

25. Функциональная морфология легких [Текст]/В.В.Томсон//Механизмы воспаления легких и бронхов и противовоспалительная терапия/под ред. проф. Г.Б.Федосеева.-СПб.: «Норммед-издат», 1998.-С.579-611.

26. Клеточные и медиаторные механизмы патогенеза воспаления бронхов и легких [Текст]/И.С.Фрейдлин, А.А.Тотолян//Механизмы воспаления легких и бронхов и противовоспалительная терапия/под ред. проф. Г.Б.Федосеева.-СПб.: «Норммед-издат», 1998.-С.308-387.

27. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа [Текст].-М., 1999.-40 с.

28. Хроническая обструктивная болезнь легких [Текст]: практическое руководство для врачей. Федеральная программа (издание второе, переработанное

и дополненное)/Лещенко И.Ф. [и др.]; под ред. акад. РАМН. проф. А.Г.Чучалина.-М.-2004.-64 с.

29. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких [Текст]/под ред. А.Н.Кокосова.-СПб.: Изд-во «Лань», 2002.-288 с.

30. Хроническая болезнь почек как мы ее видим [Текст]/Б.И.Шулутко//Нефрологический семинар 2005.-СПб.: Фолиант, 2005.-С.20-33.

31. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text]: workshop report/NHLBI/WHO.-Bethesda, 2001.-P.1-96.

32. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Text]: workshop report/NHLBI.-Bethesda, 2003.-98 p.



УДК (616.24+616.71-007.234):577.212:576.344

Е.А.Кочеткова, О.Ю.Григорьева, С.А.Албавичус, Б.И.Гельцер

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

*Владивостокский филиал ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН,
Владивостокский государственный медицинский университет*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение взаимосвязи полиморфизма генов витамина D₃ (VDR₃), коллагена тип 1 альфа 1 (COL1A1) с маркерами костного метаболизма при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обследовано 56 пациентов с ХОБЛ. Состояние костного метаболизма оценивали по уровню остеокальцина (ОКЦ) и βCrossLaps (βCL) в крови; BsmI полиморфизм гена VDR₃ (генотипы BB, Bb, bb) и Sp1 полиморфизм гена COL1A1 (генотипы SS, Ss, ss) – полимеразной цепной реакцией. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц аналогичного пола и возраста. Обнаружена достоверная разница между ОКЦ и генотипами BB, Bb и bb. Аналогичная зависимость прослеживалась и в отношении функционального аллеля S. У носителей генотипов Ss и ss генотипа уровень βCL выше, чем у SS-носителей. Различий между Ss и ss генотипами и концентрацией βCL не выявлено (p>0,05).

Заключение: тестирование генов VDR₃ и COL1A1 открывает реальные возможности для определения предрасположенности к развитию пульмоногенного остеопенического синдрома.

SUMMARY

Е.А.Kochetkova, O.Yu.Grigoreva,
S.A.Albavichus, B.I.Geltser

MOLECULAR-GENETIC MARKERS OF BONE METABOLISM'S DYSFUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The purpose of the research was to study the relationship between VDR₃ and COL1A1 gene's

polymorphism in COPD. We examined 56 patients with COPD. Bone metabolism was assessed with immunoassay method according to blood osteocalcini (OC) and βCrossLaps (βCL) content; BsmI polymorphism of length of restrictive fraction VDR₃ (genotypes BB, Bb, bb) and Sp1 polymorphism COL1A1 (genotypes SS, Ss, ss) was studied using PCR. Control group was made up of 50 healthy persons of similar age and sex. Results: we discovered significant differences between average indices of OC level in COPD patients with genotypes BB, Bb and bb (BsmI-polymorphism). The difference between βCL levels is found only for SS and ss genotypes (p>0,05).

Conclusion: a polymorphism VDR₃ and COL1A1 genes has close correlation with bone metabolism markers in COPD and it can be used to determine development of pulmonary osteopenic syndrome.

