

тически здоровых лиц ($p=0,00001$), но и по сравнению с группой больных ИБС ($p=0,0065$), с группой больных ХОБЛ ($p=0,00001$), а также с группой больных с сочетанием ХОБЛ+АГ ($p=0,00006$). То есть коморбидное состояние – сочетание ХОБЛ и ИБС – значимо неблагоприятно в отношении выраженности эндотелиальной дисфункции как по сравнению с мононозологией (ХОБЛ, ИБС), так и по сравнению с сочетанием ХОБЛ+АГ. Это предположение подтверждалось при помощи Kruskal-Wallis ANOVA test, установившем статистическую значимость ($p=0,00001$) межгрупповых различий между группами ХОБЛ, ХОБЛ+ГБ, ХОБЛ+ИБС.

Таким образом, присоединение ИБС у пациентов ХОБЛ значимо снижает активность СОД. Низкая активность антиоксидантной защиты у пациентов с ХОБЛ способствует повреждению сосудов свободными радикалами, приводит к эндотелиальной дисфункции, способствуя прогрессированию атеросклероза и развитию ИБС. Взаимосвязь между снижением антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункцией в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС подтверждалась наличием прямой корреляционной зависимости средней силы между значениями активности СОД и КЭФ ($r=-0,53$, $p=0,001$), что отражало снижение вазодилатирующей способности микрососудистого эндотелия при уменьшении активности антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задионченко В. С., Адашева Т. В., Федорова И. В. и др. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности // Кардиосоматика. – 2010. – Т. 1. № 1. – С. 31–37.
2. Ивчик Т. В., Кокосов А. Н., Янчина Е. Д. и др. Факторы риска хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 6–15.
3. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей / Под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
4. Нуржанова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Пат. 2436091. Рос. Федерация, МПК G01N 33/483. Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.10; опубл. 10.12.11. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». № 34. – С. 172.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
6. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

Поступила 4.10.2013

О. С. ПОЛУНИНА, И. В. СЕВОСТЬЯНОВА,
А. Х. АХМИНЕЕВА, Л. П. ВОРОНИНА

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. (8512) 52-41-43.
E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

У 35 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у 35 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и у 40 пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ+АГ) изучено содержание в плазме крови эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С во взаимосвязи с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота. VNTR-полиморфизм обуславливает гиперпродукцию эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С у пациентов с мононозологией и при сочетании ХОБЛ+АГ. Значимого влияния на состояние микрососудистого эндотелия у больных ХОБЛ присоединение артериальной гипертензии не оказывает, но наличие дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ может явиться предпосылкой для развития артериальной гипертензии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С.

O. S. POLUNINA, I. V. SEVOSTYANOVA, A. Kh. AKHMINEEVA, L. P. VORONINA

BIOCHEMICAL AND GENETIC ASPECTS OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION COMBINATION

*Department of internal diseases of pediatric faculty, State budget educational
institution of higher professional education «Astrakhan state medical academy»,
Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya str., 121; tel. (8512) 52-41-43. E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

The content of endothelin-1 and C-type natriuretic peptide in the blood plasma in correlation with the gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase was studied in 35 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 35 patients

with arterial hypertension (AH) and in 40 patients with the diseases combination (COPD+AH). VNTR-polymorphism causes the hyperproduction of endothelium-1 and C-type natriuretic peptide in patients with a single disease and with the COPD+AH combination. The arterial hypertension conjunction in patients with COPD doesn't influence significantly the microvascular endothelium status, but the endothelial dysfunction presence in patients with COPD may be a precondition for the arterial hypertension progression.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase, endothelium-1, C-type natriuretic peptide.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), не менее часто встречаются и больные артериальной гипертензией (АГ), высока распространенность в популяции и пациентов, страдающих одновременно ХОБЛ и АГ. Частота артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8% до 76,3%, в среднем составляя 34,3%. Патогенетическая связь этих заболеваний определяется заинтересованностью микроциркуляторного русла [2, 3, 4], малого круга кровообращения с формированием в конечном итоге легочной гипертензии, гипертрофии сердца и легочно-сердечной недостаточности [6].

