ния, относительно соответствующих значений больных ИБС, до приема препарата.

В нашей работе исследованы следующие НасЖК: пальмитиновая (С16:0), маргариновая (С17:0), стеариновая (С18:0), арахиновая (С20:0), бегеновая (С22:0), трикозановая (С23:0), лигноцериновая (С24:0) и гексакозановая (С26:0) ЖК. После лечения симвастатином, у лиц обоего пола, выявлено понижение уровня пальмитиновой (С16:0) ЖК и повышение содержания арахиновой (20:0), бегеновой (С22:0) трикозановой (С23:0) и лигноцериновой (С24:0) ЖК. Только в группе мужчин прием статина вызывал рост уровня гексакозановой (С26:0) ЖК.

Таким образом, повышение уровня перечисленных выше отдельных НасЖК влияло на увеличение суммарного содержания насыщенных ЖК.

Заключение. Таким образом, в результате лечения симвастатином в течение двух месяцев в дозировке 40 мг/день, у пациентов, больных ИБС, не зависимо от пола выявлено снижение суммарного уровня НЖК, что на фоне повышенного общего содержания НасЖК, обуславливало снижение индекса ненасыщенности.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – 1232 с.

2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации III пересмотр. Приложение 3 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2007.– №6.

3. Ланкин В.З., Садовникова И.П. Простой количественный метод прямой переэтерификации высших жирных кислот в биологических образцах / В.З Ланкин., И.П. Садовникова // Вопросы мед. химии. – 1971. – Т.17, №3. – С. 331-334.

4. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ – КоА редуктазы. – М.: Реафарм. – 2002. – 11 с.

5. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney at. al. // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.

6. Meta-analysis of large randomized controlled trails to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes / B.M. Cheung, I.J. Lauder, C.P. Lau, C.R. Kumana // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – №57. – P. 640-651.

7. Ruggieri S. Separation of the methyl esters of fatty acids by thin layer chromatography // Nature. – 1962. – Vol. 193. – P. 1282-1283.

ДЕЛЕЦИЯ АЛЛЕЛЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА У ЛЮДЕЙ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИБС

Котловский М.Ю., Котловская О.С., Оседко О.Я., Кириченко Д.С., Покровский А.А., Оседко А.В., Говорун В.М., Котловский Ю.В.

ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск e-mail: csrl@mail.ru; НПО «Литех», Москва

В исследовании проведен анализ молекулярно-генетических аспектов патогенеза гипертонической болезни, через изучение генов, кодирующих белки, участвующие в процессах регуляции сосудистого тонуса, таких как ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Целью исследования являлось выяснение взаимосвязи гипертонической болезни и полиморфизма гена ACE, и, факторов ее определяющих в выбранной популяции. Установлена сопряженность наличия D аллеля с диагнозом гипертонической болезни. Полученные результаты показывают сопряженность аллеля D с наличием абдоминального ожирения. D аллель преобладал в распределении частот в группе с АО (ОР = 1,935; 95 %CI 1,035-3,617; p = 0,038). По тренд тесту общий риск ОР = 2,423 при p = 0,015. В исследуемой группе показана связь полиморфизма гена ACE с активацией свертывающей активности крови, увеличением систолического и повышением концентрации аминотрансфераз в крови. Исходя из полученных данных можно предположить, что генетические механизмы гипертонии в группе больных хронической формой ИБС в возрасте 45-64 года реализуются через D аллель программирующий ожирение, повышение систолического давления, активацию светывания крови, вызывая патологию органов и систем организма.

Артериальная гипертензия, наряду с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в настоящее время остается первостепенной проблемой в системе здравоохранения. Для изучения молекулярно-генетических аспектов патогенеза гипертонической болезни представляет интерес изучение генов, кодирующих белки, участвующих в процессах регуляции сосудистого тонуса, таких как ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE). Литературные данные относительно связи полиморфизма ACE с гипертоничской болезнью противоречивы. При мультифакториальных заболеваниях генетическая система полигенов представлена огромным полиморфизмом аллелей генов, эффекты которых в отдельности могут быть не столь значительны или проявляться в определенных обстоятельствах [1-3]. Поэтому выбор методов выявления связи полиморфизмов с гипертонией, особенности исследуемых групп, а также влияние скрытых причин, определяющих уровни АД и постановку диагноза гипертонии, могут быть решающими в выводах исследования.

Целью исследования являлось выяснение взаимосвязи гипертонической болезни и I/ID полиморфизма гена ACE, и, факторы, ее определяющие в выбранной популяции.

