

Ассоциация генетических, биохимических и функциональных маркеров состояния сосудистого эндотелия

ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Е.А. ПОЛУНИНА, Л.П. ВОРОНИНА, Б.И. КАНТЕМИРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Информация об авторах:

Полунина Екатерина Андреевна – к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(8512) 52-41-43; e-mail: gilti2@yandex.ru

Воронина Людмила Петровна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(8512) 52-41-43; e-mail: voroninaluda74@mail.ru

Кантемирова Бэла Исмаиловна – д.м.н., директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Целью данного исследования стало изучить и проанализировать генетические (полиморфизм 4a/4b гена NOS3), биохимические (эндотелин-1) и функциональные (коэффициент эндотелиальной функции) маркеры состояния сосудистого эндотелия у пациентов (n = 65) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с промежуточной фракцией выброса (40%–49%) в зависимости от стадии заболевания и выявить наличие ассоциаций между анализируемыми маркерами. В качестве группы контроля были обследованы соматически здоровые добровольцы (n = 65). Выявлено уменьшение значения коэффициента эндотелиальной функции и повышение продукции эндотелина-1 у всех групп пациентов по сравнению с соматически здоровыми добровольцами. Выраженность данных изменений была больше в группах пациентов с более тяжелой стадией заболевания. При анализе носительства полиморфизма 4a/4b гена NOS3 у пациентов с ХСН установлено статистически значимое преобладание количества пациентов с более тяжелой стадией заболевания среди носителей полиморфизма 4a/4b. Также у носителей полиморфизма 4a/4b было зарегистрировано статистически значимое более низкое значение коэффициента эндотелиальной функции и более высокий уровень эндотелина-1 по сравнению с носителями полиморфизма 4b/4b. Таким образом, носительство полиморфизма 4a/4b характеризуется более глубоким поражением сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса и развитием более тяжелых стадий заболевания. Полученные данные могут быть использованы в аспекте персонализированной медицины.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сосудистый эндотелий, носительство полиморфизма 4a/4b гена NOS3, коэффициент эндотелиальной функции, эндотелин-1

Для цитирования: Полунина Е.А., Воронина Л.П., Кантемирова Б.И. Ассоциация генетических, биохимических и функциональных маркеров состояния сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. *Медицинский совет*. 2019; 6: 160-163. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-160-163>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of genetic, biochemical and functional markers of the condition of the vascular endothelium

IN CHRONIC HEART FAILURE WITH MID-RANGE EJECTION FRACTION

Ekaterina A. POLUNINA, Lyudmila P. VORONINA, Bela I. KANTEMIROVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Astrakhan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 414000, Russia, Astrakhan, 121 Bakinskaya St.

Author credentials:

Polunina Ekaterina Andreyevna – Cand. Sci. (Med.), Senior Associate Professor at the Department of internal diseases of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University; tel: +7(8512) 52-41-43; e-mail: gilti2@yandex.ru

Voronina Lyudmila Petrovna – Dr. Sci. (Med.), Professor of Department of internal diseases of pediatric faculty, Astrakhan State Medical University; tel: +7(8512) 52-41-43; e-mail: voroninaluda74@mail.ru

Kantemirova Bela Ismailovna – Dr. Sci. (Med.), Director of the Research Institute of regional infectious pathology, Astrakhan State Medical University; tel: +7(8512) 38-50-66; e-mail: agmanauka@mail.ru

The aim of this study was to analyse genetic (polymorphism 4a/4b gene NOS3), biochemical (endothelin-1) and functional (endothelial function coefficient) markers of a condition of vascular endothelium in patients (n = 65) with chronic heart failure (CHF) with mid-range ejection fraction (40–49%), depending of the stage of the disease and identify the presence of associations between the analyzed markers. Somatically healthy people (n = 65) were examined as a control group. A decrease in the value of the endothelial function coefficient and an increase in the production of endothelin-1 in all groups of patients compared with somatically healthy people were revealed. The severity of these changes was greater in groups of patients with more severe stage of the disease. The analysis of polymorphism 4a/4b gene NOS3 in patients with CHF revealed a statistically significant predominance of the number of patients with a more severe stage of the disease among of patients with polymorphism 4a/4b. Patients with polymorphism 4a/4b had a statistically significant lower value of the endothelial function coefficient and a higher level of endothelin-1 compared patients with polymorphism 4b/4b. Thus, polymorphism 4a/4b is characterized by a deeper lesion of the vascular endothelium in patients with CHF with mid-range ejection fraction and the development of more severe stages of the disease. The obtained data can be used in the aspect of personalized medicine.