Диагностические возможности чаще всего ограничиваются либо стадией развернутой клинической картины болезни, либо терминальным периодом заболевания. Представляет интерес совершенствование диагностических мероприятий на микрососудистом уровне, в том числе на основе изучения генетических детерминант.

Цель работы – изучить полиморфизм гена eNOS при сочетании артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких во взаимосвязи с биохимическими маркерами дисфункции эндотелия.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7).

Для выполнения поставленной цели в условиях ГБУЗ АО «ГКБ № 4 имени В. И. Ленина» были обследованы пациенты с ХОБЛ 2–3-й стадии (n=35), пациенты с АГ 2-й стадии (n=35) и пациенты с сочетанием ХОБЛ+АГ (n=40).

Определение натрийуретического пептида типа С в плазме крови осуществлялось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «NT-proCNP» («Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия). Определение эндотелина-1 в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения («Biomedica», Германия). Генотипирование по полиморфному маркеру гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациентов. Полиморфные участки гена eNOS амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции. Аллели полиморфного участка eNOS 4b/4a идентифицировали путем ПДРФ-анализа [1]. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на приборе UV-VIS IMAGER-II (США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы «STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc.» [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Мы изучили полиморфизм гена eNOS у пациентов с мононозологией (ХОБЛ, АГ) и при сочетанной патологии (ХОБЛ+АГ). Частота встречаемости 4a/4b генотипа в группе соматически здоровых лиц составила 37%, что было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа – 63% ($\chi^2=1,22$; df=1; p=0,296). В группе больных АГ частота встречаемости 4a/4b генотипа составила 51%, что также было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа – 49% ($\chi^2=0,02$; df=1; p=0,890). Различия в частоте встречаемости как 4a/4b ($\chi^2=0,49$; df=1; p=0,484), так и 4b/4b генотипа ($\chi^2=0,37$; df=1; p=0,544) с группой соматически здоровых лиц были статистически не значимы, хотя и прослеживалась тенденция к увеличению частоты встречаемости 4a/4b генотипа при уменьшении частоты встречаемости 4b/4b генотипа. В группе больных ХОБЛ частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов составили 37% и 63% соответственно ($\chi^2=1,55$; df=1; p=0,213), что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=0,01$; df=1; p=0,995; $\chi^2=0,01$; df=1; p=0,967), так и с группой больных АГ ($\chi^2=0,56$; df=1; p=0,454; $\chi^2=0,41$; df=1; $\chi^2=0,521$). В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ мы не выявили преобладания какого-либо из изучаемых генотипов. Так, 4a/4b генотип выявлялся у 55% пациентов данной группы, а 4b/4b генотип – у 45% пациентов ($\chi^2=0,27$; df=1; p=0,605). Не выявлено статистически значимых различий частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов как с группой соматически здоровых лиц ($\chi^2=0,76$; df=1; p=0,384 и $\chi^2=0,64$; df=1; p=0,423 соответственно), так с группами пациентов с мононозологией: АГ ($\chi^2=0,03$; df=1; p=0,864 и $\chi^2=0,31$; df=1; p=0,852 соответственно) и ХОБЛ ($\chi^2=0,88$; df=1; p=0,348 и $\chi^2=0,72$; df=1; p=0,395 соответственно). При исследовании частоты встречаемости аллелей 4a и 4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота было выявлено статистически значимое преобладание 4b аллеля в группе соматически здоровых лиц ($\chi^2=14,93$; df=1; p₆<0,001), группе больных АГ ($\chi^2=11,31$; df=1; p₆<0,001), группе больных ХОБЛ ($\chi^2=19,28$; df=1; p₆<0,001) и группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ ($\chi^2=11,05$; df=1; p₆<0,001).

