

поширеність якої серед хворих з типовою клінікою стенокардії досягає приблизно 10-20%. Сучасні принципи лікування КС-Х уявляють стандартну медикаментозну терапію стабільної ІХС, яка часто не призводить до покращання. У той же час, фізіотерапевтичні методики зарекомендували себе як безпечні та високоефективні засоби із системним, поліпатогенетичним впливом на ведучі ланки розвитку ІХС при коронарному синдромі Х – ендотеліальну дисфункцію та мікроциркуляторні порушення. Але до цього часу не розроблено рекомендацій щодо можливості застосування фізіотерапевтичних методів лікування у хворих на ІХС з коронарним синдромом Х, що потребує подальшого вивчення.

Ключевые слова: коронарный синдром Х, ишемическая болезнь сердца, физиотерапия.

Впервые поступила в редакцию 22.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

Summary

POSSIBILITIES FOR PHYSIOTHERAPY TREATMENTS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CORONARY SYNDROME X

Sebova D.M., Penina E.O., Markina E.V

Coronary syndrome X (CS-X) is a form of coronary artery disease (CAD), the occurrence is 10-20% in patients with typical angina clinic. Modern principles of treatment of CS-X represent the standard medical therapy of stable CAD, which doesn't often lead to improvement. At the same time physiotherapy techniques have proven as safe and highly effective methods with systemic, polypathogenetic action to the endothelial dysfunction and microcirculatory disorders as main mechanisms of CAD with CS-X development. But there are not recommendations for the possibility of physiotherapy treatments in patients with CAD with CS-X in present, which the further study requires.

Key words: coronary syndrome X, coronary heart disease, physiotherapy.

УДК 616.831-005.1/.6:548.33

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ G-7A ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕЇНУ З ІШЕМІЧНИМ АТЕРОТРОМБОТИЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ РІВНЕМ КОАГУЛЯЦІЇ КРОВІ

*Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.О., Дубовик Є.І., Атаман О.В.
Сумський державний університет, Суми*

Наведено результати визначення G-7A поліморфізму (rs1800801) гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у 170 хворих з ішемічним атеротромботичним інсультом (ІАТІ) і 124 пацієнтів контрольної групи. Встановлено, що у хворих з ІАТІ співвідношення гомозигот за основним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем складає 35,9%, 48,8% і 15,3% (у контролі – 43,5%, 50,0%, 6,5%, $P = 0,051$ за χ^2 -критерієм). У гомозигот за мінорним алелем величини показників зсідання крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс) вказують на підвищену їх схильність до гіперкоагуляційного синдрому. У пацієнтів з таким генотипом $OR = 4,6$ при показниках зсідання крові, що сприяють гіперкоагуляції, і $OR = 1,1$, якщо ці параметри перебувають у межах норми. Одержані результати свідчать про те, що А/А варіант гена MGP в українській популяції може мати стосунок до гіперкоагуляції крові та тромбоутворення.

Ключові слова: матриксний Gla-протеїн, поліморфізм генів, ішемічний інсульт.

Вступ

В основі розвитку ішемічного атеротромботичного інсульту (ІАТІ) лежать склеротичні ураження мозкових артерій, зокрема прогресування атеросклеротичної бляшки. Її розрив і пов'язане з цим тром-

боутворення є наслідком дегенеративних процесів в інтимі артерій, серед яких – відкладання солей кальцію в атероматозній бляшці [1]. У цілому ряді досліджень було доведено, що в кальцифікованих атеросклеротичних бляшках людини містяться

білки, пов'язані з процесами мінералізації, серед них – MGP [2].

