

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ЯКУТОВ

Изучены особенности клинических проявлений, функции внешнего дыхания, липидного спектра и ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов -675 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (SERPINE1) и Arg353Gln гена фактора свертывания 7 у лиц якутской этнической принадлежности с хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом (n=88, средний возраст 50,9±0,91 лет) в сравнении с группой изолированного течения данных заболеваний (n=60, средний возраст 48,9±1,35 лет). В ходе исследования установлено наличие более тяжелой клинической картины, негативных изменений липидного профиля, тенденции к более выраженным изменениям функции внешнего дыхания в виде снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и повышения отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ >70 % у лиц с сочетанной патологией. Выявлено, что в группе с наличием метаболического синдрома преобладает полиморфный генотип 4G/4G гена SERPINE1, связанный с ожирением (p=0,009), метаболический синдром в якутской этнической группе связан с носительством генотипа 4G/4G гена SERPINE1 (OR=3,568; CI 95%: 1,534-8,299). Полиморфизм Arg353Gln гена F7 у якутов не связан с наличием метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, абдоминальное ожирение, хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, функция внешнего дыхания, липидный спектр, генотип, полиморфизм, ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа (SERPINE1), ген фактора свертывания 7, якутская этническая группа.

Е. П. Borisova, E. S. Kylbanova, A. S. Asekritova

Clinical and Genetic Features of Concomitant Chronic Bronchitis, Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Metabolic Syndrome of Yakut People

БОРИСОВА Екатерина Петровна – аспирант кафедры внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования врачей МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, врач отделения неотложной терапии ГБУ РБ №2 – Центр экстренной медицинской помощи.

E-mail: borisovaep75@mail.ru

BORISOVA Ekaterina Petrovna – Postgraduate of the Department of Internal Medicine and General Practice (Family Medicine), the Faculty of Postgraduate Education of Physicians, the Medical Institute, the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov, the physician of the Department of Emergency Medicine of the State Budgetary Institution Republican Hospital № 2 – Emergency Medical Centre.

E-mail: borisovaep75@mail.ru

КЫЛБАНОВА Елена Семеновна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования врачей МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

E-mail: kyles@list.ru

KYLBANOVA Elena Semyonovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chairman of the Department of Internal Medicine and General Practice (Family Medicine), the Faculty of Postgraduate Education of Physicians, the Medical Institute, the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov.

E-mail: kyles@list.ru

АСЕКРИТОВА Александра Степановна – ст. преп. кафедры внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) факультета последипломного образования врачей МИ СВФУ им. М.К. Аммосова.

E-mail: aleksaykt@mail.ru

ASEKRITOVA Aleksandra Stepanovna – Senior Lecturer of the of Internal Medicine and General Practice (Family Medicine), the Faculty of Postgraduate Education of Physicians, the Medical Institute, the North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov.

E-mail: aleksaykt@mail.ru

The peculiarities of clinical implications, respiratory function, lipid profile and associations of single-nucleotide polymorphisms (SNP) -675 5G/4G gene plasminogen activator inhibitor type 1 (SERPINE1) and Arg353Gln gene coagulation factor 7 of individuals of Yakut ethnicity with chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease together with metabolic syndrome (n=88, mean age – 50,9±0,91 years) are studied. The comparison group consisted of patients with isolated course of chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease without metabolic syndrome Yakut (n=60, mean age 48,9± 1,35 years). During researching the presence of a more severe clinical picture, adverse changes in the lipid profile, the trend towards more expressed changes of the respiratory function as a reduction of forced expiratory volume in one second (FEV1), reduction of forced vital capacity (FVC) and FEV1/FVC ratio increase > 70 % of patients with comorbidity were established. It was revealed that in the group with the presence of metabolic syndrome genotype 4G/4G of the gene polymorphism SERPINE1, associated with obesity (p = 0,009) was the prevalent genotype and the metabolic syndrome in Yakut ethnic group was connected with this genotype (OR = 3,568; CI 95 %: 1,534-8,299). Polymorphism Arg353Gln of the gene F7 of Yakuts is not associated with the presence of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, abdominal obesity, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, respiratory function, lipid profile, genotype, polymorphism, gene inhibitor of plasminogen activator type 1 (SERPINE1), the gene of coagulation factor 7, Yakut ethnic group.

Введение

В настоящее время метаболический синдром (МС) экспертами Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) рассматривается как «пандемия XXI века». Согласно рекомендациям экспертов ВНОК метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). МС также является протромботическим состоянием в результате эндотелиальной дисфункции, наличия гиперкоагуляции, дисбаланса между факторами свертывания и веществами, регулирующими фибринолиз. Нарушения со стороны свертывающей системы крови при метаболическом синдроме характеризуются повышением уровня фибриногена и содержания уровня ингибиторов фибринолиза – фактора VII (F7) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП 1) [1].