Генетические факторы играют важную роль в патогенезе остеопороза (ОП) [11]. В пользу генетической природы ОП свидетельствуют половые и расовые различия в частоте и тяжести его проявлений [6], семейная предрасположенность к привычным переломам, высокая конкордантность заболевания у монозиготных близнецов [3, 9]. Существенный вклад в изучение наследственных факторов ОП внесли работы по идентификации генов, вовлеченных в процесс остеогенеза [10, 11]. Среди многих генов-кандидатов, участвующих в регуляции костного метаболизма и детерминирующих минеральную плотность костной ткани, важная роль принадлежит гену рецептора витамина D₃, генам коллагена типа 1 (COL1A1), эстро-

геновых рецепторов [5, 8]. Интерес к изучению связи именно полиморфизма BsmI в гене рецептора витамина D₃ и Sp1 полиморфизма в гене COL1A1 с костным метаболизмом не случаен. Установлено, что витамин D и его активные метаболиты являются главными компонентами системы, регулирующий кальций-фосфорный обмен. VDR₃, как ядерный рецептор, выступает в роли посредника в передаче биологического действия 1,25-дигидрооксивитамина D₃, влияя на экспрессию различных генов-мишеней [4]. Появление функционально неполноценного аллеля b приводит к нарушению гомеостаза кальция в организме [7]. Напротив, коллаген типа 1 является основным структурным белком костной ткани, аминокислотная структура которого кодируется генами COL1A1 и COL1A2 [8]. Полиморфизм в регуляторной области гена COL1A1 приводит к увеличению уровня транскрипции этого гена, к изменению соотношения α1 и α2 цепей белка и, как следствие, к нарушениям структуры коллагена кости, что может быть причиной как снижения минеральной костной плотности, прогрессирующего уменьшения костной массы, так и усиления костной резорбции, что иллюстрируется увеличением уровня маркеров резорбции [2]. Таким образом, оба гена VDR₃ и COL1A1 непосредственно вовлечены в процесс остеогенеза, несмотря на определенные различия в молекулярных механизмах их действия.

Нарушение костного метаболизма и снижение минеральной плотности костной ткани у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) встречается достаточно часто [1], поэтому особый интерес представляет изучение полиморфизма генов-кандидатов предрасположенности к остеопорозу именно при данной патологии.

Цель настоящего исследования состояла в изучении взаимосвязи полиморфизма генов витамина D₃, коллагена тип 1 альфа 1 и биохимических маркеров костного метаболизма при ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследованы 56 пациентов с ХОБЛ (40 мужчин и 16 женщин). Средний возраст пациентов составил 57,2±2,3 года. При постановке диагноза мы руководствовались Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (пересмотр 2003 года). По известным клинико-функциональным критериям было верифицировано 2 основных клинических варианта ХОБЛ: преимущественно эмфизематозный и бронхитический. В клинической картине первого (27 больных) доминировали проявления эмфиземы легких. Второй вариант (29 больных) характеризовался типичными признаками хронического обструктивного бронхита (ХОБ).

Оценка функции внешнего дыхания у всех обследованных проводилась на спироанализаторе "Spirosift-500" (Fucuda, Япония); для определения обратимости бронхимальной обструкции применялась проба с ингаляцией 200 мкг сальбутамола, которая считалась положительной при приросте ОФВ₁ на 15% и более.

При проведении опроса пациентов особое внимание уделялось анамнезу, наследственности и харак-

теру диеты. Из обследования были исключены лица, в качестве базисной терапии получавшие глюкокортикоидную терапию, имевшие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на костный метаболизм. До начала обследования пациенты не получали антиостеопоротической терапии, в частности активных метаболитов витамина D.

О состоянии костного метаболизма судили по концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров костного формирования: остеокальцина (ОКЦ) – неколлагенового протеина, синтезируемого остеобластами, специфичного для костной ткани, и маркера резорбции кости βCrossLaps (βCL) – компонента C-терминального телопептида коллагена I типа. Содержание концентрации ОКЦ, CL в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы "HOFFMAN LA ROSHE" (Швейцария) на аппарате "ELECSIS" той же фирмы. Частоты нормальных (B и s) и функционально неполноценных (b и S) аллелей VDR₃ и COL1A1 изучали методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых лиц аналогичного возраста и пола. Статистическая обработка всех полученных цифровых данных проводилась на персональном компьютере по программе «Статистика 2».

