

у указанных пациентов произошло улучшение метаболического гомеостаза и коррекция ЭД. Дополнительное назначение пациентам с ГБ и СД 2т α -ЛК способствует более выраженному влиянию на структурно-функциональное состояние магистральных сосудов и провоспалительные цитокины в сравнении с группой больных, получавших только стандартную терапию.

რეზიუმე

ენდოთელური დისფუნქციის კორექცია ჰიპერტონული დაავადებით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში

ა. შალიმოვა

ხარკოვის დიპლომშემდგომი განათლების სამედიცინო აკადემია, უკრაინა

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ენდოთელური დისფუნქციის შეფასება არტერიული წნევით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში და ამ დისფუნქციის კორექცია კომბინაციურ მკურნალობაში α -ლიპოილის მჟავის (ლმ) გამოყენებით.

შესწავლილია 84 ავადმყოფი II სტადიის ჰიპერტონული დაავადებით და თანმხლები საშუალო სიმძიმის შაქრიანი დიაბეტით. პაციენტები

განაწილებული იყო ორ ჯგუფად: პირველ ჯგუფის ავადმყოფებს უტარდებოდა მხოლოდ ბაზისური თერაპია, ხოლო მეორე ჯგუფის ავადმყოფებს, ბაზისურ თერაპიასთან კომპლექსში, ენიშნებოდა α -ლმ დოზით 600 მგ დღე-ღამეში. დაკვირვება წარმოებდა მკურნალობის პერიოდში და 6 თვის განმავლობაში მკურნალობის შემდეგ.

ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგენილია, რომ არტერიული წნევით და თანმხლები შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ით ავადმყოფებში აღინიშნა ინტიმა-მედიის კომპლექსის სისქის ზრდა საძილე არტერიებში, მუცლის ღრუს აორტაში პულსური ტალღის სიჩქარის მატება, აგრეთვე, ენდოთელიუმდამოკიდებული ვაზოდილატაციის ხარისხის დაქვეითება და ანთებითი ციტოკინების მაჩვენებლის მატება. ჩატარებული კომპლექსური თერაპიის შედეგად პაციენტებში გაუმჯობესდა მეტაბოლური პროფილის მაჩვენებელი და განხორციელდა ენდოთელური დისფუნქციის კორექცია.

აღნიშნული პაციენტებისთვის კომპლექსურ მკურნალობაში დამატებით α -ლიპოილის მჟავის შეყვანა უზრუნველყოფს მკურნალობის უფრო მკაფიო დადებით ეფექტს მაგისტრალური სისხლძარღვების და ანთებითი ციტოკინების მდგომარეობაზე გამოსატყულებელი ზემოქმედების მეშვეობით.

ПОЛИМОРФИЗМ 12ALA ГЕНА РЕЦЕПТОРА, АКТИВИРУЮЩЕГО ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ γ_2 , ОПРЕДЕЛЯЕТ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Белан О.В., Шлыкова О.А., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

*Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины №3;
Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии
и фармакогенетики, Полтава, Украина*

В современной терапевтической практике отмечается высокое, непрерывно возрастающее распространение сочетанного развития бронхиальной астмы (БА) и ишемической болезни сердца (ИБС), что обусловлено генетической предрасположенностью, общностью факторов риска (ФР) и патогенетических механизмов, таких как хроническое

системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и снижение толерантности к глюкозе [1].

В реализации основных патогенетических звеньев этих заболеваний значимая роль принадлежит ядерным ре-

цепторам, активирующим пролиферацию пероксисом γ (PPAR- γ) [13]. Установлено, что рецепторы PPAR- γ регулируют экспрессию многих генов, участвующих в функционировании эндотелиальной системы, метаболизме липидов и глюкозы, активности макрофагов и эозинофилов, дифференцировке адипоцитов и миоцитов [4,13].

