

failure induced by ischemia. *Clin. Chim. Acta* 2012; 413 (3/4): 406-410.

12. Rastaldo R., Cappello S., Folino A., Losano G. Effect of Apelin-Apelin Receptor System in Postischemic Myocardial Protection: A Pharmacological Postconditioning Tool. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 909-921.

13. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrlas P., Dent J., Jones R. Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101 (8): 1900-1920.

14. Zeng X.J., Zhang L.K., Wang H.X., Lu L.Q., Ma L.Q., Tang C.S. Ape-

lin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides* 2009; 30 (6): 1144-1152.

Надійшла 20.11.2015

Рецензент д-р мед. наук,
проф. А. Є. Поляков

УДК 616.12-005.4-056.257-071.3-078-018.74:546.172.6:575.22:575.17

О. І. Кадикова

СТАН ЛІПІДОГРАМИ Й АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ І ОЖИРІННЯ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПІВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ (Glu298Asp)

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.12-005.4-056.257-071.3-078-018.74:546.172.6:575.22:575.17

О. И. Кадыкова

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДОГРАММЫ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА (Glu298Asp)

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель исследования — изучить состояние показателей липидного обмена и конституциональных параметров у больных ишемической болезнью сердца и ожирением в зависимости от генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (Glu298Asp).

Проведено комплексное обследование 222 больных ишемической болезнью сердца и ожирением, которые находились на лечении в кардиологическом отделении КУЗ «Харьковская городская клиническая больница № 27». Группу сравнения составили 115 больных ишемической болезнью сердца с нормальной массой тела. В контрольную группу вошло 35 практически здоровых лиц.

В результате нашего исследования нами не было установлено связи между антропометрическими показателями и генотипами полиморфизма гена eNOS (Glu298Asp) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением, а также не найдено ассоциаций с нарушением обмена липидов.

Ключевые слова: ожирение, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена eNOS (Glu298Asp).

UDC 616.12-005.4-056.257-071.3-078-018.74:546.172.6:575.22:575.17

О. I. Kadykova

THE STATE OF LIPID PROFILE AND ANTHROPOMETRIC INDICES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND OBESITY DEPENDING ON THE GENOTYPE GENE POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE (Glu298Asp)

Kharkiv National Medical University, Kharkov, Ukraine

The **purpose** of research — to examine the state of lipid metabolism and constitutional parameters in patients with ischemic heart disease and obesity, depending on the genotype polymorphism of endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp).

Material and methods. There have been a comprehensive survey of 222 patients with ischemic heart disease. Comparison group consisted of 115 patients with ischemic heart disease with normal body weight. The control group included 35 healthy individuals. All patients underwent general clinical and instrumental examination. Echocardiographic studies were performed by the standard method for H. Feigenbaum ultrasound devices RADMIR. The statistical processing of results was performed with the help of software package "Statistica" (StaSoftInc, USA). The values calculated: the average (M), dispersion, standard deviation, the median (m), accuracy and level of significance (p). The standard programme of correlation analysis with calculation of average arithmetic means was used: $M \pm m$, y , and level of accuracy (p). Pearson correlation coefficient was applied to evaluate the interaction stage between the samples (r).



Result. We have not been established relationship between volume of neck, waist, hips, levels of total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, high and very low density cholesterol and genotype polymorphism of the gene *eNOS* (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity.

Conclusion. We have not established relationship between anthropometric parameters and genotype polymorphism of the gene *eNOS* (Glu298Asp) in patients with ischemic heart disease and obesity and not found associations with metabolic lipids.

Key words: obesity, ischemic heart disease, gene polymorphism *eNOS* (Glu298Asp).

Вступ

Поліморфізм гена є важливим фактором, що впливає на рівень експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту (*eNOS*). Частота мутацій у різних популяціях суттєво відрізняється, що значною мірою може пояснювати поширеність цієї чи іншої патології у різних етнічних групах і популяціях [1].