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных ХОБЛ концентрация βCL резко повышается, превышая аналогичный показатель в контроле почти в 3 раза. При этом степень повышения данного маркера также зависела от клинического варианта ХОБЛ: концентрация βCL была максимальной у пациентов с эмфизематозным типом (0,944±0,04 нг/мл, при бронхитическом варианте – 0,646±0,06 нг/мл, p<0,01).

Средние значения сывороточного ОКЦ по всей группе больных ХОБЛ достоверно не отличались от таковых в контроле (p<0,05), что указывает на сохранение функции остеобластов. Однако, внутригрупповой анализ показал различия в поведении данного показателя. Так, у больных с эмфиземой легких наблюдалась тенденция к снижению ОКЦ по сравнению с контрольными значениями (p>0,05), в то время как при ХОБ его концентрация превышала аналогичный параметр в контроле (p<0,05).

Нами проанализировано распределение частоты аллелей генотипов и аллелей генов VDR₃, COL1A1 у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы. Частоты генотипов и аллелей гена VDR₃ для пациентов с ХОБЛ распределились следующим образом: 22,3% – генотип BB, 44,4% – Bb, 33,3% для генотипа bb и 37,8% для B аллеля гена VDR₃ и 62,2% – b аллеля. В контрольной группе распределение частоты генотипов VDR₃ (BB и Bb) составило, соответственно, 69,3 и 30,7%. Примечательно, что гомозигот по b аллелю в группе здоровых лиц выявлено не было. Таким образом, при анализе аллелей гена VDR₃ установлены достоверные различия в распределении генотипов между больными ХОБЛ и индивидуумами контрольной группы: более высокие частоты функционально

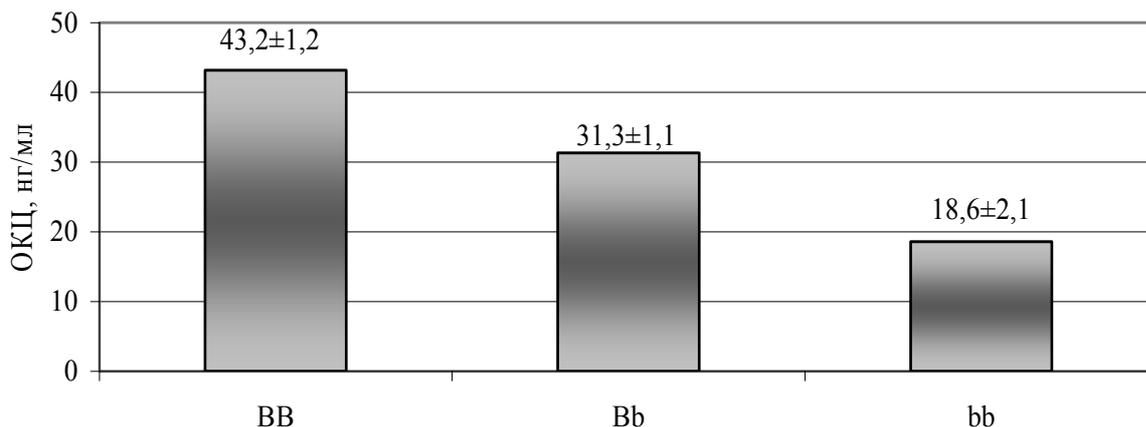


Рис. Зависимость VDR3 от уровня остеокальцина при ХОБЛ.

неполноценного b аллеля BmsI полиморфизма (Bb и bb генотипы) зарегистрированы при ХОБЛ.

Распределение частот нормального (s) и неполноценного (S) аллелей гена COL1A1 в группе ХОБЛ составило 28,2% (s) и 71,8% (S), а соответствующих генотипов – 18,2% (ss), 32,4% (Ss), 49,4% (SS). В то же время в контрольной группе процентное распределение частот аллелей Sp1 полиморфизма и генотипов по гену COL1A1 было следующим: 86,3% (s) и 13,7% (S), 82,6% (ss) и 17,4% (Ss). Интересно, что у пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ преобладал генотип SS, в то время как при бронхитическом варианте – генотипы Ss и SS. Необходимо отметить, что мы не выявили лиц, гомозиготных по функционально неполноценному аллелю S, в контроле. Таким образом, частоты аллелей и генотипов генов VDR₃ и COL1A1 достоверно отличались у больных ХОБЛ и здоровых лиц.

