

Наши результаты согласуются с данными, полученными Т.С. Поляковой и соавт [11]. В её работе доказано, что благодаря введению препарата Гепон при поражениях полости рта нормализуется содержание CD4, CD8-лимфоцитов, повышается содержание активированных Т-лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов, усиливается продукция антител к инфекционным агентам.

Как показали результаты изучения содержания иммуноглобулинов основных классов (Ig A, Ig M, Ig G) и циркулирующих иммунных комплексов, у больных красным плоским лишаем первой группы отклонения в гуморальном звене иммунитета также уменьшились.

Таким образом, сочетанное применение данных иммуномодуляторов при различных формах красного плоского лишая слизистой полости рта оказывает корригирующее влияние на Т-лимфоциты и обеспечивает большую клиническую эффективность лечения, чем стандартная схема терапии.

О функциональной активности нейтрофилов в сыворотке крови пациентов с красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта судили по их кислородному метаболизму. Мы проанализировали данные, полученные в ходе изучения индуцированной опсонизированным зимозаном люминол-зависимой хемилюминесценции (ИХЛ). Мы отметили рост показателя образования нейтрофилами активных форм кислородных радикалов по мере нарастания воспалительно-деструктивных процессов в эпителии при красном плоском лишае, что является отражением остроты воспалительного процесса. Наши данные коррелируют с результатами этого показателя в исследовании Е.В. Ивановой и соавт. [6].

Существенное значение имеет изучение одного из важных факторов неспецифической резистентности организма - лизоцима. У всех больных с красным плоским лишаем полости рта выявлен дефицит эндогенного лизоцима, который усугубляется по мере прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в эпителии. В процессе лечения отмечена тенденция к увеличению уровня эндогенного лизоцима; у пациентов с типичной, экссудативно-гиперемической и эрозивно-язвенной формами он достигал значений физиологической нормы. Оценка функционального состояния нейтрофилов периферической крови у пациентов с красным плоским лишаем полости рта показала, что средние их значения при всех клинических формах снизились по сравнению с исходными.

Результаты курса иммунокоррекции свидетельствуют о положительном клиническом эффекте, о котором можно судить по срокам ремиссии для различных клинических форм красного

плоского лишая. У больных с типичной формой срок ремиссии удлинялся до $11,4 \pm 1,3$ мес, с экссудативно-гиперемической - до $9,3 \pm 1,2$ мес, с эрозивно-язвенной - $7,4 \pm 1,7$. При экссудативно-гиперемической форме было отмечено быстрое исчезновение гиперемии, а также сокращение площади папулезных высыпаний. Поверхность эрозий очищалась, эрозии эпителизировались в течение 10-15 дней. Пациенты отмечали улучшение общего состояния, уменьшение и в ряде случаев исчезновение субъективных жалоб на дискомфорт, жжение, стянутость, боль. Для более тяжелой формы - эрозивно-язвенной - было характерно изменение слизистой оболочки рта, которая приобретала обычные цвет и вид; экссудация, отечность, застойно-гиперемизированный фон нивелировались. Наблюдался процесс трансформации клинических форм в менее тяжелые. С.И. Довжанский и Н.А. Слесаренко, принимая во внимание сложность патогенеза красного плоского лишая, также указывали, что успех возможен лишь при комплексном лечении с использованием современных средств и методов [3].

Пример конкретного применения:

Больной М., 45 лет, история болезни № 768, поступил на стационарное лечение ОКВД г. Курска 12.03.2008 г. с диагнозом красный плоский лишай с поражением слизистой оболочки полости рта эрозивно-язвенной формы. Болен 2 года. Сопутствующих заболеваний в фазе обострения нет. Диагноз подтвержден объективным исследованием.

Значения лабораторных показателей: общее число лейкоцитов $14,3 \times 10^9$; число эозинофилов 2%; СОЭ 17 мм/ч; CD3 54 %; CD4 33 %; CD8 28%; CD20 14 %; концентрация сывороточных IgG 21,6 г/л; IgM 2,33 г/л; IgA 5,84 г/л; число циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) 68 усл.ед, ИХЛ – 42.