Известно, что развитие метаболического синдрома обусловлено как факторами внешней среды, так и генетической предрасположенностью. Важный момент изучения метаболического синдрома – выявление его особенностей в разных этнических группах, так как своеобразие культуры и жизненного уклада дают возможность определить генетические абберации, приводящие к развитию этого полиорганного атерогенного синдрома [2].

По данным ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний, ожидается, что она станет третьей ведущей причиной смертности к 2020 году [3]. Хроническое воспаление играет первичную роль в формировании всего комплекса патологических изменений при ХОБЛ. Признается активное участие сосудистого эндотелия в воспалительном процессе при этом заболевании [4].

В настоящее время ожирение стало важным фактором риска развития респираторных заболеваний, связь между ожирением, метаболическим синдромом и ХОБЛ получает все большее признание [5, 6, 7].

На сегодняшний день особенностям сопряженного течения хронического бронхита, ХОБЛ с МС в отечественной науке посвящены единичные исследования и в доступной нам литературе мы не обнаружили данные о сочетании хронического бронхита, ХОБЛ с МС в якутской этнической группе. Также нет данных об ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) -675 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (SERPINE1) и Arg353Gln гена фактора свертывания 7 (F7), являющихся маркерами эндотелиальной дисфункции, с метаболическим синдромом у лиц якутской национальности. Все это предопределило актуальность нашего исследования.

Целью исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений, функции внешнего дыхания, липидного спектра и ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов -675 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа и Arg353Gln гена фактора свертывания 7 у лиц якутской этнической принадлежности с хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Проведено комплексное клинико-функциональное, лабораторное, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование 200 пациентов на базе отделения неотложной терапии Республиканской Больницы № 2 Центра экстренной медицинской помощи г. Якутска с 2009 по 2013 гг. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в обследовании. Исследование проведено в рамках научно-исследовательского проекта «Метаболический синдром и хронические неинфекционные заболевания

среди жителей Якутии» (Регистрационный номер ЯГУ: 11-01М.2009).

Анализ клинико-функционального, лабораторного, инструментального обследования проведен у 88 пациентов якутской национальности с хроническим бронхитом (ХБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с метаболическим синдромом, которые составили основную группу клинического исследования и у 60 пациентов якутской национальности с хроническим бронхитом, ХОБЛ без метаболического синдрома, составивших группу сравнения. Молекулярно-генетическое обследование проведено у 100 пациентов с хроническим бронхитом, ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: 88 человек из основной группы и 12 человек, не давших согласие на спирометрическое обследование и вследствие этого не вошедших в группу клинического исследования, и у 100 пациентов с хроническим бронхитом, ХОБЛ без метаболического синдрома: 60 человек из группы сравнения и 40 человек, не давших согласие на спирометрическое обследование. Все пациенты были якутской этнической принадлежности и не имели родства между собой.

В основной группе средний возраст пациентов был равен $50,9 \pm 0,91$ лет, по гендерной принадлежности: женщин – 69,3 %, мужчин – 30,7 %. В исследование включены пациенты с диагнозом «ХОБЛ» – 44,3 %, с диагнозом «хронический бронхит» – 55,7 %. Антропометрические показатели в основной группе составили: индекс массы тела (ИМТ) $32,7 \pm 0,44$ кг/м², окружность талии (ОТ) $102,9 \pm 0,95$ см, окружность бедер (ОБ) $108,7 \pm 1,84$ см, ОТ/ОБ $1,03 \pm 0,87$.

В группе сравнения средний возраст пациентов соответствовал возрасту основной группы ($48,9 \pm 1,35$ лет). По гендерной принадлежности женщины составили 80 %, мужчины – 20 %; пациентов с диагнозом «ХОБЛ» – 41,7 %, с диагнозом «хронический бронхит» – 58,3 %. Антропометрические показатели были ниже, чем в основной группе и составили: индекс массы тела (ИМТ) $23,2 \pm 0,35$ кг/м², окружность талии (ОТ) $77,2 \pm 0,96$ см, окружность бедер (ОБ) $93,5 \pm 0,98$ см, ОТ/ОБ $0,8 \pm 0,01$. При проведении статистического анализа установлено, что исследуемые группы достоверно не различались по возрасту, половому составу и соотношению диагнозов «ХБ» и «ХОБЛ». Регулярными курильщиками в основной группе оказались 28,4 % пациентов, что не отличается от показателя в группе сравнения – 28,3 %, $p=0,644$. Анализ индекса курения выявил, что в группе больных с сочетанной патологией показатель был выше и составил $8,9 \pm 1,51$ пачка-лет, в сравнении с $4,5 \pm 1,01$ пачка-лет у пациентов с изолированным течением ХБ/ХОБЛ ($p=0,003$).

