

УДК 613.644+616.12-008.331.1]:616-018.74+616-005.1-08]-575.174.0

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СИСТЕМНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

[*Л. А. Шпагина^{1,2}, О. Н. Герасименко¹, В. А. Дробышев¹, З. К. Чачибая¹*](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск)

В статье представлена характеристика полиморфизма генов EDN1 эндотелина-1, NOS3(e) эндотелиальной NO-синтазы, PAI1 активатора плазминогена типа 1, GP1ba тромбоцитарного гликопротеина-1b и гена TGF- β , как ранних предикторов поражения эндотелия и нарушений системного гемостаза при сочетании вибрационной болезни и артериальной гипертензии. Показано, что у больных с сочетанными формами патологии с высокой частотой выявляются патологические полиморфные варианты генов, отвечающих за состояние эндотелиальных и гемостазиологических процессов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, эндотелиальная дисфункция, аллели, вибрационная болезнь, артериальная гипертензия.

Шпагина Любовь Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск, рабочий телефон: 8 (383) 279-01-65, e-mail: adm@muzgkb2.ru

Герасименко Оксана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 279-01-67, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Дробышев Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-37-76, e-mail: Doctorvik@yandex.ru

Чачибая Заза Котеевич — аспирант кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-01-98, e-mail: zaza@muzgkb2.ru

Оценка полиморфизма генов проводилась в группах больных артериальной гипертензией (АГ), вибрационной болезнью (ВБ) и ВБ в сочетании с АГ с целью изучения генотипирования и выявления ассоциированных с полиморфизмом генов нарушений эндотелиальной дисфункции.

Введение. В патогенезе ВБ и АГ важная роль отводится повреждению эндотелия, контролирующего главные циркуляторные функции, — расширение и сужение сосудов, регуляцию проницаемости сосудистой стенки, контроль за лейкоцитарной адгезией и тромбоцитарные взаимодействия с сосудами, сосудистое ремоделирование [1].

В связи с этим представляет интерес изучение генов, кодирующих белки, участвующие в процессах регуляции электролитного гомеостаза и поддержания сосудистого тонуса [3]. Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств [4, 5]. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения основ генетической предрасположенности к заболеваниям, обусловленным развитием нарушений со стороны эндотелия и системного гемостаза [2].

Таким образом, изучение полиморфизма эндотелиальных и гемостазиологических генов-маркеров для ранней диагностики поражения эндотелия при ВБ в сочетании с АГ представляет собой актуальную задачу.

Цель исследования: изучить генотипирование и выявление ассоциированных с полиморфизмом генов нарушений функции эндотелия, системного гемостаза и риска развития тромбоза у больных ВБ в сочетании с АГ.

Материалы и методы исследования. В условиях специализированного отделения профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» г. Новосибирска (главный врач — д-р мед. наук, профессор Л. А. Шпагина) обследовано 253 рабочих-мужчин, в том числе сборщики-клепальщики крупного предприятия самолетостроения — 116 человек (45,8 %), слесари механосборочных работ того же предприятия — 28 человек (11,1 %), лица, работающие вне контакта с вибрационно-шумовым фактором — 109 человек (43,1 %).

Критериями исключения из исследования явились острые и хронические неинфекционные заболевания в стадии обострения; клинически выраженные формы атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и мозга; врожденные и приобретенные пороки развития сердца и сосудов; сахарный диабет.

Все обследованные были разделены на 4 группы: 1-я — 75 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации, средний возраст $47,0 \pm 2,4$ года, стаж работы с вибрацией — $15,3 \pm 1,4$ года; 2-я — 69 больных ВБ I степени от воздействия локальной вибрации в сочетании с АГ I-II, риск 2-3, средний возраст $47,6 \pm 2,1$ года, стаж работы с вибрацией — $15,7 \pm 1,2$ года; 3-я — 72 рабочих, не контактирующих с вибрационно-шумовым фактором, с диагнозом АГ I-II, риск 2-3, средний возраст $46,4 \pm 2,8$ года; контроль — 37 человек, работающих на том же предприятии вне контакта

с вибрацией, средний возраст $47,5 \pm 2,2$ года.

На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета. Всеми пациентами был подписан лист информированного согласия на участие в исследовании.