Серед багатьох описаних варіантів поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP) у гені MGP людини особливу увагу привертає до себе поліморфізм початкової ділянки промотора G-7A (rs1800801), з якої власне стартує процес транскрипції гена. Небезпідставним є припущення, що заміна гуаніну на аденін у позиції -7 промотора може мати стосунок до зміни транскрипційної активності гена, а отже, позначатися на основному біологічному ефекті білка – його антикальциногенній дії. Таким чином, метою роботи став пошук зв'язку між поліморфізмом G-7A гена MGP і ймовірністю розвитку ІАТІ в українській популяції з урахуванням одного з факторів ризику гострих розладів мозкового кровообігу - порушень системи коагуляції крові.

Матеріали і методи

Дослідження проведено із використанням венозної крові 170 хворих з ІАТІ (42,4% жінок і 57,6% чоловіків) віком від 40 до 85 років (середній вік $-64,7 \pm 0,73$ роки), що перебували на диспансерному обліку в поліклінічному відділенні Сумської клінічної лікарні №5. Ішемічний характер інсульту встановлювався за даними анамнезу і клінічної картини хвороби, даних комп'ютерної томографії та МРТ-дослідження головного мозку. Патогенетичний варіант інсульту визначали відповідно до критеріїв TOAST [3], на підставі анамнестичних даних і особливостей клінічного перебігу хвороби, даних ультразвукової доплерографії магістральних артерій голови, ЕКГ. Хворих з ІАТІ було поділено на підгрупи: без ознак синдрому гіперкоагуляції крові та з його ознаками (протромбіновий час < 9 с, протромбіновий індекс $< 80\%$). Контрольна група складалася зі 124 пацієнтів, у яких відсутність ІАТІ підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних і проведення загальноприйнятих неврологічних досліджень. Контрольна група і група хворих з ІАТІ не відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі ($P = 0,294$ за χ^2 -критерієм), проте середній вік першої ($76,7 \pm 0,93$ роки) був істотно вищим, ніж другої ($P < 0,001$).

Визначення G-7A (rs1800801) поліморфізму гена MGP проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі [4]. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Дані клінічних

досліджень перевірялися на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Вілка, а припущення щодо однорідності дисперсій підтверджували тестом Лівіна. Достовірність відмінностей середніх величин у групах з різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а номінальних змінних – за χ^2 Пірсона. Відношення шансів (OR) та 95%-ний довірчий інтервал розраховували за допомогою методу логістичної регресії.

Результати та їх обговорення

Генотипування хворих з ІАТІ та пацієнтів контрольної групи за G-7A поліморфізмом гена MGP дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються три варіанти цього гена, а також порівняти її між групами загалом і в підгрупах хворих з ІАТІ, виділених з урахуванням деяких факторів ризику цієї недуги.

Частота алельних варіантів при вивченні G-7A поліморфізму у хворих з ІАТІ становила 35,9%, 48,8% і 15,3%, а в контрольній групі – 43,5%, 50,0%, 6,5%. Відмінності в розподілі цих варіантів між групами порівняння були дуже близькими до рівня статистичної значимості ($P = 0,051$).

Виявлені відмінності між представниками різних генотипів за показниками зсідання крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс). Так, у гомозигот за мінорним алелем ці показники були істотно меншими, якщо порівнювати з двома іншими групами. Це свідчить про те, що в осіб – носіїв генотипу A/A – значно вищою є ймовірність розвитку гіперкоагуляційного синдрому, а отже, і тромбоутворення. У гомозигот A/A, що мали ознаки гіперкоагуляції, ризик недуги становив 4,5 раза, то в носіїв такого самого генотипу з нормальними показниками зсідання крові він був близьким до одиниці ($OR = 1,125$). Це наводить на думку, що вплив G-7A поліморфізму на розвиток ІАТІ може бути пов'язаний зі змінами коагуляційних властивостей крові, що сприяють утворенню тромбів.