Існує необхідність встановлення взаємозв'язку між метаболічними порушеннями та мутаціями гена *eNOS*, що є геном-кандидатом ішемічної хвороби серця (ІХС). Установлено, що носії G/G генотипу поліморфізму Glu298Asp гена *eNOS* мали більшу масу тіла, поширеність ожиріння, індекс маси тіла (ІМТ), водночас значно нижчі концентрації тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) порівняно з групою носіїв T/T і T/G генотипів [2]. Однак вплив *eNOS* поліморфізму генів на рівні атерогенних ліпідів не було повністю визначено.

Таким чином, дослідники мають констатувати факт, що досі немає достатньої інформації, яка стосується взаємозв'язку поліморфізму гена *eNOS*.

Роль поліморфізмів гена *eNOS* ще потребує подальшого вивчення. Даний факт знайшов своє відображення у включенні цього гена в дослідження у двох міжнародних проєктах — HarMap і Seattle-SNPs [3; 4]. Ці дослідження сфокусовані на визначенні

ролі мутацій генів, пов'язаних із запаленням і захворюваннями серцево-судинної системи.

Мета — оцінити стан показників ліпідного обміну та конституційних параметрів у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (Glu298Asp).

Матеріали та методи дослідження

З метою дослідження проведено комплексне обстеження 222 хворих на ІХС та ожиріння, які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗОЗ «Харківська міська клінічна лікарня № 27», яка є базовим лікувальним закладом кафедри внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України. Група порівняння — 115 хворих на ІХС з нормальною масою тіла. До контрольної групи увійшло 35 практично здорових осіб. Групи були порівнянні за віком і статтю. Додатково хворі на ІХС й ожиріння були розподілені на підгрупи залежно від генотипів поліморфізму гена *eNOS* (Glu298Asp): перша підгрупа — 109 хворих із G/G генотипом, друга — 91 пацієнт із G/A генотипом, третя — 22 хворих з A/A генотипом. У дослідження не включали хворих із тяжкою супровідною патологією органів дихання, травлення, нирок та осіб з онкологічними захворюваннями.

Діагноз ІХС встановлювали у відповідності з чинними наказами МОЗ України.

Біохімічне дослідження включає визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), пероксидазним методом з використанням набору реактивів “Cholesterol Liquicolor” фірми “Human” (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень ТГ визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів “Triglycerides GPO” фірми “Human” (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою А. М. Клімова:

$$КА = \frac{ЗХС - ЛПВЩ}{ЛПВЩ},$$

рівень ліпопротеїдів дуже низької щільності

$$ЛПДНЩ \text{ (ммоль/л)} = \frac{ТГ}{2,2 \cdot 0,45},$$

рівень ліпопротеїдів низької щільності

$$ЛПНЩ \text{ (ммоль/л)} = ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ).$$

У дослідженні визначали антропометричні показники окружності талії (ОТ) і стегна (ОС), об'єм шиї (ОШ). Для характеристики ожиріння визначався ІМТ (індекс Кетле), який розраховували за формулою:

$$ІМТ = \frac{\text{маса (кг)}}{\text{зріст (м}^2\text{)}}.$$

Алельний поліморфізм Glu298Asp гена *eNOS* вивчали методом полімеразної ланцю-



гової реакції з електрофоретичною детекцією результатів з використанням наборів реактивів "SNP-ЕКСПРЕС" виробництва ТОВ НВФ «Литех» (Російська Федерація). Виділення ДНК із цільної крові виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» виробництва ТОВ НВФ «Литех» (Російська Федерація) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді — Вайнберга

$$p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1.$$

Згідно з Гельсінкською декларацією, всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваного гена.

