

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЛИЦ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ РТУТЬЮ**

Попкова О.В.

Новосибирск 2015

- ✓ Сердечно-сосудистые заболевания встречаются у 54% пациентов с хронической ртутной интоксикацией и 24% работающих в контакте с ртутью (Катаманова Е.В., 2012).
- ✓ Один из факторов патогенеза ССЗ - дисфункция эндотелия.
- ✓ Эндотелий высвобождает биологически активные вещества поддерживающие тонус сосудов.
- ✓ В основе развития дисфункции эндотелия могут иметь значение структурные полиморфизмы генов, белковые продукты которых либо непосредственно являются биологически активными веществами эндотелиального происхождения, либо вовлечены в их синтез и секрецию клетками эндотелия (Clarkson P. et al., 1997; Козулин В.Ю. и др., 2004; Kirma C. et al., 2007).

Цель: изучить полиморфизм генов эндотелина-1 EDN1 Lys198Asn, эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3 T786C, ангиотензиногена AGT Thr174Met и Met235Thr в совокупности с концентрациями их активных продуктов (эндотелин-1, оксид азота, ангиотензин II) у работающих в условиях экспозиции ртутью.

Группы обследуемых

Были обследованы мужчины (173 человека), контактирующие в профессиональной деятельности с парами металлической ртути.

Характеристика обследуемых групп; Med (Q25-Q75)

	1 группа лица с ССЗ n=54	2 группа лица без ССЗ n=119	p
Возраст, лет	53 (46–57)	42 (35–50)	0,000
Стаж, лет	17 (11–25)	12 (10–17)	0,001
Экспозиционная нагрузка, мг	2,8 (1,4–4,4)	1,3 (0,7–3,0)	0,000

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Дизайн исследования



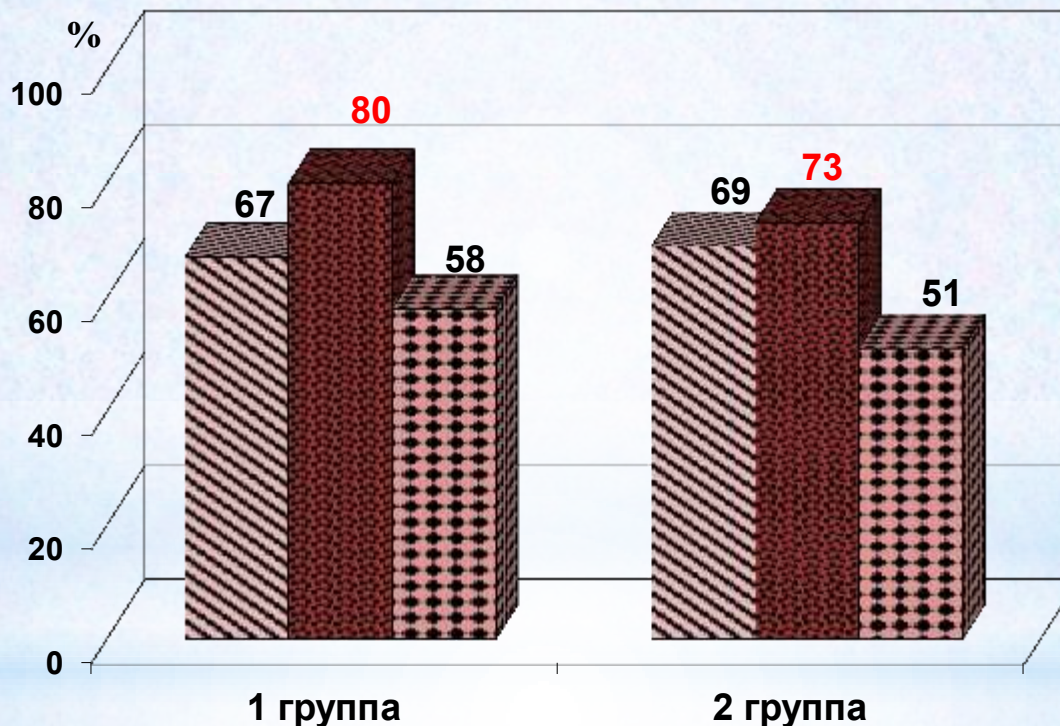
- ✓ Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 6.0 Stat_Soft® Inc. Использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney, χ^2 Пирсона, поправку Йетса. Результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).
- ✓ Для сравнения частоты генотипов между двумя группами использовали аддитивную модель (χ^2 , p, ОШ (95 % ДИ) – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов).

