

международный научно-практический журнал
КАРДИОЛОГИЯ
в Беларуси

cardio.recipe.by

2019, том 11, № 5

Основен в 2009 г.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь 4 июня 2009 года. Регистрационное свидетельство № 456

Учредители:

УП «Профессиональные издания»
ОО «Белорусское научное общество кардиологов»

Редакция:

Директор Л.А. Евтушенко
Заместитель главного редактора А.В. Жабинский
Руководитель службы рекламы и маркетинга М.А. Коваль
Технический редактор С.В. Каулькин

Адрес:

220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78
e-mail: cardio@recipe.by

Представительство в Украине:

ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В», офис 201
тел.: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 01079
ведомственный индекс 010792

01079 – единый индекс в электронных каталогах «Газеты и журналы» на сайтах агентств:

ООО «Информнаука» (Российская Федерация),
АО «МК-Периодика» (Российская Федерация),
ООО «Прессинформ» (Российская Федерация),
ООО «НПО «Информ-система» (Российская Федерация),
ГП «Пресса» (Украина),
ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летувоc паштас» (Литва),
Kubon&Sagner (Германия),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма «INDEX» (Болгария)

По вопросам приобретения журнала обращайтесь в редакцию в Минске и представительство издательства в Киеве

Цена свободная

Периодичность выхода – один раз в два месяца

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Тираж – 1500 экземпляров

Заказ

Подписано в печать 28.10.2019

Отпечатано в типографии

Производственное дочернее унитарное предприятие «Типография Федерации профсоюзів Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий №2/18 от 26.11.2013.

пл. Свободы, 23-103, г. Минск. ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

Главный редактор:

Александр Геннадьевич Мрочек – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Научный редактор:

Александр Григорьевич Булгак – член-корреспондент НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

Е.С. Атрощенко (Минск), д.м.н., проф.
М.И. Бельская (Минск), к.м.н.
Л.Г. Воронков (Киев), д.м.н., проф.
Л.Г. Гелис (Минск), д.м.н., проф.
Е.К. Курлянская (Минск), к.м.н., доц.
В.Е. Луговой (Витебск)
О.Е. Лях (Гомель)
А.И. Мартынов (Москва), акад. РАНН, д.м.н., проф.
Н.П. Митьковская (Минск), д.м.н., проф.
Т.А. Нечесова (Минск), к.м.н., доц.
Ю.П. Островский (Минск), акад. НАН, д.м.н., проф.
О.С. Павлова (Минск), к.м.н.
А.В. Пацев (Минск)
Н.Ф. Побиванцева (Брест), к.м.н.
В.П. Подпалов (Витебск), д.м.н., проф.
Л.З. Полонецкий (Минск), д.м.н., проф.
А.М. Пристром (Минск), д.м.н., проф.
В.М. Пырочкин (Гродно), д.м.н., проф.
Н.В. Северина (Могилев)
В.А. Снежицкий (Гродно), член-корр. НАНБ, д.м.н., проф.
С.В. Спиридонов (Минск), д.м.н., доц.
О.А. Суджаева (Минск), д.м.н.
С.Г. Суджаева (Минск), д.м.н., проф.
А.В. Фролов (Минск), д.б.н., проф.
А.В. Хапалюк (Минск), д.м.н., проф.
Ю.М. Чеснов (Минск), д.м.н., доц.
В.А. Янушко (Минск), д.м.н., проф.

Рецензируемое издание

Журнал включен в международные базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, РИНЦ.

Журнал входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол № 11/6).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Электронная версия журнала доступна на сайте cardio.recipe.by, в Научной электронной библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View, в электронной библиотечной системе IPRbooks

© УП «Профессиональные издания», 2019

© Оформление и дизайн

УП «Профессиональные издания», 2019

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы. Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикации с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International Scientific Journal CARDIOLOGY IN BELARUS

KARDIOLOGIJA V BELARUSI

cardio.recipe.by

2019 Volume 11 Number 5

Founded in 2009

The journal is registered in the Ministry of information of the Republic of Belarus 04.06.2009.
Registration certificate № 456

Founders:

UE "Professional Editions"
PA "Belarusian Scientific Society of Cardiologists"

Editorial office:

