

**ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА
МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ
СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ
С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И/ИЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**

*Балабанович Т.И., Шишко В.И., Шулика В.Р., Степура Т.Л.,
Мадекина Г.А., Пашковский А.Р.*

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр»,
УЗ «2-я городская клиническая больница г. Гродно»*

Актуальность. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) рассматривается как провоспалительное и профиброзное состояние при фибрилляции предсердий (ФП), способствующее развитию аритмии и ее сохранению. Согласно современным представлениям, дисбаланс синтеза матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, косвенно определяющий степень структурного ремоделирования миокарда при фибрилляции предсердий (ФП), ассоциируется с СОАГС [1]. Представляется интересным изучение биохимических и молекулярно-генетических аспектов патогенеза ФП и СОАГС [1, 2].

Цель. Оценить сывороточный уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) у пациентов с неклапанной ФП на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензии (АГ), ассоциированной с СОАГС, а также изучить его взаимосвязь с нуклеотидным полиморфизмом *C536T* гена ТИМП-1 и степенью тяжести СОАГС.

Методы исследования. На базах УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» и «Гродненский областной клинический кардиологический центр» были обследованы 79 пациентов (57 (72,15%) мужчины и 22 (27,85%) женщины; средний возраст 55,6±8,1) с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ. В исследование не включались пациенты с ИБС выше II функционального класса стенокардии; с постинфарктным кардиосклерозом, миокардитом и органическими клапанными пороками сердца, инсульт (<6 месяцев), с другой соматической и эндокринной патологией в стадии декомпенсации.

Всем исследуемым проводили физикальное и антропометрическое исследование. Сбор жалоб и анамнеза дополняли тестированием по Эпфортской шкале дневной сонливости. Диагноз ФП устанавливался на основании утвержденных национальных клинических протоколов. Диагноз СОАГС выставлялся на основании кардиореспираторного мониторинга (КРМ) с использованием программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-04» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, РФ). В зависимости от наличия СОАГС обследованные пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты без

СОАГС (22 пациента, из них 15 (68,18%) мужчин; средний возраст $52,9 \pm 10,8$); группа 2 – пациенты с СОАГС (57 пациентов, из них 39 (68,42%) мужчин, средний возраст $56,7 \pm 6,7$). Методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human TIMP-1 (ELISA Kit Cat. № EH0294) в сыворотке венозной крови определялся уровень ТИММ-1. Диапазон измерения в данном наборе 31.25 – 2000 пг/мл. Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем (Wuhan Fine Biotech Corporation, Китай). Геномную ДНК из лейкоцитов цельной крови выделяли с использованием набора реагентов производства «Синтол», РФ. Выявление указанного полиморфного маркера гена TIMP-1 проводили методом ПЦР-РВ. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0.

Результаты и их обсуждение. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по полу (во всех группах преобладали мужчины) и возрасту. По форме ФП группа 1 и группа 2 между собой различались: среди пациентов по мере нарастания индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) увеличивался удельный вес пациентов с постоянной и персистирующей формами ФП. Пациенты группы 2 имели более высокие показатели ИМТ, ОШ по сравнению с группой 1. Данное явление объясняется избыточной массой тела как одним из главных факторов риска развития апноэ во сне. В целом различий между группами по относительной частоте встречаемости АГ и ИБС выявлено не было. Данные представлены в таблице № 1.

Таблица 1. – Характеристика исследуемых групп пациентов (M \pm STD; Me(LQ;UQ))

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=57)	P
Муж, n(%)	15 (68,18%)	39(68,42%)	нд
Возраст, лет	52,9 \pm 10,8	56,7 \pm 6,7	нд
ОШ, см	40,5 [36;42]	43 [40;44]	<0,05
ИМТ, кг\м ²	27,69 [25,23;30,48]	32,14 [28,08;34,95]	<0,05
Шкала Эпфорт, балл	6 [3;8]	8[5;9]	нд
Пароксизмальная ФП, n (%)	14 (63,64%)	14 (24,56%)	
Персистирующая ФП, n (%)	6 (27,27%)	31(54,39%)	<0,05
Постоянная ФП, n (%)	2 (9,09%)	12 (21,05%)	
нет АГ, n (%)	5(22,73%)	3(5,26%)	
АГ I, n (%)	2(9,09%)	5(8,77%)	нд
АГ II, n (%)	15(68,18%)	49(85,96%)	
Нет ИБС, n (%)	6(27,27%)	3(5,26%)	
ИБС:кардиосклероз, n (%)	9(40,91%)	29(50,88%)	
ИБС:ФК I, n (%)	0	1(1,75%)	нд
ИБС:ФК II, n (%)	7(31,82%)	24(42,11%)	

Примечание – нд – недостоверные межгрупповые различия

В ходе исследования были получены и оценены параметры КРМ, которые представлены в таблице № 2.