Материалы и методы. Исследуемая группа включала 102 относительно здоровых пациентов, а также, болеющих хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих диагноз гипертонии, находящихся на амбулаторном лечении конкором. Группы обследуемых находились в возрастном интервале от 45 до 64 лет. Материа-

лом для исследования полиморфизмов служили образцы ДНК, которые были получены методом фенольно-хлороформной экстракции из 10 мл цельной венозной крови. Анализ SNP (однонуклеотидных полиморфизмов генов) проводили методом минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим фракционированием олигонуклеотидных зондов при помощи MALDI-TOF масс-спектрометрии. Работа проводилась совместно с НПФ «Литех», г. Москва. Статистическая обработка данных, в том числе таблиц сопряжения проводили с использованием программного пакета SPSS 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Отличий по возрасту между обследуемыми группами без гипертонии (54,00 ± 1,02 года) и с гипертонией (54,48 ± 0,64 года) не было ($p = 0,680$; Т критерий Стьюдента). Отличий по полу между группами без и с гипертонией в возрастном интервале 45-64 года так же не обнаружено (Критерий Манна Уитни, $p = 0,118$). Не отмечалось различий по генотипам ACE между группами здоровых и больных стенокардией по критерию Манна Уитни ($p = 0,785$). Отсутствие отличий в распределении генотипов ACE в группах здоровых и больных хронической формой ИБС ($p = 0,780$), а также отсутствие сопряжения между генотипами ACE в тех же группах (χ^2 Пирсона $p = 0,147$; отношение правдоподобия $p = 0,055$), позволяло определять частоты генотипов в смешанных группах здоровых и больных ИБС. Отмечается тенденция снижения частоты первой аллеля I и увеличения частоты второй аллели D при гипертонии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей ACE среди здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь в возрасте 45-64 года

Группа	Частота генотипа (II)	Частота генотипа (DI)	Частота генотипа (DD)	Частота аллели (I)	Частота аллели (D)
Без гипертонии	0,032	0,742	0,226	0,403	0,597
С гипертонией	0,133	0,483	0,383	0,375	0,625

Примечание. Инсерционно-деляционный полиморфизм в интроне 16 гена ACE был определен в исследовании на 95 пациентах.

Полученные результаты показывают сопряженность по коэффициенту χ^2 Пирсона ($p = 0,049$) и коэффициенту правдоподобия ($p = 0,039$) между генотипами ACE и диагнозом гипертония. В указанной возрастной группе распределение генотипов ACE оказалось достоверно сопряжено с диагнозом гипертонической болезни. Однако, не отмечалось сопряжения между полиморфизмами ACE и повышенным систолическим артериальным давлением по χ^2 Пирсона ($p = 0,113$), что являлось следствием нормализации АД под влиянием конкора у 47,6% гипертоников. Не было сопряженности полиморфизмов генотипов ACE – и с диастолическим АД ($p = 0,239$), что являлось следствием нормализации диастолического давления у 39,7% гипертоников под действием конкора. Такое процентное соотношение может быть связано с меньшей эффективностью конкора в нормализации диастолического давления нежели систолического. Диастолическое давление было сопряжено с диагнозом гипертонии по χ^2 Пирсона ($p = 0,011$), критерию на непрерывность ($p = 0,021$); отношение правдоподобия ($p = 0,011$) и критерию Фишера ($p = 0,014$). Связь была линейной ($p = 0,012$), симметричной, средней силы (γ К = 0,526; $p = 0,009$). Нормальным систолическим АД считалось давление до 139 мм рт. ст., а нормальным диастолическим АД – давление до 89 мм рт. ст. в соответствии с рекомендациями Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2003 г.

Отмечалось сопряжение полиморфизмов ACE с наличием абдоминального ожирения (табл. 2) определяемого по χ^2 Пирсона ($p = 0,030$), отношению правдоподобия ($p = 0,024$). Связь была линейной ($p = 0,010$), симметричной, средней силы ($\gamma = 0,53$; $p = 0,004$). Здесь, также как и при гипертонии, отмечается тенденция снижения аллеля дикого типа I и увеличения аллеля *D* при наличии абдоминального ожирения (АО).

Кроме того, и количественные уровни частот аллелей были близкими (табл. 1 и табл. 2). Наблюдалась четкая тенденция снижения гетерозиготного генотипа DI ACE в группе пациентов с АО с явным увеличением частоты гомозиготного DD генотипа ACE. D аллель преобладал в распределении частот в группе с АО (ОР = 1,935; 95%CI 1,035–3,617; $p = 0,038$). По тренд тесту общий риск ОР = 2,423 при $p = 0,015$.