Диагнозы «хронический бронхит» и «ХОБЛ»

устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного обследования, данных спирометрии, в соответствии с международными согласительными документами: определение экспертов Всемирной организации здравоохранения, «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (пересмотр 2009 г.), международная классификация болезней X пересмотра. Метаболический синдром устанавливали на основании рекомендаций ВНОК от 2009 г.

Опрос пациентов проводился с учётом разработанной анкеты, одобренной этическим комитетом, которая содержала вопросы по блокам: социально-демографическая характеристика, анамнестические данные, исследование наследственности, поведение и здоровье, валидизированный опросник по оценке респираторных симптомов, шкала симптомов больных ХОБЛ (Paggiaro P. L., 1998).

Спирометрию проводили на аппаратно-программном комплексе для проведения функциональных исследований «Валента» (г. Санкт-Петербург). Рассчитывались следующие постбронходилатационные объёмные и скоростные показатели функции внешнего дыхания (ФВД): объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), а также отношение этих двух показателей (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Определение липидного спектра крови выполнялось на биохимическом анализаторе «Olympus AU 400» (Beckman Coulter, США) по инструкциям производителей и включало в себя определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Расчет коэффициента атерогенности (КА) производили по формуле: $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови фенол-хлороформным методом. Определение полиморфизма генов выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием комплекта реагентов для амплификации «SNP-экспресс» производства НПФ «ЛИТЕХ» на амплификаторе Applied Biosystems. Продукты амплификации анализировали методом электрофореза в 2 % агарозном геле, окрашенном бромистым этидием.

Статистическую обработку и анализ данных проводили с использованием пакета SPSS (19 версия). Количественные показатели в группах исследования описывали с помощью средних значений (M) и стандартной ошибки среднего (m). Проверку законов распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты проверки показали, что распределение многих количественных показателей

Таблица 1

Характеристика кашлевого синдрома в изучаемых группах, %

Признак	ХБ/ХОБЛ +МС, якуты n=88	ХБ/ХОБЛ, якуты n=60	p ¹	
Кашель в зимнее время	86,4	68,3	0,008	
Усиление кашля и мокроты за 3 года	60,2	28,3	0,000	
Интенсивность кашля	нет	8,0	23,8	0,003
	легкий	46,6	48,3	NS
	умеренный	37,5	18,3	0,003
	выраженный	8,0	5,0	NS

Примечание: ¹p – достоверность различий критерий хи-квадрат Пирсона

не подчиняется нормальному закону. Поэтому для сравнительного анализа количественных показателей применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Исследование взаимосвязей качественных признаков проводили с помощью классического критерия Хи-квадрат Пирсона. За пороговый уровень значимости всех использованных статистических критериев принимали значение $p < 0,05$. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга использовали модифицированный критерий χ^2 (p), определяемый с помощью программы RxC по алгоритму. Распределение изученных нами полиморфизмов соответствовало равновесному теоретически ожидаемому распределению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Относительный риск заболевания по конкретному генотипу вычисляли как отношения шансов (odds ratio – OR) по формуле

$$OR = (a \times d) / (b \times c),$$

где a – частота генотипа в выборке больных; b – частота генотипа в контрольной выборке; c – сумма частот остальных генотипов в выборке больных; d – сумма частот остальных генотипов в контрольной выборке. В случае если один из показателей равен 0, принимается поправка на непрерывность – 0,5. При OR=1 – ассоциации нет, OR>1 – положительная

ассоциация заболевания с генотипом и OR<1 – отрицательная ассоциация.

Клинико-функциональные особенности сочетанного течения хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома

При анализе клинической картины хронического бронхита, хронической обструктивной болезни легких у лиц якутской национальности с метаболическим синдромом выявлены следующие особенности. Так, в группе сочетанного течения ХБ/ХОБЛ и МС в сравнении с группой изолированного течения ХБ/ХОБЛ достоверно чаще больные жаловались на кашель в зимнее время: 86,4 % vs 68,3 %, $p = 0,008$; умеренную интенсивность кашля отмечали 37,5 % vs 18,3 %, $p = 0,003$; усиление кашля и отделения мокроты за 3 года – 60,2 % vs 28,3 %, $p = 0,000$, соответственно (табл. 1). Полученные нами результаты согласуются с литературными данными, согласно которым абдоминальное ожирение вызывает усиление продуктивного кашля [8].

