

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА И ПЛАЗМЕННЫЙ ЭНДОТЕЛИН-1 У БОЛЬНЫХ С РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

*А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина*

*Астраханская государственная медицинская академия*

В работе была изучена взаимосвязь между VNTR-полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы оксида азота и уровнем в плазме эндотелина-1 в качестве маркера дисфункции эндотелия у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью, а именно сочетанием хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) + гипертоническая болезнь (ГБ), ХОБЛ + ишемическая болезнь легких (ИБС). Было установлено влияние VNTR-полиморфизма на продукцию эндотелина-1 у соматически здоровых лиц, у пациентов с мононозологией (ГБ, ИБС, ХОБЛ) и у пациентов с сочетаниями ХОБЛ + ГБ, ХОБЛ + ИБС. При этом не было выявлено значимого влияния VNTR-полиморфизма на уровень эндотелина-1 и развитие эндотелиальной дисфункции при коморбидном сочетании ХОБЛ+ГБ. В то же время было установлено, что наличие 4a/4b генотипа обуславливает не только присоединение ИБС у больных ХОБЛ, но и создает условия для гиперпродукции эндотелина-1 у пациентов с коморбидным сочетанием ХОБЛ+ИБС, то есть увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции.

*Ключевые слова:* VNTR-полиморфизм, эндотелин-1, респираторно-кардиальная коморбидность.

## POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE AND PLASMA ENDOTHELIN-1 IN PATIENTS WITH RESPIRATORY-CARDIAC COMORBIDITY

*A. Kh. Akhmineeva, O. S. Polunina*

In this study we investigated the relationship between gene VNTR-polymorphism of endothelial nitric oxide synthase, and the level of endothelin-1 in plasma as a marker of endothelial dysfunction in patients with respiratory-cardiac co-morbidity, namely in patients with a combination of COPD + HD, COPD + IHD. We revealed an effect of VNTR-polymorphism on production of endothelin-1 in somatically healthy individuals, patients with mononosology (HD, IHD, COPD) and in patients with combinations of COPD + HD, COPD + IHD. No significant effect of VNTR-polymorphism on the level of endothelin-1 and development of endothelial dysfunction in patients with comorbid combination of COPD + HD was revealed. At the same time it was found that the presence of 4a/4b genotype causes the development of IHD in patients with COPD, and it also promotes overproduction of endothelin-1 in patients with comorbid combination of COPD + IHD, i.e. enhances the severity of endothelial dysfunction.

*Key words:* VNTR-polymorphism, endothelin-1, respiratory-cardiac comorbidity.

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России 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).

Последнее десятилетие в научной литературе широко освещается роль генетических детерминант в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (артериальная гипертензия [1], атеросклероз [2], ишемическая болезнь сердца [3, 4], первичная легочная гипертензия [5]), в том числе в развитии сердечно-сосудистых поражений при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6]. Особенно активно исследование ведутся в отношении связи некоторых генотипов с развитием дисфункции эндотелия [7]. Интерес вызывает роль VNTR-полиморфизма (variable number of tandem repeats) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в развитии эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ [8], гипертонической болезни (ГБ) [9], ишемической болезни сердца (ИБС) [10] и при коморбидных сочетаниях ХОБЛ+ГБ [11],

ХОБЛ+ИБС [12]. VNTR-полиморфизм представляет собой минисателлитный повтор в интроне 4. Данный минисателлит насчитывает 2 аллеля, состоящих из 4 (аллель 4a) или 5 tandemных повторов (аллель 4b) размером 27 пар нуклеотидов [13]. Представленный полиморфизм рассматривается в качестве генетического маркера повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить взаимосвязь между полиморфизмами 4a/4b и 4b/4b гена eNOS и уровнем маркера дисфункции эндотелия — плазменного эндотелина-1 (ЭТ-1) у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью: сочетанием ХОБЛ + ГБ, ХОБЛ + ИБС.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено обследование 212 жителей Астраханского региона русской национальности, в том числе 40 больных с сочетанием ХОБЛ + ГБ, 40 больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС, 27 соматически здоровых лиц (контроль 1), 35 больных ГБ второй стадии (контроль 2), 35 больных ИБС второго и третьего функционального класса (контроль 3), 35 больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (контроль 4). Работа проводилась с соблюдением

принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (указ Президента РФ от 24.12.1993 № 2288). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом. Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. От всех больных и лиц контрольной группы было получено информированное согласие на участие в данном исследовании. Работа выполнялась в рамках комплексной НИР.