Обследование больных включало осмотр терапевта и профпатолога с последующим исследованием полиморфизма генов EDN1 эндотелин-1 и NOS3(e) эндотелиальная NO-синтаза, PAI1 активатор плазминогена типа 1, GP1ba тромбоцитарный гликопротеин-1b и ген TGF- β

Оценка полиморфизма генов проводилась в группах больных АГ, ВБ и ВБ в сочетании с АГ с целью изучения генотипирования и выявления ассоциированных с полиморфизмом генов нарушений эндотелиальной дисфункции.

Определение полиморфных вариантов генов PAI-1 проводили методом выявления однонуклеотидных замен в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Определение полиморфных вариантов генов eNOS и END1 проводили методом ПДРФ-анализа.

Статистическая обработка данных исследования проводилась на персональном компьютере с использованием статистического пакета SPSS 11.5.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения аллелей полиморфизма гена NOS3(e) эндотелиальной дисфункции у обследованных больных показали следующее (табл. 1): так, аллели G/G полиморфизма G894T гена NOS3(e) rs1799983 встречались в группе больных ВБ в 1,14 раза реже, чем в контрольной группе ($p > 0,05$) — 52,0 %, тогда как патологический полиморфный вариант T/T — чаще в 1,2 раза ($p > 0,05$) и составил 6,6 %; полиморфный вариант G/T также регистрировался чаще, чем в контрольной группе в 1,18 раза ($p > 0,05$).

Таблица 1

Аллели полиморфизма гена NOS3(e) у обследованных больных ВБ и в сочетании с АГ

Показатели	Контроль (n = 37)		АГ (n = 72)		ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G/G	22	59,4	35	48,6*	39	52,0	33	47,8*
G/T	13	35,1	32	44,5*	31	41,4	30	43,5*
T/T	2	5,5	5	6,9*	5	6,6	6	8,7*^

Примечание: * — критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; ^ — критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$

У больных в группе АГ отмечалось ухудшение изучаемых параметров: аллели G/G, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 48,6 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,22 раза ($p < 0,05$), тогда как патологический полиморфный вариант T/T регистрировался чаще в 1,25 раза ($p < 0,05$) и составил 6,9 %. Наименее позитивная ситуация была выявлена у больных ВБ в сочетании с АГ: характерные для лиц с нормальным артериальным давлением (АД) аллели G/G регистрировались менее, чем в половине случаев — 47,8 %, в то время как патологический полиморфный вариант T/T регистрировался в 8,7 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные

значения — в 1,6 раза ($p < 0,05$), но и идентичные показатели в группе АГ — в 1,25 раза ($p < 0,05$).

Эндотелиальная NO-синтаза с Asp в 298-м положении является объектом селективного протеолиза в клетках эндотелия, в результате чего нарушается ее ферментативная активность, приводя к снижению продукции NO, вследствие чего понижается вазодилатация [6]. Патологическое влияние полиморфного варианта Т/Т связано со снижением активности работы фермента, что приводит к уменьшению выработки NO и является фактором риска эндотелиальной дисфункции [5].

В результате изучения полиморфизма G5665T гена EDN1 эндотелина-1 rs5370 у обследованных больных были получены следующие результаты (табл. 2): аллели G/G встречались в группе больных ВБ с той же частотой, как и контроле — 66,7 %, с той же частотой выявлялся и патологический полиморфный вариант Т/Т — 2,7 %; полиморфный вариант G/T также регистрировался чаще, чем в контрольной группе — в 1,13 раза ($p > 0,05$).

Таблица 2

Аллели полиморфизма гена EDN1 у обследованных больных ВБ и в сочетании с АГ

Показатели	Контроль (n = 37)		АГ (n = 72)		ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G/G	26	70,3	43	59,7*	50	66,7	38	55,1*
G/T	10	27,0	26	36,2*	23	30,6	30	43,5*
T/T	1	2,7	3	4,1*	2	2,7	4	5,8*^

Примечание: * — критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; ^ — критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$