В случае сочетанного течения ХБ/ХОБЛ и МС отсутствие мокроты отмечали 20,5 % пациентов против 65 % пациентов из группы сравнения, $p = 0,000$; малое количество мокроты – 60,2 % vs 30,0 %, $p = 0,000$; умеренное отделение мокроты – 18,2 % vs 5 %, $p = 0,000$ (табл. 2). По цвету мокроты, отражаю-

Таблица 2

Характер отделения мокроты в изучаемых группах, %

Признак	ХБ/ХОБЛ +МС, якуты n=88	ХБ/ХОБЛ, якуты, n=60	p ¹	
Продукция мокроты	нет	20,5	65,0	0,000
	малая	60,2	30,0	0,000
	умеренная	18,2	5,0	0,000
	большая	1,1	0,0	NS
Цвет мокроты	бесцветная	3,4	21,7	0,001
	бело-серая	60,2	63,3	NS
	светло-желтая	18,2	8,3	0,001
	зеленая	18,2	6,7	0,001

Примечание: ¹p – достоверность различий критерий хи-квадрат Пирсона

Таблица 3

Синдром одышки и количество обострений в изучаемых группах, %

Признак	ХБ/ХОБЛ +МС, якуты n=88	ХБ/ХОБЛ, якуты n=60	p ¹	
Хрипы и свист в грудной клетке	38,6	23,3	0,050	
Одышка с наличием хрипов	28,4	15,0	0,050	
Интенсивность одышки	нет	7,8	0,000	
	при умеренной нагрузке	77,3	65,0	NS
	при легкой нагрузке	13,6	1,7	0,000
	при минимальной нагрузке	2,3	0,0	NS
Количество обострений в год	до 1 раза	33,0	66,7	0,000
	до 2 раз	51,1	28,3	0,000
	3 и более в год	15,9	5,0	0,000

Примечание: ¹p- достоверность различий критерий хи-квадрат Пирсона

щему интенсивность воспалительных изменений бронхолегочной системы, нами также зарегистрированы статистически значимые различия. Большая интенсивность воспаления наблюдалась при сочетании ХБ/ХОБЛ и МС – светло-желтая мокрота у 18,2 % лиц в основной группе vs 8,3 % в группе сравнения; зеленая мокрота – 18,2 % vs 6,7 %, соответственно, p=0,001.

Известно, что абдоминальное ожирение, главный компонент МС, вызывает усиление одышки при физической нагрузке, снижает функциональные возможности организма [8]. В нашем исследовании анализ синдрома нехватки воздуха показал, что при ассоциации ХБ/ХОБЛ с МС в сравнении с изолированным течением ХБ/ХОБЛ достоверно чаще отмечались хрипы и свист в грудной клетке: 38,6 % vs 23,3 %, p=0,05, одышка с наличием хрипов: 28,4 % vs 15,0 %, p=0,05 (табл. 3). При этом отсутствие одышки при сочетанном течении отмечали лишь 7,8 % пациентов против 32,8 % при изолированном течении ХБ/ХОБЛ (p=0,000), одышку при легкой нагрузке – 13,6 % vs 1,7 % (p=0,000), соответственно. Выявлены достоверные различия и в частоте возникновения обострений в сравниваемых группах. Так, у больных с изолированным течением ХБ/ХОБЛ более чем в половине случаев (66,7 %) обострения выявлялись 1 раз в год, в 28,3 % – дважды в год и в 5 % – 3 и более раз в год, тогда как при сопряженной патологии наиболее часто (51,1 %) обострения регистрировались 2 раза в год, в 33,0 % – один раз в год и в 15,9 % – 3 и более раз в год (p=0,000).

Таким образом, при ассоциированном течении ХБ/ХОБЛ и МС нами выявлена более тяжелая клиническая картина в сравнении с изолированным течением ХБ/ХОБЛ за счет более выраженной интенсивности воспалительных изменений в бронхолегочной системе вследствие присоединения МС, что соответствует литературным данным, согласно которым абдоминальное ожирение связано

с появлением респираторных симптомов и является еще одним источником системного воспаления при ХОБЛ, а эндокринные и метаболические расстройства ухудшают клиническое течение и прогноз пациентов с ХБ/ХОБЛ [9, 10].