Больной получал на фоне традиционной терапии препараты Иммуномакс и Гепон по вышеописанной методике.

На 15-е сутки лечения слизистая оболочка полости рта приобретала обычные цвет и вид; экссудация и отечность полностью исчезли. Значения лабораторных показателей после терапии: общее число лейкоцитов $6,3 \times 10^9$; число эозинофилов 0%; СОЭ 8 мм/ч; CD3 48%; CD4 23%; CD8 39%; CD20 14,1 %; концентрация сывороточных IgG 2,6 г/л; IgM 2,03 г/л; IgA 2,84 г/л; число циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) 10 усл.ед, ИХЛ – 12.

Таким образом, применение Иммуномакса и Гепона в комплексной терапии способствует адекватной коррекции иммунных нарушений у больных красным плоским лишаем слизистой по-

лости рта, что значительно повышает эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алиев М.М.* Клиническая и лабораторная характеристика различных форм красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / М.М. Алиев, Е.А. Земская // Азерб. мед. журн. – 1985. – № 7. – С. 22-26.
2. *Банченко Г.В.* Сочетанные поражения слизистой оболочки полости рта и кожи. – М., 1994. – 147 с.
3. *Довжанский С.И.* Красный плоский лишай. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1990. – 176 с.
4. *Ежова М.Н.* Атрофическая форма красного плоского лишая // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 6. – С. 10-15.
5. *Иванова Е.В.* Иммуноморфологические характеристики красного плоского лишая слизистой оболочки рта. – М., 1997. – 212 с.
6. *Иванова Е.В., Щербакова Э.Г., Рабинович О.Ф., Барсуков А.А.* Современные подходы к патогенетической терапии плоского лишая слизистой оболочки рта // Стоматология. – 2005. – Т. 84. – № 5. – С. 64-68.
7. *Петрова Л.В.* Красный плоский лишай. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. – М.: «Медицина», 1999.
8. *Петрова Л.В.* Особенности клинического течения красного плоского лишая слизистой оболочки рта // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 28-31.
9. *Полякова Т.С., Артемьев М.Е., Суриков Е.В., Пальчук В.Т.* Новый подход к лечению хронических заболеваний глотки // Лечащий врач. – 2002. – № 4. – С. 64-65.
10. *Тиукова Н.В.* Состояние местного иммунитета и его коррекция при красном плоском лишае слизистой полости рта // Человек и лекарство. – 2011. – С. 238.
11. *Шабанова Н.В.* Оценка монотерапии иммуномодулятором «Гепон» пациентов с непереносимостью стоматологических конструкционных материалов // Клиническая стоматология. – 2006. – № 1. – С. 50-54.

УДК 575.1/2

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ВАЗОАКТИВНЫХ ГОРМОНОВ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖЕНЩИН

© Чурносов М.И., Решетников Е.А., Акулова Л.Ю., Добродомова И.С., Пахомов С.П., Орлова В.С.

Кафедра медико-биологических дисциплин

Белгородского государственного национального исследовательского университета, Белгород

E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

На выборке из 317 женщин (241 беременная и 76 небеременных женщин) изучены полиморфизмы генов вазоактивных гормонов и их связь с эхокардиографическими показателями. Установлено, что генетические полиморфизмы -6AA и -6AG AGT, 460GG ADD1, +6986GA CYP3A5, -1903GG и -1903GA CMA связаны с большими размерами и объемом левого желудочка сердца в диастолу у женщин вне беременности. Маркеры DD и ID ACE ассоциированы со сниженной сократительной функцией миокарда левого желудочка. С наибольшими размерами правых отделов сердца связаны генотипы -1166 CC и -1166AC AT1IR1. При беременности данные ассоциации нивелируются.

Ключевые слова: гены вазоактивных гормонов, эхокардиографические показатели, беременность.