Далее мы изучили уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) у пациентов исследуемых групп в зависимости от генотипа (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Во всех исследуемых группах у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 был статистически значимо (Mann-Whitney test) выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b, что отражает увеличение продукции ЭТ-1 у лиц с VNTR-полиморфизмом (variable number of tandem repeats). Обобщая данные таблицы 1, можно отметить влияние VNTR-полиморфизма на продукцию ЭТ-1 у соматически здоровых лиц, у пациентов с мононозологией и у пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ. При этом не было выявлено значимого влияния VNTR-полиморфизма на уровень ЭТ-1 и развитие дисфункции эндотелия при коморбидном сочетании ХОБЛ+АГ.

**Уровень эндотелина-1 в зависимости от генотипов (4a/4b и 4b/4b)
гена эндотелиальной синтазы оксида азота**

Группа сравнения	4a/4b генотип, медиана [5; 95-й процентиля]	4b/4b генотип, медиана [5; 95-й процентиля]
Соматически здоровые лица, n=27	3,7 [3,4; 5,9] $p_4=0,049$	3,2 [2,9; 3,5]
Больные АГ, n=35	10,8 [6,9; 16,5] $p_1<0,001$; $p_4<0,001$	4,8 [3,9; 11,1] $p_1=0,021$
Больные ХОБЛ, n=35	8,3 [6,8; 10,4] $p_1=0,001$; $p_2=0,298$ $p_4=0,011$	5,4 [3,1; 7,7] $p_1=0,011$; $p_2=0,918$
Больные ХОБЛ+АГ, n=40	9,4 [6,9; 15,1] $p_1<0,001$; $p_2=0,989$ $p_3=0,348$; $p_4=0,001$	5,6 [4,1; 10,3] $p_1=0,012$; $p_2=0,109$ $p_3=0,242$
	H (df=2; n=53)=1,23 $p_5=0,542$	H (df=2; n=53)=2,45 $p_5=0,293$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (Mann-Whitney test);

p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных артериальной гипертензией (Mann-Whitney test);

p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных хронической обструктивной болезнью легких (Mann-Whitney test);

p_4 – уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b;

p_5 – уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах больных АГ, ХОБЛ, ХОБЛ+АГ с одинаковым генотипом (Kruskal-Wallis ANOVA test).

Изучив уровень натрийуретического пептида типа С (НУПС) у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью (ХОБЛ+АГ) в зависимости от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена eNOS, мы выявили статистически значимое (Mann-Whitney test) увеличение медианы уровня НУПС у пациентов с 4a/4b генотипом во всех исследуемых группах, кроме группы соматически здоровых лиц, где различия были статистически не значимы ($p=0,152$), при сохраняющейся тенденции к увеличению уровня НУПС у носителей 4a/4b генотипа (табл. 2). Это свидетельствует о влиянии VNTR-полиморфизма на продукцию НУПС.

При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе больных АГ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p<0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,011$). То есть у больных АГ гиперпродукция НУПС вызвана не только наличием VNTR-полиморфизма, но также может быть стимулирована другими воздействиями, например, увеличением напряжения сдвига в сосудах и изменением их растяжимости со стимуляцией эндотелиоцитов, характерных для артериальной гипертензии. В группе больных ХОБЛ у пациентов с генотипом 4a/4b уровень НУПС составил 15,2 [11,1; 18,7] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p<0,001$). При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе больных ХОБЛ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p<0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,002$). В то же время при сравнении с группой больных АГ различия в уровне ЭТ-1 были статистически

не значимы как в группе пациентов с генотипом 4a/4b ($p=0,186$), так и в группе пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,403$). То есть при ХОБЛ, как и при АГ, также имеются факторы, стимулирующие гиперпродукцию НУПС помимо 4a/4b полиморфизма гена eNOS, например, гипоксия, системная воспалительная активация, оксидативный стресс и другие факторы, повреждающие эндотелий, с уменьшением выработки оксида азота, делающие необходимой выработку «компенсирующего» вазодилатора – НУПС.