Вместе с тем ожирение также влияет на функцию легких и легочных объемов и связано с уменьшением резервных объемов выдоха и функциональной остаточной емкости из-за его внелегочных ограничительных компонентов [11, 6]. При исследовании функции внешнего дыхания нами выявлено, что ОФВ₁ в основной группе ниже, чем в группе сравнения и составил 80,3±2,09 % против 84,7±2,62 %, соответственно (табл. 4). Показатель ФЖЕЛ в основной группе составил 77,5±1,88%, что несколько ниже в сравнении с изолированным течением ХБ/ХОБЛ, где данный параметр – 78,5±2,38 %. Отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ у пациентов с ассоциацией ХБ/ХОБЛ и МС составило 106,8±1,51 %, что также несколько ниже аналогичного показателя у пациентов ХБ/ХОБЛ без наличия МС – 110,1±1,24 %. Однако выявленные различия по параметрам ФВД были статистически незначимы. Похожие ассоциации между центральным ожирением и обструкцией дыхательных путей также отмечались в ряде исследований. Так, K.-B.H. Lam et al. (2010) показали, что абдоминальное ожирение связано с обструкцией дыхательных путей независимо от статуса курения: ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,09-1,88 [12]. В исследовании N. Leone et al. (2009) МС и абдоминальное ожирение тесно связаны с низкими показателями ОФВ₁ и ФЖЕЛ, независимо от возможных вмешивающихся факторов [6]. K. Nakajima et al. (2008) отмечали, что ожирение связано с ограничением дыхательной экскурсии легких со снижением ЖЕЛ и повышением отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ >70 % [13].

Хорошо известно, что метаболизм человека имеет выраженные региональные различия и может оказывать влияние на преобладание тех

Таблица 4

Показатели спирографии

Показатель ФВД (% от должного)	ХБ/ХОБЛ +МС, якуты n=88	ХБ/ХОБЛ, якуты n=60	p ¹
	M±m	M±m	
ОФВ ₁	80,3±2,09	84,7±2,62	0,196
ФЖЕЛ	77,5±1,88	78,5±2,38	0,857
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	106,8±1,51	110,0±1,24	0,250

¹p – достоверность различий критерий Манна-Уитни

или иных патогенетических механизмов развития метаболического синдрома и определять особенности его внутренней структуры [14]. Наиболее частым вариантом дислипидемии при метаболическом синдроме является неблагоприятная липидная триада: сочетание гипертриглицеридемии, низкого уровня ХС ЛПВП и повышения фракции мелких плотных частиц ХС ЛПНП. Наличие такой триады увеличивает риск развития коронарной болезни сердца в 3-5 раз [15].

Анализируя показатели липидного профиля в группах ХБ/ХОБЛ и МС и изолированного течения ХБ/ХОБЛ, мы выявили значимые различия во всех показателях, кроме ХС ЛПВП (табл. 5). Так, уровень общего холестерина крови (ОХС) в группе сочетанного течения составил 5,5±0,13 ммоль/л против 4,7±0,17 ммоль/л в группе изолированного течения ХБ/ХОБЛ (p=0,002), триглицеридов – 1,6±0,10 ммоль/л vs 1,0±0,06 ммоль/л (p=0,000), ХС ЛПНП – 3,5±0,09 ммоль/л vs 3,0±0,12 (p=0,007), коэффициент атерогенности – 4,5±0,12 vs 3,8±0,17 (p=0,004), ХС ЛПВП – 1,3±0,05 ммоль/л vs 1,4±0,04 (p=0,086). Как видно из представленных данных, липидный спектр у больных якутской национальности с ХБ/ХОБЛ и МС имеет более негативный характер в сравнении с аналогичными данными больных без МС атерогенная дислипидемия в якутской этнической группе характеризуется повышением уровня ХС ЛПНП.

Ассоциация полиморфизмов -675 5G/4G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа и Arg353Gln фактора свертывания 7 с метаболическим синдромом в якутской этнической группе

Научные исследования последних лет уделяют всё больше внимания изучению молекулярно-генетических факторов развития метаболического синдрома, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома [16]. При исследовании распределения аллелей полиморфного маркера -675 5G/4G гена SERPINE1 (табл. 6) нами выявлено, что в группе ХБ/ХОБЛ и МС частота аллеля 4G (0,62) преобладала над частотой аллеля 5G (0,39). В то время как в группе без МС, наоборот, отмечалось преобладание частоты аллеля 5G (0,54) над частотой аллеля 4G (0,47). При сравнении групп также обнаружены различия по частотам генотипа гена SERPINE1. Наиболее распространенным в группе ХБ/ХОБЛ и МС оказался гетерозиготный генотип 5G/4G (49 %) и отмечалось преобладание генотипа 4G/4G (37 %) над генотипом 5G/5G (14 %). В группе сравнения также было выявлено преобладание гетерозиготного генотипа 5G/4G (53 %), но наблюдалось преобладание генотипа 5G/5G (27 %) над генотипом 4G/4G (20 %). При проведении сравнительного анализа выявлено статистически значимое различие в распределении данных генотипов (p=0,009). Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями в Италии и Турции, согласно которым вариант 4G/4G полиморфизма -675 5G/4G гена SERPINE1 коррелирует с центральным ожирением и установлена связь вариантов полиморфизма 5G/4G со средними уровнями ИАП 1 в крови при наличии ожирения [17, 18].