Отримані результати представлені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення ($M \pm m$). Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета Statistica, версія 6.0. Оцінку відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, проводили за допомогою критерію Пірсона. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У хворих на ІХС й ожиріння за умов G/G генотипу поліморфізму Glu298Asp гена eNOS ОТ становила ($113,54 \pm 1,38$) см, ОС — ($113,11 \pm 1,48$) см, ОТ/ОС — $1,000 \pm 0,003$, ІМТ — ($36,42 \pm 0,58$) кг/м², ОШ — ($48,16 \pm 0,95$) см. У хворих із генотипом G/A ОТ дорівнювала ($113,41 \pm 1,40$) см, ОС — ($113,09 \pm 1,32$) см, ОТ/ОС — $1,000 \pm 0,002$, ІМТ становив ($35,94 \pm 0,65$) кг/м², ОШ — ($47,98 \pm 1,03$) см. У пацієнтів із генотипом A/A ОТ — ($113,12 \pm 1,36$) см, ОС — ($112,96 \pm 1,44$) см, ОТ/ОС — $1,000 \pm 0,003$, ІМТ — ($35,87 \pm 0,63$) кг/м², ОШ — ($47,77 \pm 1,08$) см (табл. 1).

Нами не було встановлено зв'язку між антропометричними показниками та генотипами поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння.

Аналіз показників ліпідного обміну у хворих на ІХС й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) продемонстрував відсутність вірогідних відмінностей (табл. 2). У пацієнтів із генотипом G/G поліморфізму Glu298Asp гена eNOS рівень ЗХС становив ($5,68 \pm 0,07$) ммоль/л, ТГ — ($1,76 \pm 0,08$) ммоль/л, ХС ЛПВЩ — ($1,07 \pm 0,04$) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — ($3,53 \pm 0,07$) ммоль/л, КА — $4,85 \pm 0,06$. У осіб із генотипом G/A рівень ЗХС дорівнював ($5,63 \pm 0,09$) ммоль/л, ТГ — ($1,72 \pm 0,06$) ммоль/л, ХС ЛПВЩ — ($1,21 \pm 0,03$) ммоль/л,

ХС ЛПНЩ — ($3,49 \pm 0,05$) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — ($1,86 \pm 0,07$) ммоль/л, КА — $4,82 \pm 0,07$. Пацієнти з A/A генотипом мали ЗХС на рівні ($5,59 \pm 0,08$) ммоль/л, ТГ — ($1,68 \pm 0,09$) ммоль/л, ХС ЛПВЩ — ($1,23 \pm 0,02$) ммоль/л, ХС ЛПНЩ — ($3,47 \pm 0,06$) ммоль/л, ХС ЛПДНЩ — ($1,81 \pm 0,08$) ммоль/л, КА — $4,78 \pm 0,05$.

Таким чином, нами не було знайдено асоціацій між поліморфізмом гена eNOS (Glu298Asp) і показниками ліпідограми в обстежених хворих (див. табл. 2).

У літературі наводяться дані про те, що генотипи поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) були пов'язані з різними типами дисліпідемії, асоційованою з інсулінорезистентністю [5] і цукровим діабетом 2 типу [6], підвищеними рівнями ХС ЛПНЩ, ТГ й ІМТ [2], проте проведене нами дослідження продемонструвало дещо інші результа-

Таблиця 1

Стан конституціональних показників у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), $M \pm m$

Генотип	ОТ, см	ОС, см	ОТ/ОС	ІМТ, кг/м ²	ОШ, см
G/G, n=109	$113,54 \pm 1,38$	$113,11 \pm 1,48$	$1,000 \pm 0,003$	$36,42 \pm 0,58$	$48,16 \pm 0,95$
G/A, n=91	$113,41 \pm 1,40$	$113,09 \pm 1,32$	$1,000 \pm 0,002$	$35,94 \pm 0,65$	$47,98 \pm 1,03$
A/A, n=22	$113,12 \pm 1,36$	$112,96 \pm 1,44$	$1,000 \pm 0,003$	$35,87 \pm 0,63$	$47,77 \pm 1,08$
p	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця й ожиріння залежно від генотипів поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp), $M \pm m$

Генотип	ЗХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
G/G, n=109	$5,68 \pm 0,07$	$1,76 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,04$	$3,53 \pm 0,07$	$1,89 \pm 0,05$	$4,85 \pm 0,06$
G/A, n=91	$5,63 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,06$	$1,21 \pm 0,03$	$3,49 \pm 0,05$	$1,86 \pm 0,07$	$4,82 \pm 0,07$
A/A, n=22	$5,59 \pm 0,08$	$1,68 \pm 0,09$	$1,23 \pm 0,02$	$3,47 \pm 0,06$	$1,81 \pm 0,08$	$4,78 \pm 0,05$
p	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$



ти, що можна пояснити різними вибірками хворих.

