5. *Косарев М. М., Обрезан А. Г., Абдуалимов Т. П.* Первичные и вторичные поражения сердечной мышцы: актуальные вопросы терминологии, патогенеза, гемодинамики // Сердечная недостаточность. — 2012. — Т. 13. — № 4. — С. 241—247.

6. *Палеев Н. Р., Палеев Ф. Р.* Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация // Росс. кардиол. журн. — 2009. — № 3. — С. 5—9.

РЕЗЮМЕ

С. Н. Козлова, А. А. Краснов

Взаимосвязь клинических характеристик психических заболеваний и сопутствующей кардиомиопатии

Обследованы группы больных с психическими расстройствами разделов F2 по МКБ-10 (91 пациент) и F4 (94 пациента), средний возраст — 36±7,6 года. Выявлен достоверно высокий процент вторичной кардиомиопатии у больных с эндогенными психическими заболеваниями — 51,2 % и невротическими расстройствами — 37,7 %, которая не зависела от нозологической формы и типа течения психического заболевания, а больше определялась его тяжестью, а в случае с эндогенными психическими заболеваниями — его продолжительностью.

Ключевые слова: психические расстройства, кардиомиопатия.

SUMMARY

S. N. Kozlova, A. A. Krasnov

Correlation between clinical characteristics of mental disorders and associated cardiomyopathy

Two groups of patients with mental disorders in sections F2 according to ICD-10 (91 patients) and F4 (94 patients) were examined. The mean age of the patients was 36±7,6 years. A significantly higher percentage of secondary cardiomyopathy was in the patients with endogenous mental pathology — 51.2% and in those with neurotic disorders — 37.7 % (p≤0,01). It depended neither on the type and dynamics of the mental illness, but was more determined by its severity and in the case of endogenous mental illness — by its duration.

Key words: mental disorders, cardiomyopathy.

© П. А. Лавринов, Н. И. Белова, Н. А. Воробьева, 2014 г.
УДК 61:575(504.5.7)

П. А. Лавринов, Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНА *VKORC1 -1639 G/A* И *1173 C/T* В ПОПУЛЯЦИИ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ НЕНЕЦКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск; Северный филиал Гематологического научного центра, г. Архангельск

ВВЕДЕНИЕ

Витамины группы К являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона. Они необходимы для синтеза в печени млекопитающих протромбина, факторов VII, IX, X, антикоагуляционных протеинов С, S и Z, остеокальцина в костной ткани. Витамин К играет важную роль в механизмах поддержания нормальной активности системы гемостаза и механизмов развития патологии, приводящей к повышению риска кровотечений и тромбозов. Наследственные дефекты генов ферментов, участвующих в превращении витамина К, могут влиять не только на риск тромбозов и кровотечений, но и на формирование плаценты и плацентарного кровообращения, риск осложнений беременности [4, 9].

Ген *VKORC1* кодирует субъединицу 1 комплекса эпоксидредуктазы витамина К. Этот фермент переводит неактивную форму витамина К, поступающую в организм, в активную форму, участвующую в посттрансляционном карбоксилировании витамин-К-зависимых белков. Дефицит фермента может приводить к тотальному снижению активности всех витамин-К-зависимых факторов [4].

Возможные структурные изменения гена *VKORC1* разнообразны и представлены девятью гаплотипами, но доказанной клинической значимостью обладают только несколько из них. Чаще всего изучают изменения на участке, расположенном в промоторной зоне гена *VKORC1*, в положении *-1639 G/A*, и в первом интроне, в положении *1173 C/T*. Оба полиморфизма тесно связаны между собой и имеют практически одинаковую распространенность. При наличии гетерозиготного варианта *VKORC1 -1639 G/A*, а тем более гомозиготного варианта *A/A*, происходит снижение экспрессии гена, что проявляется уменьшением содержания *VKORC1* в гепатоцитах и снижением активности этого фермента. Считается, что сам по себе полиморфизм *1173 C/T* не должен влиять на строение или экспрессию гена *VKORC1*, но поскольку он практически всегда присутствует совместно с *-1639 G/A*, его также связывают со снижением функциональной активности витамин-К-оксидоредуктазы. Оба этих полиморфизма могут использоваться в фармакогенетических алгоритмах назначения оральных антикоагулянтов кумаринового ряда (особенно варфарина), внося идентичный вклад в степень повышения чувствительности пациентов к препарату [2, 8, 11].