У пациентов с ХОБЛ обнаружены достоверные различия между средними значениями ОКЦ и генотипами BB, Bb и bb (p<0,01), что указывает на связь BmsI полиморфизма гена VDR с уровнем маркера костного формирования в изученной выборке пациентов (рис.). Таким образом, аллель B в гомо- и гетерозиготном состоянии ассоциируется с более низкими средними показателями концентрации ОКЦ.

Максимальный уровень ОКЦ отмечается у BB-гомозигот как при ХОБЛ, так и в контрольной группе. Кроме того, с этим же аллелем связан и более низкий уровень βCL в сыворотке крови. Так, максимальное снижение концентрации ОКЦ и повышение уровня βCL ассоциируется с гомозиготным генотипом bb, что свидетельствует о снижении процессов формирования и интенсификации разрушения коллагена костной ткани у bb гомозигот по сравнению с носителями генотипа BB.

Аналогичная зависимость прослеживалась и в отношении функционального аллеля s. У больных ХОБЛ – носителей генотипов Ss и SS гена COL1A1 – отмечаются более высокие показатели сывороточного βCL по сравнению с данным показателем у носителей ss генотипа. При этом достоверных различий между Ss и SS генотипами и концентрацией маркера костной резорбции не выявлено (p>0,05).

Следовательно, учитывая, что b и s аллели полиморфизма генов VDR₃ и COL1A1 связаны с маркера-

ми костного обмена, играющими ключевую роль в костном обмене и развитии остеопенического синдрома, можно сделать вывод о функциональной значимости данных аллелей в развитии остеопенического синдрома.

Полученные результаты доказывают наличие ассоциации неполноценных аллелей рецептора витамина D и гена коллагена тип 1 с маркерами костного метаболизма при ХОБЛ. Тестирование генов VDR₃, COL1A1 при ХОБЛ открывает реальные возможности для определения предрасположенности к развитию пульмоногенного остеопенического синдрома в будущем.

Таким образом, выяснение генетических механизмов и факторов, влияющих на остеогенез и костный обмен, имеет важное значение в понимании патофизиологических процессов ремоделирования кости при ХОБЛ. Тестирование генов-кандидатов предрасположенности к ОП открывает реальные возможности для раннего доклинического выявления групп высокого риска по развитию пульмоногенного остеопенического синдрома. В свою очередь дальнейшее изучение молекулярных и физиологических механизмов действия компонентов этой генной сети позволит не только приблизиться к пониманию геномики нормального и патологического остеогенеза, но и будет иметь ключевое значение для прогноза развития и прогрессирования остеопенического синдрома, выбора его оптимальной терапии и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патогенетическая, диагностическая, фармако-терапевтическая оценка остеопенического синдрома при хронической обструктивной болезни легких (клинико-экспериментальное исследование) [Текст]/Е.А.Кочеткова: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-Благовещенск, 2002.-44 с.
2. Extension of fenotyp associated with structural mutations in type I collagen: siblings with juvenile osteoporosis have an alpha 2 (I) gly 436 arg substitution [Text]/P.A.Dawson//J. Bone Miner. Res.-1999.-Vol.14.-P.449-455.
3. Genetic influence of bone turnover in postmenopausal twins [Text]/Gasrnero P. [et al.]/J. Clin. Endocrinol. Metab.-1996.-Vol.81.-P.140-146.
4. The association of bone mineral density with vi-

tamin D receptor gene polymorphisms [Text]/Gong G. [et al.]/Osteoporosis Int.-1999.-Vol.9.-P.55-64.

5. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic SpI binding site in the collagen type I alpha I gene [Text]/S.F.Grant, D.M.Reid, G.Blake//Nat. Genet.-1996.-Vol.14, №2.-P.203-205.

6. Family history and risk of osteoporotic fracture [Text]/K.M.Fox, S.R.Cummings//Osteoporosis Int.-1998.-Vol.8, №6.-P.557-562.

