

УДК 616.13:616.12-008.331.1]:575.174.015.3:547.96]-055.1

ПАРАМЕТРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ НОСИТЕЛЬСТВЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ $\alpha 1$ ЦЕПИ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА И ЭНДОТЕЛИНА-1

Т.В. Левкович¹, Т.П. Пронько¹, А.В. Бабенко²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Аннотация. Целью работы является определение параметров ремоделирования артерий и содержания эндотелина-1 и коллагена IV типа при у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) I-II степени при носительстве полиморфных вариантов *A110186299G*, *C110196387T* гена *COL4A1* и *G5665T* гена *EDN1*. Методика работы заключается в анализе и сравнении изучаемых параметров при использовании рецессивной модели. Контингент испытуемых: 65 практически здоровых мужчин 30-49 лет из группы I и 135 пациентов мужского пола с АГ I и II степени 30-49 лет из группы II. Основные результаты работы показали, что параметры ремоделирования артерий и содержание эндотелина-1 и коллагена IV типа у пациентов с АГ не отличались при носительстве различных генотипов, однако у практически здоровых мужчин уровень коллагена IV типа выше при носительстве *CC* генотипа полиморфного варианта *C110196387T* гена *COL4A1* по сравнению с генотипами *CT+TT*, а лодыжечно-плечевой индекс меньше при носительстве генотипа *AA* полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1* по сравнению с *AG+GG* генотипами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ в рамках научного проекта M23-078.

Ключевые слова: $\alpha 1$ цепь коллагена IV типа, эндотелин-1, ремоделирование артерий, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, артериальная гипертензия.

ARTERIAL REMODELING PARAMETERS IN MEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH POLYMORPHIC GENES VARIANTS $\alpha 1$ CHAIN OF TYPE IV COLLAGEN AND ENDOTHELIN-1

T.V. Levkovich¹, T.P. Pronko¹, A.S. Babenka²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Abstract. The aim of the work is to determine the parameters of arterial remodeling and the level of endothelin-1 and type IV collagen in men with arterial hypertension (AH) of I-II degree in carriage of polymorphic variants *A110186299G*, *C110196387T* of the *COL4A1* gene and *G5665T* of the *EDN1* gene. The methodology of the work consists in the analysis and comparison of the studied parameters using a recessive model. The contingent of subjects: 65 practically healthy men aged 30-49 years from group I and 135 male patients with AH of I and II degree 30-49 years from group II. The main results of the work showed that the parameters of arterial remodeling and the content of endothelin-1 and type IV collagen in patients with hypertension did not differ when carrying different genotypes, however, in practically healthy men, the level of type IV collagen is higher when carrying the *CC* genotype of the *C110196387T* polymorphic variant of the *COL4A1* gene compared to the *CT+TT* genotypes, and the ankle-brachial index is lower when carrying the *AA* genotype of the *A110186299G* polymorphic variant of the *COL4A1* gene compared to the *AG+GG* genotypes.

The study was carried out with financial support from the BRFFR within the scientific project M23-078.

Key words: $\alpha 1$ chain of type IV collagen, endothelin-1, arterial remodeling, cardio-ankle vascular index, arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование артерий при артериальной гипертензии (АГ) происходит под влиянием ряда гемодинамических и негемодинамических факторов. В настоящее время активно изучаются сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), индекс аугментации (ИА), каротидно-радиальная скорость распространения пульсовой волны (крСРПВ), толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) в качестве параметров, отражающих ремоделирование артерий и модифицирующих риски сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Представляет интерес определение генетических факторов, оказывающих влияние на состояние сосудистой стенки [2, 3].

Коллаген IV типа – это нефибриллярный коллаген, входящий в состав базальных мембран. В артериальной стенке находится коллаген IV типа, состоящий из двух $\alpha 1$ и одной $\alpha 2$ цепей. Ген $\alpha 1$ цепи коллагена IV типа (*COL4A1*) расположен в регионе теломер 13 хромосомы (13q34). Установлено, что этот участок хромосомы ассоциирован с развитием

к
Эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор, способный изменять тонус сосудистой стенки, влиять на каротидно-фemorальную СРПВ [5, 6]. Данный полиморфный вариант ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [7].