Варфарин блокирует фермент эпоксидредуктазу витамина К, связываясь с субъединицей 1 комп-

Таблица 1

Генотипы *VKORC1 1173 C/T* и *-1639 G/A* в исследованных группах, %

Группа	Генотип		
	1173 C/C (*-1639 G/G*)	*1173 C/T* (*-1639 G/A*)	*1173 T/T* (*-1639 A/A*)
1 (ненцы НАО)	18,99	39,15	41,86
2 (жители Архангельска)	47,9	41,7	10,4

лекса (*VKORC1*), тем самым влияя на синтез ряда факторов свертывания. Это приводит к замедлению процессов коагуляции крови. Определенные мутации в гене *VKORC1* ассоциируются с дефицитом фермента, что может повлечь за собой неадекватность терапии варфарином [5].

Следует отметить, что некоторые полиморфные маркеры, ассоциированные с изменением фармакологического ответа на ЛС, часто ассоциируются также с некоторыми заболеваниями, поэтому фармакогенетические исследования способствуют более полному пониманию этиологии и патогенеза этих заболеваний [9].

Исследования в отдельных странах выявили наличие межпопуляционных различий в распространенности основных полиморфизмов гена *VKORC1*, причем самые высокие частоты встречаемости полиморфных аллелей (*-1639A* и *1173T*) отмечались в азиатских популяциях [11].

Подобных исследований в отношении жителей Крайнего Севера РФ не проводилось. Ввиду исторической обособленности популяции ненцев и других народов Крайнего севера, на данную популяцию нельзя экстраполировать результаты исследований, проводимых в отношении представителей других этнических групп [1].

Целью работы явилось определение частоты встречаемости полиморфизма *C1173T* или *-G1639A* гена *VKORC1* в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа (НАО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование — поперечное популяционное. Сбор данных выполнен по правилам Международного стандарта этических норм и качества научных исследований (GCP) с получением информированного согласия от участников исследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 6 от 8 июня 2011 г.).

Таблица 2

Сравнение частот аллелей гена *VKORC1* в популяциях

Популяция	Аллель	
	1173 C/C (*-1639 G/G*)	*1173 T/T* (*-1639 A/A*)
Ненцы НАО	0,39	0,61
Архангельск	0,69	0,31
Санкт-Петербург [3]	0,62	0,38
Италия [5]	0,60	0,40
Южная Италия [12]	0,65	0,35
Нидерланды [9]	0,62	0,38
Египет [6]	0,23	0,77
Таиланд [8]	0,23	0,77
Китай [7]	0,10	0,90

Объектом исследования явилось коренное население НАО, проживающее в поселках Нельмин Нос, Тельвиска, Лабожское, Великовисочное, Искателей, Усть-Кара и других, а также пациенты школы гемостаза Первой городской клинической больницы им. Е. Е. Волосевич г. Архангельска в качестве группы сравнения. Предметом исследования являлась геномная ДНК, полученная из лейкоцитов периферической венозной крови экспресс-методом.

Для включения участников в основную группу исследования использовались следующие критерии: мужчины и женщины ≥18 лет, этническая принадлежность к ненцам, постоянное проживание на территории НАО, наличие добровольного информированного согласия на исследование.

Критерии исключения из основной группы исследования: отказ от участия в исследовании; принадлежность к другим коренным этносам, метисы.

Критерии включения в группу сравнения: постоянное проживание на территории Архангельской области; прием варфарина по медицинским показаниям; наличие добровольного информированного согласия на исследование.

Исследование проводилось на базе лаборатории ДНК-диагностики центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) СГМУ. Исследован биологический материал от 258 коренных жителей (ненцев) Ненецкого автономного округа (основная группа) и 96 жителей г. Архангельска (группа сравнения).

Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллель-специфичных праймеров с детекцией методом электрофореза в 3 %-м агарозном геле для выявления полиморфизма *1173 C/T* («Литех») и ПЦР в реальном времени с диагностическими наборами «ДНК-Технология» с анализом кривых плавления для выявления полиморфизма *-1639 G/A*. Выбор различных диагностических наборов обусловлен их доступностью для лаборатории в момент обследования каждой из групп.

Результаты исследования обрабатывались с использованием статистических программ «SPSS 16.0», «EpiInfo», «EpiTable». Для описания количественных данных использовалось среднее арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD). Для сравнения качественных данных в группах использовали χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,5$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты генотипирования основной группы и группы сравнения приведены в табл. 1. Полиморфизм *VKORC1 1173 T/T* в гомозиготной форме среди ненцев НАО был самым распространенным генотипом, а среди жителей г. Архангельска чаще встречался, напротив, генотип *1173 C/C*.