Висновки

Нами не було встановлено зв'язку між антропометричними показниками та генотипами поліморфізму гена eNOS (Glu298Asp) у хворих на ІХС й ожиріння, а також не виявлено асоціацій із порушенням обмінів ліпідів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Роль одиночних нуклеотидних поліморфізмів і мікроРНК в патогенезі захворювань серцево-судинної системи (обзор літератури) / В. Н. Коваленко, Е. Б. Кучменко, Л. С. Мхитарян // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 62–73.

2. *Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women* / T. G.

Teixeira, R. A. Tibana, D. D. Nascimento [et al.] // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2015. – Jun 5.

3. *International HapMap Project* [Electronic resource]. – Access mode : <http://www.hapmap.org/>

4. *SeattleSNPs Variation Discovery Resource* [Electronic resource]. – Access mode : <http://pga.gs.washington.edu/>

5. *eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents* / J. A. Miranda, V. A. Belo, D. C. Souza-Costa [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2013. – Vol. 372 (1/2). – P. 155–160.

6. *Diabetes mellitus and late-onset hypogonadism: the role of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism* / M. N. Delli, G. Tirabassi, G. R. Lamonica [et al.] // *Andrologia*. – 2015. – Vol. 47 (8). – P. 867–871.

REFERENCES

1. Kovalenko V.N. The role of single nucleotide polymorphisms and microRNAs in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system (review). *Journal NAMN Ukraine* 2014; 20 (1): 62-73.

2. Teixeira T.G., Tibana R.A., Nascimento D.D. et al. *Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism influences body composition and biochemical parameters but not the nitric oxide response to eccentric resistance exercise in elderly obese women*. *Clin Physiol Funct Imaging* 2015; Jun 5.

3. *International HapMap Project* [Electronic resource]. Access mode: http://pga.gs.washington.edu

4. *SeattleSNPs Variation Discovery Resource* [Electronic resource]. Access mode: <http://www.hapmap.org/>

5. Miranda J.A., Belo V.A., Souza-Costa D.C. et al. *eNOS polymorphism associated with metabolic syndrome in children and adolescents*. *Mol Cell Biochem.* 2013; 372 (1-2):155-160.

6. Delli M.N., Tirabassi G., Lamonica G.R. et al. *Diabetes mellitus and late-onset hypogonadism: the role of Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism*. *Andrologia* 2015; 47 (8): 867-871.

Надійшла 4.02.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. І. Величко

УДК [616.127-005.8-036.11-073.432.19:616.379-008.64]-018.2-078:57.083.3

М. Ю. Котелюх

ЗМІНИ МІЖКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ТА ПАРАМЕТРІВ КАРДІОГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК [616.127-005.8-036.11-073.432.19:616.379-008.64]-018.2-078:57.083.3

М. Ю. Котелюх

ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И ПАРАМЕТРОВ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

В результате проведенного исследования установлено, что происходит увеличение параметров кардиогемодинамики за счет конечно-диастолического и конечно-систолического объемов, конечно-диастолического и конечно-систолического размеров у больных острым инфарктом миокарда при наличии сахарного диабета 2 типа пропорционально высокой активности матриксной металлопротеиназы-13. Высокие уровни тканевого ингибитора металлопротеиназы-4 и тенасцина С ассоциируются с параметрами контрактильности.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, межклеточный матрикс, параметры кардиогемодинамики.

UDC [616.127-005.8-036.11-073.432.19:616.379-008.64]-018.2-078:57.083.3

M. Yu. Kotelyukh

CHANGES OF EXTRACELLULAR MATRIX AND CARDIOHEMODYNAMIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Background. The role of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), tissue inhibitor of metalloproteinase-4 (TIMP-4) and tenascin C (Tn C) in patients with acute myocardial infarction (AMI) and diabetes mellitus (DM) type 2 remains an understudied area.