Целью работы является определение параметров ремоделирования артерий и содержания эндотелина-1 и коллагена IV типа у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) I и II степени при носительстве полиморфных вариантов *A110186299G*, *C110196387T* гена *COL4A1* и *G5665T* гена *EDN1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 204 мужчины, которые были разделены на группу I, состоящую из 65 практически здоровых лиц, и группу II, в состав которой вошли 139 пациентов с АГ I и II степени. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике (протокол №2 от 12.02.2021г.) учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Параметры ремоделирования артерий (СЛСИ, ЛПИ, ИА) определялись на объемном эхокардиографе VaSera VS-1500N (Япония). Определение крСРПВ осуществлялось с помощью компьютерного реографа «Импекард-М» (Республика Беларусь) методом реовазографии. Визуализация брахиоцефальных артерий и оценка ТКИМ ОСА выполнялась по стандартному протоколу методом дуплексного сканирования ультразвуковым аппаратом высокого класса SonoScape S20Exp (Китай). Для количественного определения в сыворотке крови эндотелина-1 использовали набор EH0648 Human EDN1 (Endothelin-1) ELISA Kit (FineTest, диапазон 1,25 нг/мл). Уровень коллагена IV типа определяли с помощью набора EH2867 Human COL4 (Collagen Type IV) ELISA Kit (FineTest, диапазон 0,781 - 50 нг/мл).

Выделение геномной ДНК выполнялось автоматическим методом системой Analytic Yena (Германия) и набором реагентов «S-Сорб» (НПК «Синтол», РФ). Генотипирование для определения полиморфных локусов *A110186299G*, *C110196387T* гена *COL4A1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции набором реагентов производства ООО «Праймтех», Республика Беларусь на амплификаторе Real-Time CFX 96 touch (Bio Rad, США). Генотипирование для определения полиморфных локусов *G5665T* гена *EDN1* проводили методом полимеразной цепной реакции с применением набора реагентов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех», РФ). Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *COL4A1* (*A110186299G*, *C110196387T*) был выполнен у 204 лиц (65 лиц из группы I и 139 лиц группы II). Анализ распределения частот аллелей и генотипов

полиморфных локусов гена *EDN1* (*G5665T*) был выполнен у 202 лиц (65 лиц из группы I и 137 лиц группы II).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частот генотипов полиморфных вариантов *G5665T*, *A110186299G* соответствовали ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга как группе I ($\chi^2 = 3,33$, $p = 0,07$; $\chi^2 = 2,13$, $p = 0,14$ соответственно), так и в группе II ($\chi^2 = 0,007$, $p = 0,93$; $\chi^2 = 1,56$, $p = 0,21$ соответственно). Стоит отметить, что распределение частот генотипов полиморфного варианта *C110196387T* не соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 7,69$; $p = 0,006$ для группы I и $\chi^2 = 26,42$; $p = 0,000$ для группы II).

Мы поделили группы I и II на 2 подгруппы: подгруппу А (ПГА) составили носители «диких» генотипов, подгруппу В – носители мутантных гетерозиготы и гомозиготы.

Параметры ремоделирования артерий и уровень коллагена IV типа в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1* в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры ремоделирования артерий и уровень коллагена IV типа в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1*.

Генотипы/ Параметры	Группа I			Группа II		
	ПГА AA, n=12	ПГВ AG+ GG, n=53	Критерий Манна- Уитни, p	ПГА AA, n=21	ПГВ AG+ GG, n=118	Критерий Манна- Уитни, p
СЛСИ	6,6 [6,3; 7,2]	7,0 [6,5; 7,3]	0,33	7,6 [6,7; 8,0]	7,2 [6,6; 7,8]	0,58
ИА	0,82 [0,76; 0,84]	0,83 [0,73; 0,92]	0,54	0,97 [0,85; 1,03]	0,90 [0,81; 1,02]	0,37
ЛПИ	1,12 [1,10; 1,19]	1,10 [1,05; 1,13]	0,04	1,10 [1,08; 1,18]	1,11 [1,08; 1,16]	0,93
крСРПВ, м/с	9,2 [6,2; 19,0]	6,5 [3,0; 8,4]	0,08	7,4 [3,5; 10,2]	7,9 [6,0; 10,3]	0,59
ТКИМ ОСА, мм	0,5 [0,5; 0,5]	0,5 [0,4; 0,5]	0,49	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,5; 0,7]	0,68
Коллаген IV типа, нг/мл	9,6 [5,8; 16,3]	9,6 [6,9; 14,3]	0,79	12,1 [7,9; 16,0]	10,7 [7,0; 16,1]	0,77

Как видно из таблицы 1, не было выявлено различий по параметрам ремоделирования артерий и уровню коллагена IV типа при носительстве различных генотипов полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1*, за исключением более высокого показателя ЛПИ у здоровых носителей генотипа AA при сравнении с генотипами AG+GG.