Таблица 2. – Показатели КРМ изученных пациентов (Me(LQ;UQ))

Показатель	Группа 1	Группа 2	P
ИАГ	4 [3;4]	24 [16;37]	<0,05
minSpO ₂ , %	89,5 [87,7;90,7]	85,8 [82,7;87,8]	<0,05
mSpO ₂ , %	94,8 [93,5;95,7]	94,1 [92,6;94,5]	<0,05
maxSpO ₂ , %	96,2 [95,2;97,2]	95,9 [95,1;96,4]	нд
Средняя minSpO ₂ , %	91,9 [91,1;92,3]	90,3 [88,8;91,2]	<0,05
Индекс гипоксемии	1 [0,5;3]	10 [1,5;19,5]	<0,05

Анализ распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму *C536T* гена ТИМП-1 показал, что из общей выборки в 100% случаев встречался генотип СС и аллель С. При определении в сыворотке уровня ТИМП-1 пациенты группы 2 характеризовались более высокими значениями по сравнению с пациентами группы 1 (404,48 [309,45; 459,72] пг/мл против 250,01 [172,41; 320,07] пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

С целью изучения зависимости уровня ТИМП-1 от степени тяжести нарушений дыхания во сне, пациенты были разделены на 3 подгруппы: подгруппа А – пациенты с легкой формой СОАГС (ИАГ 5 – <15), подгруппа Б – пациенты с умеренной формой (ИАГ 15 – <30), подгруппа В – пациенты с тяжелой формой (ИАГ \geq 30). Данные представлены в таблице №3.

Таблица 3. – Характеристика исследуемых групп пациентов (Me (LQ;UQ))

Показатель	Подгруппа А (n=13)	Подгруппа Б (n=22)	Подгруппа В (n=22)
ТИМП-1, пг/мл	304,39 [253,49;373,61]	383,02 [309,45;455,39]	446,93 [386,17;497,11]*

Примечание – * – различия статистически значимы по сравнению с подгруппой А; с поправкой Бонферрони различия достоверны при значении $p < 0,017$.

Положительная корреляционная связь установлена между уровнем ТИМП-1 и ИАГ, а также индексом гипоксемии ($r=0,531$ и $r=0,406$ соответственно; $p < 0,05$). С такими параметрами как минимальный уровень сатурации крови кислородом, средний уровень сатурации крови кислородом, средний минимальный уровень насыщения крови кислородом в эпизодах десатурации уровень ТИМП-1 взаимосвязан отрицательной корреляционной связью ($r=-0,356$; $r=-0,336$; $r=-0,342$ соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Выявлена достоверно более высокая сывороточная концентрация ТИМП-1 у пациентов с неклапанной ФП на фоне ИБС и/или АГ, ассоциированной с СОАГС. Установлена взаимосвязь сывороточного уровня ТИМП-1 с величиной ИАГ и выраженностью десатурации, отражающих тяжесть СОАГС. Среди пациентов исследуемой выборки в 100% случаев преобладал генотип СС полиморфного маркера *C536T* гена ТИМП-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Analysis of the correlations between oxidative stress, gelatinases and their tissue inhibitors in the human subjects with obstructive sleep apnea syndrome / E. Hopps [et al.] // Journal of Physiology and pharmacology. – 2015. – Vol. 66, iss. 6. – P. 803-810.

2. Полиморфизм гена матричной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий / О.А. Рубаненко [и др.] // Вестник аритмологии. – 2015. – № 82. – С. 21-26.

ПРОБЛЕМА ХРОНОТИПА КАК СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

Балбатун О.А., Зинчук В.В., Глуткин С.В., Орехов С.Д., Дорохина Л.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Под хронотипом понимают характер суточной организации биоритмов человека [2]. При поиске генов, отвечающих за циркадианные ритмы оказалось, что наличие вечернего (совы), аритмичного (голуби) или утреннего (жаворонки) хронотипов имеет полигенный характер наследования (несколько генов определяют проявление определенного биоритма). При этом наблюдается сложное взаимодействие аллельных генов в виде полного, неполного доминирования, кодоминирования или сверхдоминирования. Фенотипически проявление полигенно обусловленного биоритма в значительной степени определяется социальными факторами. Обнаружены периодические (Per1, per2, per3), циклические (Cyc – 19 аллелей), хроно (ARNTL/BMAL1, ARNTL2/BMAL2, Npas2 и CLOCK), бесконечные (Tim), криптохромные (Cry1 и cry2) и другие гены. Наблюдаются взаимосвязанные положительные и отрицательные авторегуляторные обратные связи между данными генами и кодируемыми ими белками [6]. Интерес к проблеме хронотипа и циркадианных ритмов объясняется их взаимосвязью со многими заболеваниями. Актуальность данного направления исследований подтверждается фактом присуждения Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2017 г. Майклу Янгу (Michael W. Young), Джеффри Холлу (Jeffrey C. Hall) и Майклу Розбашу за «открытие молекулярных механизмов, управляющих циркадным ритмом».

С 2001 года на кафедре нормальной физиологии ГрГМУ начались исследования по проблеме возникновения десинхроноза при переходе на летнее и зимнее время с учетом характера индивидуальных биоритмов [5]. Было обнаружено развитие кратковременного десинхроноза (около 2-х недель) при переводе часов с зимнего на летнее время у здоровых студентов. Наибольшее напряжение адаптационных механизмов биологических ритмов при переводе часов наблюдалось у представителей вечернего хронотипа. У утреннего хронотипа циркадианные ритмы оказались наиболее устойчивыми к переводу