Генотипирование по полиморфному маркеру гена eNOS проводили на геномной ДНК, выделенной из цельной крови пациентов указанных групп. Полиморфные участки гена eNOS амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в геномной базе данных. Аллели полиморфного участка eNOS4b/4a идентифицировали путем ПДРФ анализа, продукты амплификации обрабатывали соответствующими рестриктазами с последующим разделением в 7 % акриламидном геле (сток-раствор АА/БА 29:1). Электрофоретическое разделение фрагментов проводили при напряженности поля 16 В/см примерно в течение часа. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете на анализаторе UV-VIS IMAGER-II (США).

Определение уровня ЭТ-1 в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения эндотелина (1-21) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica», Германия. Кровь для исследования ЭТ-1 забирали в утренние часы из локтевой вены в охлажденные силиконизированные пробирки объемом 5 мл, содержащие комплексон К3. Свежесобранные образцы немедленно помещались на лед. Плазма выделялась путем центрифугирования со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 5 минут и помещалась в силиконовые пробирки. Образцы замораживались и доставлялись в специальный холодильник в Институт по изучению легры, где хранились при  $t = -70^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc.

Для исследуемого показателя (уровня ЭТ-1) во всех группах наблюдений вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля.

Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали Mann-Whitney test, при сравнении 3 несвязанных групп использовали Kruskal-Wallis ANOVA test. Частоты встречаемости аллелей и генотипов гена eNOS сравнивали с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из табл. 1, частота встречаемости 4a/4b генотипа в группе соматически здоровых лиц составила 37 %, что было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа — 63 % ( $c^2 = 1,22$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,296$ ).

В группе больных ГБ частота встречаемости 4a/4b генотипа составила 51 %, что также было сопоставимо с частотой встречаемости 4b/4b генотипа — 49 % ( $c^2 = 0,02$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,890$ ). Различия в частоте встречаемости как 4a/4b ( $c^2 = 0,49$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,484$ ), так и 4b/4b генотипа ( $c^2 = 0,37$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,544$ ) с группой соматически здоровых лиц были статистически незначимы, 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 ( $c^2 = 1,55$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,213$ ), что было сопоставимо как с группой соматически здоровых лиц ( $c^2 = 0,01$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,995$ ;  $c^2 = 0,01$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,967$ ), так и с группой больных ГБ ( $c^2 = 0,56$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,454$ ;  $c^2 = 0,41$ ;  $df = 1$ ;  $p_2 = 0,521$ ).

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

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+ГБ 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 ( $c^2 = 0,27$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,605$ ). Не выявлено статистически значимых различий частоты встречаемости 4a/4b и 4b/4b генотипов как с группой соматически здоровых лиц ( $c^2 = 0,76$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,384$  и  $c^2 = 0,64$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,423$  соответственно), так с группами больных с моноэтиологией: ГБ ( $c^2 = 0,03$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,864$  и  $c^2 = 0,31$ ;  $df = 1$ ;  $p_2 = 0,852$  соответственно) и ХОБЛ ( $c^2 = 0,88$ ;  $df = 1$ ;  $p_4 = 0,348$  и  $c^2 = 0,72$ ;  $df = 1$ ;  $p_4 = 0,395$  соответственно).