Распределение генотипов генов, участвующих в формировании дисфункции эндотелия у лиц, экспонированных ртутью

Ген/полиморфизм	Генотип	1 группа лица с ССЗ n=54	2 группа лица без ССЗ n=119	ОШ (95% ДИ)	χ^2	p
		n (частота, %)				
NOS3 / C786T	CC	30 (51)	52 (44)	1,3 (0,7–2,5)	0,5	0,5
	TT	10 (17)	22 (18)	0,9 (0,4–2,1)		
	CT	19 (32)	45 (38)	0,8 (0,4–1,5)		
EDN1/Lys198Asn	LysLys	40 (68)	74 (62)	1,3 (0,7–2,5)	0,4	0,6
	AsnAsn	3 (5)	6 (5)	1,0 (0,2–4,2)		
	LysAsn	16 (27)	39 (33)	0,8 (0,4–1,5)		
AGT / Thr174Met	ThrThr	47 (80)	102 (85)	0,7 (0,3–1,5)	0,7	0,4
	MetMet	-	1 (1)	0,7 (0,03–16,6)		
	ThrMet	12 (20)	16 (14)	1,6 (0,7–3,8)		
AGT / Met235Thr	MetMet	14 (24)	30 (25)	0,9 (0,5–1,9)	0,1	0,8
	ThrThr	10 (17)	19 (16)	1,1 (0,5–2,5)		
	MetThr	35 (59)	70 (59)	1,0 (0,5–1,9)		

Примечание: χ^2 , p ОШ (95 % ДИ) – тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов, $\chi_1 = [0,1,2]$, $df = 1$.

Частота отклонений от нормы в содержании NOx в зависимости от полиморфного варианта T786C гена NOS3 у лиц, экспонированных ртутью