Director L. Evtushenko
Deputy editor-in-chief A. Zhabinski
Head of advertising and marketing M. Koval
Technical editor S. Kaulkin

Address:

220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus
phone: (017) 322-16-77, 322-16-78
e-mail: cardio@recipe.by

Office in Ukraine:

LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B", office 201
phone: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription:

in catalogue of the Republican unitary enterprise "Belposhta" (Belarus)
individual index 01079
departmental index 010792

Index **01079** in the electronic catalogs "Newspapers and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Informnauka" (Russian Federation),
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation),
LLC "Pressinform" (Russian Federation),
LLC "SPA "Inform-system" (Russian Federation),
SE "Press" (Ukraine),
SE "Poshta Moldovey" (Moldova),
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania),
Kubon&Sagner (Germany),
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia),
INDEX Firm agency (Bulgaria)

For any inquiries about acquiring the journal please contact the Minsk reduction and the office of production in Ukraine

The price is not fixed

The frequency of journal is 1 time in 2 months
Format 70x100 1/16. Litho
Circulation is 1500 copies
Order №
Sent for the press 28.10.2019

Printed in printing house

Editor-in-Chief:

Alexander G. Mrochek – Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.

Scientific Editor:

Alexander G. Bulgak – Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.

Editorial Board:

E. Atroshenko (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
M. Bel'skaya (Minsk), Cand. of Med. Sci.
Yu. Chesnov (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.
A. Frolov (Minsk), Dr. of Biol. Sci., Prof.
A. Hapalyuk (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
L. Gelis (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
A. Kurlianskaya (Minsk), Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof.
V. Liakh (Gomel)
V. Lugovoi (Vitebsk)
A. Martynov (Moscow), Acad. of RAMS, Dr. of Med. Sci., Prof.
N. Mit'kovskaya (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
T. Nechesova (Minsk), Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof.
Yu. Ostrovskii (Minsk), Acad. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.
A. Pancev (Minsk)
V. Paulava (Minsk), Cand. of Med. Sci.
N. Pobivanceva (Brest), Cand. of Med. Sci.
V. Podpalov (Vitebsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
L. Poloneckii (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
A. Pristrom (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
V. Pyrochkin (Grodno), Dr. of Med. Sci., Prof.
N. Severina (Mogilev)
V. Snezhickii (Grodno), Assoc. of NAS of Belarus, Dr. of Med. Sci., Prof.
S. Spiridonau (Minsk), Dr. of Med. Sci., Assoc. Prof.
V. Sujayeva (Minsk), Dr. of Med. Sci.
S. Sudzhaeva (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.
L. Voronkov (Kyiv), Dr. of Med. Sci., Prof.
V. Yanushko (Minsk), Dr. of Med. Sci., Prof.

Peer-Reviewed Edition

The journal is included in the international databases Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, RSCI.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

HCC board decision of 12.06.2009 (protocol № 11/6).

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

The electronic version of the journal is available on cardio.recipe.by, on the Scientific electronic library elibrary.ru, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Научные публикации.

Оригинальные исследования

Факторы риска ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда
Шибеко Н.А., Гелис Л.Г., Русак Т.В., Семенова Н.В., Гринчук И.И., Тарасик Е.С., Алиева Ф.Р. 658

Влияние уровня мочевой кислоты на развитие атеросклероза артерий брахиоцефального бассейна у лиц с артериальной гипертензией
Подпалова О.В. 668

Некомпактная кардиомиопатия: клиничко-генетический анализ (первый опыт в Беларуси)
Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Курушко Т.В., Геворкян Т.Т., Русак Т.В., Левданский О.Г., Даниленко Н.Г., Давыденко О.Г. 678

Особенности полиморфизма генов АПФ и eNOS у пациентов с бронхиальной астмой
Заздравнов А.А., Пасиешвили Т.М., Пасиешвили Л.М., Андруша А.Б., Шапкин В.Е. 698

Аппаратная терапия синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ишемической болезнью сердца
Тарасик Е.С., Булгак А.Г., Шибеко Н.А., Ильин И.А., Зотова О.В. 705

Ишемическое дистантное кондиционирование у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
Коренева Е.А., Денисевич Т.Л. 715

Экспериментальное изучение физико-химических, фармакокинетических свойств и степени безопасности комплексного препарата стрептокиназы на основе фибрин-специфичных липосом
Лутик И.Л., Владимирская Т.Э., Чернявский Е.А., Дубатовка Е.И., Адзерихо И.Э. 729