Полученные результаты показывают сопряженность аллеля D с наличием абдоминального ожирения. В группах с гипертонией отмечается достоверное увеличение случаев абдоминального ожирения ($p = 0,002$ по Манна Уитни). Подтверждением является наличие сопряжение абдоминального ожирения с гипертонией (χ^2 квадрата Пирсона $p = 0,001$; $p = 0,003$ поправка на непрерывность; $p = 0,002$ по отношению правдо-

подобия; $p = 0,002$ для критерия Фишера). Связь между абдоминальным ожирением и диагнозом гипертонии была линейной ($p = 0,002$), симметричной и средней силы ($\gamma = 0,624$; $p = 0,002$).

Исходя из полученных нами данных, можно судить о единой генетической составляющей в реализации гипертонической болезни и абдоминального ожирения.

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей АСЕ среди здоровых пациентов и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь, в возрасте 45-64 года

Группа	Частота генотипа (II)	Частота генотипа (DI)	Частота генотипа (DD)	Частота аллели (I)	Частота аллели (D)
Отсутствие АО	0,118	0,706	0,176	0,471	0,529
Наличие АО	0,056	0,519	0,426	0,315	0,685

Примечание. Исследования проведены на 99 пациентах. Критерием наличия АО, в соответствие с рекомендациями ВОЗ, считали значение индекса массы тела (ИМТ) Кетле равное или более 25 кг/м^2 при значении отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9.

Выявление влияния аллеля D, проведенное с помощью группирующих переменных DI и DD позволило получить дополнительные данные о его значении для функциональной активности органов и систем организма (табл. 3). В дополнение к показателям артериального давления смотрели показатели протромбинового индекса (ПТИ) и активность аланинаминотрансферазы (АЛТ). Все переменные (АД систолическое, ПТИ и АЛТ) были количественными, поэтому, при статистической обработке, ранги отображали уровень изучаемых признаков. Переменная ФМК (фибрин-мономерные комплексы), хотя и была номинальной, но так как норма и патология обозначались цифрами 1 (норма-меньше 20,2 мкг/мл) и 2 (патология-больше 20,2 мкг/мл), то наличие патологии для ФМК связано с большим значением ранга (табл. 3). При наличии DD мутированной гомозиготы АСЕ степень абдоминального ожирения ($p = 0,026$) и уровень АД систолического ($p = 0,019$) выше, а протромбиновый индекс ниже ($p = 0,033$) чем при гетерозиготном генотипе. Концентрация ФМК ($p = 0,039$) и уровень активности АЛТ ($p = 0,033$) выше при (DD) генотипе.

Таблица 3

Функциональная активность органов и систем организма здоровых и больных хронической формой ИБС, имеющих и не имеющих гипертоническую болезнь в возрасте от 45 до 64 лет в зависимости от генотипов DI и DD гена ангеотензинпревращающего фермента

Тип генотипа	Абдоминальное ожирение ($M \pm м$)	АД систол. (ранги)	ПТИ (ранги)	ФМК (ранги)	АЛТ (ранги)
(DI)	0,882 ± 0,013	36,82	34,42	27,33	37,25
(DD)	0,952 ± 0,027*	49,62*	24,63*	35,25*	48,87*

Примечание. Исследования проведены на 99 пациентах. Критерием наличия АО считали значение индекса массы тела (ИМТ) Кетле равное или более 25 кг/м^2 при значении отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9. Артериальное давление измерялось в мм. рт. столба. Протромбиновый индекс (ПТИ) измерялся в %. Фибрин-мономерные комплексы измерялись в номинальных величинах. Аланинтрансаминаза (АЛТ) измерялась в МЕ/л Звездочкой * отмечена достоверность $p < 0,05$. Достоверность определялась для АО по Т-критерию Стьюдента, для АД сист, ПТИ, ФМК и АЛТ достоверность оценивали по Критерию Манна Уитни.

Снижение показателя протромбинового индекса свидетельствует об ускорении образования сгустка у пациентов с DD генотипом Подтверждением является увеличение ФМК, свидетельствущее о возрастании в плазме комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена. Это свидетельствует об активации свертывания крови, что согласуется с литературными данными о повышенном уровне фибриногена в крови больных гипертонией и АО, в том числе и об активации гемостатических функций в целом. В этом случае повышенный уровень ангиотензина II, обусловленный реализацией мутантного гомозиготного генотипа в виде увеличения концентрации АПФ в крови, должен индуцировать продукцию и секрецию адгезивных молекул, стимулировать образование свободных радикалов, что ведет к активации функции тромбоцитов, в том числе вследствие подавления активности оксида азота.