GENE POLYMORPHISM OF VASOACTIVE HORMONES AND ECHOCARDIOGRAPHIC INDICATORS IN WOMEN

Churnosov M.I., Reshetnikov E.A., Akulova L.Yu., Dobrodomova I.S., Pakhomov S.P., Orlova V.S.

The Department of Biomedical Sciences of the Belgorod State National Research University, Belgorod

The polymorphisms of genes of vasoactive hormones and their relation to echocardiographic parameters were studied in the randomized group of 317 women (241 pregnant and 76 not pregnant women). It was established that genetic polymorphisms -6AA and -6AG AGT, 460GG ADD1, +6986 GA CYP3A5, -1903GG and -1903GA CMA were associated with the large size and volume of the left ventricle in diastole in females outside pregnancy. Markers of DD and ID ACE are associated with the decreased contractile function of the left ventricular myocardium. The genotypes -1166 CC and -1166AS AT1IR1 are associated with the largest dimensions of the right heart. In pregnancy, these associations are leveled.

Keywords: genes of vasoactive hormones, echocardiographic parameters, pregnancy.

Изучение изменений функционирования сердечно-сосудистой системы у женщин в период беременности и факторов их определяющих, является важной медицинской проблемой, так как беременность – одно из физиологических состояний, требующее долговременной и кардинальной перестройки многих функциональных систем в связи с необходимостью поддержания гомеостаза [8]. Нарушения в функционировании сердечно-сосудистой системы у беременных могут приводить к снижению компенсаторных функций плода, развитию хронической внутриутробной гипоксии и плацентарной недостаточности [7]. Изучению генетических основ изменения функционирования сердечно-сосудистой системы у беременных посвящен ряд работ [6, 23, 23]. Однако большинство исследований по выявлению генов, ответственных за определенные нарушения в работе сердечно-сосудистой системы у беременных, проведены за рубежом [20, 21]. В России генетические факторы, влияющие на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у женщин в период беременности, изучались лишь в популяциях Западно-Сибирского и Северо-Западного регионов России [3, 10].

Цель исследования – изучить ассоциации полиморфизмов генов вазоактивных гормонов с

эхокардиографическими показателями у женщин вне беременности и во время гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов обследования 317 женщин: 241 беременная (срок беременности 37-40 недель) и 76 небеременных женщин (средний возраст обследуемых женщин составил $27,98 \pm 5,29$ лет (варьировал от 20 до 43 лет)). В выборку включались индивидуумы русской национальности, являющиеся уроженками Центрально-Черноземного региона России и не имеющие родства между собой.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование женщин проводилось на базе перинатального центра Белгородской областной клинической больницы святителя Иоасафа.

Эхокардиографическое исследование женщин проводилось по протоколу стандартного эхокардиографического исследования (рекомендации American Society of Echocardiography – ACE, 1989). Оценивались следующие структурно-геометрические и функциональные показатели в В-режиме из левого парастернального и апикального доступов: длина левого желудочка в систолу

и диастолу (Дл ЛЖ, мм), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ, мм), конечно-диастолический размер правого желудочка (КДР ПЖ, мм), размеры левого и правого предсердий (ЛП, мм и ПП, мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, мм) в диастолу, площадь сечения левого желудочка по короткой оси в систолу и диастолу (S ЛЖ, см²). Объемы левого желудочка измерялись методом «площадь-длина»: конечно-диастолический объем (КДО ЛЖ, мл), конечно-систолический объем (КСО ЛЖ, мл). Вычислялся ударный объем (УО ЛЖ, мл) и фракция выброса (ФВ, %).