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС наблюдалось статистически значимое ( $c^2 = 10,01$ ;  $df = 1$ ;  $p_6 = 0,002$ ) преобладание 4a/4b генотипа, выявлявшегося у 80 % пациентов, против 4b/4b генотипа, выявлявшегося у 20 % пациентов данной группы. Кроме того, в группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС было выявлено статистически значимое ( $c^2 = 5,61$ ;  $df = 1$ ;  $p_1 = 0,018$ ) уменьшение частоты встречаемости 4b/4b генотипа, по сравнению с группой соматически здоровых лиц ( $c^2 = 5,61$ ;  $df = 1$ ;  $p_1 = 0,018$ ) и с группой больных ХОБЛ ( $c^2 = 6,14$ ;  $df = 1$ ;  $p_4 = 0,013$ ). В то же время различия с группой больных ИБС по частоте встречаемости 4b/4b генотипа были статистически незначимы ( $c^2 = 0,06$ ;  $df = 1$ ;  $p_3 = 0,808$ ).

Таким образом, именно уменьшение частоты встречаемости 4b/4b генотипа и более частое наличие полиморфного 4a/4b генотипа может иметь значение в развитии у пациентов с ХОБЛ сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а именно присоединении ИБС, в патогенезе которой также значима роль VNTR-полиморфизма.

**Частота встречаемости генотипов 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с респираторно кардиальной коморбидностью (ХОБЛ + ГБ, ХОБЛ + ИБС)**

Группа сравнения	4a/4b генотип чел. (% в группе)	4b/4b генотип чел. (% в группе)
Соматически здоровые лица (контроль 1) $n = 27$	10 (37) $\chi^2 = 1,22; df = 1; p_6 = 0,296$	17 (63)
Больные ГБ (контроль 2) $n = 35$	18 (51) $\chi^2 = 0,49; df = 1; p_1 = 0,484$ $\chi^2 = 0,02; df = 1; p_6 = 0,890$	17 (49) $\chi^2 = 0,37; df = 1; p_1 = 0,544$
Больные ИБС (контроль 3) $n = 35$	27 (77) $\chi^2 = 2,7; df = 1; p_1 = 0,102$ $\chi^2 = 1,1; df = 1; p_2 = 0,294$ $\chi^2 = 7,11; df = 1; p_6 = 0,008$	8 (23) $\chi^2 = 4,26; df = 1; p_1 = 0,039$ $\chi^2 = 2,41; df = 1; p_2 = 0,121$
Больные ХОБЛ (контроль 4) $n = 35$	13 (37) $\chi^2 = 0,01; df = 1; p_1 = 0,995$ $\chi^2 = 0,56; df = 1; p_2 = 0,454$ $\chi^2 = 3,17; df = 1; p_3 = 0,075$ $\chi^2 = 1,55; df = 1; p_6 = 0,213$	22 (63) $\chi^2 = 0,01; df = 1; p_1 = 0,967$ $\chi^2 = 0,41; df = 1; p_2 = 0,521$ $\chi^2 = 4,66; df = 1; p_3 = 0,031$
Больные ХОБЛ + ГБ $n = 40$	22 (55) $\chi^2 = 0,76; df = 1; p_1 = 0,384$ $\chi^2 = 0,03; df = 1; p_2 = 0,864$ $\chi^2 = 0,88; df = 1; p_4 = 0,348$ $\chi^2 = 0,27; df = 1; p_6 = 0,605$	18 (45) $\chi^2 = 0,64; df = 1; p_1 = 0,423$ $\chi^2 = 0,31; df = 1; p_2 = 0,852$ $\chi^2 = 0,72; df = 1; p_4 = 0,395$
Больные ХОБЛ + ИБС $n = 40$	32 (80) $\chi^2 = 3,13; df = 1; p_1 = 0,077$ $\chi^2 = 0,01; df = 1; p_3 = 0,917$ $\chi^2 = 3,71; df = 1; p_4 = 0,054$ $\chi^2 = 1,11; df = 1; p_5 = 0,292$ $\chi^2 = 10,01; df = 1; p_6 = 0,002$	8 (20) $\chi^2 = 5,61; df = 1; p_1 = 0,018$ $\chi^2 = 0,06; df = 1; p_3 = 0,808$ $\chi^2 = 6,14; df = 1; p_4 = 0,013$ $\chi^2 = 2,93; df = 1; p_5 = 0,087$

Примечание.  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль 1);

$p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ГБ (контроль 2);

$p_3$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ИБС (контроль 3);

$p_4$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ (контроль 4);

$p_5$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ + ГБ;

$p_6$  — уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b.