Таблица 5

Липидный профиль в изучаемых группах

Показатель	ХБ/ХОБЛ +МС, якуты n=88	ХБ/ХОБЛ, якуты n=60	p ¹
	M±m	M±m	
ОХС, ммоль/л	5,5±0,13	4,7±0,17	0,002
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,10	1,0±0,06	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,05	1,4±0,04	0,086
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5±0,09	3,0±0,12	0,007
КА	4,5±0,12	3,8±0,17	0,004

¹p – достоверность различий критерий Манна-Уитни

Таблица 6

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров генов-кандидатов метаболического синдрома в якутской популяции

Ген	Аллели и генотипы	Частота аллелей (доли) и генотипов (%)		p	OR	
		ХБ/ХОБЛ+МС n = 100	ХБ/ХОБЛ n = 100		значение	CI 95%
SERPINE1 -675 5G/4G	Аллель 5G	0,39	0,54	-	-	-
	Аллель 4G	0,62	0,47		-	-
	Генотип 5G/5G	14	27	0,009	0,280	0,121 – 0,652
	Генотип 5G /4G	49	53	-	-	-
	Генотип 4G/4G	37	20	0,009	3,568	1,534 – 8,299
F7 Arg353Gln	Аллель Arg	0,57	0,61	-	-	-
	Аллель Gln	0,43	0,39		-	-
	Генотип Arg/ Arg	55	52	0,734	1,135	0,452 – 2,849
	Генотип Arg/ Gln	33	38		-	-
	Генотип Gln/ Gln	12	10		0,881	0,351 – 2,214

Примечание: OR – отношение шансов

CI 95 % – доверительный интервал

Согласно полученным нами данным, наличие МС у лиц якутской этнической принадлежности оказалось связано с носительством генотипа 4G/4G (OR 3,568; 95 % CI 1,534 – 8,299). Аналогичные данные были получены В. Х. Хавинсоном и соавт. (2010) на русской популяции. Исследование показало, что генотип 4G/4G гена SERPINE1, ассоциированный с замедлением фибринолиза, систолической АГ, риском развития острого коронарного синдрома, увеличением концентрации глюкозы и холестерина в крови, можно отнести к генетическим факторам риска метаболического сердечно-сосудистого синдрома [19].

При сравнении частоты аллелей полиморфного маркера Arg353Gln гена F7 нами выявлено, что в обеих группах обследованных вне зависимости от наличия МС преобладала аллель Arg (0,57 и 0,61, соответственно) и преобладающий генотип – это дикий генотип Arg/Arg (55 % и 52 % соответственно), далее следовал гетерозиготный генотип Arg/Gln (33 % и 38 % соответственно) и наиболее редко в нашей выборке встречался генотип Gln/Gln (12 % и 10 % соответственно). Известно, что полиморфизм Arg353Gln в гене F7 в большинстве случаев имеет протективный эффект относительно риска развития тромбоэмболии и других коронарных событий. Генотип Gln/Gln является причиной снижения активности F7 на 72 %, по сравнению с диким генотипом Arg/Arg. Снижение активности F7 способствует уменьшению тромбообразования и снижению риска кардиоваскулярных событий [20]. Преобладание генотипа Arg/Arg в якутской этнической группе, вне зависимости от наличия МС,

косвенно свидетельствует об отсутствии генетической устойчивости якутского этноса к развитию тромбоэмболических осложнений.

В нашем исследовании полиморфизм Arg353Gln гена F7 в якутской этнической группе оказался не связан с наличием МС (OR 1,13; 95 % CI 0,452 – 2,849). В литературных источниках мы также не встречали данных о связи МС с полиморфизмом Arg353Gln гена F7.

Анализ ассоциации полиморфизма -675 5G/4G гена SERPINE1 с компонентами МС в данной выборке выявил достоверные отличия по антропометрическим показателям: ИМТ (p=0,016), ОТ (p=0,001), отношение ОТ к ОБ (p=0,019). По параметру ОБ выявлена тенденция к связи с данным полиморфным маркером (p=0,069). Подобная ассоциация была также продемонстрирована в исследовании Н. Al-Hamodi Zaid и соавт. (2012), где у жителей Малайзии полиморфизм -675 5G/4G гена SERPINE1 был достоверно связан с антропометрическими показателями [21].

В проведенном нами исследовании не выявлены статистически значимые ассоциации полиморфизма Arg 353 Gln гена F7 с компонентами МС в якутской этнической группе. Наши данные подтверждаются рядом исследований, которые также не получили ассоциации данного полиморфизма с компонентами МС [22-24].