Параметры ремоделирования артерий и уровень коллагена IV типа в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта *C110196387T* гена *COL4A1* в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2. Параметры ремоделирования артерий и уровень коллагена IV типа в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта *C110196387T* гена *COL4A1*.

Генотипы/ Параметры	Группа I			Группа II		
	ПГА CC, n=26	ПГВ CT+ TT, n=39	Критерий Манна- Уитни, p	ПГА CC, n=55	ПГВ CT+ TT, n=84	Критерий Манна- Уитни, p
СЛСИ	7,0 [6,6; 7,3]	6,9 [6,4; 7,2]	0,39	7,2 [6,6; 7,6]	7,4 [6,7; 7,9]	0,37
ИА	0,83 [0,73; 0,90]	0,83 [0,76; 0,91]	0,92	0,91 [0,81; 0,97]	0,91 [0,82; 1,04]	0,69
ЛПИ	1,10 [1,05; 1,13]	1,11 [1,05; 1,16]	0,50	1,11 [1,08; 1,17]	1,11 [1,07; 1,15]	0,63
крСРПВ, м/с	8,0 [4,3; 9,7]	6,5 [3,4; 8,6]	0,58	7,8 [6,1; 10,4]	8,0 [5,0; 10,3]	0,67
ТКИМ ОСА, мм	0,5 [0,4; 0,5]	0,5 [0,4; 0,5]	0,94	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,94
Коллаген IV типа, нг/мл	10,9 [8,2; 18,9]	8,8 [5,5; 12,1]	0,02	10,6 [7,1; 19,0]	11,1 [7,0; 15,8]	0,70

Как видно из таблицы 2, у здоровых мужчин при носительстве генотипа *CC* содержание коллагена IV типа было выше, чем при носительстве *CT+TT* генотипов.

Параметры ремоделирования артерий и уровень эндотелина-1 в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта *G5665T* гена *EDN1* в исследуемых группах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Параметры ремоделирования артерий и уровень эндотелина-1 в зависимости от носительства генотипов полиморфного варианта *G5665T* гена *EDN1*.

Генотипы/ Параметры	Группа I			Группа II		
	ПГА GG, n=50	ПГВ GT+ TT, n=15	Критерий Манна- Уитни, p	ПГА GG, n=95	ПГВ GT+ TT, n=42	Критерий Манна- Уитни, p
СЛСИ	7,0 [6,7; 7,3]	6,8 [6,2; 7,5]	0,46	7,1 [6,6; 7,8]	7,4 [7,1; 8,0]	0,09
ИА	0,83 [0,77; 0,91]	0,83 [0,02; 0,87]	0,42	0,91 [0,81; 1,04]	0,90 [0,84; 0,97]	0,69

ЛПИ	1,11 [1,07; 1,16]	1,10 [1,02; 1,13]	0,26	1,11 [1,08; 1,14]	1,12 [1,08; 1,18]	0,49
крСРПВ, м/с	7,1 [3,4; 9,1]	7,3 [3,0; 8,6]	0,86	7,8 [6,0; 10,3]	8,0 [5,3; 9,8]	0,85
ТКИМ ОСА, мм	0,5 [0,4; 0,5]	0,5 [0,4; 0,5]	0,59	0,6 [0,5; 0,8]	0,6 [0,5; 0,6]	0,50
Эндотелин-1, пг/мл	8,15 [3,93; 18,01]	9,11 [4,62; 11,2]	0,82	10,12 [6,91; 25,94]	15,43 [8,48; 34,18]	0,48

Как видно из таблицы 3, не было выявлено различий по исследуемым параметрам при носительстве различных генотипов полиморфного варианта *G5665T* гена *EDN1*.