Keywords: chronic heart failure, vascular endothelium, polymorphism 4a/4b gene NOS3 endothelial function coefficient, endothelin-1

For citing: Polunina E.A., Voronina L.P., Kantemirova B.I. Association of genetic, biochemical and functional markers of the condition of the vascular endothelium in chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 6: 160-163. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-160-163>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

На изучение хронической сердечной недостаточности (ХСН) как ведущей проблемы современной кардиологии направлено внимание большого числа ученых и клиницистов [1, 2]. Но несмотря на достигнутые успехи, ХСН до сих пор сохраняет за собой лидирующие позиции по показателям инвалидизации и смертности среди населения. Одной из главных задач для решения данной проблемы является изучение и разработка методов ранней диагностики, что значительно может улучшить прогноз для пациентов с ХСН [3, 4].

Многочисленными исследованиями доказано, что самые ранние изменения при развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе являющихся этиологической основой ХСН [5–7], происходят в состоянии сосудистого эндотелия [8]. В первую очередь затрагивается продукция оксида азота (NO), который принимает участие в большом количестве патофизиологических процессов в сосудистом русле. Одним из маркеров, связанных с изменением продукции NO, является ген эндотелиальной синтазы оксида азота 3-го типа (NOS3) [9, 10]. Также происходят изменения секреции и ряда других веществ, отвечающих за поддержание нормального функционирования сосудистого эндотелия [11, 12]. При этом главной проблемой изучения состояния сосудистого эндотелия является отсутствие универсального метода и стандартов проведения исследований. На наш взгляд, именно комплексный подход способствует формированию наиболее полной «картины» развившихся нарушений.

В свете выхода новых клинических рекомендаций по ХСН (от 2017 г.), стали выделять в отдельную группу пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка [13, 14]. Работ по комплексному изучению состояния сосудистого эндотелия у данной группы пациентов не представлено в современной литературе, на наш взгляд,

проведение таких исследований может способствовать накоплению новых знаний и является актуальным.

Цель исследования: изучить и проанализировать генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ХСН с промежуточной фракцией выброса в зависимости от стадии заболевания и выявить наличие ассоциаций между анализируемыми маркерами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 65 пациентов с верифицированным диагнозом ХСН с промежуточной фракцией выброса (ФВ, от 40–49%) и 60 соматически здоровых добровольцев в качестве группы контроля, проживающих в г. Астрахань и Астраханской области (без родственных связей), которые были сопоставимы по возрасту и полу с обследуемыми пациентами. Пациентами и соматически здоровыми добровольцами было подписано информированное согласие на обследование. Клиническое исследование было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (2012). Диагноз ХСН выставлялся на основании клинических рекомендаций от 2017 г. [15].

Среди пациентов с ХСН были лица мужского пола – 31 человек (47,7%), женского пола – 34 человека (52,3%). Медиана среднего возраста пациентов составила 52 [48; 60] года, медиана длительности симптомов ХСН – 8 [2; 10] лет, медиана теста 6-минутной ходьбы 282, медиана баллов шкалы оценки клинического состояния больного (ШОКС) – 7 [2; 16]. Все пациенты с ХСН (n = 65) были разделены на группы в зависимости от стадии заболевания: I стадия – 31 (47,7%); IIa стадия – 21 (32,3%); IIb и III стадии – 13 (20%).