Факторы, ассоциированные с гипергомоцистеинемией, у пациентов с абдоминальным ожирением
Пчелин И.Ю., Маршалко Д.В., Шишкин А.Н., Василькова О.Н., Худякова Н.В., Кулибаба Т.Г., Лукьянова И.Ю., Слепых Л.А., Шевелева М.А. 744

Влияние психомоторного возбуждения на проводящую систему сердца
Скрипников А.Н., Герасименко Л.А., Кидонь П.В. 757

Повреждение почек при хронической сердечной недостаточности
Жерко О.М. 765

Обзоры и лекции

Новые подходы к диагностике и оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению хронических коронарных синдромов 2019 г.
Суджаева О.А. 775

Случай из практики

Клинический случай хирургического лечения осложненной формы ИБС у пациента высокого риска
Гогаева Е.К., Руденко А.В., Лазоришинец В.В., Дзахоева Л.С., Поташев С.В. 785

Scientific Publications.

Original Researches

Risk Factors
of Ischemic-Reperfusion Dysfunction
of the Myocardium
*Shibeko N., Gelis L., Rusak T.,
Semenova N., Grinchuk I.,
Tarasik E., Aliyeva F.* 658

Influence of the Level
of Uric Acid on the Development
of Atherosclerosis of Arteries
of Brachiocephalic Basin in Persons
with Arterial Hypertension
Podpalova O. 668

Non-Compact Cardiomyopathy:
Clinical-Genetic Analysis
(the First Experience in Belarus)
*Vaikhanskaya T., Sivitskaya L.,
Kurushka T., Gevorkyan T., Rusak T.,
Levdansky O., Danilenko N.,
Davydenko O.* 678

Features of Polymorphism of the
Genes ACE and eNOS
in Patients with Bronchial Asthma
*Zazdravnov A., Pasiyeshvili T.,
Pasiyeshvili L., Andrusha A.,
Shapkin V.* 698

Instrumental Therapy
of the Syndrome of Obstructive Sleep
Apnea in Patients with Ischemic
Heart Disease
*Tarasik E., Bulgak A., Shibeko N.,
Ilin I., Zotova O.* 705

Ischemic Distant Conditioning
in Patients with Acute
Myocardial Infarction
with ST Segment Elevation
Koraneva Ya., Dzienisevich T. 715

Experimental Study of Physico-
Chemical, Pharmacokinetic Properties,
and the Degree of Safety of Complex
Preparation of Streptokinase
on the Base of Fibrin-Specific
Liposomes
*Lutsik I., Vladimirskaia T.,
Cherniavsky E., Dubatovka E.,
Adzerikho I.* 729

Factors Associated with
Hyperhomocysteinemia
in Patients with Abdominal Obesity
*Pchelin I., Marshalko D., Shishkin A.,
Vasilkova V., Hudiakova N.,
Kulibaba T., Loukianova I.,
Slepyh L., Sheveleva M.* 744

The Effect of Psychomotor Agitation
on the Conduction System of the Heart
*Skrypnikov A., Herasymenko L.,
Kydon P.* 757

Kidney Damage in Chronic Heart Failure
Zherko O. 765

Reviews and Lectures

New Approaches to Diagnostics
and Risk Assessment of Adverse
Cardiovascular Events in the
Recommendations of the European
Society of Cardiology for the
Management of Chronic Coronary
Syndromes 2019
Sujayeva V. 775

Case from Practice

Clinical Case of Surgical Treatment
of Complicated Form
of IHD in a High Risk Patient
*Gogayeva O., Rudenko A.,
Lazoryshynets V., Dzakhoeva L.,
Potashev S.* 785

Уважаемые читатели!

В ваших руках очередной номер «Кардиологии в Беларуси». Наш журнал очень молод, ему чуть более 10 лет. Но за этот непродолжительный срок усилиями редакционной коллегии, издательства «Профессиональные издания» и авторов он трансформировался из малоизвестного республиканского издания в солидный научный журнал международного масштаба. В нем публиковались авторы из дальнего зарубежья – Германии, Испании, Финляндии, Греции, Сербии и др. А в настоящем номере 2/3 журнала составляют статьи из Беларуси и 1/3 – статьи из братских России и Украины.