Современными исследованиями продемонстрировано, что одним из наиболее изученных и прогностически значимых полиморфизмов гена PPAR- γ_2 является Pro12Ala. Полиморфизм Pro12Ala является миссен-мутацией PPAR γ_2 экзона В второй изоформы PPAR γ , посредством которой происходит замена цистина на гуанин в 34-м нуклеотиде, и, как результат, пролин заменяется аланином в 12-й изоформе PPAR γ_2 . В ранее опубликованных исследованиях выявлен рост в полтавской популяции частоты встречаемости генотипа Pro/Pro гена PPAR- γ у больных ИБС и сахарным диабетом (СД) 2 типа [10]. Рядом исследований продемонстрирована взаимосвязь между наличием полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 и повышением риска развития ИБС [3], БА [5,12]. Следовательно, нарушения функционирования гена PPAR- γ могут глубоко влиять на регуляцию множества процессов, приводящих к развитию и прогрессии сочетанной патологии.

На сегодняшний день в украинской популяции среди больных БА на фоне ИБС остается практически не изученным распространение полиморфных вариантов гена PPAR- γ_2 .

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования явилось определение роли полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 в развитии бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В клиническое исследование были включены 50 больных БА в сочетании с ИБС в возрасте 40-75 лет. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (GINA, пересмотра 2009 - 2012 г.) [Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012)]. ИБС диагностировали у пациентов по наличию стенокардии напряжения I-IV функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и явленной недостаточности кровообращения согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической классификации (NYHA).

Обследование включало сбор анамнестических и аллергологических данных, выявление ФР. У больных оценивались антропометрические показатели – вес, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Функцию внешнего дыхания оценивали посредством спирометрии (спирограф Кардиоплюс, Украина) с

бронходилатационным тестом (сальбутамолом) по критериям ATS и ERS. У пациентов регистрировали электрокардиограмму, проводили измерение систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и велоэргометрию.

Оценку функции эндотелия проводили по методике, предложенной D.S. Celermajer и соавт. [6] на УЗ-сканере Ultima PA expert (Родмил, Украина). Определяли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) с помощью пробы с реактивной гиперемией (РГ), эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД) с помощью пробы с нитроглицерином (НГ), оценивали изменение диаметра (показатель $\Delta\%$) в плечевой артерии (ПА).

Определение аллелей полиморфного участка гена PPAR- γ_2 проводили с помощью полимеразной цепной реакции с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров (НВО «СибЭнзим», Россия): 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3' и 5'-GATATGTTTG CAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTCCCG-3' методом электро-фореза в геле агарозы [19].

Уровень системного воспаления и активных молекул адгезии исследовали путем определения высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), растворимой формы молекул адгезии внутрисосудистой клетки-1 (VCAM-1) и межклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1) в соответствии с протоколами производителя («DRG», «BioScience», США). Проводили общеклинический и биохимический анализы крови, мочи, общепринятыми методами.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США). Применялись методы описательной статистики, сопоставление показателей в группах осуществляли методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, тест Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова) статистики. Определение диагностической значимости исследуемых показателей сопровождалось расчетом отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Межгрупповые различия и взаимосвязи в группах оценивали с помощью дисперсионного анализа (модуль ANOVA/MANOVA) и корреляционного анализа Пирсона, Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при $p \leq 0,1$ отмечали тенденцию к различию.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе исследования проведен анализ и сравнение распределения частот генотипов и аллелей гена PPAR γ_2 у практически здоровых людей среди полтавской популяции и попу-

ляций других стран мира (таблица 1). Обнаружено, что распределение частот аллелей Pro и Ala гена PPAR_γ2, практически здоровых людей полтавской популяции совпадает с показателями распределения частот аллелей в других популяциях, а именно в датской, голландской, американской, канадской и отличается – в корейской, итальянской и китайской.

Полученные данные послужили основанием для дальнейшего изучения распределения полиморфизма Pro12Ala гена PPAR_γ2 среди больных БА в сочетании с ИБС в Полтавской популяции. Выявлено, что в группе больных БА на фоне ИБС отмечаются статистически значимые различия между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами генотипов ($\chi^2=5,6$ при $df=1$, $p=0,017$), что не соответствует теоретически ожидаемому распределению генотипов согласно закону Харди-Вайнберга. Напротив, в группе популяционного контроля распределение частот наблюдаемых генотипов соответствовало распределению частот теоретически ожидаемых при равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,001$ при $df=1$, $p=0,97$), что свидетельствует о равновесии генетической структуры данной популяции.