В исследование не включали пациентов, возраст которых составлял более 60 лет, индекс массы тела более 30 кг/м² и

● **Таблица 1.** Распределение пациентов по стадиям заболевания в зависимости от носительства генотипа NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b))

● **Table 1.** Distribution of patients by stages of the disease depending on the NOS3 genotype carriage (VNTR polymorphism (4a/4b))

Стадия заболевания	Пациенты с промежуточной ФВ (n = 65)	
	4b/4b (n = 31)	4a/4b (n = 34)
I стадия	26 чел. (84%)	5 чел. (16%) $\chi^2 = 8,62$; $df = 1$; $p_1 = 0,003$
IIA стадия	3 чел. (14%) χ^2 с попр. Йетса = 6,68; $df = 1$; $p_2 = 0,009$	18 чел. (86%) χ^2 с попр. Йетса = 6,13; $df = 1$; $p_1 = 0,013$ $\chi^2 = 6,31$; $df = 1$; $p_2 = 0,012$
IIБ и III стадии	2 чел. (15%) $\chi^2 = 3,94$; $df = 1$; $p_2 = 0,047$ χ^2 с попр. Йетса = 0,52; $df = 1$; $p_3 = 0,47$	11 чел. (85%) χ^2 с попр. Йетса = 3,05; $df = 1$; $p_1 = 0,081$ $\chi^2 = 5,94$; $df = 1$; $p_2 = 0,015$ $\chi^2 = 0,01$; $df = 1$; $p_3 = 0,098$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с пациентами – носителями генотипа 4b/4b соответствующей стадии; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами с I стадией заболевания с носителями того же генотипа; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами со IIA стадией заболевания с носителями того же генотипа.

пациентов с перенесенным в течение последних 6 месяцев инфарктом миокарда.

Всем обследуемым определяли уровень эндотелина-1 в образцах плазмы с помощью иммуноферментного набора эндотелина (1–21) (каталожный номер 442-0052 «Bio-medica», Германия); производился забор генетического материала с последующим типированием генотипов NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b)); проводилась ионофоретическая проба на аппарате «ЛАКК-02» (фирмы ООО НПП «ЛАЗМА») с вычислением значения коэффициента эндотелиальной функции (КЭФ) по ранее предложенной методике (патент на изобретение RUS2436091 от 11.06.2010).

Полученные данные обрабатывались в программе STATISTICA 11.0, (StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерперцентильных размахов [5%; 95%]. Уровень статистической значимости был обозначен как $p < 0,05$. Оценка интенсивности корреляционной связи проводилась с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). При сравнении качественных данных использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 представлены результаты анализа распределения пациентов с промежуточной ФВ в зависимости от носительства генотипа и стадии заболевания.

Из представленных данных видно, что среди обследуемых нами пациентов с промежуточной ФВ среди пациентов с более тяжелыми стадиями заболевания количество пациентов – носителей генотипа 4a/4b преобладало над пациентами – носителями генотипа 4b/4b. Среди пациентов с I стадией заболевания, наоборот, преобладало количество пациентов – носителей генотипа 4b/4b над пациентами – носителями генотипа 4a/4b. По данным

литературы, установлена взаимосвязь носительства изучаемого полиморфизма с развитием дисфункции эндотелия и изменением уровня оксида азота, а также наличие ассоциации данного полиморфизма с развитием и прогрессированием ХСН и ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы, исходом которых является ХСН.

Для выявления наличия ассоциации маркеров состояния сосудистого эндотелия далее мы проанализировали значение КЭФ и уровень эндотелина-1 в зависимости от стадии заболевания и от носительства изучаемого полиморфизма гена NOS3.

Проведенный анализ значения КЭФ свидетельствует о нарушении у всех пациентов с промежуточной ФВ со стороны вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия вне зависимости от стадии заболевания (значение КЭФ – менее 1,0 ед.) (рис. 1).

У пациентов с более тяжелой стадией заболевания значение КЭФ было статистически значимо меньше в сравнении с пациентами с более легкой стадией заболевания. То есть у пациентов с более тяжелой стадией заболевания выраженность нарушений вазорегулирующей функции эндотелия носит более глубокий характер, чем у пациентов с более легкой стадией заболевания, что подтверждалось наличием корреляции между стадией заболевания и значением КЭФ: $r = -0,59$, при $p < 0,001$.