Данное исследование имеет ограничения: во-первых, включены только лица мужского пола, а во-вторых, возраст обследованных лиц ограничен диапазоном 30-49 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

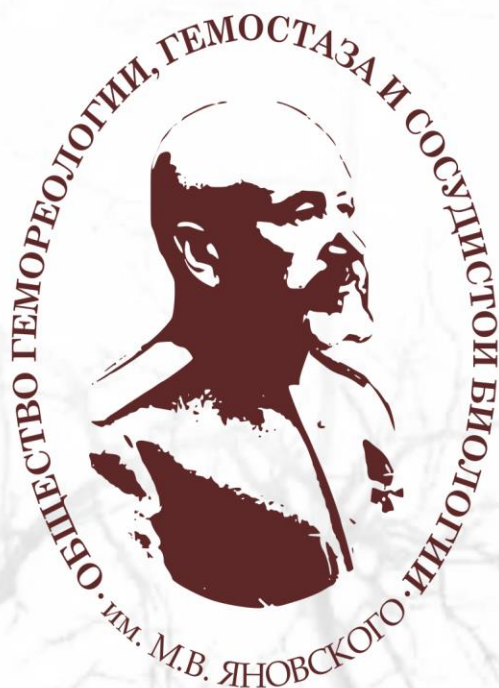
У практически здоровых лиц уровень коллагена IV типа выше при носительстве *CC* генотипа полиморфного варианта *C110196387T* гена *COL4A1* по сравнению с генотипами *CT+TT*, а ЛПИ меньше при носительстве генотипа *AA* полиморфного варианта *A110186299G* гена *COL4A1* по сравнению с *AG+GG* генотипами. У пациентов с АГ не выявлено различий при носительстве генотипов исследуемых полиморфных вариантов гена *COL4A1*.

Параметры ремоделирования артерий и уровень эндотелина-1 не отличались при носительстве генотипов полиморфного варианта *G5665T* гена *EDN1* в обеих группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sato Y. Cardio-ankle vascular index independently associated with future cardiovascular events in outpatients with metabolic disorders / Y. Sato, D. Nagayama, A. Saiki, R. Watanabe [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2016. – №23. – P. 596-605. Doi: 10.5551/Jat.31385.
2. Крюков Е.В. Возрастные изменения системы гемостаза / Е.В. Крюков, Т.С. Паневин, Л.В. Попова // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98, №.1. – С. 9-12.
3. Качнов В.А. Второстепенные факторы риска внезапной сердечной смерти и гены артериальной гипертензии / В.А. Качнов, В.В. Тыренко, С.Н. Колюбаева [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т.12, №3. – С. 27-34. Doi: 10.17816/mechnikov34642.
4. Steffensen L.B. A role for collagen type iv in cardiovascular disease / L.B. Steffensen, L.M. Rasmussen // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2018. – Vol.315, №3. – P. 610-625. Doi:10.1152/ajpheart.00070.2018.
5. Alvarez de Cienfuegos A. Association of endothelin-1 with pulse wave velocity in systemic sclerosis patients / A. Alvarez de Cienfuegos, L. Cantero-Nieto, J.A. García-Gómez // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2021. – №80. – P. 1231-1232.
6. Ойноткинова О.Ш. Взаимосвязь реологии крови и процессов пероксидации у больных с ранними проявлениями атеросклеротического процесса / О.Ш. Ойноткинова, А.П. Баранов, Е.В. Крюков [и др.] // XIII Национальный конгресс терапевтов: Сборник тезисов. Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского, Москва, 21–23 ноября 2018 года. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2018. – С. 99-100.
7. Ebrahimi N. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis / N. Ebrahimi, G. Asadikaram, A. Mohammadi [et al.] // Arch Med Sci. – 2019. – Vol.17, №3. – P. 613-620. Doi: 10.5114/aoms.2019.86770.

ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА



**Междисциплинарная научно-практическая конференция, посвященная
170-летию со дня рождения академика М.В. Яновского, совместно с
IV-й научно-практической конференцией
«ГЕМОРЕОЛОГИЯ, ГЕМОСТАЗ, СОСУДИСТАЯ БИОЛОГИЯ»**

Санкт-Петербург, 31 октября - 01 ноября 2024 г.

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