7. Genetic and environmental correlation between bone formation and bone mineral density: A twin study [Text]/Harris S.S. [et al.]/Bone.-1998.-Vol.22.-P.141-145.

8. Functional effects of a polymorphism of collagen

(I) alpha 1 gene (COL1A1) in osteoporosis [Text]/Hobson E., [et al.]/J. Med. Genet.-1998.-Vol.35.-P.32-37.

9. Postmenopausal bone loss has only modest genetic influence: A longitudinal study of postmenopausal twins [Text]/Keen R.W. [et al.]/Bone.-1998.-Vol.23, №5.-P.274-276.

10. COL1A1 Sp1 polymorphism predicts perimenopausal and early postmenopausal spinal bone loss [Text]/MacDonald H.M. [et al.]/J. Bone Miner. Res.-2001.-Vol.16, №9.-P.1634-1641.

11. Genetic factors in osteoporosis [Text]/T.D.Spector, S.H.Ralston//Medicographia.-2004.-Vol.26, №3.-P.221-226.



УДК 616.248:616.21:616.12-008.331.1-07-08

В.П.Колосов, Т.И.Тюрикова, А.В.Колосов

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

Обследовано 11 пациентов бронхиальной астмой (БА) с выраженными кардиореспираторными нарушениями в течение 12 месяцев с целью изучения отдаленных кардиопротекторных и вазопротекторных эффектов эналаприла малеата. Группу сравнения составили 12 пациентов БА с выраженными кардиореспираторными нарушениями, получавшие традиционное комплексное лечение. Динамика показателей, характеризующих легочную гемодинамику и функциональное состояние правого желудочка сердца, имела существенное значение в оценке достигнутых отдаленных положительных результатов лечения. Установлено, что использование пролонгированного курса (12 месяцев) лечения эналаприла малеатом в комплексной медикаментозной терапии у больных БА с выраженными кардиореспираторными нарушениями позволяет замедлить процессы ремоделирования правого желудочка сердца, существенно снизить давление в легочной артерии, улучшить внутрисердечную гемодинамику.

SUMMARY

V.P.Kolosov, T.I.Turikova, A.V.Kolosov

PROGNOSIS OF CARDIORESPIRATORY DISORDERS AND ENALAPRIL MALEATE TREATMENT EFFECTS FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

11 patients with bronchial asthma (BA) with marked cardiorespiratory disorders have been examined for 12 months to study cardioprotective and vasoprotective effects of enalapril maleate. Control group comprised 12 patients BA with apparent cardiorespiratory disorders who received conventional treatment. Values characterizing lung hemodynamics and func-

tional state of the right ventricle played important role in assessing positive treatment results. It was found that treating BA patients with apparent cardiorespiratory disorders with enalapril maleate during 12 months allows slowing down remodeling processes of right ventricle, reducing lung artery pressure and improving intracardiac hemodynamics.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в 80-90-е годы, свидетельствуют о том, что бронхиальная астма (БА) вместе с сахарным диабетом, артериальной гипертензией стали самыми распространенными хроническими заболеваниями. В общей популяции БА превышает 5-7% [9]. Нарастает частота клинически тяжелых вариантов БА с развитием легочно-сердечной недостаточности и вследствие этого инвалидизации и летальности [8]. Среди всех случаев сердечной недостаточности – легочное сердце составляет 25% [2].

Основными причинами ранней инвалидизации и смертности при хронической обструктивной болезни легких считается дыхательная недостаточность и формирование хронического легочного сердца (ХЛС) с развитием декомпенсации правого желудочка (ПЖ), 2/3 больных умирают в течение 5 лет после появления признаков недостаточности кровообращения [5, 19]. Эти данные свидетельствуют о том, что БА для многих стран стала национальной проблемой, и ее медико-социальное значение будет возрастать.

В настоящее время главенствующая роль в патогенезе и прогрессировании хронической сердечной недостаточности отводится гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [4]. Рядом исследователей доказана существенная роль РААС в патогенезе легочной гипертензии (ЛГ), ХЛС, легочно-сердечной недостаточности у больных БА [7, 14].