У больных в группе АГ отмечалась иная картина — аллели G/G, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 59,7 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,18 раза ($p > 0,05$), тогда как патологический полиморфный вариант Т/Т регистрировался чаще в 1,5 раза ($p < 0,05$) и составил 4,1 %. Наихудший вариант был выявлен у больных ВБ в сочетании с АГ — характерные для лиц с нормальным АД аллели G/G регистрировались в половине случаев — в 55,1 %, что отличалось от контрольных значений в 1,3 раза ($p < 0,05$), в то время как патологический полиморфный вариант Т/Т регистрировался в 5,8 % случаев, что значимо превышало как контрольные значения — в 2,1 раза ($p < 0,05$), так и идентичные показатели в группе АГ — в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Вариант rs5370 (Т) гена EDN1 эндотелина-1 приводит к формированию белка эндотелина-1 повышенной активности, наличие хотя бы одного аллеля Т является фактором риска более низкого уровня липопротеидов высокой плотности, что может служить дополнительным фактором в патогенезе атеросклероза и ИБС, а для носителей двух аллелей Т (генотип ТТ) в 3 раза повышен риск гипертонической болезни [8].

Результаты изучения полиморфизма гена PAI 1 системного гемостаза представлены в табл. 3.

Таблица 3

Аллели полиморфизма гена PAI 1 у обследованных больных ВБ и в сочетании

с АГ

Показатели	Контроль (n = 37)		АГ (n = 72)		ВБ (n = 75)		ВБ + АГ (n = 69)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
5G/5G	9	24,3	13	18,1*	16	21,3	19	27,5*
5G/4G	19	51,4	37	51,4	40	53,3	28	40,6*
4G/4G	9	24,3	22	30,5*	19	25,4	22	31,9*^

Примечание: * — критерий достоверности различий от контроля, $p < 0,05$; ^ — критерий достоверности различий от группы АГ, $p < 0,05$

Так, аллели 5G/5G полиморфизма 675 5G/4G гена PAI1 rs1799889 встречались в группе больных ВБ в 1,14 раза реже, чем в контрольной группе ($p > 0,05$) — 21,3 %, тогда как патологический полиморфный вариант 4G/4G — примерно с одинаковой частотой (25,4 %). У больных в группе АГ была обнаружена следующая картина — аллели 5G/5G, характерные для здоровых лиц, выявлялись в 18,1 % случаев, что отставало от контрольных значений в 1,34 раза ($p < 0,05$), тогда как патологический полиморфный вариант 4G/4G выявлялся чаще в 1,26 раза ($p < 0,05$) и составил 30,5 %. Результаты обследования у больных ВБ в сочетании с АГ указывали на то, что характерные для здоровых лиц аллели 5G/5G регистрировались в 27,5 % случаев, тогда как патологический полиморфный вариант 4G/4G — в 31,9 % случаев, что достоверно превышало не только контрольные значения — в 1,3 раза ($p < 0,05$), но и совпадало с результатами группы АГ.

Согласно L. Rauova, T. G. Arepally (2009), полиморфизм rs1799889 гена плазминогена типа 1 (PAI1) вызван делецией (удалением) одного гуанина в поли-Г тракте, наиболее частый аллель имеет 5 нуклеотидов G, вариант 4G приводит к повышенной экспрессии гена и, следовательно, к повышенному уровню PAI-1 в крови. Аллель 4G ассоциирован с увеличением риска развития атеросклероза и ИБС [7].

Заключение. При сочетанных формах ВБ с АГ выявлено значительное увеличение патологических полиморфных вариантов генов EDN1 эндотелин-1 и NOS3(e) эндотелиальная NO-синтаза, PAI1 активатор плазминогена типа 1, что позволяет говорить о повышенном риске эндотелиальных и гемостазиологических нарушений у больных с сочетанными формами патологии, что повышает риск развития тромбогенных и тромбофилических осложнений в данной группе больных.

Список литературы

1. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. — Чита : Экспресс-издательство, 2010. — 240 с.
2. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова, С. Д. Маянская, Е. Н. Березикова, Н. Ф. Яковлева // Сиб. мед. обозрение. — 2010. — № 4. — С. 7-11.
3. Boulanger C. M. The endothelium : a modulator of cardiovascular health and disease / C. M. Boulanger, P. M. Vanhoutte // Endothelium. — 2009. — Vol. 3, N 4. — P. 187-203.
4. Deanfield J. Endothelial function and dysfunction / J. Deanfield // J. Hypertension. — 2011. — Vol. 23. — P. 7-17.
5. Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease / H. Drexler // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2009. — Vol. 31. — P. 51-60.
6. Ehara S. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes / S. Ehara // Circulation. — 2011. — Vol. 103. — P.