Знаковым событием считаю включение журнала в международные наукометрические базы Scopus, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, РИНЦ. За это необходимо выразить благодарность издательству «Профессиональные издания», благодаря которому мы стали более заметными в кардиологическом пространстве.

Но успокаиваться еще рано. Импакт-фактор РИНЦ нашего журнала составляет пока 0,094. Для сравнения импакт-фактор журнала «Кардиология» – 0,20, а «Российского кардиологического журнала» – 0,21. Правда, необходимо учесть, что эти известные российские издания гораздо старше.

Что же такое импакт-фактор? Это количественная оценка научного веса журнала, своеобразный «гамбургский счет». Подсчитывается он по простой формуле:

$$\text{Импакт-фактор} = \frac{\text{Количество цитирований}}{\text{Количество учтенных публикаций}} .$$

Из нее следует, что увеличение импакт-фактора зависит от количества цитирований наших публикаций. Естественно, что статьи типа «Что нового в европейских и североамериканских Guidelines?» и литературные обзоры цитироваться вряд ли будут. Цитируются только статьи, где идет речь о новых инновационных технологиях диагностики, лечения и новых клинических эффектах.

Наша миссия – повысить научный рейтинг журнала «Кардиология в Беларуси» в международном кардиологическом сообществе. Фундамент новаторства и уникальности разработок белорусских кардиологов был заложен в далекие 70-е годы прошлого века академиком Георгием Ивановичем Сидоренко и другими учеными.

С пожеланиями творческих успехов,
член редколлегии
доктор биологических наук,
профессор
Фролов Александр Владимирович




Заздравнов А.А., Пасиешвили Т.М., Пасиешвили Л.М., Андруша А.Б., Шапкин В.Е.
Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Zazdravnov A., Pasiyeshvili T., Pasiyeshvili L., Andrusha A., Shapkin V.
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Особенности полиморфизма генов АПФ и eNOS у пациентов с бронхиальной астмой

Features of Polymorphism of the Genes ACE and eNOS in Patients with Bronchial Asthma

Резюме

Введение. Одним из наиболее частых коморбидных состояний в клинике внутренних болезней является сочетание бронхиальной астмы (БА) и сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из возможных механизмов, способствующих возникновению вышеуказанной коморбидности, может быть эндотелиальная дисфункция (ЭД). Научной гипотезой данного исследования явилось предположение о наличии генетических предпосылок для возникновения ЭД у пациентов с БА.

Цель. Определить особенности полиморфизма генов АПФ и eNOS у пациентов с БА в аспекте формирования ЭД.

Материалы и методы. Было обследовано 42 пациента с БА. После выделения ДНК из лейкоцитов крови были определены ID полиморфизм гена АПФ и СТ полиморфизм промотора гена eNOS. Анализ полиморфных ДНК-локусов осуществляли методом полимеразной цепной реакции с последующей электрофоретической детекцией. Визуализацию результатов проводили в ультрафиолетовом трансиллюминаторе.

Результаты и обсуждение. Возможную генетическую обусловленность патогенеза ЭД у пациентов с БА изучали путем исследования инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ и СТ полиморфизма промотора гена eNOS. При изучении полиморфизма гена АПФ было установлено, что у пациентов с БА патологический вариант D/D встречался достоверно чаще, а распространенность генотипа I/D была значительно ниже, чем у здоровых лиц. Была установлена положительная ассоциативная связь между D/D генотипом и наличием дислипидемии при БА. При изучении СТ полиморфизма промотора гена eNOS было установлено, что у пациентов с БА встречаемость патологического генотипа CC была достоверно выше, а распространенность генотипа TT – значительно ниже, чем у здоровых лиц. Сочетание патологических генотипов D/D гена АПФ и CC промотора гена eNOS наблюдалось у пациентов с БА не часто и соответствовало случайному распределению.

Заключение. У пациентов с БА патологические генотипы D/D гена АПФ и CC промотора гена eNOS, способствующие формированию ЭД, встречаются достоверно чаще, чем среди здоровых лиц. Эндотелиальная дисфункция, существующая при БА, может выполнять роль универсального механизма формирования коморбидности с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявление вышеуказанных патологических полиморфизмов гена АПФ и промотора гена eNOS у пациентов с БА может служить интегрирующей основой для оценки сердечно-сосудистого риска.



Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, бронхиальная астма, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, патогенез, полиморфизм гена АПФ, полиморфизм промотора гена eNOS.

Abstract

Introduction. The combination of bronchial asthma (BA) and cardiovascular diseases is one of the most frequent comorbidity in the clinic of internal diseases. One of the possible mechanisms that contribute to the occurrence of the above-mentioned comorbidity may be endothelial dysfunction (ED). The scientific hypothesis of this study was the assumption of the presence of genetic prerequisites for the onset of ED in patients with BA.

Purpose. To determine the characteristics of polymorphism of ACE gene and eNOS gene in patients with BA from the aspect of ED formation.

Materials and methods. 42 patients with BA were examined. After DNA isolation from blood leukocytes, the I/D polymorphism of the ACE gene and the CT polymorphism of the eNOS gene promoter were determined. Analysis of polymorphic DNA loci was performed with the method of polymerase chain reaction with electrophoretic detection. Visualization of the results was carried out in ultraviolet transilluminator.

Results and discussion. The possible genetic causation of the pathogenesis of ED in patients with BA was studied by investigation of the insertion-deletion polymorphism of the ACE gene and CT polymorphism of the eNOS gene promoter. When studying the polymorphism of the ACE gene, it was found that the pathological D/D variant was significantly more frequent, and the prevalence of the I/D genotype was significantly lower than in healthy individuals. A positive association was revealed between the D/D genotype and the presence of dyslipidemia in patients with BA. When studying the CT polymorphism of the eNOS gene promoter, it was found that in patients with BA, the incidence of the pathological SS genotype was significantly higher, and the prevalence of TT genotype was significantly lower than in healthy individuals. The combination of the pathological D/D genotype of the ACE gene and the CC genotype of the eNOS gene promoter in patients with BA was rare and corresponded to the random distribution.

Conclusion. The pathological D/D genotype of the ACE gene and the CC genotype of the eNOS gene promoter that contribute to formation of ED, are significantly more common in patients with BA than among healthy individuals. Endothelial dysfunction, which exists in BA can play the role of a universal mechanism for formation of comorbidity with cardiovascular diseases. Identification of the above pathological polymorphisms of the ACE gene and the eNOS gene promoter in patients with BA may serve the integrating base for assessment of cardiovascular risk.

Keywords: endothelial dysfunction, bronchial asthma, comorbidity, cardiovascular diseases, pathogenesis, ACE gene polymorphism, eNOS gene promoter polymorphism.

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из глобальных проблем современной медицины является коморбидность – наличие нескольких заболеваний у одного пациента. Коморбидность существенно осложняет лечебно-диагностический процесс, требует больших затрат времени и финансовых ресурсов, повышает риск ятрогенных осложнений, ухудшает прогноз для пациента. Одним из наиболее частых коморбидных состояний является сочетанная патология дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Так, более 30% пациентов с бронхиальной астмой (БА) имеют ту или

иную кардиоваскулярную патологию [1]. При этом пациенты с БА имеют в 1,6 раза больший риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем «неастматики» [2]. Среди возможных механизмов развития подобного нозологического сочетания предполагается роль хронического системного воспаления и снижения вентиляционной функции при БА [1]. Однако помимо этого одним из возможных универсальных механизмов, способствующих возникновению вышеуказанной коморбидности, может быть дисфункция эндотелия.

Эндотелий является основным регулятором гомеостаза сосудистой стенки, включая регуляцию тонуса сосудов, проницаемость, коагуляцию и фибринолиз, воспаление и рост клеток [3]. Нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации приводят к так называемой эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая характеризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных факторов, наиболее важными из которых являются оксид азота (NO) и ангиотензин II (АТ II).

Высокая активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) приводит к увеличению генерации АТ II и снижению уровня NO с последующей вазоконстрикцией. Кроме того, повышенная активность АПФ способствует пролиферации и дифференцировке клеток гладких мышц сосудов; угнетению антипролиферативного действия NO и фибринолиза с усилением агрегации тромбоцитов. Таким образом, АПФ и АТ II участвуют не только в регуляции артериального давления, но также в воспалении сосудов, проницаемости, ремоделировании гладкомышечных клеток и окислительном стрессе, которые в свою очередь приводят к повышенному сердечно-сосудистому риску и атеросклерозу [4].