Таким образом, в ходе исследования установлено наличие более тяжелой клинической картины, негативных изменений липидного профиля, тенденции к более выраженным изменениям функции внешнего

дыхания в виде снижения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и повышения отношения ОФВ1/ФЖЕЛ >70 % у лиц якутской национальности с сочетанной патологией. Выявлено, что в группе с наличием метаболического синдрома преобладает полиморфный генотип 4G/4G гена SERPINE1, связанный с ожирением ($p=0,009$) и метаболический синдром в якутской этнической группе связан с носительством генотипа 4G/4G гена SERPINE1 (OR=3,568; CI 95 %: 1,534-8,299). Полиморфизм Arg353Gln гена F7 у якутов не связан с наличием метаболического синдрома.

Л и т е р а т у р а

1. Palomo I., Moore-Carrasco R., Alarcon M. et al. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome // *Frontiers in Bioscience*. – 2010. – Vol. 2. – P. 194-208.
2. Мамедов М. Н., Оганов Р. Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома // *Кардиология*. – 2004. – Т. 44, № 9. – С. 4-8.
3. Murray C. J., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349. – P. 1498-1504.
4. Шпагина Л. А., Герасименко О. Н., Шпагин И. С., Зуева М. А. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: новые терапевтические мишени // *Пульмонология*. – 2009. – № 3. – С. 47-54.
5. Franssen F. M. E., O'Donnell D. E., Goossens G. H. et al. Obesity and the lung: Obesity and COPD // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 1110-1117.
6. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2009. – Vol. 179. – P. 509-516.
7. Poulain M., Doucet M., Major G. C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies // *Canadian Medical Association Journal*. – 2006. – Vol. 174. – P. 1293-1299.
8. Zutler M., Singer J. P., Omachi T. A. et al. Obesity, but not undiagnosed airflow obstruction, is linked to respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD // *Prim. Care Respir. J.* – 2012. – Vol. 21. – P. 194-201.
9. Furutate R., Ishii T., Wakabayashi R. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease // *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 423-430.
10. Torres-Sánchez I., Valenza M. C., Carrasco F. et al. Endocrinometabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease // *Nutr. Hosp.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1022-1030.
11. Gifford A. H., Leiter J. C., Manning H. L. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing // *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – P. 704-715.
12. Lam K-B. H., Jordan R. E., Jiang C. Q., et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 35. – P. 317-323.
13. Nakajima K., Kubouchi Y., Muneyuki T., et al. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome // *Chest*. – 2008. – Vol. 134. – P. 712-718.
14. Поликарпов Л. С., Яскевич Р. А., Деревянных Е. В. и др. Ишемическая болезнь сердца, особенности клинического течения в условиях Крайнего Севера / Ред. В. Т. Манчук, И. П. Артюхов. – Красноярск: КрасГМУ, 2011. – 310 с.
15. DeFronzo R. A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care*. – 1991. – Vol. 14. – P. 173-194.
16. Day F. R., Loos R. J. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 222-238.
17. Berberoğlu M., Evliyaoğlu O., Adiyaman P. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 19. – P. 741-748.
18. Sartori M. T., Vettor R., De Pergola G. et al. Role of the 4G/5G polymorphism of PaI-1 gene promoter on PaI-1 levels in obese patients: influence of fat distribution and insulin-resistance // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 1161-1169.
19. Хавинсон В. Х., Стрекалов Д. Л., Лыщев А. А. и др. Анализ ассоциации некоторых генетических факторов риска ИБС с показателями липидного обмена и артериального давления // *Клинико-лабораторный консиллиум*. – 2010. – № 4. – С. 52-53.
20. Ken-Dror G., Drenos F., Humphries S. E. et al. Haplotype and genotype effects of the F7 gene on circulating factor VII, coagulation activation markers and incident coronary heart disease in UK men // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2394-2403.
21. Zaid H. Al-Hamodi, Riyadh Saif-Ali, Ikram S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with metabolic syndrome parameters in Malaysian subjects // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 50. – P. 184-189.
22. Lane A., Cruickshank J. K., Mitchell J. et al. Genetic and environmental determinants of factor VII coagulant activity in ethnic groups at differing risk of coronary heart disease // *Atherosclerosis*. – 1992. – Vol. 94, № 1. – P. 43-50.
23. Pankow J. S., Folsom A. R., Shahar E. et al. Weight-loss induced changes in plasma factor VII coagulant activity and relation to the factor VII Arg/Gln353 polymorphism in moderately obese adults // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol. 79, № 4. – P. 784-789.

24. Reiner A. P., Carlson C. S., Rieder M. J. et al. Coagulation factor VII gene haplotypes, obesity-related traits, and cardiovascular risk in young women // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol.5. – P. 42-49.

