

14. Kornmann F., Haessler D. Предупреждение повреждений нижней челюсти в результате избыточного заполнения корневого канала пломбировочным материалом // Квинтэссенция. – 2002. – № 5–6. – С. 41–44.

15. Lambrianidis T., Molyvdas J. Paresthesia of the inferior alveolar nerve caused by periodontal-endodontic pathosis // Oral. surg. oral. med. oral. pathol. – 2007. – P. 63–90.

Поступила 01.11.2013

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

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

*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*

В данной работе проведена диагностика поражения сосудистого эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) на основе изучения полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота, состояния вазорегулирующей функции эндотелия, эндотелина-1 и уровня натрийуретического пептида типа С. Было обследовано 30 больных ИБС и 27 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. У больных ИБС наблюдались развитие эндотелиальной дисфункции и преобладание 4a/4b генотипа эндотелиальной синтазы оксида азота. Выявлено влияние VNTR-полиморфизма на продукцию эндотелина-1 и натрийуретического пептида типа С при ишемической болезни сердца.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С, эндотелиальная дисфункция.

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

### **CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF STUDIES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE**

*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*

In this paper we have carried out the diagnosis of the damage of the vascular endothelium in patients with ischemic heart disease (IHD) based on the study of gene of endothelial nitric oxide synthase polymorphism, the condition of vasoregulating function of endothelium, endothelin-1 and the level of type C of natriuretic peptide. 30 patients with IHD and 27 somatically healthy individuals of the Astrakhan region as a control group have been examined. Patients with IHD demonstrated the development of endothelial dysfunction and the prevalence of 4a/4b genotype of endothelial nitric oxide synthase. We have revealed the influence of VNTR-polymorphism on the production of type C of natriuretic peptide and endothelin-1 in ischemic heart disease.

*Key words:* ischemic heart disease, gene of endothelial nitric oxide synthase polymorphism, endothelin-1, type C of natriuretic peptide, endothelial dysfunction.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) во многих странах мира, включая Россию, обуславливает высокие показатели заболеваемости, потери трудоспособности и смертности населения. В России число лиц, страдающих ИБС, ежегодно увеличивается: стенокардией – в среднем на 4,4%, инфарктом миокарда – на 2,5%. В структуре обращаемости взрослого населения по поводу болезней системы кровообращения на долю ИБС приходится 26,6%, а в структуре заболеваемости среди взрослого населения – 20,1% (2002).

Изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных, страдающих ишемической болезнью сердца, является особенно важным не только для выявления функциональных расстройств сосудистого эндотелия с прогнозированием исхода заболевания, но и для проведения лечебных и профилактических мероприятий [1].

Комплексное исследование состояния сосудистого эндотелия на основе изучения функциональных, биохимических и генетических маркеров дисфункции эндотелия у больных ИБС может иметь важное клиническое значение для расширения понимания патогенеза заболевания и прогнозирования развития фатальных сосудистых осложнений.

Цель работы – изучить клинико-диагностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца на основании функциональных, биохимических и генетических исследований.

#### **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» обследовано 30 больных ИБС и 27 соматически здоровых лиц Астраханского региона. Диагноз «ИБС: стенокардия напряжения второго и третьего функциональных классов» выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» (2008). Средняя длительность ИБС составила  $7,6 \pm 0,5$  года.

Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии. 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 [2]. 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

В ходе лазерной доплеровской флоуметрии мы вычисляли коэффициент вазорегулирующей функции эндотелия (КЭФ) как отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропруссид натрия [4]. В зависимости от значения КЭФ нами выделялись пациенты с нормальным функциональным состоянием сосудистого эндотелия ( $\text{КЭФ} \geq 1$ ); пациенты с умеренной дисфункцией эндотелия ( $\text{КЭФ} < 1$ , но  $\geq 0,8$ ) и пациенты с выраженной дисфункцией эндотелия ( $\text{КЭФ} < 0,8$ ).

В группе больных ИБС значение медианы КЭФ составило 0,78 при интерквартильных и интерпроцентильных размахах [0,73; 0,89] и [0,68; 0,94] соответственно, что было статистически значимо ниже, чем в группе соматически здоровых лиц ( $p = 0,000001$ ). Это указывало на развитие у пациентов с ИБС дисфункции микрососудистого эндотелия. Умеренная ЭД наблюдалась у 46% пациентов, выраженная ЭД встречалась статистически незначимо ( $\chi^2 = 0,17$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,679$ ) чаще, чем умеренная: в 54% случаев.

Далее мы изучили особенности реагирования микрососудов на ионофорез эндотелий-зависимого вазодилатора с выделением типов реагирования, выражающихся в различном времени подъема и спада доплерограммы [3]. У больных ИБС преобладал гипореактивно-декрементный тип реагирования микрососудистого эндотелия (57% обследованных), характеризующийся сниженной чувствительностью эндотелиальных микрососудистых рецепторов при

уменьшении продолжительности выделения и действия эндогенных вазодилаторов. Частота встречаемости нормореактивно-декрементного типа у больных ИБС составила 31%.

При оценке функционального состояния эндотелия сосудов важное значение имеет определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), натрийуретического пептида типа С (НУПС).