Снижение сосудистого тонуса опосредуется высвобождением NO в ответ на стимуляцию эндотелия агонистами (ацетилхолин, брадикинин, тромбин, серотонин) и механическими стимулами, такими как изменения напряжения сдвига. NO синтезируется из L-аргинина NO-синтазой (NOS). Существует три основных изоформы NOS: конститутивная эндотелиальная NOS (eNOS), нейрональная NOS (NOS1) и индуцибельная NOS (iNOS). Обычно в интактном эндотелии гормональные и физические раздражители активируют eNOS для генерирования NO, который затем диффундирует в клетки гладких мышц и стимулирует растворимую гуанилатциклазу с образованием циклического гуанинового монофосфата. Последний вызывает расслабление гладких мышц, а также обладает антипролиферативным действием [5].

ЭД наблюдается не только при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ее проявления регистрируются при анкилозирующем спондилоартрите [6], муковисцидозе [7], ревматоидном артрите [8], сахарном диабете [9], хроническом obstructивном заболевании легких [10]. Таким образом, ЭД следует рассматривать как универсальный механизм васкулярных расстройств. Более того, было предложено использовать ЭД как ранний, доклинический маркер сердечно-сосудистых нарушений [10, 11].

БА является классическим заболеванием мультифакторной полигенной природы, развитие которого определяется взаимодействием наследственных факторов (мутаций генов или комбинаций их аллелей) и факторов внешней среды. С позиций практической медицины наибольшее значение имеет полиморфизм генов, который нередко является диагностическим маркером предрасположенности

к определенной патологии. В контексте рассматриваемой проблемы особый интерес представляет ген АПФ, кодирующий аминокислотную последовательность АПФ, ключевого элемента ренин-ангиотензиновой системы. Основная часть АПФ располагается на эндотелии сосудов [12]. В гене АПФ присутствует инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I – вставка) или с делецией (D – выпадение) Alu повтора длиной 289 нуклеотидных пар в интроне 16 гена АПФ. Патологический D/D-полиморфизм ассоциирован с повышенным уровнем АПФ в плазме и развитием ССЗ. Другим геном, определяющим состояние сосудистой системы, является ген eNOS. Изменения в этом гене (полиморфизм T-786C) вызывают формирование ЭД вследствие нарушения механизмов вазодилатации. Таким образом, инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D) гена АПФ и СТ полиморфизм промотора гена eNOS следует рассматривать как маркеры состояния эндотелия.

На основании вышеизложенного была сформулирована научная гипотеза данного исследования – предположение о наличии генетических предпосылок для возникновения ЭД у пациентов с БА.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить особенности полиморфизма генов АПФ и eNOS у пациентов с БА в аспекте формирования ЭД.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 42 пациента с БА в возрасте $43,7 \pm 6,2$ года, в том числе 32 женщины и 10 мужчин (основная группа). Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц. С целью генетического исследования было проведено выделение ДНК из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК экспресс-кровь». Для определения полиморфизма гена АПФ и для определения генотипов T-786C промотора гена eNOS использовали диагностическую тест-систему «SNP-экспресс», НПФ «Литех» (РФ). При анализе полиморфных ДНК-локусов использовали метод полимеразной цепной реакции (амплификатор Gene Amp® PCR System 2400, Applied Biosystems) с последующей электрофоретической детекцией. Визуализацию результатов проводили в ультрафиолетовом трансиллюминаторе TFX-20.M (Vilber Lourmat, Франция). Также были проведены рутинные клинические и биохимические исследования. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью вычисления непараметрического критерия согласия Пирсона (статистика χ^2) и коэффициента ассоциации Юла (Q). Различия сравниваемых величин считались достоверными при $p > 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возможную генетическую обусловленность патогенеза ЭД у пациентов с БА изучали путем исследования инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ и СТ полиморфизма промотора гена eNOS.