При анализе нормированного отклонения наблюдаемой гетерозиготности (Hobs) от ожидаемой (Hex) отмечено увеличение коэффициента инбридинга популяции ($F=0,34$) в группе пациентов с БА на фоне ИБС, что отражает тенденцию к избытку особей гомозиготных

по аллелю Pro. Во всех исследуемых группах наблюдалось неравномерное распределение аллелей, на что указывает проведенный анализ показателя учета редких аллелей ($\mu=1,69$) и доли редких аллелей ($h=0,15$).

Анализ распространенности показателей генотипов выявил, что в группе больных БА на фоне ИБС распространенность генотипа Pro/Pro составляет 78,0% ($n=39$), генотипа Pro/Ala - 16,0% ($n=8$) и генотипа Ala/Ala - 6,0% ($n=3$), а в группе популяционного контроля - показатели распространенности генотипа соответственно составляют - 63,04% ($n=29$), 32,61% ($n=15$) и 4,35% ($n=2$). Согласно приведенным данным достоверных различий между частотой генотипов группы больных БА на фоне ИБС и группы контроля не выявлено ($\chi^2=3,64$ при $df=1$, $p=0,16$), но отмечалось некоторое увеличение частоты аллеля Pro.

Распространенность частоты аллеля Pro в группе больных БА на фоне ИБС составила 86% ($n=86$), а в группе контроля - 79,35% ($n=73$), тогда как распространенность частоты аллеля Ala в группе больных БА на фоне ИБС составила 14,0% ($n=14$), а в группе контроля - 20,65% ($n=19$). Анализ распространенности частоты аллеля Pro и аллеля Ala не выявил достоверной разницы между группой больных БА на фоне ИБС и группой популяционного контроля ($\chi^2=1,06$, ОШ= 0,63, ДИ от 0,29 до 1,33, $p = 0,303$).

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма Pro12Ala гена PPAR_γ2 среди различных популяций и их соответствие закону Харди-Вайнберга

| Генотип, аллели | Практически здоровые лица | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | полтавская популяция (n=46) | датская популяция (n=1703) | голландская популяция (n=1519) | французская популяция (n=805) | американская популяция (n=2092) | канадская популяция (n=150) | корейская популяция (n=117) | итальянская популяция (n=295) | китайская популяция (n=626) |
| Pro/ Pro | 29 | 1245 | 1143 | 605 | 1611 | 114 | 107 | 258 | 588 |
| Pro/Ala | 15 | 397 | 346 | 174 | 452 | 36 | 10 | 38 | 36 |
| Ala/Ala | 2 | 27 | 30 | 9 | 31 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Pro (%) | 79,35 | 86,5 | 86,6 | 87,8 | 87,8 | 88,0 | 91,5 | 94,0 | 96,8 |
| Ala (%) | 20,65 | 13,5 | 13,4 | 12,2 | 12,3 | 12,0 | 8,5 | 6,0 | 3,2 |
| χ^2 | 0,001 | 0,47 | 0,52 | 0,37 | 0,91 | 2,79 | 0,63 | 0,24 | 0,08 |
| p | 0,999 | 0,53 | 0,4 | 0,81 | 0,012 | 0,09 | 0,23 | 1,39 | 3,09 |

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных пациентов с БА на фоне ИБС