Заключение. Таким образом, полученные результаты показывают сопряженность аллеля D с наличием абдоминального ожирения. D аллель преобладал в распределении частот в группе с АО (ОР = 1,935; 95%CI 1,035-3,617; $p = 0,038$). По тренд тесту общий риск ОР = 2,423 при $p = 0,015$. Установлена так же сопряженность наличия D аллеля с диагнозом гипертонической болезни. В исследуемой группе показана связь полиморфизма гена ACE с активацией свертывающей активности крови и повышением концентрации аминотрансфераз в крови. Исходя из полученных данных, можно предположить, что генетические механизмы гипертонии в группе больных хронической формой ИБС в возрасте 45-64 года реализуются через D аллель программирующий ожирение, повышение систолического давления, активацию светывания крови, вызывая патологию органов и систем организма.

Список литературы

1. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., Petrov V., Saavedra A.P., Soubrier F., Vlietinck R., Fagard R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // Hypertens. – 1997 Dec. – №15(12 Pt 2). – P. 1579-92.

2. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // Cell. – 1992 Oct 2. – №71(1). – P. 169–80.

3. Lifton R.P. Genetic determinants of human hypertension // Poc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 8545-8551.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Кошевой А.П., Кошель А.П., Васильченко М.И., Чирков Д.Н., Эгенбаев Р.Т., Белоус И.А.

НИИ гастроэнтерологии им. Г.К. Жерлова СибГМУ, Северск;
Томский НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России, Томск, e-mail: koshevoj@yandex.ru

Вопросы профилактики и лечения угрожающих жизни осложнений и снижения смертности больных с портальной гипертензией в настоящее время стоят особенно остро. Немаловажным является не только снижение, но и полное исключение расходов из бюджета здравоохранения на оказание неотложной помощи и лечение больных с кровотечениями из расширенных вен пищевода и желудка. Поэтому крайне актуальным является решение задачи устранения риска геморрагии из варикозных вен, причем малозатратным и доступным для учреждений методом.

Визуальная оценка эндоскопической картины полых органов не является достаточно информативной, не позволяет объективно оценить риск кровотечения и проконтролировать результаты лечения. Невозможность выполнения шунтирования по тем или иным причинам, недостаточная ценовая доступность эндоскопического лигирования, неудовлетворенность результатами склеротерапии жидкой формой склерозанта продиктовали необходимость разработки, внедрения и совершенствования нового малоинвазивного метода устранения варикозных вен пищевода и желудка.

Цель исследования – улучшить профилактику и результаты лечения кровотечений из расширенных вен пищевода и желудка с помощью применения новых способов оценки состояния гастроэзофагеальной зоны и микропенного интравазального склерозирования вен.

Материал и методы. Под наблюдением находятся 146 больных с внутрипеченочной и внепеченочной портальной гипертензией. Арсенал вмешательств, выполняемых в клинике, включает селективное и парциальное портокавальное шунтирование в сочетании с азигопортальным разобщением, деваскуляризацией пищевода и желудка и созданием функциональной кардии (патент РФ №2281025); проксимальную резекцию желудка с созданием искусственной кардии в модификации клиники при невозможности шунтирования. Риск кровотечения, основанный на точном измерении толщины стенки вены пищевода и слизистой над ней (патент РФ №2246893), диаметра вены желудка (патент РФ №2398514) и выраженности эзофагита (патент РФ №2257149), показания к эндоскопическим и хирургическим вмешательствам и контроль их эффективности определяли с помощью эндоскопической ультрасонографии. Интравазальной склерооблитерации в плановом и отсроченном порядке подверглись 68 больных. У 26 пациентов в 2000-2005 гг. использовали раствор 3% фибровейна (1 группа), у 42 в 2005-2010 гг. – микродисперсную его форму (патент РФ №2357700) (2 группа).

Результаты. Эффективность склерооблитерации определялась вытеснением крови из вен и длительным контактом микропенной формы склерозанта с эндотелием. Отдаленными результатами склерозирования сосудов пищевода II-III ст. явились облитерация и в некоторых случаях редукция до I ст. расширенных вен диаметром 3,0-15,3 мм. Кроме того, метод позволил добиться облитерации и в некоторых случаях уменьшения до I ст. расширенных вен желудка II-III ст. I и II типа (по NIEC) диаметром 4,0-11,3 мм и избежать оперативного лечения.

Анализ осложнений в группах пациентов показал, что развитие загрудинных болей и дисфагии после склерозирования микропеной сократилось в 3 раза и составило 16,7%. Гипертермии отмечено не было. Не требующее лечебных манипуляций кровотечение из мест пункции наблюдалось у 26,2% больных. Формирования рубцовых стриктур и перфорации пищевода не было. Число некрозов в местах пункции сократилось с 57,7 до 23,8%, а развитие рецидива геморрагии вследствие образования некроза и язвы – с 3,8 до 0%. Методика не предусматривала создание «стро-