При исследовании частоты встречаемости аллелей 4a и 4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота в изучаемых группах (табл. 2) было выявлено статистически значимое преобладание 4b аллеля в группе соматически здоровых лиц ( $c^2 = 14,93; df = 1; p_6 < 0,001$ ), группе больных ГБ ( $c^2 = 11,31; df = 1; p_6 < 0,001$ ), группе больных ХОБЛ ( $c^2 = 19,28; df = 1; p_6 < 0,001$ ) и группе больных с сочетанием ХОБЛ + ГБ ( $c^2 = 11,05; df = 1; p_6 < 0,001$ ). В то же время в группе больных ИБС ( $c^2 = 2,45; df = 1; p_6 = 0,117$ ) и группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС ( $c^2 = 2,14; df = 1; p_6 = 0,143$ ) статистически значимого преобладания 4b аллеля получено не было, что указывает на увеличение доли 4a аллеля и его значение в патогенезе ИБС как при мононозолии,

так и при развитии ИБС в качестве коморбидного заболевания при ХОБЛ, на что также указывало статистически значимое увеличение частоты встречаемости 4a аллеля в группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС по сравнению с группой больных ХОБЛ ( $c^2 = 4,48; df = 1; p_4 = 0,034$ ).

Далее мы изучили уровень ЭТ-1 у пациентов исследуемых групп в зависимости от генотипа (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота (табл. 3). 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 VNTR-полиморфизмом.

Таблица 2

**Частота встречаемости аллелей 4a и 4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью (ХОБЛ + ГБ, ХОБЛ + ИБС)**

Группа сравнения	Всего аллелей	4a аллель (частота в группе)	4b аллель (частота в группе)
Соматически здоровые лица (контроль 1) <i>n</i> = 27	54	0,19 $\chi^2 = 14,93$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>6</sub> < 0,001	0,81
Больные ГБ (контроль 2) <i>n</i> = 35	70	0,26 $\chi^2 = 0,58$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,448 $\chi^2 = 11,31$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>6</sub> < 0,001	0,74 $\chi^2 = 0,11$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,735
Больные ИБС (контроль 3) <i>n</i> = 35	70	0,39 $\chi^2 = 3,25$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,072 $\chi^2 = 1,37$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,243 $\chi^2 = 2,45$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>6</sub> = 0,117	0,61 $\chi^2 = 1,01$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,314 $\chi^2 = 1,52$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,218
Больные ХОБЛ (контроль 4) <i>n</i> = 35	70	0,19 $\chi^2 = 0,01$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,995 $\chi^2 = 0,66$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,416 $\chi^2 = 3,83$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,050 $\chi^2 = 19,28$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>6</sub> < 0,001	0,81 $\chi^2 = 0,01$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,998 $\chi^2 = 0,13$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,720 $\chi^2 = 1,15$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,284
Больные ХОБЛ + ГБ <i>n</i> = 40	80	0,28 $\chi^2 = 0,89$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,345 $\chi^2 = 0,04$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,851 $\chi^2 = 1,04$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,308 $\chi^2 = 11,05$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>6</sub> < 0,001	0,73 $\chi^2 = 0,19$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,661 $\chi^2 = 0,01$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,923 $\chi^2 = 0,22$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,640
Больные ХОБЛ + ИБС <i>n</i> = 40	80	0,40 $\chi^2 = 3,76$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,053 $\chi^2 = 0,01$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,906 $\chi^2 = 4,48$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,034 $\chi^2 = 0,56$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>5</sub> = 0,453 $\chi^2 = 2,14$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>6</sub> = 0,143	0,60 $\chi^2 = 1,26$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,262 $\chi^2 = 0,01$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,930 $\chi^2 = 1,43$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,231 $\chi^2 = 0,57$ ; <i>df</i> = 1; <i>p</i> <sub>5</sub> = 0,451

