Variant With Hypertension / J. J. Jin, J. Nakura, Z. W. [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 163-167.
11. Senol S. Endothelin-1 Gene Polymorphism in Preoperative Myocardial Infarction with/without Coronary Artery Bypass Graft / S. Senol, I. Akar, K. Kargyn [et al.] // *Int J Hum Genet*. – 2014. – Vol. 14 (3,4). – P. 183-187.
12. 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.
13. Tired L. The Lys198Asn Polymorphism in the Endothelin-1 Gene Is Associated With Blood Pressure in Overweight People / L. Tired, O. Poirier, V. Hallet [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 1169-1174.
14. Treiber F. A. Endothelin-1 Gene LYS198ASN Polymorphism and Blood Pressure Reactivity / F. A. Treiber, P. Barbeau, G. Harshfield [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P. 494-499.

Палагнюк А.А.

Соотношения концентраций эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида у мужчин с гипертонической болезнью различной тяжести. Регулирующая роль полиморфизма гена эндотелина-1

Винницький національний медичинський університет ім. Н.І.Пирогова

Кафедра внутрішньої медицини медичинського факультета №2
Резюме. Введення. Незважаючи на загальні зусилля, ГБ залишається однією з найбільш значимих медичинських і соціальних проблем.

Считают, что ЭГ является мультифакториальным заболеванием, и одну из ключевых ролей в которой играет полиморфизм генов, которые могут отвечать за регуляцию артериального давления. Одним из наименее исследованных с этой точки зрения является однонуклеотидный полиморфизм гена ET-1, что приводит к замене аминокислот лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи (Lys198Asn). **Цель.** Улучшение диагностики тяжести ГБ, путем установления плазменных концентраций ЭТ-1, СНП и коэффициента СНП/ЭТ-1 при наследовании полиморфных генотипов гена ЭТ-1. **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 79 мужчин без сердечно-сосудистой патологии (группа контроля), 62 человека мужского пола с ГБ II ст., и 50 мужчин с ГБ осложненной ХСН II А ст. Все пациенты были репрезентативными по возрасту. Генотипирование полиморфного участка Lys198Asn гена ЭТ-1 выполняли путем проведения полимеразной цепной реакции. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови обследуемых определяли методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Установлено, что у мужчин из группы контроля генотип Lys/Lys гена ET-1 встречается у 65,82% лиц, носители аллели Asn (генотипы Lys/Asn и Asn/Asn) - 34,18%, аллель Lys 79,75%, аллель Asn - 20,25%. У пациентов с ГБ II ст. генотип Lys/Lys гена ЭТ-1 определяется у 56,45%, носители аллели Asn (генотипы Lys/Asn и Asn/Asn) - 43,55%, аллель Lys - 73,39%, аллель Asn - 26,61%. У лиц мужского пола с ГБ, осложненной ХСН II А ст., генотип Lys/Lys обнаружен у 66,00%, носители аллели Asn (генотипы Lys/Asn и Asn/Asn) - 34%, аллель Lys - 80%, аллель Asn - 20%. Установлено, что у мужчин в группе контроля, у пациентов с ГБ II ст. и у лиц с ГБ и ХСН II А ст. - носителей аллеля Asn - плазменный уровень ЭТ-1 (2,53±0,12 фмоль/мл, 13,90±0,22 фмоль/мл и 14,07±0,18 фмоль/мл, соответственно) и СНП (2,98±0,08 пмоль/мл, 5,90±0,11 пмоль/мл и 5,93±0,18 пмоль/мл, соответственно) достоверно выше, чем у гомозиготных носителей Lys/Lys (ЭТ-1 1,41±0,05 фмоль/мл, 11,58±0,23 фмоль/мл и 12,89±0,08 фмоль/мл, соответственно, СНП - 2,02±0,29 пмоль/мл, 4,68±0,12 пмоль/мл и 4,88±0,09 пмоль/мл, соответственно). Анализ полученных данных показал, что у лиц с ГБ II ст. и ГБ III ст. носителей генотипа Lys/Lys (0,40±0,003 у.е. и 0,38±0,006 у.е., соответственно) и аллеля Asn (0,42±0,004 у.е. и 0,42±0,007 у.е., соответственно) коэффициент СНП/ЭТ-1 достоверно ниже, чем в группе контроля (1,49±0,04 у.е. и 1,22±0,05 у.е., соответственно). При носительстве аллеля Asn в группе контроля показатель СНП/ЭТ-1 достоверно ниже, чем у обладателей генотипа Lys/Lys, однако у пациентов с ГБ различия в коэффициенте СНП/ЭТ-1 не отмечается. **Выводы.** Установлено, что у мужчин в группе контроля и у лиц с ГБ различной тяжести достоверно чаще встречается генотип Lys/Lys и аллель Lys гена ЭТ-1. У мужчин с ГБ II ст. и с ГБ осложненной ХСН II А ст. плазменные концентрации ЭТ-1, СНП достоверно выше, а коэффициент СНП/ЭТ-1 меньше, чем у лиц без сердечно-сосудистой патологии при всех генотипах гена ЭТ-1. Аллель Asn ассоциируется с высокими показателями ЭТ-1 и СНП в плазме крови в каждой группе исследования.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм гена ЭТ-1, плазменная концентрация ЭТ-1, уровень СНП в плазме крови.