References

1. Palomo I., Moore-Carrasco R., Alarcon M. et al. Pathophysiology of the proatherothrombotic state in the metabolic syndrome // *Frontiers in Bioscience.* – 2010. – Vol. 2. – P. 194-208.
2. Mamedov M. N., Oganov R. G. Epidemiologicheskie aspekty metabolicheskogo sindroma // *Kardiologiya.* – 2004. – T. 44, № 9. – S. 4-8.
3. Murray C. J., Lopez A. D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1498-1504.
4. Shpagina L. A., Gerasimenko O. N., Shpagin I. S., Zueva M. A. Endotelial'naiya disfunktsiya i remodelirovaniye sosudov pri arterial'noi gipertenzii v sochetanii s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh: novye terapevticheskie misheni // *Pul'monologiya.* – 2009. – № 3. – S. 47-54.
5. Franssen F. M. E., O'Donnell D. E., Goossens G. H. et al. Obesity and the lung: Obesity and COPD // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 1110-1117.
6. Leone N., Courbon D., Thomas F. et al. Lung function impairment and metabolic syndrome the critical role of abdominal obesity // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2009. – Vol. 179. – P. 509-516.
7. Poulain M., Doucet M., Major G. C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies // *Canadian Medical Association Journal.* – 2006. – Vol. 174. – P. 1293-1299.
8. Zutler M., Singer J. P., Omachi T. A. et al. Obesity, but not undiagnosed airflow obstruction, is linked to respiratory symptoms and decreased functional capacity in adults without established COPD // *Prim. Care Respir. J.* – 2012. – Vol. 21. – P. 194-201.
9. Furutate R., Ishii T., Wakabayashi R. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease // *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 423-430.
10. Torres-Sánchez I., Valenza M. C., Carrasco F. et al. Endocrinometabolic disorders in chronic obstructive pulmonary disease // *Nutr. Hosp.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1022-1030.
11. Gifford A. H., Leiter J. C., Manning H. L. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P. 704-715.
12. Lam K-B. H., Jordan R. E., Jiang C. Q., et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study // *European Respiratory Journal.* – 2010. – Vol. 35. – P. 317-323.
13. Nakajima K., Kubouchi Y., Muneyuki T., et al. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome // *Chest.* – 2008. – Vol. 134. – P. 712-718.
14. Polikarpov L. S., Iaskevich R. A., Dereviannykh E. V. i dr. Ishemicheskaya bolezn' serdtsa, osobennosti klinicheskogo techeniya v usloviyakh Krainego Severa / Red. V. T. Manchuk, I. P. Artiukhov. Krasnoyarsk: KrasGMU, 2011. – 310 s.
15. DeFronzo R. A., Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 14. – P. 173-194.
16. Day F. R., Loos R. J. Developments in obesity genetics in the era of genome-wide association studies // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 222-238.
17. Berberoğlu M., Evliyaoğlu O., Adiyaman P. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism (-675 4G/5G) associated with obesity and vascular risk in children // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 19. – P. 741-748.
18. Sartori M. T., Vettor R., De Pergola G. et al. Role of the 4G/5G polymorphism of PaI-1 gene promoter on PaI-1 levels in obese patients: influence of fat distribution and insulin-resistance // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 1161-1169.
19. Khavinson V. Kh., Strekalov D. L., Lyshchev A. A. i dr. Analiz assotsiatsii nekotorykh geneticheskikh faktorov riska IBS s pokazateliami lipidnogo obmena i arterial'nogo davleniya // *Kliniko-laboratornyi konsilium.* – 2010. – № 4. – S. 52-53.
20. Ken-Dror G., Drenos F., Humphries S. E. et al. Haplotype and genotype effects of the F7 gene on circulating factor VII, coagulation activation markers and incident coronary heart disease in UK men // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 2394-2403.
21. Zaid H. Al-Hamodi, Riyadh Saif-Ali, Ikram S. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with metabolic syndrome parameters in Malaysian subjects // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 50. – P. 184-189.
22. Lane A., Cruickshank J. K., Mitchell J. et al. Genetic and environmental determinants of factor VII coagulant activity in ethnic groups at differing risk of coronary heart disease // *Atherosclerosis.* – 1992. – Vol. 94, № 1. – P. 43-50.
23. Pankow J. S., Folsom A. R., Shahar E. et al. Weight-loss induced changes in plasma factor VII coagulant activity and relation to the factor VII Arg/Gln353 polymorphism in moderately obese adults // *Thromb. Haemost.* – 1998. – Vol.79, № 4. – P. 784-789.
24. Reiner A. P., Carlson C. S., Rieder M. J. et al. Coagulation factor VII gene haplotypes, obesity-related traits, and cardiovascular risk in young women // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 5. – P. 42-49.