При изучении полиморфизма гена АПФ было установлено, что у пациентов с БА патологический вариант D/D (делеционный) встречался достоверно чаще ($\chi^2=4,756$, $df=1$, $p=0,029$), чем у практически

Таблица 1
Распределение генотипов I/D полиморфизма гена АПФ у пациентов с БА и у здоровых лиц, n (%)

Обследованные лица, n	Генотип		
	I/I	I/D	D/D
Группа контроля, n=50	8 (16%)	27 (54%)	15 (30%)
Основная группа, n=42	6 (14,3%)	14 (33,3%)*	22 (52,4%)**

Примечания:

* различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с аналогичным показателем группы контроля;

** различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с аналогичным показателем группы контроля.

здоровых лиц, а распространенность генотипа I/D у пациентов с БА была значительно ниже ($\chi^2=3,946$, $df=1$, $p=0,047$), чем в группе контроля (табл. 1).

Таким образом, увеличение частоты патологического D/D генотипа гена АПФ у пациентов с БА происходит на фоне снижения распространенности промежуточного гетерозиготного генотипа I/D. Известно, что делеционный полиморфизм гена АПФ ассоциируется с повышенными плазменными уровнями АПФ и АТ II, увеличением частоты инфаркта миокарда, высоким систолическим и диастолическим артериальным давлением. При данном генотипе наблюдается гиперлипидемия, склонность к атеротромбозу. D/D полиморфизм является доказанным и мощным фактором риска ИБС [13]. В нашем исследовании также была изучена связь делеционного полиморфизма с расстройствами липидного обмена в основной группе пациентов. Дислипидемии преимущественно в виде гиперхолестеринемии и повышения холестерина липопротеидов низкой плотности наблюдались у 15 (35,7%) пациентов с БА, в том числе у 2 пациентов с генотипом I/I, 3 – с генотипом I/D и 10 – с генотипом D/D. Была установлена положительная ассоциативная связь средней силы ($Q=+0,429$) между D/D генотипом и наличием дислипидемии при БА. Исходя из этого можно сделать заключение, что высокая частота D/D-полиморфизма гена АПФ у пациентов с БА отображает ЭД, представляющую прогностически неблагоприятный фон для развития сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, D/D полиморфизм гена АПФ создает предпосылки для нарушения эндотелий-зависимой релаксации сосудов легких, увеличения давления в малом круге кровообращения и, следовательно, ухудшения течения БА.

В процессе изучения СТ полиморфизма промотора гена eNOS были выявлены следующие распределения гомозигот (ТТ), гетерозигот (СТ) и патологических гомозигот (СС) (табл. 2).

У пациентов с БА патологический генотип СС встречался достоверно ($\chi^2=8,522$, $df=1$, $p=0,004$) чаще, чем у практически здоровых лиц, а распространенность генотипа ТТ в основной группе пациентов была значительно ниже ($\chi^2=8,435$, $df=1$, $p=0,004$), чем в группе контроля. Таким образом, увеличение частоты патологического генотипа СС происходило за счет снижения распространенности нормального генотипа ТТ. При исследовании связи определенных генотипов полиморфизма промотора гена eNOS с дислипидемией достоверных зависимостей и ассоциаций выявлено не было. Согласно исследованиям последнего десятилетия именно патологический аллель С и генотип СС промотора



Таблица 2
Распределение генотипов СТ полиморфизма промотора гена eNOS у пациентов с БА и у здоровых лиц, n (%)

Обследованные лица, n	Генотип		
	ТТ	СТ	СС
Группа контроля, n=50	24 (48%)	23 (46%)	3 (6%)
Основная группа, n=42	8 (19%)*	22 (52,4%)	12 (28,6%)**

Примечания:

* различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с аналогичным показателем группы контроля;

** различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с аналогичным показателем группы контроля.

гена eNOS ассоциируются с такими сосудистыми заболеваниями и состояниями, как гипертоническая болезнь, гипертензивные состояния при беременности, эректильная дисфункция, диабетическая нефропатия и ретинопатия [14]. Таким образом, высокая частота генотипа СС у пациентов с БА сопряжена с нарушением процессов эндотелий-зависимой вазодилатации и способствует формированию повышенного сосудистого тонуса. Как и в случае с D/D полиморфизмом гена АПФ, при СС генотипе формируются условия для легочной гипертензии и, соответственно, утяжеления течения БА.