H.O. Palahniuk

Ratio of Endothelin-1 and C-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Men with Hypertensive Disease of Different Severity. The Regulatory Role of Polymorphism of the Endothelin-1 Gene

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine
e-mail: Anjutavukola@rambler.ru

Abstract. Introduction. Despite overall effort hypertensive disease (HD) is one of the most significant health and social problem. Essential hypertension is believed to be a multifactorial disease and polymorphism of genes that may be responsible for the regulation of blood pressure plays the key role in it. The least explored in this regard is single nucleotide polymorphism of ET-1 leading to the replacement of the amino acids of lysine (Lys) to asparagine (Asn) at position of 198th polypeptide chain (Lys198Asn). **The objective** of the research was to improve diagnosis of HD severity determining plasma concentration of ET-1, C-type natriuretic peptides (CNP) and the coefficient of CNP/ET-1 in patients with different genotypes of ET-1 gene. **Materials and methods.** The study involved 79 men without cardiovascular diseases (control group), 62 men with II stage HD and 50 men with HD complicated by chronic heart failure (CHF) II-III classes according to NYHA Classification. All patients were representative by age. Genotyping of ET-1 gene was conducted using polymerase chain reaction. ET-1 concentration in plasma was determined using ELISA method. **Results.** Lys/Lys genotype of ET-1 gene was found to occur in 65.82% of

men in the control group, carriers of Asn allele (Lys/Asn and Asn/Asn genotypes) constituted 34.18%, Lys allele was observed in 79.75% of cases, Asn allele was detected in 20.25% of men. Among patients with II stage HD Lys/Lys genotype of ET-1 gene was observed in 56.45% of cases, the carriers of Asn allele (Lys/Asn and Asn/Asn genotypes) occurred in 43.55% of patients, Lys allele was found in 73.39% of cases, Asn allele was observed in 26.61% of patients. Among men with HD and CHF II A genotype Lys/Lys was found in 66.00% of cases, carriers of Asn allele (Lys/Asn and Asn/Asn genotypes) was observed in 34.00% of patients, Lys allele was detected in 80.00% of cases, Asn allele was observed in 20.00% of cases. The men from the control group, patients with II stage HD and patients with HD and CHF as the carriers of Asn allele were found to have significantly higher plasma levels of ET-1 (2.53 ± 0.12 fmol/ml, 13.90 ± 0.22 fmol/ml and 14.07 ± 0.18 fmol/ml, respectively) and CNP (2.98 ± 0.08 pmol/ml, 5.90 ± 0.11 pmol/ml and 5.93 ± 0.18 pmol/ml, respectively) in comparison with homozygous carriers of Lys genotype (ET-1 constituted 1.41 ± 0.05 fmol/ml, 11.58 ± 0.23 fmol/ml and 0.08 ± 12.89 fmol/ml, respectively, CNP constituted 2.02 ± 0.29 pmol/ml, 4.68 ± 0.12 pmol/ml and 4.88 ± 0.09 pmol/ml, respectively). According to the analysis of the obtained data, coefficient

of CNP/ET-1 (0.40 ± 0.003 c.u. and 0.38 ± 0.006 c.u., respectively) and Asn allele (0.42 ± 0.004 c.u. and 0.42 ± 0.007 c.u., respectively) was significantly lower in patients with II stage HD and patients with HD and CHF as the carriers of Lys/Lys genotype in comparison with the control group (1.4 ± 0.04 c.u. and 1.22 ± 0.05 c.u., respectively). Carriers of Asn allele in the control group had significantly lower coefficient of CNP/ET-1 than genotype Lys/Lys carriers. However, the difference in the coefficient of CNP/ET-1 was not observed in patients with HD. **Conclusions.** Lys/Lys genotype and Lys allele of ET-1 gene were found to dominate among control group and patients with HD of different severity. Plasma concentration of ET-1, CNP were significantly higher and coefficient of CNP/ET-1 was lower in men with II stage HD and HD complicated by CHF than in men without cardiovascular diseases in case of all ET-1 gene genotypes. The carriers of Asn allele of ET-1 gene had significantly higher plasma levels of ET-1 and CNP in each study group.