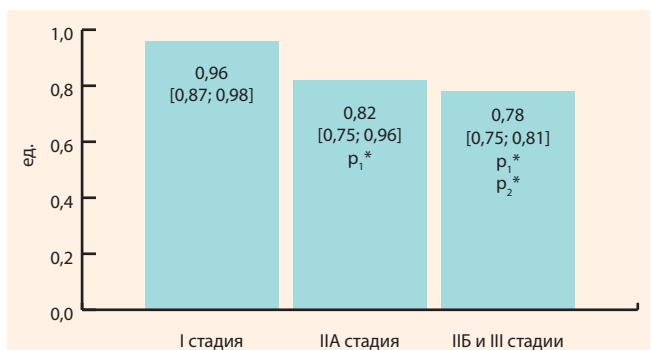
Значение уровня эндотелина-1 у всех пациентов было статистически значимо больше, чем у соматически здоровых добровольцев (рис. 2).

При этом у пациентов с более тяжелой стадией заболевания уровень эндотелина-1 был статистически значимо выше в сравнении с пациентами с более легкой стадией заболевания, что подтверждалось наличием корреляции между стадией заболевания и уровнем эндотелина-1: $r = 0,56$, при $p < 0,001$. Повышение выработки данного пептида способствует усугублению нарушений функционального состояния эндотелия за счет мощного вазоконстрикторного действия эндотелина-1 [16].

Полученные данные свидетельствуют о наличии изменений как в значении КЭФ, так и в значении уровня эндотелина-1 у пациентов с промежуточной ФВ. Исходя из этих данных, мы провели анализ значения КЭФ и

● **Рисунок 1.** Значение КЭФ

● **Figure 1.** Meaning of CEF

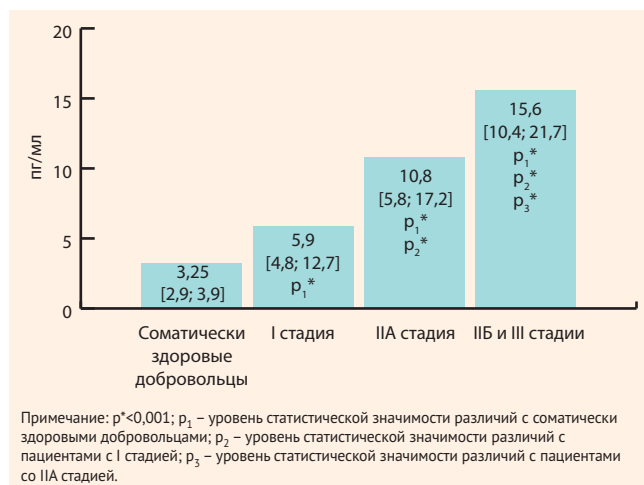


Примечание: $p^* < 0,001$; p_1 – уровень статистической значимости различий с пациентами с I стадией; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами со IIA стадией.

уровня эндотелина-1 в зависимости от носительства генотипа NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b)), полученные данные представлены в *таблице 2*.

Как видно из *таблицы 2*, у пациентов – носителей генотипа 4a/4b значение КЭФ было статистически значимо меньше, а значение уровня эндотелина-1 было статистически значимо больше, чем у пациентов – носителей генотипа 4b/4b.

● **Рисунок 2.** Значение уровня эндотелина-1
● **Figure 2.** Value of endotheline-1 level



● **Таблица 2.** Значение КЭФ и уровня эндотелина-1 в зависимости от носительства генотипа NOS3 (VNTR polymorphism (4a/4b))
● **Table 2.** Value of CEF and endotheline-1 level depending on NOS3 genotype carriage (VNTR polymorphism (4a/4b))

Показатель	4b/4b (n = 31)	4a/4b (n = 34)	P ₁₋₂
	1	2	
Значение КЭФ, ед.	0,95 [0,82; 0,97]	0,79 [0,71; 0,93]	P ₁₋₂ *
Эндотелин-1, пг/мл	5,4 [3,9; 12,3]	11,2 [6,3; 20,6]	P ₁₋₂ *

Примечание: p* < 0,001.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов при ХСН с промежуточной фракцией выброса, носителей генотипа 4a/4b гена NOS3, в отличие от носителей генотипа 4b/4b, наблюдаются более выраженные изменения в состоянии сосудистого эндотелия, характеризующиеся нарушением вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия с повышенной выработкой эндотелина-1, что способствует более быстрому развитию и прогрессированию ХСН, что подтверждает установленный факт, что среди носителей генотипа 4b/4b статистически значимо преобладает количество пациентов с более тяжелой стадией заболевания. Полученные данные могут быть использованы в аспекте персонализированной медицины.