■ "Дикий" генотип

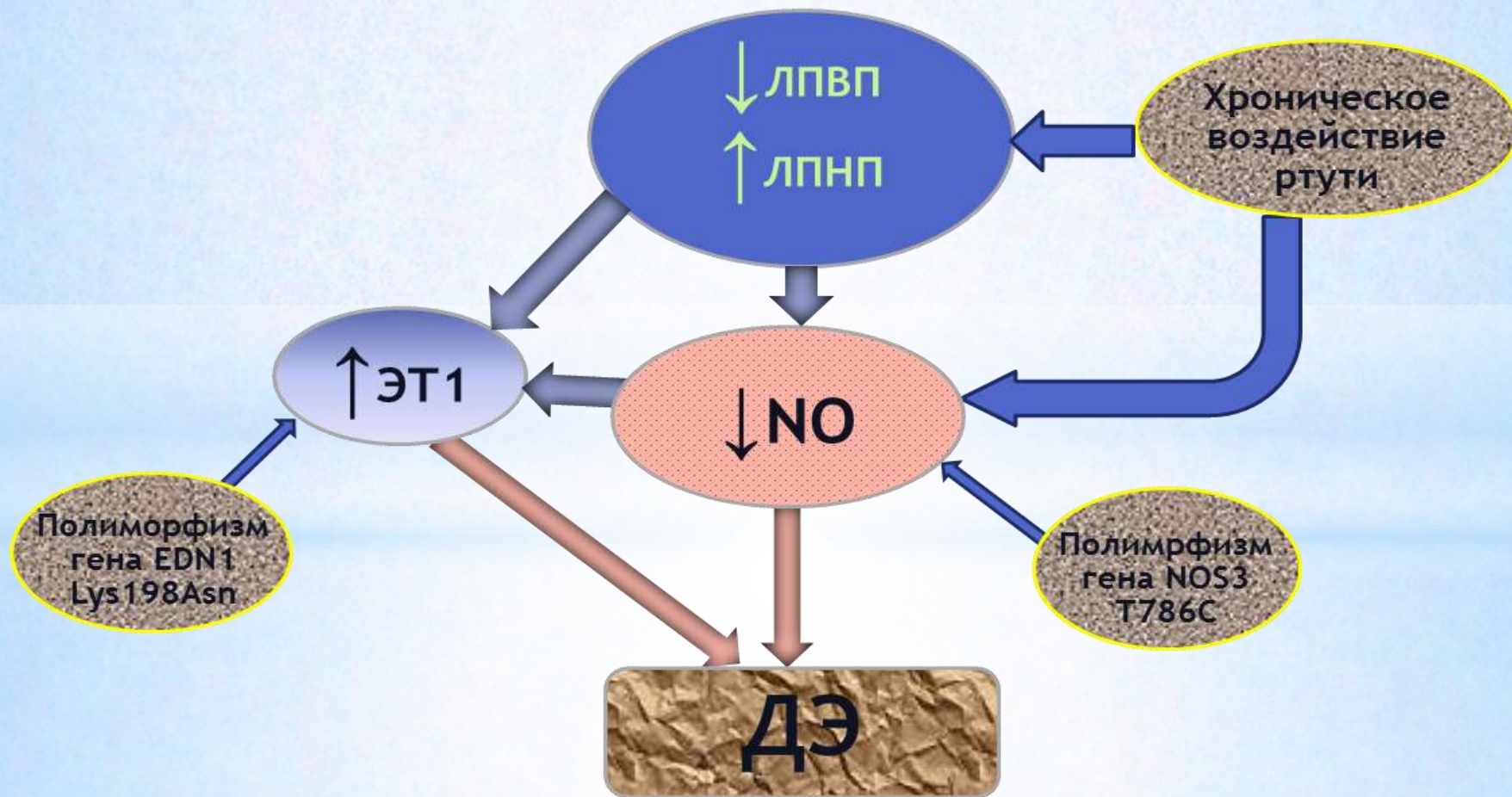
■ "Неблагоприятный" генотип

■ Гетерозиготный генотип

Содержание оксида азота; Med (Q25-Q75)