| Характеристика | Pro/Pro (n=39) | Pro/Ala+ Ala/Ala (n=11) | P |
|--|-------------------|----------------------------|---------------|
| Пол: мужчины | 14 (35,9%) | 3 (27,3%) | 0,8627 |
| женщины | 25 (64,1%) | 8 (72,7%) | |
| Возраст, лет | 54,9±1,3 | 58,0±3,38 | 0,12 |
| Масса тела, кг | 83,21±2,98 | 85,36±6,03 | 0,74 |
| Рост, см | 166,82±1,13 | 165,9±2,35 | 0,5 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 29,9± 1,05 | 31,1±2,4 | 0,5 |
| Длительность течения: | | | |
| БА | 13,95±1,67 | 9,91±2,66 | 0,58 |
| ИБС | 4,7±0,44 | 6,45±1,13 | 0,18 |
| БА в сочетании с ИБС | 4,41±0,41 | 5,18±1,03 | 0,17 |
| Артериальная гипертензия: | 34 (87,18%) | 9 (81,8%) | 0,969 |
| 1 стадия | 9 (23,08%) | 2 (18,2%) | 0,947 |
| 2 стадия | 25 (64,1%) | 6 (54,5%) | 0,822 |
| 3 стадия | — | 1 (9,1%) | 0,0001 |
| Нормальная масса тела | 12 (30,77%) | 2 (18,2%) | 0,6592 |
| Избыточная масса тела | 8 (20,51%) | 5 (45,45%) | 0,2018 |
| Ожирение: | | | |
| I степени | 12 (30,77%) | 2 (18,2%) | 0,6592 |
| II степени | 3 (7,69%) | 1 (9,1%) | 0,88 |
| III степени | 4 (10,26%) | 1 (9,1%) | 0,9094 |
| Степень тяжести БА: | | | |
| интермиттирующая | 4 (10%) | 1 (9,1%) | 1.0 |
| персистирующая: | | | |
| легкой степени | 7 (18%), | 5 (45,5%), | 0.02 |
| средней степени | 9 (23%), | 3 (27,3%), | 1.0 |
| тяжелой степени | 19 (49%) | 2 (18,2%) | 0.07 |
| Частота дыхательных движений (мин.) | 17,38 ±0,18 | 17,0±0,27 | 0,31 |
| ОФВ ₁ , % | 68,05±3,55 | 78,09±6,1 | 0,07 |
| Стенокардия: ФК | | | |
| I класс | 17 (43,6%) | 8 (72,7%) | 0.1706 |
| II класс | 18 (46%) | 3 (27,3%) | 0.3186 |
| III класс | 3 (8%) | -- | 1.0 |
| IV класс | 1 (2,6%) | -- | 1.0 |
| Частота сердечных сокращений, уд/мин. | 75,13±2,12 | 64,64±1,35 | 0,01 |
| Артериальное давление, мм рт. ст.: | | | |
| систолическое | 133,8±2,02 | 130,0±2,13 | 0,34 |
| диастолическое | 85,4±1,19 | 82,72±1,24 | 0,26 |
| Эндотелийзависимая вазодилатация (проба с PG) | | | |
| Диаметр ПА до пробы, мм | 4,25±0,05 | 4,15±0,07 | 0,4 |
| Диаметр ПА после пробы, мм | 4,38±0,05 | 4,3±0,08 | 0,5 |
| Δ% диаметр ПА | 3,18±0,15 | 3,67±0,24 | 0,13 |
| Эндотелийнезависимая вазодилатация (проба с NG) | | | |
| Диаметр ПА до пробы, мм | 4,26±0,05 | 4,18±0,07 | 0,5 |
| Диаметр ПА после пробы, мм | 4,67±0,06 | 4,6±0,08 | 0,5 |
| Δ% диаметр ПА | 9,84±0,2 | 9,3±0,5 | 0,2 |

Таблица 3. Данные лабораторного обследования у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца

| Показатель | Генотип | | |
|----------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------|
| | Pro/Pro (n=39) | Pro/Ala+ Ala/Ala (n=11) | p |
| вч-СРБ | 9,62±1,01 | 12,2±1,58 | 0,03 |
| sICAM-1 | 349,56±25,53 | 291,18±17,59 | 0,01 |
| sVCAM-1 | 2129,77±206,8 | 2027,72±299,39 | 0,8 |
| Эритроциты, ×10 ¹² /л | 4,15±0,06 | 4,3±0,09 | 0,22 |
| Гемоглобин, г/л | 130,56±2,04 | 134,64±3,5 | 0,35 |
| Цветной показатель | 0,93±0,01 | 0,93±0,01 | 0,96 |
| Лейкоциты, × 10 ⁹ /л | 6,04±0,24 | 7,6±0,46 | 0,004 |
| СОЭ, мм/час | 13,46±1,37 | 9,64±1,85 | 0,17 |
| Эозинофилы, % | 2,2±0,3 | 1,9±0,37 | 0,62 |
| Базофилы, % | 0,26±0,1 | 0,18±0,12 | 0,71 |
| Палочкоядерные, % | 2,95 ±0,35 | 3,73±0,7 | 0,3 |
| Сегментоядерные, % | 58,26 ±1,46 | 54,36±2,95 | 0,2 |
| Лимфоциты, % | 29,74 ±1,23 | 32,27±2,8 | 0,4 |
| Моноциты, % | 6,64 ±0,45 | 6,7±0,87 | 0,92 |
| Глюкоза крови, ммоль/л | 4,49 ±0,12 | 4,87±0,18 | 0,13 |
| Билирубин: Общий, мкмоль/л | 14,01±1,01 | 9,18±0,44 | 0,01 |
| Прямой, % общего | 4,06±0,35 | 2,72±0,14 | 0,05 |
| Непрямой, % общего | 9,95±0,67 | 6,45±0,36 | 0,009 |
| АлТ, ед/л | 25,61±3,83 | 17,27±2,62 | 0,3 |
| АсТ, ед/л | 23,36±2,96 | 20,36±2,72 | 0,6 |
| Тимоловая проба, ед | 1,82±0,08 | 1,69±0,11 | 0,4 |
| Общий белок, г/л | 73,59±0,95 | 69,82±1,07 | 0,05 |
| Холестерин, ммоль/л | 5,52±0,13 | 4,85±0,16 | 0,01 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,3±0,09 | 1,37±0,16 | 0,7 |
| Мочевина, ммоль/л | 5,22±0,16 | 5,19±0,67 | 0,9 |
| Креатинин, мкмоль/л | 80,38±2,35 | 80,45±4,61 | 1,0 |
| Остаточный азот, ммоль/л | 24,9±0,51 | 26,0±1,92 | 0,4 |

Для оценки изменений клинико-лабораторных характеристик и анализа корреляционных взаимосвязей между исследуемыми показателями пациенты с БА на фоне ИБС были разделены в зависимости от выявленного генотипа на две группы, Pro/Pro (n=39) и Pro/Ala + Ala/Ala (n=11) (таблицы 2 и 3). Отмечено, что у пациентов второй группы (носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии) в отличие от пациентов первой группы (носителей аллеля Pro в гомозиготном состоянии) отмечается достоверно более частое развитие АГ I степени (9,1%, p<0,05), персистирующей БА легкой степени (45% против 18%, p<0,05) и регистрируются более низкие показатели ЧСС (64,64±1,35 против 75,13±2,12 уд/мин, p<0,05). У пациентов носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии в отличие от пациентов носителей аллеля Pro в гомозиготном состоянии выявляются достоверно более высокие уровни показателей, характеризующих системное воспаление - количество лейкоцитов и вч-СРБ и более низкие показатели уровня адгезивных молекул sICAM-1, общего

холестерина, общего и непрямого билирубина. Согласно приведенным данным достоверных различий по остальным клинико-лабораторным показателям в зависимости от генотипа не выявлено.

Установлено, что у пациентов с БА в сочетании с ИБС носительство аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии ассоциировано с риском развития избыточной массы тела (ОР=1,47 при 95% ДИ от 1,03 до 2,56, p<0,05), персистирующей БА легкой степени (ОР=1,8 при 95% ДИ от 1,02 до 3,5, p<0,05) и стенокардии I ФК (ОР=2,07 при 95% ДИ от 1,07 до 5,64).

Внутригрупповой корреляционный анализ позволил более детально оценить существующие взаимосвязи между показателями в группе пациентов с БА в сочетании с ИБС, носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии. У пациентов, носителей аллеля Ala, выявлена корреляционная взаимосвязь показателя степени тяжести течения БА на фоне ИБС