Всем женщинам проведено типирование четырнадцати молекулярно-генетических маркеров вазоактивных гормонов: диаллельные локусы генов ренина (-4063C/T REN), ангиотензин-конвертирующего фермента (I/D ACE), ангиотензиногена (-6A/G AGT), рецептора ангиотензина II 1-го типа (-1166A/C AT1R1), цитохрома 3A5 (+6986G/A CYP3A5), эндотелина 1 (K198N ET-1), параоксоназы 2 (S311C PON2), β3-субъединицы гуанин связывающего белка (G/A GNB3 (rs2301339)), эндотелиальной NO-синтазы (4a/4b eNOS), альдостеронсинтазы (-344C/T CYP11B2), химазы (-1903G/A CMA), предсердного натрийуретического пептида (+1837G/A ANP), β2-адренорецептора (+46G/A ADRB2), α-аддуцина (G460W ADD1). Выбор данных систем для исследования обусловлен их возможной ассоциацией с функционированием сердечно-сосудистой системы за счет способности изучаемых полиморфизмов изменять экспрессию соответствующих генов или приводить к изменению структуры кодируемых продуктов [13, 15, 16].

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции [19].

Генотипирование ДНК-маркеров производилось методами полимеразной цепной реакции синтеза ДНК, анализа полиморфизма длин амплифицируемых фрагментов, полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и методом детекции TaqMan зондов с помощью ПЦР в режиме реального времени.

Формирование базы данных и статистические расчеты осуществлялись с использованием программы «STATISTICA 6.0». При изучении взаимосвязей генетических полиморфизмов с патогенетически значимыми количественными признаками, вначале оценивали характер распределения этих признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка [4]. Получено, что распределение

всех исследуемых количественных признаков не соответствовало закону нормального распределения и поэтому для их описания применяли медиану (Me), и интерквартильный размах (Q25-Q75), а для сравнительного анализа – критерий Манна-Уитни с использованием поправки Бонферрони [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ эхокардиографических показателей в зависимости от генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов у 76 женщин вне беременности.

При анализе взаимосвязей -1903G/A полиморфизма гена химазы с эхокардиографическими показателями у небеременных женщин установлено (табл. 1), что у женщин с маркерами -1903GG и -1903GA наблюдаются более высокие показатели площади сечения левого желудочка по короткой оси в диастолу (на 8,83%), конечно-диастолического размера левого желудочка (на 4,44%), конечно-диастолического объема левого желудочка (на 10,27%), а также большие значения ударного объема (на 5,15%) и минутного объема сердца (на 16,98%) по сравнению с индивидуумами с генотипом -1903AA ($p=0,02-0,03$).

Установлены взаимосвязи G460W полиморфизма гена α-аддуцина с эхокардиографическими показателями у женщин (табл. 1). Индивиды с генотипом 460GG имеют более высокие показатели размеров левого желудочка в диастолу и как следствие этого - более высокие показатели его объема в диастолу в сравнении с аналогичными эхокардиографическими показателями у женщин, имеющих в генотипе аллель 460W.

При изучении ассоциации +6986G/A полиморфизма гена цитохрома 3A5 с эхокардиографическими показателями у женщин (табл. 1) выявлены более высокие показатели размеров левого желудочка сердца (площадь сечения левого желудочка по короткой оси в диастолу, толщина задней стенки левого желудочка) у женщин, имеющих генотип +6986GA в сравнении с гомозиготами по аллелю +6986G ($p=0,002-0,02$). Наряду с этим значения ударного объема были выше у женщин с генотипом +6986GG (на 3,0%) по сравнению с индивидуумами с генотипом +6986GA ($p=0,02$). Следует отметить, что в аналогичных работах не было выявлено ассоциаций +6986GA полиморфизма цитохрома 3A5 с размерами левого желудочка как у женщин, так и у мужчин [18]. Данных о взаимосвязях генов химазы и α-аддуцина с морфофункциональными показателями сердечно-сосудистой системы в доступных литературных источниках нами не обнаружено.