Примечание. *p*<sub>1</sub> — уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль 1);  
*p*<sub>2</sub> — уровень статистической значимости различий с группой больных ГБ (контроль 2);  
*p*<sub>3</sub> — уровень статистической значимости различий с группой больных ИБС (контроль 3);  
*p*<sub>4</sub> — уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ (контроль 4);  
*p*<sub>5</sub> — уровень статистической значимости различий с группой ХОБЛ + ГБ;  
*p*<sub>6</sub> — уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b.

Таблица 3

**Уровень эндотелина-1 у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью (ХОБЛ+ГБ, ХОБЛ+ИБС) в зависимости от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота**

Группа сравнения	4a/4b генотип медиана [5; 95 процентиля]	4b/4b генотип медиана [5; 95 процентиля]
Соматически здоровые лица (контроль 1) <i>n</i> = 27	3,7 [3,4; 5,9] <i>p</i> <sub>6</sub> = 0,049	3,2 [2,9; 3,5]
Больные ГБ (контроль 2) <i>n</i> = 35	10,8 [6,9; 16,5] <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>6</sub> < 0,001	4,8 [3,9; 11,1] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,021
Больные ИБС (контроль 3) <i>n</i> = 35	11,7 [5,9; 21,4] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,005; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,002 <i>p</i> <sub>6</sub> = 0,003	5,8 [5,2; 12,5] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,012; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,129
Больные ХОБЛ (контроль 4) <i>n</i> = 35	8,3 [6,8; 10,4] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,298 <i>p</i> <sub>3</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>6</sub> = 0,011	5,4 [3,1; 7,7] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,011; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,918 <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,167
Больные ХОБЛ + ГБ <i>n</i> = 40	9,4 [6,9; 15,1] <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,989 <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,348; <i>p</i> <sub>6</sub> = 0,001	5,6 [4,1; 10,3] <i>p</i> <sub>1</sub> = 0,012; <i>p</i> <sub>2</sub> = 0,109 <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,242
Больные ХОБЛ+ИБС <i>n</i> = 40	13,55 [7,4; 25,7] <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,102 <i>p</i> <sub>4</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>5</sub> = 0,003 <i>p</i> <sub>6</sub> < 0,001	7,5 [4,3; 10,1] <i>p</i> <sub>1</sub> < 0,001; <i>p</i> <sub>3</sub> = 0,833 <i>p</i> <sub>4</sub> = 0,022; <i>p</i> <sub>5</sub> = 0,095

Группа сравнения	4a/4b генотип медиана [5; 95 процентиля]	4b/4b генотип медиана [5; 95 процентиля]
	H (df = 2; n = 53) = 1,23 $p_7 = 0,542$	H (df = 2; n = 53) = 2,45 $p_7 = 0,293$
	H (df = 2; n = 72) = 13,64 $p_8 = 0,001$	H (df = 2; n = 38) = 5,59 $p_8 = 0,061$

Примечание.  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой соматически здоровых лиц (контроль 1) Mann-Whitney test

$p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ГБ (контроль 2) (Mann-Whitney test)

$p_3$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ИБС (контроль 3) (Mann-Whitney test)

$p_4$  — уровень статистической значимости различий с группой больных ХОБЛ (Mann-Whitney test)

$p_5$  — уровень статистической значимости различий с группой ХОБЛ + ГБ (Mann-Whitney test);

$p_6$  — уровень статистической значимости различий с соответствующей группой больных с генотипом 4b/4b;

$p_7$  — уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах больных ГБ, ХОБЛ, ХОБЛ + ГБ, с одинаковым генотипом (Kruskal-Wallis ANOVA test);

$p_8$  — уровень статистической значимости межгрупповых различий в группах больных ИБС, ХОБЛ, ХОБЛ + ИБС с одинаковым генотипом (Kruskal-Wallis ANOVA test).