При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p<0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p<0,001$). При сравнении с группами больных АГ и ХОБЛ различия в уровне НУПС у пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ и генотипом 4a/4b были статистически значимы ($p<0,001$ и $p=0,024$ соответственно), тогда как в группе пациентов с генотипом 4b/4b статистически значимые различия в уровне НУПС у пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ наблюдались только с группой больных АГ ($p=0,007$), а различия с группой больных ХОБЛ были статистически не значимы ($p=0,226$).

Таким образом, сочетание артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких оказывает негативное влияние на состояние микросудистого эндотелия; эндотелиальная дисфункция при коморбидной патологии выражена в большей степени, чем при монопатологии, а именно при гипертонической болезни. Значимого влияния на состояние микросудистого эндотелия у больных ХОБЛ присоединение

**Уровень натрийуретического пептида типа С в зависимости
от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота**

Группа сравнения	4a/4b генотип, медиана [5; 95-й процентиля]	4b/4b генотип, медиана [5; 95-й процентиля]
Соматически здоровые лица, n=27	7,0 [5,3; 11,7] $p_4=0,152$	6,5 [4,3; 8,5]
Больные АГ, n=35	13,2 [9,9; 19,6] $p_1<0,001$; $p_4<0,001$	7,9 [7,5; 13,2] $p_1=0,011$
Больные ХОБЛ, n=35	15,2 [11,1; 18,7] $p_1<0,001$; $p_2=0,186$ $p_6<0,001$	8,5 [6,9; 11,1] $p_1=0,002$; $p_2=0,403$
Больные ХОБЛ+АГ, n=40	17,8 [13,4; 29,5] $p_1<0,001$; $p_2<0,001$ $p_3=0,024$; $p_4<0,001$	9,1 [7,9; 19,2] $p_1<0,001$; $p_2=0,007$ $p_3=0,226$
	H (df=2; n=53)=12,83 $p_5=0,002$	H (df=2; n=53)=5,62 $p_5=0,060$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (Mann-Whitney test);
 p_2 – уровень статистической значимости различий с группой больных гипертонической болезнью (Mann-Whitney test);
 p_3 – уровень статистической значимости различий с группой больных хронической обструктивной болезнью легких (Mann-Whitney test);
 p_4 – уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b;
 p_5 – уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах больных АГ, ХОБЛ, ХОБЛ+АГ с одинаковым генотипом (Kruskal-Wallis ANOVA test).

артериальной гипертензии не оказывает, но наличие дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ может явиться предпосылкой для развития артериальной гипертензии.

при артериальной гипертензии // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – № 2 (108). – С. 7–10.

4. Зарубина Е. Г., Мишина Е. А., Осадчук М. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 31–34.

5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

6. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб: изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.

2. Бродская Т. А., Невзорова В. А., Гельцер Б. И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Терапевтический архив. – 2007. – № 3. – С. 76–84.

3. Васькина Е. А., Пустоветова М. Г., Рожнова О. М., Дёмина Л. М., Цырендоржиев Д. Д. Роль нейтрофилов и прооксидантного потенциала крови в развитии эндотелиальной дисфункции

Поступила 2.07.2013

О. С. ПОЛЯНСКАЯ, М. В. ПОКРОВСКИЙ

КОРРЕКЦИЯ L-НАМЕ-ИНДУЦИРОВАННОГО ГЕСТОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРА АРГИНАЗ L-НОРВАЛИНА И ПРЕПАРАТОВ, ВХОДЯЩИХ В СТАНДАРТНУЮ СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ

*Кафедра фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО
Белгородского национального исследовательского университета,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; тел. (4722) 30-13-73. E-mail: aquarel87@mail.ru*