Таблица 1

Значимые ассоциации генетических полиморфизмов вазоактивных гормонов с эхокардиографическими показателями у женщин, Me (Q25-Q75)

Показатель	Полиморфизмы, генотипы		p
-1903G/A CMA			
	GG+GA (n=48)	AA (n=28)	
S ЛЖ диаст., см ²	17,3 (16,2-18,5)	15,9 (15,2-17,3)	0,02
КДР ЛЖ, мм	47,0 (45,5-48,5)	45,0 (44,0-47,0)	0,03
КДО ЛЖ, мл	102,0 (94,0-110,5)	92,5 (86,0-102,5)	0,02
УО, мл	71,5 (65,0-75,5)	68,0 (60,0-72,0)	0,02
МОС, л	6,2 (5,3-7,0)	5,3 (4,7-6,3)	0,02
G460W ADD1			
	GG (n=51)	GW+WW (n=25)	
S ЛЖ диаст., см ²	17,3 (15,9-18,8)	16,5 (15,2-17,3)	0,04
Длина ЛЖ диаст,	6,9 (6,8-7,0)	6,8 (6,7-6,9)	0,03
КДО ЛЖ, мл	101,0 (92,0-111,0)	94,0 (87,0-103,0)	0,04
УО, мл	70,0 (64,0-75,0)	67,0 (61,0-73,0)	0,02
+6986G/A CYP3A5			
	GG (n=60)	GA (n=6)	
S ЛЖ диаст., см ²	16,6 (15,6-18,0)	17,0 (13,3-20,3)	0,02
КДР ЛЖ, мм	46,0 (44,5-48,0)	46,5 (41,0-51,0)	0,002
ЗСЛЖ, мм	9,0 (8,0-10,0)	10,0 (10,0-11,0)	0,02
МЖП, мм	8,0 (8,0-9,0)	9,5 (9,0-10,0)	0,005
КДО ЛЖ, мл	98,0 (90,0-105,0)	101,0 (76,0-121,0)	0,002
УО, мл	69,5 (63,5-73,5)	67,5 (59,0-78,0)	0,02

Выявлено, что у женщин, имеющих в генотипе высокопродуктивный аллель D (генотипы DD и ID) медиана площади сечения левого желудочка по короткой оси в систолу составляет 6,18 см², что статистически достоверно (p=0,04) больше на 15,73% аналогичного показателя у женщин с низкопродуктивным генотипом II по этому локусу. Женщины с маркерами DD и ID имеют также более высокие показатели конечно-систолического размера левого желудочка (на 7,69%) и конечно-систолического объема левого желудочка (на 20,83%) по сравнению с женщинами с генотипом II (p=0,03) (табл. 2).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о некотором снижении сократительной функции миокарда левого желудочка у женщин, имеющих высокопродуктивный аллель D (генотипы DD и ID) по локусу I/D ACE. Индивидуумы с молекулярно-генетическим маркером DD отличаются более высокими показателями диастолического и среднего артериального давления по сравнению с женщинами с генотипом II, что связано, по-видимому, с повышенным уровнем продукции ангиотензин-конвертирующего фермента, обладающего вазоконстрикторным эффектом [2, 14]. При этом повышенный сосудистый тонус у женщин этой группы обуславливает увеличение постнагрузки на сердце (повышение остаточного объема крови в полости левого же-

лудочка в фазу систолы и снижение ударного объема) [1, 11] и начальной реакцией со стороны сердца на данный процесс будет увеличение конечно-систолического размера и объема левого желудочка, т.е. развивается снижение систолической функции миокарда. Можно предполагать, что в дальнейшем при более выраженном повышении сосудистого тонуса у этих индивидуумов (например, при развитии гипертонической болезни) будет формироваться и более значительное увеличение постнагрузки на сердце, что может привести в конечном итоге к развитию гипертрофии миокарда левого желудочка [11].

Выявлены взаимосвязи -6A/G полиморфизма AGT с эхокардиографическими показателями у женщин (табл. 3).

Установлены статистически (p=0,007-0,05) более высокие показатели площади сечения левого желудочка по короткой оси в диастолу (на 13,45%), длины левого желудочка в диастолу (на 1,5%) и систолу (на 3,8%), конечно-диастолического размера левого желудочка (на 6,82%), конечно-диастолического (на 15,25%) и ударного объемов (на 10,93%), а также индекса массы миокарда левого желудочка (на 13,06%) у женщин с генотипами -6AA и -6AG AGT в сравнении с индивидуумами, имеющими генотип -6GG AGT. Ранее нами были установлены ассо-