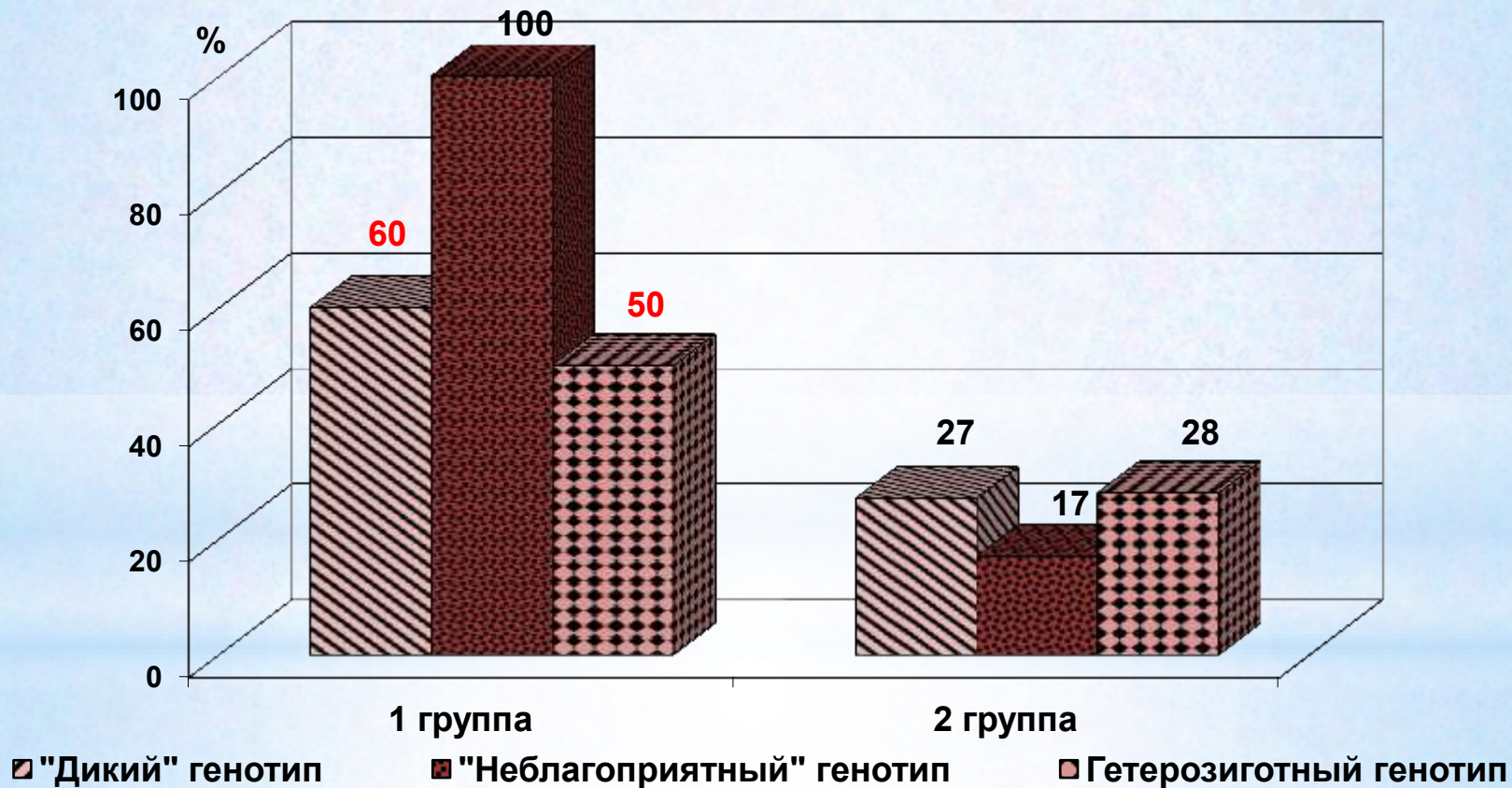
	NOx, мкМ/мл	p
1 группа лица с ССЗ, n=54	25,5 (16,0-33,1)	0,38
2 группа лица без ССЗ, n=119	26,2 (17,2- 41,2)	

Патогенез снижения уровня оксида азота при экспозиции парами ртути



Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЭТ1 – эндотелин-1; NO – оксид азота; ДЭ – дисфункция эндотелия

Частота отклонений от нормы в содержании эндотелина-1 в зависимости от полиморфного варианта гена EDN1 Lys198Asn у лиц, экспонированных ртутью



Содержание эндотелина-1; Med (Q25-Q75)

	Эндотелин-1, фмоль/мл	p
1 группа лица с ССЗ, n=54	1,2 (1,0-1,8)	0,0001
2 группа лица без ССЗ, n=119	0,9 (0,6-1,3)	

Частота отклонений от нормы в содержании ангиотензина II в зависимости от полиморфных вариантов Thr174Met и Met235Thr гена AGT у лиц, экспонированных ртутью