Кальцифікація кровоносних судин є поширеним патологічним процесом, що не тільки ускладнює розвиток атеросклеротичних бляшок, сприяючи їх нестабільності, а також має самостійне значення (склероз Менкеберга). У роботі Vos et al. [5] встановлено тісний зв'язок між кальцифікацією внутрішньочерепних артерій каротидного басейну і об'ємом уражень білої речовини головного мозку, з одного боку, і кальцифікацією великих екстракраніальних гілок сонних артерій та величиною інфаркту

мозку – з другого. Слід зазначити, що ця залежність ніяк не була пов'язана з наявністю і вираженістю атеросклеротичних бляшок, що їх виявляли за допомогою ультразвукового дослідження. Таким чином, на думку авторів, кальцифікація як інтра-, так і екстракраніальних судин є чинником, асоційованим з розвитком ішемічних уражень мозку, і може розглядатися як самостійний фактор ризику інсультів.

Acar et al. [6] вивчали зв'язок рівня сироваткового MGP з розвитком геморагічних інсультів (ГІ) і встановили, що у хворих з ГІ концентрація MGP у сироватці крові набагато менша, ніж у контрольній групі. Крім того, цей показник у хворих, що померли внаслідок крововиливу у мозок, був достовірно нижчим, ніж у тих, хто вижив.

Дане припущення ґрунтується на тому, що MGP є вітамін К-залежним протеїном з родини прокоагулянтних білків крові (протромбін, VII фактор та ін.), а отже може впливати на зсідання крові, що має велике значення в патогенезі тромбозу як коронарних, так і мозкових артерій.

Одержані нами результати вказують на те, що гомозиготи за мінорним алелем мають величини показників зсідання крові (протромбіновий час, протромбіновий індекс) менші, ніж носії інших двох генотипів, що свідчить про більшу їх схильність до гіперкоагуляційного синдрому. Крім того, у цих гомозигот ризик розвитку ІАТІ є високим (OR = 4,573) лише при наявності змінених показників коагуляції крові. Якщо ж ці показники перебувають у межах норми, то й ризик ІАТІ є невисоким (OR = 1,125).

Певна річ, наведене припущення щодо зв'язку G-7A поліморфізму гена MGP з факторами коагуляції крові і тромбоутворення потребує як експериментальних, так і клінічних доказів, а тому зумовлює необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі. Важливим на даному етапі є висновок про те, що поліморфізм гена MGP може розглядатися як один з генетичних чинників серцево-судинної патології взагалі та ішемічного атеротромботичного інсульту зокрема.

Література

1. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification. Pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.* – 2006. – V. 99. – P. 1044-1059.
2. Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein /

/ Nephrology (Carlton). – 2006. – V. 11. – P. 455-461.

3. Adams H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., Biller J., Love B.B., Gordon D.L., Marsh E.E. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke.* – 1993. – V.24. – P. 35-41.
4. Гарбузова В.Ю., Гур'янова В.Л., Пархоменко А.Н., Досенко В.Є., Атаман О.В. Частота алельних варіантів гена матриксного Gla-протеїну (MGP) у хворих з гострим коронарним синдромом // *Фізіол. ж.* – 2011. – Т. 57. – С. 16-24.
5. Bos D., Ikram M.A., Elias-Smale S.E., Krestin G.P., Hofman A., Witteman J.C., van der Lugt A., Vernooij M.W. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – V. 31. – P. 2331-2337.
6. Acar A., Cevik M.U., Ar1kanoglu A., Evliyaoglu O., Basar111 M.K., Uzar E., Ekici F., Yucel Y., Tasdemiir N. Serum levels of calcification inhibitors in patients with intracerebral hemorrhage // *Int. J. Neurosci.* – 2011, Nov 24 [Epub ahead of print].

Резюме

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ G-7A ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МАТРИКСНОГО GLA-ПРОТЕИНА С ИШЕМИЧЕСКИМ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ У ЛИЦ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ УРОВНЕМ КОАГУЛЯЦИИ КРОВИ

Гарбузова В.Ю., Атаман Ю.О., Дубовик Е.І., Атаман О.В.