с наследственной обусловленностью по БА ($r=0,868$, $p<0,05$), показателем ОФВ₁ ($r=0,799$, $p<0,05$), индексом Тиффно ($r=0,776$, $p<0,05$), количеством приступов стенокардии в день ($r=-0,8$, $p<0,05$), количеством приступов БА, которые происходят более 2 раз в неделю и более 2 раз за ночь в течение месяца ($r=-0,785$, $p<0,05$, $r=-0,785$, $p<0,05$), ФК стенокардии ($r=-0,785$, $p<0,05$), ДАД ($r=-0,8$, $p<0,05$), степенью ДН ($r=-0,72$, $p<0,05$), показателем изменения диаметра ПА (показатель $\Delta\%$) при ЭЗВД ($r=0,737$, $p<0,05$) и количеством лимфоцитов ($r=0,799$, $p<0,05$). Отмечено, что у пациентов, носителей аллеля Ala, длительность течения ИБС ассоциирована с количеством приступов стенокардии ($r=0,754$, $p<0,05$) и уровнем концентрации адгезивной молекулы sVCAM-1 в крови ($r=0,858$, $p<0,05$). У этих пациентов также установлена отрицательная, высокой силы, корреляционная связь между уровнем концентрации провоспалительной молекулы vч-СРБ, показателем ИМТ ($r=-0,722$, $p<0,05$), ДАД ($r=-0,91$, $p<0,05$) и показателем изменения диаметра ПА (показатель $\Delta\%$) при ЭЗВД ($r=-0,77$, $p<0,05$).

Для оценки вклада влияния гомо- и гетерозиготного генотипа Pro/Ala+ Ala/Ala гена PPAR- γ_2 в формирование БА в сочетании с ИБС был применен дисперсионный анализ. Результаты анализа свидетельствуют о статистически значимом влиянии данных генотипов на показатели степени тяжести течения БА ($F=5,17$; $p=0,04$) и уровня ДАТ ($F=5,53$; $p=0,04$).

Литературные данные свидетельствуют о том, что носительство аллеля 12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 может рассматриваться как фактор неблагоприятного прогноза у больных БА [11,12], ИБС и ожирением [2,7,9]. Полученные нами данные подтверждают это положение, поскольку было выявлено, что пациенты с БА на фоне ИБС, носители аллеля Ala в гомо- и гетозиготном состоянии, имеют высокий риск развития избыточной массы тела, персистирующей БА легкой степени и стенокардии I ФК. У пациентов, носителей аллеля Ala, выявлена высокая частота развития АГ I степени и высокие показатели уровня провоспалительных факторов, таких как vч-СРБ и количество лейкоцитов в крови, что может служить неблагоприятным патогенетическим и прогностическим признаком развития БА на фоне ИБС. Показано, что субклиническое воспаление в сосудистой стенке является одним из наиболее значимых звеньев патогенеза как БА, так и ИБС. По данным популяционных исследований, у больных БА и ИБС отмечен высокий уровень провоспалительных молекул vч-СРБ и растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1, которые рассматриваются в качестве независимых факторов риска кардиоваскулярных катастроф. Гиперпродукция vч-СРБ вызывает ускоренное его связывание с ЛПНП, увеличивая активность Т- и В-лимфоцитов, которые проникают через эндотелий благодаря высо-

кой экспрессии межклеточных sICAM-1 и сосудистых sVCAM-1 адгезивных молекул, тем самым стимулируя развитие эндотелиальной дисфункции. Полученные нами данные корреляционного анализа подтверждают, что у носителей аллеля Ala в гомо- и гетерозиготных вариантах уровень vч-СРБ коррелирует с показателями ИМТ, ДАД и показателем изменения диаметра ПА при ЭЗВД, что безусловно отражает тесную связь процессов хронического системного воспаления, ожирения и эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем, вопрос о роли полиморфизма Pro12Ala в развитии патогенеза БА на фоне ИБС во многом остается не изученным.

Таким образом, носительство аллеля 12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 может быть связано с более тяжелым течением БА на фоне ИБС. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят раскрыть генетические механизмы формирования сочетанной патологии и обосновать перспективность осуществления индивидуализированной тактики лечения путем создания «генетического паспорта» для каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будовская Л.А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. Укр пульм журн 2012; 1: 68-73.
2. Кайдашев И.П., Купченко Л.О., Шликова О.А., Беркало Л.В., Солохина И.Л. Вивчення поширеності PRO12Ala поліморфізму гена PPAR-g2 в українській популяції з симптомами метаболічного синдрому. Междунар. ендокрин. журнал 2008; 1(13): 12-20.
3. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном заболевании легких. Укр. тер. журнал 2006; 2: 100-108.
4. Belvisi M.G., D.J. Hele Peroxisome Proliferator-Activated Receptors as novel targets in lung disease. CHEST 2008; 134: 152-157.
5. Benayoun L., Letuve S., Druilhe A., Boczkowski J., Dombret M.C., Mechighel P., Megret J., Leseche G., Aubier M., Pretolani M. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human asthmatic airways: relationship with proliferation, apoptosis, and airway remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1487-94.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
7. Cole S.A., Mitchell B.D., Hsueh W.C. et al. The Pro12-Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-G2 (PPARG2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. Int J Obes 2000; 24 522-4.
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012).

9. Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A. et al. Frequency of Pro12Ala-Polymorphism of the Gene PPAR- γ 2 in the Ukrainian Population and Its Possible Relation to the Development of the Metabolic Syndrome. *Cytology and genetics*. 2007; 5: 298-302.
10. Lavrenko A.V., Shlykova O.A., Kutsenko L.A., Mamontova T.V., Kaidashev I.P. Pharmacogenetic features of the effect of metformin in patients with coronary heart disease in the presence of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus in terms of PPAR-gamma2 gene polymorphism. *Ter Arkh*. 2012; 84(9): 35-40.
11. Palmer C.N., Doney A.S., Ismail T., Lee S.P., Murrie I., Macgregor D.F., Mukhopadhyay S. PPAR γ locus haplotype variation and exacerbations in asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 713-8.
12. Sun-Hee Oh, Se-Min Park, Jong-Sook Park et al. Association analysis of peroxisome proliferator-activated receptors gamma gene polymorphisms with aspirin hypersensitivity in asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2009; 1(1): 30-35.
13. Wang Y.X. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Research* 2010; 20:124-137.

SUMMARY

12ALA POLYMORPHISM OF RECEPTOR GENE, WHICH ACTIVATES PROLIFERATION BY PEROXISOME γ 2, DETERMINES SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE

Byelan O., Shlykova O., Mamontova T., Vesnina L., Kaydashev I.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Department of Internal Medicine № 3, Poltava, Ukraine

The aim of the research was to detect the role of PPAR- γ 2 gene Pro12Ala polymorphism in the development of bronchial asthma (BA) in combination with coronary heart disease (CHD).

BA patients in combination with coronary artery disease were examined in terms of anthropometric measurements, lung function, cycle ergometry, ECG, blood pressure, and endothelium-independent vasodilatation. The alleles of PPAR- γ 2 gene polymorphic region were determined; the high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and the adhesion molecules sVCAM-1 and sICAM-1 in the blood were detected; the biochemical blood analysis was performed.

It was found that patients with Ala allele in homo- and heterozygous state, as opposed to patients with Pro allele in homozygous variant, reveal a significantly higher incidence of first grade arterial hypertension and mild persistent BA; lower rates of heart rate were recorded; significantly higher levels of parameters characterizing the systemic inflamma-

tion (white blood cell count and hsCRP) and lower rates of adhesion molecules of sICAM-1 level, total cholesterol, total and indirect bilirubin were detected. Ala allele carriers in homo- and heterozygous state in patients with BA in combination with CHD is associated with the risk of overweight, mild persistent asthma and angina I FC.

Thus, the carrier state of 12Ala allele of PPAR- γ 2 gene Pro12Ala polymorphism may be associated with a higher risk of developing BA against the background of CHD.

Keywords: asthma, coronary heart disease, Pro12Ala polymorphism, systemic inflammation, endothelial dysfunction.

РЕЗЮМЕ

ПОЛИМОРФИЗМ 12АЛА ГЕНА РЕЦЕПТОРА, АКТИВИРУЮЩЕГО ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРОКСИСОМ γ 2, ОПРЕДЕЛЯЕТ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Белан О.В., Шлыкова О.А., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины №3; Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики, Полтава, Украина

Целью исследования явилось определение роли полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ 2 в развитии бронхиальной астмы в сочетании с ишемической болезнью сердца.

У больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) исследованы антропометрические показатели и показатели функции внешнего дыхания, велоэргометрии, ЭКГ, артериального давления, эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации. Определены аллели полиморфного участка гена PPAR- γ 2, высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 в крови, проведены общеклинический и биохимический анализы крови.