Keywords: hypertensive disease; chronic heart failure; ET-1 gene polymorphism; ET-1 plasma concentration; CNP plasma concentration.

Надійшла 26.07.2016 року.

УДК 616-07+616.381-002+616.34-007.272

Пасько А. Я., Скрипко В. Д., Бойко Н. І., Скрипко Ю. В.

Роль окисного стресу у формуванні гіпопаратиреозу після операцій на щитоподібній залозі

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ

Резюме. В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження і лікування 100 осіб з різною патологією щитоподібної залози, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері з 2013 по 2016 роки. В післяопераційному періоді у хворих, оперованих з приводу захворювань щитоподібної залози, простежується підвищення продуктів окисної модифікації білків і перекисного окислення ліпідів на фоні зниження ферментів антиоксидантної системи. Встановлено, що дисбаланс систем перекисного окислення білків і ліпідів і антиоксидантної системи захисту поглиблюється у хворих з наявністю ознак гіпопаратиреозу. Перспективним напрямком комплексної терапії хворих з ознаками післяопераційного гіпопаратиреозу є застосування препаратів з антиоксидантною дією.

Ключові слова: операції на щитоподібній залозі, гіпопаратиреоз, окисна модифікація білків, перекисне окислення ліпідів, каталаза, супероксиддисмутаза.

Вступ. Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) серед всієї патології ендокринної системи займають друге місце після цукрового діабету, вражаючи в деяких регіонах більше, ніж четверту частину населення. Зростаюча хірургічна активність при захворюваннях ЩЗ пояснюється її високою ефективністю і неухильним ростом частоти тиреопатій. В той же час вона супроводжується збільшенням кількості специфічних і неспецифічних ускладнень, які суттєво знижують якість життя пацієнтів після тиреоїдектомії, приводячи їх до інвалідизації в післяопераційному періоді [5, 6, 10].

Одним із важливих ускладнень при хірургічному лікуванні хворих на захворювання ЩЗ в післяопераційному періоді являється гіпопаратиреоз (ГПТ), частота якого коливається від 0,5% до 4,8%. Виникаючи при стійких та транзиторних ГПТ гіпокальціємія, є частим ускладненням та складає до 63% [2, 10]. Післяопераційний ГПТ з більшою ймовірністю виникає у пацієнтів, які перенесли кілька операцій в ділянці шиї або у випадках, коли проводиться тиреоїдектомія в поєднанні з лімфодисекцією. За рахунок значної травмизації відбувається пошкодження чи порушення кровопостачання ПЩЗ, що призводить до ішемії та гіпоксії залоз [8, 9].

Зважаючи на універсальну роль окисного стресу як чин-

ника ушкодження клітин, є підстави вважати, що порушення структурної цілісності ПЩЗ можуть бути опосередковані активацією процесів вільнорадикального окиснення [1, 4, 7].

Відомо, що на фоні тканинного кисневого голодування запускається механізм дисрегуляції системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), білків і нуклеїнових кислот і антиоксидантного захисту, внаслідок чого збільшується ураження тканин. На думку дослідників, кисневозалежне окиснення білків і ліпідів є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації білків (ОМБ) і ПОЛ при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [2, 6].

В той же час, для знешкодження негативної дії АФК на мембрани клітин, в організмі існує та функціонує антиоксидантна система (АОС) захисту, що об'єднує у своєму понятті декілька етапів знешкодження надлишків АФК: знешкодження кисневих радикалів (супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмін, токоферол та інші), інгібування впливу перекисів на мембранні структури (пероксидази, каталаза (К)): ензимне відновлення гідроперекисів, мембранозв'язаних білків та ліпідів [1, 3].

Отже, в цілому, функціонування АОС захисту, з одного боку, є складовою неспецифічного захисту клітин та тканин від шкідливого та руйнівного впливу АФК, з іншого – разом з оцінкою активності процесів ОМБ і ПОЛ – є однією з складових характеристик клітинного імунітету [6].

Виходячи з цих теоретичних положень, важливим є комплексне вивчення процесів ОМБ, ПОЛ та АОС як складових неспецифічної резистентності організму та, особливо, їх ймовірної ролі у розвитку післяопераційного ГПТ.

Мета. Дослідити рівні продуктів ОМБ, ПОЛ та ферментів АОС у хворих оперованих з приводу захворювань ЩЗ.

Матеріали та методи

В основу дослідження покладено результати комплексного обстеження і лікування 100 осіб з різною патологією ЩЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні та в Івано-Франківському обласному онкологічному диспансері з 2013 по 2016 роки. Серед обстежених хворих було 76 жінок (76,0%; 95%