При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 в группе больных ГБ был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p < 0,001$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,021$ ). Та же тенденция прослеживалась и в группе больных ХОБЛ — уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p = 0,001$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,011$ ). В то же время при сравнении с группой больных ГБ у пациентов с ХОБЛ различия в уровне ЭТ-1 были статистически незначимы как в группе пациентов с генотипом 4a/4b ( $p = 0,298$ ), так и в группе пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,918$ ).

В группе пациентов с сочетанием ХОБЛ+ГБ при сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p < 0,001$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,021$ ). В то же время при сравнении с группами больных ГБ и ХОБЛ различия в уровне ЭТ-1 были статистически незначимы как в группе пациентов с генотипом 4a/4b ( $p = 0,989$ ;  $p = 0,348$ ), так и в группе пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,109$ ;  $p = 0,242$ ).

Таким образом, не было выявлено значимого влияния VNTR-полиморфизма на уровень ЭТ-1 и развитие эндотелиальной дисфункции при коморбидном сочетании ХОБЛ + ГБ, что также подтверждалось при межгрупповом (ГБ, ХОБЛ, ХОБЛ + ГБ) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test H (df = 2; n = 53) = 1,23  $p = 0,542$  — для генотипа 4a/4b и H (df = 2; n = 53) = 2,45  $p = 0,293$  — для генотипа 4b/4b).

В группе больных ИБС при сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p = 0,005$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,012$ ). При сравнении с группами больных ГБ и ХОБЛ уровень ЭТ-1 в группе больных ИБС был статистически значимо выше у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p = 0,002$ ;  $p < 0,001$  соответственно). У больных ИБС с генотипом 4b/4b значение медианы уровня ЭТ-1 не име-

ло статистически значимых различий с группами больных ГБ ( $p = 0,129$ ) и ХОБЛ ( $p = 0,167$ ). То есть наличие 4a/4b генотипа у больных ИБС создает условия для увеличения продукции ЭТ-1, по сравнению с пациентами с ХОБЛ и ГБ, чего не наблюдается при 4b/4b генотипе.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС при сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 в группе больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ( $p = 0,005$ ), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ( $p = 0,012$ ). У пациентов в группе больных с сочетанием ХОБЛ + ИБС как с генотипом 4a/4b, так и с генотипом 4b/4b уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше, по сравнению с группой больных ХОБЛ ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,022$  соответственно), но был сопоставим с уровнем ЭТ-1 в группе больных ИБС ( $p = 0,102$ ;  $p = 0,833$ ). Таким образом, именно наличие 4a/4b генотипа обуславливает не только присоединение ИБС у больных ХОБЛ, но и создает условия для гиперпродукции ЭТ-1 у пациентов с сочетанием ХОБЛ + ИБС, то есть увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая вышеизложенное, можно отметить влияние VNTR-полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на продукцию ЭТ-1 у соматически здоровых лиц, у пациентов с монозоологией (ГБ, ИБС, ХОБЛ) и у пациентов с сочетаниями ХОБЛ + ГБ, ХОБЛ + ИБС. При этом не было выявлено значимого влияния VNTR-полиморфизма на уровень ЭТ-1 и развитие эндотелиальной дисфункции при коморбидном сочетании ХОБЛ + ГБ. В то же время было установлено, что наличие 4a/4b генотипа у больных ИБС создает условия для увеличения продукции ЭТ-1, по сравнению с пациентами с ХОБЛ и ГБ, чего не наблюдается при 4b/4b генотипе. Кроме того, наличие 4a/4b генотипа обуславливает не только присоединение ИБС у больных ХОБЛ, но и создает условия для гиперпродукции ЭТ-1 у пациентов