Поступила/Received 28.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;9(1):78-82. [Shvarts Y.G., Akimova N.S., Martynovich T.V. Analysis of changes in white matter of brain and cognitive disturbances in patients with chronic heart failure and ischemic heart disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013;9(1):78-82.] (In Russ.)
- Душина А.Г., Либис Р.А. Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):6-14. [Dushina A.G., Libis R.A. Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Arterial Hypertension*. 2013;9(1):78-82.] (In Russ.)
- Копьева К.В., Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Новые маркеры сердечной недостаточности: значение для диагностики и прогнозирования NT-проBNP и интерлейкиновых рецепторов – членов семейства ST2. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(1):94-101. [Koreva K.V., Grakova E.V., Teplyakov A.T. New biomarkers of heart failure: diagnostic and prognostic value of NT-proBNP and interleukin receptor family member ST2. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(1):94-101.] (In Russ.)
- DuBrock H.M., AbouEzzeddine O.F., Redfield M.M. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201836.
- Ахминеева А.Х., Полунина О.С. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;2(131):19-21. [Akhmineeva A.Kh., Polunina O.S. The natriuretic peptide of type C and severity of endothelial dysfunction at bronchial asthma with arterial hypertension. *Kuban Medical Science Bulletin [Kubanskiy nauchnyy medicinskij vestnik]*. 2012;2(131):19-21.] (In Russ.)
- Bajaj N.S., Osborne M.T., Gupta A., Tavakkoli A., Bravo P.E., Vita T., Bibbo C.F. et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):707-717.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2018;4(156):7-13. [Podzolokov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A. Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2018;4(156):7-13.] (In Russ.)
- Иванов А.Н., Гречихин А.А., Норкин И.А., Плучиньян Д.М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2014;13(4):4-11. [Ivanov A.N., Grechikhin A.A., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Methods of endothelial dysfunction diagnosis. *Regional Haemodynamics and Microcirculation*. 2014;13(4):4-11.] (In Russ.)
- Уклистая Т.А., Гусейнов Г.Т., Полунина О.С., Галимзянов Х.М. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2012;4:53-58. [Uklistaya T.A., Guseinov G.T., Polunina O.S., Galimzyanov H.M. The influence of catalase gene polymorphism on the development of cardiovascular pathology in chronic obstructive pulmonary disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2012, (4): 53-58.] (In Russ.)
- Воронина Л.П. Генетические, биохимические и функциональные маркеры состояния вазорегулирующей функции эндотелия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011;102(3):29-31. [Voronina L.P. Genetic, biochemical and functional markers of condition of vasoregulating function of endothelium. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2011;102(3):29-31.] (In Russ.)
- Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I., Rajjevic D., Samsa D.T., Bastiancic L., Miskulin R. et al. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial dysfunction in the early stage of coronary heart disease. *Med Hypotheses*. 2018;115:72-76. (In Russ.)
- Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Функциональные, генетические и биохимические маркеры состояния сосудистого эндотелия при гипертонической болезни. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(3):40-43. [Akhmineeva A.H., Polunina O.S., Voronina L.P., Sevostyanova I.V. The functional, genetic and biochemical markers of the state of the vascular endothelium in hypertensive disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(3):40-43.] (In Russ.)
- Rickenbacher P. Heart failure with «mid-range» ejection fraction: a new clinical entity? *Ther Umsch*. 2018;75(3):170-173.
- Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. *Card Fail Rev*. 2018;4(1):9-13.
- Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Артюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017; 18(1): 3-40. [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017, 18(1): 3-40.] (In Russ.)
- Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013;14(73):172-176. [Dorodneva E.F., Isakova D.N., Efanov A.Y. Role of endothelin-1 in the development of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Medical science and education of the Urals*. 2013;14(73):172-176.] (In Russ.)