Нами также было проведено изучение частоты «перекреста» вышеуказанных патологических полиморфизмов. Сочетание патологических генотипов D/D гена АПФ и СС промотора гена eNOS наблюдалось лишь у 6 пациентов с БА. Полученные эмпирические результаты соответствовали теоретическому распределению данного признака ($\chi^2=0,548$, $df=1$, $p=0,459$). Таким образом, существование каждой из изучаемых генетических аномалий является независимым друг от друга.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БА патологические генотипы D/D гена АПФ и СС промотора гена eNOS, способствующие формированию дисфункции эндотелия, встречаются достоверно чаще, чем среди здоровых лиц. Эндотелиальная дисфункция, существующая при БА, может выполнять роль универсального механизма формирования коморбидности с кардиоваскулярными заболеваниями. Выявление вышеуказанных патологических полиморфизмов гена АПФ и промотора гена eNOS у пациентов с БА может служить интегрирующей основой для оценки сердечно-сосудистого риска.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bellocchia M., Masoero M., Ciuffreda A., Croce S., Vaudano A., Torchio R. (2013) Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, vol. 8 (1), p. 58. doi: 10.1186/2049-6958-8-58
2. Tattersall M., Guo M., Korcarz C., Gepner A., Kaufman J., Liu K. (2015) Asthma Predicts Cardiovascular Disease Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 35 (6), pp. 1520–1525. doi:10.1161/ATVBAHA.115.305452

3. Su J. (2015) Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World Journal of Cardiology*, vol. 7 (11), p. 719. doi: 10.4330/wjc.v7.i11.719
4. Negro R. (2008) Endothelial effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan. *Vascular Health and Risk Management*, vol. 4, pp. 89–101. doi: 10.2147/vhrm.2008.04.01.89
5. Giannitsi S., Mpougialh M., Bechlioulis A., Naka K. (2019) Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovascular Disease*, vol. 8, 204800401984304. doi:10.1177/2048004019843047
6. Łosińska K., Korkosz M., Kwaśny-Krochin B. (2019) Endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Reumatologia/Rheumatology*, vol. 57 (2), pp. 100–105. doi: 10.5114/reum.2019.84815
7. Vizzardi E., Sciatti E., Bonadei I., Cani D., Menotti E., Prati F. (2019) Macro- and microvascular functions in cystic fibrosis adults without cardiovascular risk factors: A case-control study. *Monaldi Archives for Chest Disease*, vol. 89 (2). doi: 10.4081/monaldi.2019.1035.
8. Barbati C., Vomero M., Colasanti T., Diociaiuti M., Ceccarelli F., Ferrigno S. (2018) TNF α expressed on the surface of microparticles modulates endothelial cell fate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, vol. 20 (1). doi: 10.1186/s13075-018-1768-8
9. Zafar N., Krishnasamy S.S., Shah J., Rai S.N., Riggs D.W., Bhatnagar A., O'Toole T.E. (2018) Circulating angiogenic stem cells in type 2 diabetes are associated with glycemic control and endothelial dysfunction. *PLoS One*, vol. 13 (10), pp. e0205851. doi: 10.1371/journal.pone.0205851.
10. Vaes A., Spruit M., Theunis J., Wouters E., De Boever P. (2018) Peripheral endothelial function is positively associated with maximal aerobic capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine*, vol. 142, pp. 41–47. doi: 10.1016/j.rmed.2018.07.013.
11. Münzel T., Sinning C., Post F., Warnholtz A., Schulz E. (2008) Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Annals of Medicine*, vol. 40 (3), pp. 180–196. doi:10.1080/07853890701854702
12. Hickey K., Rubanyi G., Paul R., Highsmith R. (1985) Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, vol. 248 (5), pp. C550-C556. doi:10.1152/ajpcell.1985.248.5.C550.
13. Sahin S., Ceyhan K., Benli I., Ozyurt H., Naseri E., Tumuklu M. (2015) Traditional risk factors and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in coronary artery disease. *Genetics and Molecular Research*, vol. 14 (1), pp. 2063–2068. doi: 10.4238/2015.march.20.16
14. Oliveira-Paula G., Lacchini R., Tanus-Santos J. (2017) Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases. *Nitric Oxide*, vol. 63, pp. 39–51. doi: org/10.1016/j.niox.2016.08.004

Поступила/Received: 11.06.2019
Контакты/Contacts: fammed@meta.ua