1955-1961.

7. Platelet and monocyte antigenic complexes in the pathogenesis of heparininduced thrombocytopenia (HIT) / L. Rauova, T. G. Arepally, S. E. McKenzie [et al.] // J. Th romb. Haemostas. — 2009. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 249-252.
8. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. Arteriosclerosis / N. Werner, S. Wassmann, P. Ahlers [et al.] // Arterioscler. Th romb. Vasc. Biol. — 2006. — N 1. — P. 112-116.

GENETICAL POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SYSTEMIC HEMOSTASIS AT PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE COMBINED WITH ARTERIAL HYPERTENSION

[L. A. Shpagina^{1,2}](#), [O. N. Gerasimenko¹](#), [V. A. Drobyshev¹](#), [Z. K. Chachibaya¹](#)

¹SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk c.)

²SBHE NR «City clinical hospital № 2» (Novosibirsk c.)

The characteristic of genetical polymorphism of endothelin-1 EDN1, NOS3(e) endothelial NO synthase, PAI1 activator of plasminogen of type 1, GP1ba of thrombocytic glycoprotein-1b and TGF- β gene, as early predictors of endothelium lesion and disease illness and arterial hypertension. It is shown that at patients with combined forms of pathobiology the genetical pathological polymorphic options which are responsible for state endothelial and hemostasiological processes with high frequency are revealed.

Keywords: genetic polymorphism, endothelial dysfunction, alleles, vibration diseases, arterial hypertension.

About authors:

Shpagina Lyubov Anatolievna — doctor of medical science, professor, head of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», honored doctor of the FR, head physician at SBHE NR «City clinical hospital № 2», office phone: 8 (383) 279-01-65, e-mail: adm@muzgkb2.ru

Gerasimenko Oksana Nikolaevna — doctor of medical sciences, professor of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8(383) 279-01-67, e-mail: ger@muzgkb2.ru

Chachibaya Zaza Kateevich — post-graduate student of hospital therapy and medical rehabilitation chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», contact phone: 8 (383) 229-01-98, e-mail: zaza@muzgkb2.ru

Drobyshev Victor Anatolevich — doctor of medical science, professor of the chair of rehabilitation medicine with courses of physiotherapy, balneology and exercise therapy at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-37-76, e-mail: Doctorvik@yandex.ru

List of the Literature:

1. Kuznik B. I. Cellular and molecular mechanisms of a regulation of hemostasis system in norm and pathology / B. I. Kuznik. — Chita: Express publishing house, 2010. — 240 P.
2. Endothelial dysfunction and mechanisms of its formation / A. A. Popova, S. D. Mayanskaya,

- E. N. Berezikova, N. F. Yakovleva // Sib. medical review. — 2010. — № 4. — P. 7-11.
3. Boulanger C. M. The endothelium : a modulator of cardiovascular health and disease / C. M. Boulanger, P. M. Vanhoutte // Endothelium. — 2009. — Vol. 3, N 4. — P. 187-203.
 4. Deanfield J. Endothelial function and dysfunction / J. Deanfield // J. Hypertension. — 2011. — Vol. 23. — P. 7-17.
 5. Drexler H. Endothelial dysfunction in human disease / H. Drexler // J. Mol. Cell. Cardiol. — 2009. — Vol. 31. — P. 51-60.
 6. Ehara S. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes / S. Ehara // Circulation. — 2011. — Vol. 103. — P. 1955-1961.
 7. Platelet and monocyte antigenic complexes in the pathogenesis of heparininduced thrombocytopenia (HIT) / L. Rauova, T. G. Arepally, S. E. McKenzie [et al.] // J. Th romb. Haemostas. — 2009. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 249-252.
 8. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. Arteriosclerosis / N. Werner, S. Wassmann, P. Ahlers [et al.] // Arterioscler. Th romb. Vasc. Biol. — 2006. — N 1. — P. 112-116.