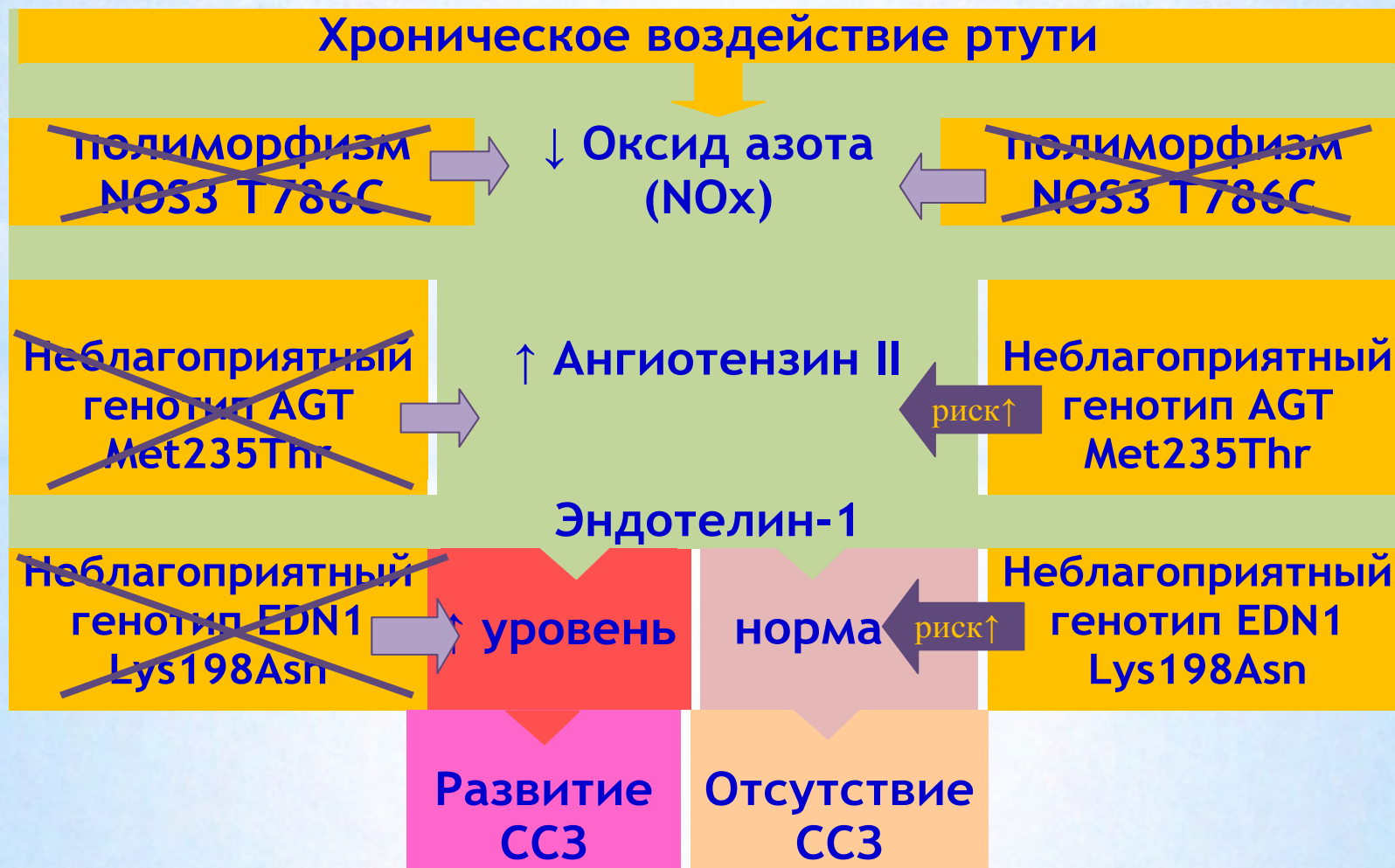


"Дикий" генотип
 "Неблагоприятный" генотип
 Гетерозиготный генотип

Содержание ангиотензина-II; Med (Q25-Q75)

	Ангиотензин II, нг/мл	p
1 группа, лица с ССЗ, n=54	0,437 (0,232-1,625)	0,31
2 группа, лица без ССЗ, n=119	0,326 (0,059-1,664)	

Аспекты развития ССЗ у лиц, экспонированных ртутью



Заключение

Изменения в содержании изучаемых биохимических маркеров ЭД (оксид азота, эндотелин-1, ангиотензин II) служат доказательством формирования ЭД у лиц, подвергавшихся воздействию ртути, в том числе, не имеющих сердечно-сосудистой патологии, а изучение полиморфизма генов-маркеров ЭД показало, что в данных изменениях генетическая предрасположенность связана с наличием «неблагоприятных» генотипов полиморфизмов Met235Thr гена AGT и Lys198Asn гена EDN1.

У лиц с установленным диагнозом ССЗ, подвергавшихся воздействию ртути, полученные результаты свидетельствуют о серьезных нарушениях функций эндотелия, в том числе при наличии «дикого» и гетерозиготного генотипов полиморфизмов изучаемых нами генов. Данный факт доказывает, что при наличии ССЗ у лиц, экспонированных ртутью, изменения в содержании биохимических маркеров ЭД не являются генетически детерминированным процессом.



Благодарю за внимание!