Установлено, что у пациентов носителей аллели Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии в отличие от пациентов носителей аллели Pro в гомозиготном варианте отмечается достоверно более частое развитие АГ I степени, персистирующей БА легкой степени; регистрируются более низкие показатели ЧСС, выявляются достоверно более высокие уровни показателей, характеризующих системное воспаление (количество лейкоцитов и вч-СРБ) и более низкие показатели уровня адгезивных молекул sICAM-1,

общего холестерина, общего и непрямого билирубина. Носительство аллеля Ala в гомо- и гетерозиготном состоянии у пациентов с БА в сочетании с ИБС ассоциируется с риском развития избыточной массы тела, персистирующей БА легкой степени и стенокардии I функционального класса.

Авторы предполагают, что носительство аллеля 12Ala полиморфизма Pro12Ala гена PPAR- γ_2 связано с высоким риском развития БА на фоне ИБС

რეზიუმე

პეროქსის γ_2 -ით პროლიფერაციის გამააქტივებელი 12Ala გენი განსაზღვრავს გულის იშემიურ დაავადებასთან თანხვედრილი ბრონქული ასთმის განვითარების სიმძიმეს .

ო. ბელანი, ო. შლიკოვა, ტ. მამონტოვა, ლ. ვესნინა, ი. კაიდაშვილი

უკრაინის სამედიცინო სტომატოლოგიური აკადემია, შინაგანი მედიცინის კათედრა №3; პათოლოგიის და ფარმაკოგენეტიკის განვითარების საფუძვლების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, პოლტავა, უკრაინა

გამოკვლევის მიზანი იყო AR- γ_2 გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის როლის შეფასება გულის იშემიური დაავადებასთან (გიდ) თანხვედრილი ბრონქული ასთმის განვითარებაში.

ბრონქული ასთმით და თანხვედრილი გულის იშემიური დაავადებით ავადმყოფებში გამოკვლეულია ანთროპომეტრიული მონაცემები, გარეგანი სუნთქვის ფუნქციები, ველოერგომეტრია, ეკგ, არტერიული წნევა, ენდოთელიუმდამო-

კიდებული და ენდოთელიუმდამოუკიდებელი ვაზოდილატაცია.

განისაზღვრა PPAR- γ_2 გენის პოლიმორფული უბნის ალელები, მაღალმგრძობიარე C-რეაქტიული ცილა (mm-Crc), სისხლში sVCAM-1 და sICAM-1 ადჰეზიის მოლეკულები, ჩატარდა სისხლის საერთო კლინიკური და ბიოქიმიური ანალიზი.

დადგენილია, რომ ჰომო-და ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში Ala ალელის მტარებელ პაციენტებს, ჰომოზიგოტური ვარიანტის Pro ალელის მტარებელი პაციენტებისაგან განსხვავებით, აღენიშნება I ხარისხის არტერიული ჰიპერტენზიის, მსუბუქი ხარისხის პერსისტირებული ბრონქული ასთმის უტყუარად უფრო ხშირი განვითარება და რეგისტრირდება გულის შეკუმშვათა სისხირის უფრო დაბალი მონაცემები, ელინდება უფრო მაღალი დონე მანევრებლებისა, რომლებიც ახასიათებს სისტემურ ანთებას (ლეიკოციტების და mm-Crc რაოდენობა), ადჰეზიური მოლეკულების sICAM-1 დონის, საერთო ქოლესტერინის, საერთო და არაპირდაპირი ბილირუბინის დაბალი მანევრებლები. ჰომო-და ჰეტეროზიგოტურ მდგომარეობაში Ala ალელის მტარებლობა ბრონქული ასთმით და თანდართული გულის იშემიური დაავადებით პაციენტებში ასოცირდება სხეულის ჭარბი წონის, მსუბუქი ხარისხის პერსისტირებული ბრონქული ასთმის და I ფუნქციური კლასის სტენოკარდიის განვითარების რისკთან.

ამდენად, PPAR- γ_2 გენის Pro12Ala პოლიმორფიზმის 12Ala ალელის მტარებლობა შესაძლებელია დაკავშირებული იყოს გიდ-ის ფონზე ბრონქული ასთმის განვითარების მაღალ რისკთან.