с коморбидным сочетанием ХОБЛ + ИБС, то есть увеличивает выраженность эндотелиальной дисфункции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева Н. Ю. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов к терапии: автореф. дис. ... д. м. н. — Н. Новгород, 2011. — 40 с.
2. Затеищikov Д. А., Манушкина Л. О., Кудряшова О. Ю. и др. // Кардиология. — 2000. — № 40 (11) — С. 28—32.
3. Кузубова Н. А., Чухловин А. Б., Морозова Е. Б., Тотолян А. А. // Молекулярная медицина. — 2009. — № 2 — С. 14—19.
4. Мацевич М. В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии: автореф. дис. ... к. м. н. — М., 2006. — 20 с.
5. Минушкина Л. О., Бражник В. А., Носиков В. В. и др. // Кардиология. — 2009. — № 2 — С. 38—46.
6. Моткина Е. В. Состояние функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой тяжелого течения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Владивосток, 2006. — 20 с.

7. Полуванов А. Г., Халматов А. Н., Ческидова Н. Б. и др. // Кардиология. — 2007. — № 47 (6). — С. 54—55.
8. Яковлева О. И., Вахрамеева Н. В., Ларионова В. И. и др. // Артериальная гипертензия. — 2005. — № 11(3). — С. 195—200.
9. Arvanitis D. A., Flouris G. A., Spandidos D. A. // J Cell Mol Med. — 2005. — Vol. 9 (1). — P. 153—159.
10. Bressler J., Folsom A. R., Couper D. J., et al. // Am J Epidemiol. — 2010. — Vol. 171 (1) — P. 14—23.
11. Chen S. N., Cilingiroglu M., Todd J., et al. // BMC Med Genet. — 2009. — Vol. 10 — P. 111.
12. Nadaud S., Bonnardeaux A., Lathrop M., et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol. 198 — P. 1027—1033.
13. Newman J. H., Wheeler L., Lane K. B., et al. // N Engl J Med. — 2001. — Vol. 345 — P. 319—324.

## Контактная информация

**Ахминеева Азиза Халиловна** — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, Астраханская государственная медицинская академия, e-mail: aaziza@mail.ru

УДК 618.33

## РАННЯЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ПАТАУ

**Н. А. Алтынник, М. В. Медведев, О. И. Козлова, Е. В. Лисюткина, Е. Д. Лютая**

*Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства, Москва, Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии*

Проведен проспективный анализ данных ультразвукового исследования у 9 плодов с синдромом Патау в 11—14 недель беременности. Во всех случаях у плодов с синдромом Патау были обнаружены врожденные пороки и/или эхографические маркеры хромосомных аномалий. Поэтому для обеспечения ранней диагностики синдрома Патау необходимо комплексное изучение ультразвуковой анатомии плода и маркеров хромосомных аномалий при скрининговом ультразвуковом исследовании в 11—14 недель беременности.

*Ключевые слова:* плод, хромосомные аномалии, врожденные пороки, венозный проток, трисомия 13.

## EARLY PRENATAL DIAGNOSIS OF TRISOMY 13

**N. A. Altynnik, M. V. Medvedev, O. I. Kozlova, E. V. Lisutkina, E. D. Lutaya**

Ultrasound examination assessment was prospectively evaluated in 9 fetuses with Patau syndrome at 11—14 weeks of gestation. Ultrasound chromosomal markers and congenital abnormalities were detected in all fetuses with Patau syndrome. Screening for Patau syndrome would improve the performance of combined assessment of fetal anatomy and ultrasound markers at 11—14 weeks of gestation examination.

*Key words:* fetus, chromosomal abnormalities, congenital defects, ductus venosus, trisomy 13.

Синдром Патау (трисомия 13 хромосомы) встречается с частотой 1 случай на 7800—13 000 новорожденных. Этот синдром имеет высокую летальность и большинство пораженных плодов самопроизвольно или в результате пренатальной диагностики элиминируются до окончания беременности. В большинстве наблю-

дений встречается простая трисомная форма, реже — транслакационная форма или случаи мозаицизма.

Пренатальное обнаружение синдрома Патау осуществляется в ходе инвазивной диагностики с последующим анализом хромосомного набора плода. Наиболее значимыми показаниями к инвазивной пренаталь-