Уровень ЭТ-1 в плазме крови больных ИБС статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышал уровень ЭТ-1 в плазме соматически здоровых лиц. Так, при ИБС медиана, интерквартильные и интерпроцентильные [5; 95] размахи уровня ЭТ-1 составили 10,5 [6,1; 14,1], [5,3; 21,4] пг/мл против 3,3 [3,1; 3,5], [3,0; 3,9] пг/мл в группе соматически здоровых лиц, что отражало гиперпродукцию данного пептида при указанной патологии и развитие эндотелиальной дисфункции.

Уровень НУПС при ИБС статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышал уровень НУПС в группе соматически здоровых лиц. Так, в группе больных ИБС медиана, интерквартильные и интерпроцентильные [5; 95] размахи уровня НУПС составили 11,3 [9,4; 23,6], [8,1; 44,7] пг/мл. Известно, что синтез вазодилатора НУПС компенсаторно усиливается в условиях дефицита оксида азота, что может служить диагностическим критерием недостаточной выработки оксида азота и дисфункции эндотелия. Таким образом, повышение уровня НУПС в плазме больных ИБС указывало на развитие у данных пациентов ЭД.

Далее мы изучили полиморфизм гена eNOS (частоту встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b) во взаимосвязи с уровнем ЭТ-1 и НУПС в плазме крови больных ИБС.

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 ИБС было выявлено преобладание 4a/4b генотипа, который выявлялся у 77% пациентов данной группы, против 4b/4b генотипа, наблюдаемого у 23% пациентов ( $\chi^2 = 7,11$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,008$ ). Также обращала на себя внимание статистически значимо ( $\chi^2 = 4,26$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,039$ ) меньшая частота встречаемости 4b/4b генотипа в группе больных ИБС по сравнению с группой соматически здоровых лиц, что подтверждает роль VNTR-полиморфизма (variable number of tandem repeats) в патогенезе ИБС.

При исследовании частоты встречаемости аллелей 4a и 4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота было выявлено статистически значимое преобладание 4b аллеля и в группе соматически здоровых лиц ( $\chi^2 = 14,93$ ;  $df = 1$ ;  $p < 0,001$ ) и у больных ИБС ( $\chi^2 = 2,45$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,117$ ).

Далее мы изучили уровень ЭТ-1 при ИБС в зависимости от генотипа (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота. 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.

Так, в группе соматически здоровых лиц у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 3,7 [3,4; 5,9] пг/мл и был статистически значимо ( $p = 0,049$ ) выше, чем у пациентов с генотипом 4b/4b. В группе больных ИБС у пациентов с генотипом 4a/4b уровень ЭТ-1 составил 11,7 [5,9; 21,4] пг/мл, что было статистически значимо

выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ( $p=0,001$ ), где уровень ЭТ-1 составил 5,8 [5,2; 12,5] пг/мл. При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 у больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p=0,005$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p=0,012$ ).

Изучив уровень НУПС у больных ИБС в зависимости от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота, мы выявили статистически значимое (Mann-Whitney test) увеличение медианы уровня НУПС у пациентов с 4a/4b генотипом по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ( $p<0,001$ ): уровень НУПС составил 19,0 [8,5; 44,7] пг/мл против 8,3 [7,7; 18,4] пг/мл. В группе соматически здоровых лиц сохранялась тенденция к увеличению уровня НУПС у носителей 4a/4b генотипа, который составил 7,0 [5,3; 11,7] пг/мл и был сопоставим ( $p=0,152$ ) с уровнем НУПС у пациентов с генотипом 4b/4b: 6,5 [4,3; 8,5]. Это указывает на влияние VNTR-полиморфизма на продукцию НУПС.

При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p<0,001$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p=0,001$ ).

Таким образом, на основании проведенного комплексного (функционального, биохимического и генетического) исследования у больных ИБС можно подтвердить наличие эндотелиальной дисфункции. Можно отметить влияние VNTR-полиморфизма на продукцию ЭТ-1 и НУПС. В то же время складывается впечатление, что при ИБС имеются дополнительные факторы (помимо 4a/4b полиморфизма гена eNOS), повреждающие эндотелий, уменьшающие выработку оксида азота и делающие необходимой повышенную продукцию «компенсирующего» вазодилатора – НУПС, так как

и при 4a/4b, и при 4b/4b полиморфизме уровень НУПС при данной патологии был выше, чем в группе соматически здоровых лиц. Этот факт, по нашему мнению, связан с лимитированием выработки «компенсирующих» вазодилаторов определенным пределом, полностью реализованным уже при ИБС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я., Шапошникова Ю. Н., Немцова В. Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–22.
2. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Воронина Л. П., Полунина Е. А., Нуржанова И. В., Полунина О. С., Голубкина С. А. Пат. 2449282. Рос. Федерация, МПК G01N 33/483. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010132337/15; заявл. 2.08.10; опубл. 27.04.12. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». № 12.
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.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 05.06.2013

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

## РОЛЬ ФРАКТАЛКИНА КАК МАРКЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*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*

В данной работе авторами установлена роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии, протекающей с потенцированием системно-воспалительных реакций. Обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеет место активация системного воспаления, более выраженная при ХОБЛ. В то же время развитие АГ у пациентов с ХОБЛ не сопровождается увеличением уровня фракталкина по сравнению с монозонологией. При сочетании ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеет место повышение продукции фракталкина по сравнению с монозонологией (ХОБЛ, ИБС). Сочетание ХОБЛ+ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации.

**Ключевые слова:** фракталкин, воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

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

THE ROLE OF FRACTALKINE AS A MARKER OF THE INFLAMMATORY ACTIVITY AT COMBINED  
RESPIRATORY CARDIAC PATHOLOGY