Частоты встречаемости аллелей гена *VKORC1* в популяциях ненцев, жителей г. Архангельска, жителей Северо-Западного региона на примере Санкт-Петербурга, а также представителей нескольких европейских и азиатских популяций приведены в табл. 2. Сравниваемые данные демонстрируют заметное увеличение частоты встречаемости полиморфного аллеля *VKORC1 1173 T* с запада на восток. Причем в популяции коренных жителей НАО данный показатель занимает промежуточное положение с преобладанием аллеля T [3, 5–9, 12].

У жителей европейской части Крайнего Севера РФ (ненцев) наиболее распространенным является аллель гена *VKORC1 1173T*. Частота встречаемости данного аллеля в исследуемой популяции значительно превосходит таковую у населения Северо-Западного региона России (Архангельск и Санкт-Петербург): $\chi^2 = 24{,}6$, $p<0{,}001$. Полученный результат в основной группе сходен с частотой аллеля *VKORC1 1173T* в азиатских популяциях, в то время как его встречаемость в группе сравнения отражает частоту, более характерную для европеоидов [7, 11].

У людей с генотипом *T/T* скорость синтеза, а поэтому и концентрация фермента витамин-К-эпоксидредуктазы, минимальны, что обуславливает склонность к гипокоагуляции, но и, в свою очередь, по отдельным данным, является протективным к венозной тромбоэмболии [10].

Также необходимо отметить, что эпоксидредуктаза витамина К играет важную роль в обызвествлении сосудов. Так, была выявлена взаимосвязь полиморфизма *VKORC1 1173* с обызвествлением артерий, где риск обызвествления увеличивался для носителей хотя бы одного Т-аллеля [9].

Немаловажно отметить, что носительство аллеля *1173T* (или *-1639A*) в гене *VKORC1* даже в гетерозиготной форме повышает чувствительность к фармакологическому действию варфарина и таким образом увеличивает риск избыточной наведенной гипокоагуляции, что, в свою очередь, требует назначения более низких доз данного антикоагулянта. Суточные дозы варфарина у пациентов из группы сравнения в зависимости от носительства генотипа *VKORC1 -1639 G/A* приведены в табл. 3. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, демонстрируя снижение средней суточной дозы варфарина у пациентов – носителей полиморфного аллеля данного гена [5, 8, 11].

Таблица 3

Суточные дозы варфарина у пациентов в зависимости от генотипа *VKORC1 -1639 G/A*, мг/день

Генотип	Доза		M±SD
	минимальная	максимальная	
GG	3,13	8,75	6,11±1,45
GA	3,13	8,13	5,48±1,35
AA	1,25	5	3,40±1,13

Учитывая вышесказанное, при назначении непрямых антикоагулянтов пациентам – коренным жителям НАО – целесообразно начинать терапию с более низких доз варфарина.

По нашему мнению, исследования распространенности полиморфизмов гена VKORC1 в отдельных популяциях населения, а также анализ риска развития тромботических эпизодов в зависимости от региона проживания позволит более эффективно работать в сфере предупреждения тромбозассоциированных заболеваний и проводить более безопасную их лекарственную профилактику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиментарный статус коренного населения ненецкого автономного округа / Н.И. Белова, П.А. Лавринов, Н.А. Воробьева [и др.] // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 10–14.

2. *Рогозина А. С., Воробьева Н. А.* Первый опыт работы антикоагулянтной клиники города Архангельска // Экология человека. – 2012. – № 12. – С. 59–64.

3. *Улитина А. С.* Молекулярный анализ генов цитохрома Р450 2С9 и витамин К-эпоксид редуктазы VKORC1 в лабораторном контроле терапии варфарином: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006.

4. *Berkner K. L., Runge K. W.* The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2004. – № 2 (12). – P. 2118–2132.

5. *D'Andrea G., D'Ambrosio R.L., Di Perna P.* A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin // Blood. – 2005. – Vol. 15. – № 105 (2). – P. 645–649.

6. Frequency of VKORC1 (C1173T) and CYP2C9 genetic polymorphisms in Egyptians and their influence on warfarin maintenance dose: proposal for a new dosing regimen / M.S. El Din, D.G. Amin, S.B. Ragab [et al] // Int. J. Lab. Hematol. – 2012. – № 34 (5). – P. 517–524.

7. *Jiang N. X., Song J., Xu B.* Vitamin K epoxide reductase complex 1 gene polymorphism and warfarin dose requirement in Chinese patients // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2007. – №35 (7). – P. 652–654.

8. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variation associated with VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in Thai patients taking warfarin / A. Sangviroon, D. Panomvana, W. Tassaneeyakul [et al.] // DrugMetab. Pharmacokinet. – 2010. – № 25 (6). – P. 531–538.

9. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) polymorphism and aortic calcification: the Rotterdam Study /

M. Teichert, L.E. Visser, R.H. van Schaik [et al] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — № 28 (4). — P. 771—776.

10. Vitamin K epoxide reductase genetic polymorphism is associated with venous thromboembolism: results from the EDITH Study / K. Lacut, C. Larramendy-Gozalo, G. Le Gal [et al] // J. Thromb. Haemost. — 2007. — № 5 (10). — P. 2020—2024.

11. VKORC1 pharmacogenomics summary / R. Owen, L. Gong, H. Sagreiya [et al] // Pharmacogenet. Genomics. — 2010. — № 20 (10). — P. 642—644.

12. Warfarin anticoagulant therapy: a Southern Italy pharmacogenetics-based dosing model / C. Mazzaccara, V. Conti, R. Liguori [et al] // PLoS One. — 2013. — № 8 (8). — P. e71505.

РЕЗЮМЕ

П. А. Лавринов, Н. И. Белова, Н. А. Воробьева

Полиморфизмы гена *VKORC1 -1639 G/A* и *1173 C/T* в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа

По данным исследования, распространенность полиморфизмов гена *VKORC1* в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа значительно отличается от таковой у жителей г. Архангельска. У ненцев преобладал аллель *1173T* в гомозиготной форме, что может оказывать протективный эффект по отношению к тромбозам, но повышает риск кальцификации стенок артерий и передозировки непрямыми антикоагулянтами.

Ключевые слова: ненцы, *VKORC1*, витамин К, гемостаз, варфаринотерапия.

SUMMARY

P. A. Lavrinov, N. I. Belova, N. A. Vorobyeva

***VKORC1* gene *-1639 G/A* and *1173 C/T* polymorphisms in Nenets autonomous district indigenous population**

According to the data obtained the VKORC1 gene polymorphism prevalence in the native population of the Nenets autonomous region differed significantly from that in the Arkhangelsk population. The homozygous form of *1173T* allele prevailed in the nenets. This may be protective against thrombosis but it increases the risk of artery calcification and of indirect overdosing of anticoagulants.

Key words: nenets, *VKORC1*, vitamin K, hemostasis, warfarinotherapy.

© В. Г. Чаусова, П. А. Панкова, Э. А. Рамазанова, 2014 г.
УДК 616.45-006-089

В. Г. Чаусова, П. А. Панкова, Э. А. Рамазанова

ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАДИКАЛЬНЫХ И ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ОПУХОЛЯХ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кафедра общей хирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова; Сектор эндокринной хирургии Института эндокринологии Федерального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно увеличилось количество проводимых хирургических вмешательств на надпочечниках. Одной из причин стала более частая выявляемость новообразований этих органов. Только при выполнении компьютерной томографии (КТ) бессимптомные образования надпочечников выявляются в 0,6 — 4,4 % всех исследований [2, 5]. Распространенность же этой патологии по данным аутопсии достигает 9 % [2, 5].

Нередко выявляются двусторонние поражения надпочечников. Так, среди альдостеронпродуцирующих образований двухсторонняя локализация достигает 4,3 % [8]. При спорадических формах феохромоцитом частота поражения обоих надпочечников составляет 10 %, а при некоторых наследственных формах достигает 80 % [15].

Кроме того, причиной высокой оперативной активности в отношении образований надпочечников является несовершенство дооперационной дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований [10, 13]. Связано это с тем, что основным различием между аденомами и высокодифференцированными карциномами коры надпочечников ранних стадий является инвазия капсулы опухоли и сосудов, оценить которую возможно только при гистологическом исследовании операционного материала. На дооперационном этапе оценить эти критерии невозможно. Не решает этот вопрос и дооперационная биопсия [1]. В связи с этим ведется активный поиск дооперационных критериев злокачественности, которые могли бы коррелировать с морфологическими характеристиками опухоли.

Многими авторами доказана прямая зависимость между размером образования и его злокачественностью, однако мнения о том, при каких размерах опухоли необходимо ее удалять, разнятся. Большинство авторов ставят показания к адреналэктомии при размере образования более 3 — 4 см [2], но некоторые считают возможным наблюдать опухоли до 6 см в диаметре, в связи с тем что большинство образований при последующем гистологическом исследовании (до 96 %) оказываются доброкачественными [2, 4].

Такой современный метод визуализации, как, например, КТ, также не позволяет однозначно опре-