Представлены результаты определения G-7A полиморфизма (rs1800801) гена матриксного Gla-протеина (MGP) у 170 больных с ишемическим атеротромботическим инсультом (ИАТИ) и 124 пациентов контрольной группы. Установлено, что у больных с ИАТИ соотношение гомозигот по основному аллелю, гетерозигот и гомозигот по минорному аллелю составляет 35,9%, 48,8% и 15,3% (в контроле – 43,5%, 50,0%, 6,5%, P=0,051 по χ^2 -критерию). У гомозигот по минорному аллелю величины показателей свертывания крови (протромбиновое время, протромбиновый индекс) указывают на повышенную их предрасположенность к гиперкоагуляционному синдрому. У пациентов с таким генотипом

OR = 4,6 при показателях свертывания крови, предрасполагающих к гиперкоагуляции, и OR = 1,1, если эти параметры находятся в пределах нормы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что A/A вариант гена MGP в украинской популяции может иметь отношение к гиперкоагуляции крови и тромбообразованию.

Ключевые слова: матриксный Gla-протеин, полиморфизм генов, ишемический инсульт

Summary

THE ANALYSIS OF MATRIX GLA-PROTEIN (MGP) G-7A POLYMORPHISM ASSOCIATION WITH ISCHEMIC ATHEROTHROMBOTIC STROKE IN PERSONS WITH NORMAL AND ELEVATED LEVELS OF BLOOD COAGULATION

Garbuzova V.Yu., Ataman Yu.A., Dubovyk E.I., Ataman A.V.

G-7A polymorphism (rs1800801) of matrix Gla protein (MGP) gene in 170 patients with ischemic atherothrombotic stroke (IATS)

and in 124 persons of the control group was determined. It was shown that in patients with IATS the distribution of major allele homozygotes, heterozygotes and minor allele homozygotes was 35,9%, 48,8%, 15,3% (in control – 43,5%, 50,0%, 6,5%, $P = 0,051$ by χ^2 -test). In minor allele homozygotes, the values of blood coagulation parameters (prothrombin time, prothrombin index) indicated the increased predisposition to hypercoagulability. In patients with such genotype, OR = 4,6 in case of the blood coagulation parameters shifted in the direction of hypercoagulability, and OR = 1,1 if these indicators were normal. The results obtained suggest that the A/A-variant of MGP gene of the Ukrainian population may be related to blood hypercoagulability and thrombi formation.

Key words: matrix Gla protein, gene polymorphism, ischemic stroke

Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 612.766.1; 612.825.8

ВЛИЯНИЕ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Голубев В.Н., Королев Ю.Н., Тимофеев Н.Н., Панов В.Г.

НИЦ «Арктика» ДВО РАН, Магадан.

Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф.Лесгафта, Санкт-Петербург, nikotina@yandex.ru

Изучались индивидуальные изменения вегетативных функций человека под воздействием нормобарической гипоксической гипоксии, а также особенности корреляционных связей показателей дыхания и физической работоспособности.

Ключевые слова: нормобарическая гипоксическая гипоксия, резистентность организма, дыхательная система, физическая работоспособность.

Введение

Наиболее ранними и эффективными механизмами аварийной компенсации гипоксического состояния являются гипервентиляция и возрастание минутного объема дыхания [1, 2].

В настоящее время исследователи моделируют гипоксические состояния с различной концентрацией кислорода во вдыхаемых смесях. Теоретически предполагается, что концентрации кислорода 10-12% во вдыхаемой гипоксической смеси являются предельными, на грани субкомпенсации [3].

Цель исследования

Изучить изменения вегетативных функций организма человека при дыхании гипоксической газовой смесью с 10% содержанием в ней кислорода в покое и при физических нагрузках.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 41 мужчина в возрасте от 18 до 21 года, добровольцы, ведущие однотипный образ жизни. Модель гипоксической, нормобарической гипоксия вызывалась дыханием в течении 15 мин газовой смесью с 10%